

· 基础研究 ·

长程经颅磁刺激对脑梗死大鼠皮质脑源性神经营养因子表达及神经功能恢复的影响

孙永安 赵合庆 张志琳 霍红梅 李文 包仕尧

【摘要】目的 探索长程经颅磁刺激(TMS)对脑梗死大鼠梗死灶周围皮质脑源性神经营养因子(BDNF)表达和脑损伤体积、神经功能恢复的影响及作用机制,为经颅磁刺激在脑梗死治疗及康复中的应用提供理论依据。方法 TMS组与假刺激组大鼠各48只,于大脑中动脉阻塞/再灌注(MCAO/R)90 min后的3周内每日接受1次TMS(200脉冲)与假刺激治疗。检测2组大鼠神经功能恢复情况、梗死灶周围皮质BDNF免疫阳性细胞表达及脑损伤体积,对所得资料进行统计学分析。结果 在治疗2周和3周时,TMS组神经功能缺损评分与假刺激组相比均明显降低($P < 0.01$)。TMS组在治疗3 d、7 d、14 d、21 d时梗死灶周围皮质BDNF阳性细胞计数与假刺激组各对应时间点相比,差异均有统计学意义($P < 0.01$),且2组治疗21 d时梗死灶周围皮质BDNF阳性细胞计数与大鼠神经功能缺损评分呈显著负相关($r = -0.877, P < 0.01$)。治疗3周后,TMS组脑损伤体积明显小于假刺激组($P < 0.05$),2组脑损伤体积与最终神经功能缺损评分明显相关($r = 0.859, P < 0.01$)。结论 长程TMS有促进脑梗死大鼠神经功能缺损恢复的作用,其作用通过持续上调梗死灶周围皮质BDNF阳性细胞表达、减小梗死后脑损伤体积等作用而实现。

【关键词】 经颅磁刺激; 脑梗死; 脑源性神经营养因子; 神经功能

Effect of long-term transcranial magnetic stimulation on the expression of brain-derived neurotrophic factor in cortex around the infarcted focus and the recovery of neurologic function in rats with cerebral infarction

SUN Yong-an*, ZHAO He-qing, ZHANG Zhi-lin, HUO Hong-mei, LI Wen, BAO Shi-yao. * Department of Neurology, Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical College, Lianyungang 222002, China

【Abstract】 Objective To investigate the protective effect and its underlying mechanism of long-term transcranial magnetic stimulation on cerebral infarction rats so as to provide a theoretical basis for the application of TMS in the treatment and recovery of cerebral infarction. Methods A TMS group and a sham TMS group composed of 48 rats each were administered with 1 session of TMS (200 pulses) and sham TMS daily, respectively, in 3 weeks from the 2nd day after the rats were performed the right middle cerebral artery occlusion for 90 min followed by reperfusion. The recovery of neurological function, the expression of BDNF-positive cells as well as the injured brain volume were measured and compared among the groups. Results At the 2nd and 3rd weeks after treatment, neurological deficit scores of TMS group showed a significant decrease compared with that of the sham TMS group ($P < 0.01$). On the 3rd d, 7th d, 14th d and 21st d after treatment the count of BDNF-positive cells in cortex around the infarction focus was remarkably different between the two groups ($P < 0.01$). And in each group on 21st d there was a significant reverse correlation between count of BDNF-positive cells and the neurological deficit score ($r = -0.877, P < 0.01$). At the 3rd week after treatment, the injured brain volume of the TMS group was significantly smaller than that of the sham TMS group ($P < 0.05$), correlation between injured brain volume and neurological deficit score was also significant ($r = 0.859, P < 0.01$). Conclusion The long-term TMS can promote the recovery of neurological function by sustained up-regulation of the expression of BDNF positive cells as well as reducing the injured brain volume.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation (TMS); Cerebral infarction; Brain-derived neurotrophic factor (BDNF); Neurological function

脑梗死是神经系统的常见病及多发病,约占全部脑卒中的80%。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)技术是近年来新开展的一项无痛无

创的检测和治疗技术。金鑫等^[1]发现,TMS能明显促进脑梗死患者的运动功能,但未能阐明其机制。有研究发现,TMS可上调大鼠脑内脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达^[2]。目前国内外鲜见TMS对脑卒中作用机制的研究报道,我们在实验中就长程TMS对大脑中动脉阻塞/再灌注(middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MCAO/

作者单位:222002 连云港,徐州医学院附属连云港医院神经内科(孙永安);苏州大学附属第二医院脑循环实验室(张志琳、霍红梅);神经内科(赵合庆、李文、包仕尧)

R)大鼠梗死灶周围皮质 BDNF 表达及脑损伤体积、神经功能恢复的影响进行了研究。

材料与方法

一、材料

(一)主要实验试剂及仪器

氯化-2,3,5 三苯基四氮唑(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride, TTC),上海试剂厂产品;兔抗大鼠 BDNF IgG,购自武汉博士德生物工程有限公司;SP 免疫组化超敏试剂盒,购自福建迈新生物技术开发有限公司;Maglite Compact 磁刺激仪,丹麦产;CMIAS 多功能真彩色病理图像分析系统,北京航空航天大学图像中心生产。

(二)实验动物及分组

健康雄性 Sprague-Dawley 大鼠 112 只,由苏州大学医学院实验动物中心提供,体重 270~300 g,自然光照,饲养环境的温度为 20~22℃。按实验设计随机分成 TMS 组 50 只,假刺激组 50 只,正常对照组和假手术组各 6 只,术前禁食 10~14 h,不禁水。

二、方法

(一)动物模型的制备

取 4-0 单纤维聚丙烯外科缝线 40 mm,在线的一端用乙醇灯小心烘烤成光滑球形,在显微镜下观察其直径为 0.35 mm,于距球形端 18.5 mm 作一标记,用 75% 乙醇消毒后置肝素化生理盐水中备用。参考廖维靖等^[3]改良的 Zea Longa 线栓造模方法制备大鼠右侧 MCAO/R 模型。每只大鼠大脑中动脉阻断 90 min 后,拔除线栓实现再灌注。术中保持室温在 22℃,麻醉期间用 40 W 白炽灯照射加温,并用肛表持续监测直肠温度,使之维持在 (37±1)℃。术后将动物置于放有清洁垫料的饲养笼内,自由饮水、进食,必要时给动物喂水。假手术组线栓只插至颈总动脉分叉 5 mm 处的颈内动脉内。

(二)动物模型判定及纳入标准

参考 Zea Longa 的 5 分制评分标准^[4],在手术结束、大鼠麻醉清醒后进行评分:0 分——无神经功能缺失;1 分——轻度局灶性神经功能缺失(不能完全伸展左前肢,提尾悬吊时左前肢屈曲);2 分——中度局灶性神经功能缺失(爬行时向左转圈,追尾);3 分——重度局灶性神经功能缺失(爬行时向左倾倒);4 分——不能自主行走,意识障碍。术后评分为 2~3 分大鼠纳入实验。

(三)干预措施

从造模成功后的第 2 天开始,将 TMS 组大鼠固定于自制的大鼠固定罩内,C-100 线圈置于大鼠头部上方的固定罩上,线圈中心对准大鼠头部正中,距大鼠头顶的高度为 2 mm,线圈平面与眼外眦耳间连线平行,

刺激强度为 75% 最大输出功率,频率 1 Hz,每只大鼠每天给予 200 个 TMS 脉冲,分 2 次完成,每次 100 个脉冲,中间间隔 1 h,每只大鼠每天实施磁刺激的时间相对固定。除用于检测 21 d 前各时间点 BDNF 免疫阳性细胞的大鼠外,其余大鼠均连续给予 TMS 21 d,假刺激组大鼠只固定于大鼠固定罩内,线圈置于大鼠头部上方的固定罩上相同时间,而不给予 TMS。

(四)检测指标和方法

1. 神经功能缺损评分:在造模成功后,于纳入实验的 2 组大鼠中各随机标记 16 只大鼠参与神经功能评定,在造模次日首次 TMS 前及 TMS 3 d、7 d、14 d、21 d 的次日分别对每只大鼠行神经功能缺损综合评分,评分参照 Reglodi 等^[5]的方法,每个时间点每只大鼠评测 3 次,每次间隔 10 min,取算术平均值。所有测试均在相同时间(13:30~17:00)进行,采用单盲测试。MCAO/R 后第 23 天(末次 TMS 次日)最后 1 次评测结束后,将每组中参与评分的 16 只大鼠随机等分成 2 小组,每组 8 只,分别用于 BDNF 免疫阳性细胞检测与脑损伤体积的测定。

2. BDNF 免疫阳性细胞检测:在动物造模成功后,分别于 MCAO/R 24 h(首次 TMS 前)、TMS 3 d、7 d、14 d、21 d 的次日,自 TMS 组与假刺激组各随机抽取 8 只大鼠(21 d 前时间点标本从不参与神经功能评分的大鼠中抽取),于腹腔注射过量 3.6% 水合氯醛麻醉后,开胸暴露心脏,剪开右心耳,从左心室置管灌注预冷的 4℃ 肝素化生理盐水(50 U/ml)250 ml,将血液冲洗干净,随后予 4% 多聚甲醛 PBS 缓冲液 250 ml 灌注固定 30 min,然后断头取脑,参照大鼠脑立体定位图谱^[6],冠状面切取前囟 +1.0~-1.0 mm 部分 2 mm 厚脑片放入 10% 中性缓冲福尔马林溶液中后固定 48 h,梯度乙醇脱水,石蜡包埋,取缺血中心部位脑片(前囟嘴侧 0.2~0.8 mm)按免疫组化试剂盒说明书步骤进行染色,最后切片经梯度乙醇脱水干燥,二甲苯透明,中性树脂封固,镜下观察。

对照实验:以正常羊血清和 PBS 代替一抗,同步进行上述免疫组化染色。

细胞计数:光镜下(×400)对 TMS 组与假刺激组梗死灶周围皮质及假手术组与空白对照组相应部位的 BDNF 免疫阳性细胞进行细胞计数。每只大鼠取 3 张相同缺血部位脑片,每一脑片在皮质随机取 10 个视野,求其算术平均值。

3. 脑损伤体积的测定:于 2 组大鼠治疗 3 周结束后的次日,从 2 组中参与神经功能评分的大鼠中各随机抽取 8 只大鼠,参照 Bederson 等^[7]的方法取脑切片行 TTC 染色后测定每只大鼠的脑损伤体积。把残存脑梗死组织体积与脑萎缩体积之和计为脑损伤体积,计算方法是

用缺血对侧脑体积减缺血侧残存正常脑组织的体积,参照 Lin 等^[8]的间接测量法测量脑损伤体积,即先测量每张切片中左半球的总面积及右半球残存正常脑组织面积,二者相减得出切片中右半球损伤的面积,再根据梯形法则计算出每只大鼠的脑损伤体积。

三、统计学分析

采用 SPSS 11.0 统计软件包对数据进行储存、整理与分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间均数的比较用 t 检验;两因素间的相关性用双变量相关分析(Bivariate)计算其 Pearson 相关系数, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

结 果

一、MCAO/R 后 TMS 组与假刺激组大鼠神经功能缺损评分变化

2 组各有 48 只大鼠纳入实验,TMS 组与假刺激组麻醉清醒后 Zea Longa 评分分别为(2.50 ± 0.51)分和(2.47 ± 0.43)分,2 组 Zea Longa 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有造模成功的大鼠均出现明显的神经功能缺损症状及行为学改变,大鼠于麻醉清醒后出现爬行时向左侧转圈、追尾;提尾悬吊时左前肢屈曲,胸部向左侧扭转等。大鼠开始均出现进食减少,体重明显减轻,探索行为减少,反应迟钝或激惹,再灌注 3 d 后进食逐渐恢复,体重逐渐增加,1 周后神经功能缺损症状明显好转,2 组大鼠神经功能缺损评分变化见表 1。

二、BDNF 免疫阳性细胞表达变化

在大鼠 MCAO/R 24 h 首次 TMS 前,TMS 组与假

刺激组大鼠梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞计数较正常对照组的(8.80 ± 1.92)个/ 0.25 mm^2 及假手术组的(9.40 ± 1.52)个/ 0.25 mm^2 明显增多,但此时间点 TMS 组与假刺激组间 BDNF 阳性细胞计数差异无统计学意义($P > 0.05$)。TMS 组在经历 3 d TMS 后,梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞进一步增多达高峰,之后呈缓慢下降趋势,在 TMS 治疗 3 周时降至最低,但仍明显高于正常水平($P < 0.01$);而假刺激组在 3 d 假刺激治疗后,梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞呈下降趋势,并在之后持续下降,至假刺激治疗 3 周,假刺激治疗组梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞降至手术前水平。TMS 组在 TMS 治疗 3 d、7 d、14 d、21 d 梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞计数与假刺激组各对应时间点相比,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。2 组大鼠梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞表达变化见表 2。相关分析显示 2 组大鼠 TMS 或假刺激治疗 3 周时梗死灶周围皮质的 BDNF 阳性细胞计数与大鼠的神经功能缺损评分呈明显负相关($r = -0.877, P < 0.01$)。

三、脑损伤体积测定

TMS 组和假刺激组治疗 3 周后,取脑见右侧大脑半球大脑中动脉供血区萎缩、塌陷,表面脑膜增厚粘连,右脑半球不同程度萎缩,TTC 染色见左脑半球均匀红染,右脑皮质梗死区明显萎缩、塌陷,残存片状白色不染区,基底节梗死区中心部位残存点状淡染区或形成空洞,梗死部位各脑片右脑均见不同程度萎缩,2 组脑损伤体积测定见表 3。2 组脑损伤体积与治疗 3 周后神经功能缺损评分明显相关($r = 0.859, P < 0.01$)。

表 1 长程 TMS 对脑梗死大鼠神经功能缺损评分的影响(分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	n	治疗前	3 d	7 d	14 d	21 d
TMS 组	16	34.13 ± 2.12	28.46 ± 3.85	17.47 ± 2.51	$11.33 \pm 1.14^*$	$7.53 \pm 2.30^*$
假刺激组	16	33.87 ± 1.48	27.73 ± 3.63	19.67 ± 1.92	16.27 ± 1.92	15.20 ± 1.79

注:与假刺激组相比,* $P < 0.01$

表 2 长程 TMS 对脑梗死大鼠梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞表达的影响(个/ 0.25 mm^2 , $\bar{x} \pm s$)

组 别	n	治疗前	3 d	7 d	14 d	21 d
TMS 组	8	$22.80 \pm 2.39^*$	$32.60 \pm 1.52^{\#}$	$26.40 \pm 1.14^{\#}$	$19.20 \pm 1.30^{\#}$	$15.60 \pm 1.95^{\#}$
假刺激组	8	23.00 ± 1.73	19.40 ± 1.67	14.60 ± 2.07	12.80 ± 1.48	9.40 ± 1.82

注:与假刺激组相比,* $P > 0.05$, $^{\#}P < 0.01$

表 3 TMS 对脑梗死大鼠脑损伤体积的影响(mm^3 , $\bar{x} \pm s$)

组 别	n	脑损伤体积
TMS 组	8	$156.81 \pm 13.48^*$
假刺激组	8	187.40 ± 19.95

注:与假刺激组相比,* $P < 0.05$

讨 论

脑梗死是神经系统的常见病及多发病,目前对脑梗死造成的神经功能缺损尚缺乏特异性治疗,主要依靠患

者的功能训练。存活者中约 50%~70% 患者遗留偏瘫、失语等残疾。TMS 技术是近年来新开展的一项无痛无创的检测和治疗技术,它是利用一定强度的时变磁场在脑内诱发电场并产生感应电流,以此刺激可兴奋组织并影响脑内诸多代谢过程及电活动的技术。金鑫等^[1]发现,TMS 能明显促进脑梗死患者运动功能恢复,但未阐明其机制。我们在实验中,就长时程 TMS 对脑梗死大鼠神经功能恢复的影响及其作用机制进行了研究。

研究发现:TMS 组与假刺激组大鼠在造模成功后,

神经功能缺损在再灌注 24 h 时达到高峰;在再灌注 4 d 时,2 组大鼠神经功能缺损评分均有所下降;1 周时神经功能缺损明显改善。在治疗 3 d 及 1 周时,2 组神经功能缺损评分差异无统计学意义;在治疗 2 周后,TMS 组与假刺激组相比,神经功能缺损评分明显降低($P < 0.01$);治疗 3 周时,TMS 组神经功能缺损恢复情况也明显好于假刺激组($P < 0.01$)。结果提示,TMS 有促进脑梗死大鼠神经功能缺损恢复的作用。

BDNF 是神经营养因子家族成员之一,具有很强的促进损伤神经细胞修复的作用^[9]。但有研究证明,脑损伤后自然的 BDNF 表达上调过程很短暂,且其上调幅度有限,另外 BDNF 作为一种大分子蛋白质在正常条件下很难通过血脑屏障^[10],虽然脑缺血和(或)缺血再灌注损伤可以破坏血脑屏障,使 BDNF 得以通过,但由于 BDNF 可快速降解^[11],治疗应用时需重复给药,加上药源匮乏、脑内给药又会造成新的损伤,且操作复杂等问题,使得外源性 BDNF 的应用难以有效开展。Muller 等^[2]的研究发现,TMS 可诱导大鼠脑内的 BDNF 表达上调,这给我们带来新的启发。我们对 TMS 组与假刺激组大鼠梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞的动态观察显示:长程 TMS 可诱导脑梗死大鼠梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞持续高水平表达。有研究显示,脑内应用 BDNF,在 3~5 周可促进局灶性脑缺血大鼠运动功能恢复^[12]。最近 Kurozumi 等^[13]也发现,接受 BDNF 基因转染间质干细胞的 MCAO 大鼠神经功能恢复明显优于对照组。本实验显示,TMS 组与假刺激组大鼠治疗 3 周时梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞计数与大鼠神经功能缺损评分呈显著负相关($r = -0.877$, $P < 0.01$)。提示 TMS 促进脑梗死大鼠神经功能恢复的作用部分是通过上调梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞表达来实现的。

很多卒中后偏瘫患者在最初的 3~6 个月显示不同程度的恢复,有研究显示,脑梗死后运动功能的恢复得益于脑结构与功能的重组,而脑结构与功能的重组的根本机制在于脑的可塑性^[14]。脑的可塑性尤其是大脑皮质神经元的可塑性不同程度归功于突触强度的改变以及轴突芽形成新的突触。另有研究显示,BDNF 可以增强卒中诱发的神经发生反应^[15],BDNF 等可塑性蛋白的激活是神经功能康复的基础^[16]。Poirier 等^[17]证实,磁场在体内外都能增强轴突再生能力。我们认为,TMS 诱导 BDNF 表达上调,从而促进梗死半球脑结构的重组是其促进神经功能康复的重要机制。

脑梗死后由于吞噬细胞对坏死组织的清除,同侧半球与原缺血区有突触联系的部位继发性萎缩,迟发性神经元死亡等,受累半球常有不同程度萎缩。研究显示,脑梗死后发生的继发性脑萎缩可导致认知功能损害^[18]

及梗死后抑郁^[19],影响神经功能的恢复。我们的研究数据显示,TMS 组右脑半球的损伤体积小于假刺激组,其差异有统计学意义($P < 0.05$),且脑损伤体积与最终神经功能缺损评分明显相关($r = 0.859$, $P < 0.01$)。提示 TMS 可减轻脑梗死后的继发性脑组织损伤而保护神经功能。有研究显示,BDNF 可减轻脑缺血后的迟发性神经元死亡^[20],并增强卒中诱发的神经发生反应^[15]。提示 TMS 诱导的 BDNF 表达上调在 TMS 对脑梗死后的继发性脑组织损伤的保护中起着重要作用。

综上所述,我们的实验结果显示:长程 TMS 有促进脑梗死大鼠神经功能缺损恢复的作用,其作用是通过上调梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞表达,减小梗死后脑损伤体积等作用而实现的。

参 考 文 献

- 1 金鑫,吴小未,王俊芳,等. 经颅磁刺激在脑梗死患者运动功能康复中的效果. 中华医学杂志, 2002, 82: 534-537.
- 2 Muller MB, Toschi N, Kresse AE, et al. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. Neuropsychopharmacology, 2000, 23: 205-215.
- 3 廖维靖,刘淑红,范明,等. 线栓阻断大鼠大脑中动脉制作缺血性脑损伤模型的改良. 中华物理医学与康复杂志, 2002, 24: 345-348.
- 4 Zea Longa E, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke, 1989, 20: 84-91.
- 5 Reglodi D, Tamas A, Lengvari I. Examination of sensorimotor performance following middle cerebral artery occlusion in rats. Brain Res Bull, 2003, 59: 459-466.
- 6 包新民,主编. 大鼠脑立体定位图谱. 北京:人民卫生出版社, 1991. 22-32.
- 7 Bederson JB, Pitts LH, Germano SM, et al. Evaluation of 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride as a stain for detection and quantification of experimental cerebral infarction in rats. Stroke, 1986, 17: 1304-1308.
- 8 Lin TN, He YY, Wu G, et al. Effect of brain edema on infarct volume in a focal cerebral ischemia model in rats. Stroke, 1993, 24: 117-121.
- 9 Sagot Y, Rosse T, Vejsada R, et al. Differential effects of neurotrophic factors on motoneuron retrograde labeling in a murine model of motoneuron disease. J Neurosci, 1998, 18: 1132-1141.
- 10 Zhang Y, Pardridge WM. Neuroprotection in transient focal brain ischemia after delayed intravenous administration of brain-derived neurotrophic factor conjugated to a blood-brain barrier drug targeting system. Stroke, 2001, 32: 1378-1384.
- 11 Kokaia Z, Andsberg G, Yan Q, et al. Rapid alterations of BDNF protein levels in the rat brain after focal ischemia: evidence for increased synthesis and anterograde axonal transport. Exp Neurol, 1998, 154: 289-301.
- 12 Andsberg G, Kokaia Z, Klein RL, et al. Neuropathological and behavioral consequences of adeno-associated viral vector-mediated continuous intrastriatal neurotrophin delivery in a focal ischemia model in rats. Neurobiol Dis, 2002, 9: 187-204.

- 13 Kurozumi K, Nakamura K, Tamiya T, et al. BDNF gene-modified mesenchymal stem cells promote functional recovery and reduce infarct size in the rat middle cerebral artery occlusion model. *Mol Ther*, 2004, 9: 189-197.
- 14 Werhahn KJ, Conforto AB, Kadom N, et al. Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Ann Neurol*, 2003, 54: 464-472.
- 15 Gustafsson E, Andberg G, Darsalia V, et al. Anterograde delivery of brain-derived neurotrophic factor to striatum via nigral transduction of recombinant adeno-associated virus increases neuronal death but promotes neurogenic response following stroke. *Eur J Neurosci*, 2003, 17: 2667-2678.
- 16 Nagy Z, Simon L, Bori Z. Regulatory mechanisms in focal cerebral ischemia. New possibilities in neuroprotective therapy. *Ideggyogy Sz*, 2002, 55: 73-85.
- 17 Poirier AL, Nyssen Y, Scholtes F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves open field locomotor recovery after low but not high thoracic spinal cord compression-injury in adult rats. *J Neurosci Res*, 2004, 75: 253-261.
- 18 Oguro H, Okada K, Yamaguchi S, et al. A six year follow-up study on the influence of silent ischemic brain lesions on cognitive function and brain atrophy in elderly people. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 2000, 37: 298-303.
- 19 Zersass R, Kretschmar K, Forstl H. Depressive disorders after cerebral infarct. Relations to infarct site, brain atrophy and cognitive deficits. *Nervenarzt*, 1992, 63: 163-168.
- 20 Shirakura M, Inoue M, Fujikawa S, et al. Postischemic administration of Sendai virus vector carrying neurotrophic factor genes prevents delayed neuronal death in gerbils. *Gene Ther*, 2004, 11: 784-790.

(修回日期: 2005-11-06)

(本文编辑: 松 明)

· 短篇论著 ·

电刺激小脑区治疗老年性脑卒中的疗效观察

苏巍 卢国秀 夏峰

脑血管疾病是血管源性脑部病损的总称,多见于 55 岁以上者,容易造成患者肢体功能障碍。电刺激小脑区治疗是一种采用数字频率合成仿生电进行电刺激小脑区而使患者逐渐康复的治疗。我们应用此法治疗老年脑卒中患者 60 例,疗效显著,报道如下。

一、资料和方法

120 例患者均为我院康复科住院患者,其中脑梗死 76 例,脑出血 44 例,均经过 CT 或 MRI 确诊。随机抽出 60 例患者作为治疗组接受电刺激小脑区治疗,其中脑梗死 35 例,脑出血 25 例;男 38 例,女 22 例;年龄 64 ~ 92 岁,平均 72.23 岁。另外 60 例患者作为对照组不接受电刺激小脑区治疗,其中脑梗死 39 例,脑出血 21 例;男 33 例,女 27 例;年龄 67 ~ 89,平均 71.15 岁。120 例患者均不是脑卒中急性期,未佩戴心脏起搏器。

两组均给予内科常规药物治疗。治疗组另加电刺激小脑区治疗,采用 CYFT-011M 型脑循环功能治疗仪(上海产),主电极片置于患者两侧乳突处,辅电极片置于功能障碍肢体的伸侧位。仪器治疗参数设置为:模式 3,比率 5.0,强度 80 μ A ~ 110 μ A,频率 160 Hz ~ 200 Hz,每次 30 min,每日 1 次,30 d 为 1 个疗程。

疗效评定方法:治疗前、后对所有患者均行 Barthel 指数评分。然后根据分数评定情况,判断治疗效果。

统计学分析:采用 χ^2 检验。

二、结果

治疗前和治疗 30 d 后,两组患者的 Barthel 指数评分见表 1。

三、讨论

近年来,国外不断有实验报道电刺激小脑区可增加局部脑

血流量,改善脑微循环。其作用机制可能是:①脑内存在一条从小脑顶核到大脑皮质的固有神经通路,主要通过脑干网状结构和纹状体到大脑的血管舒张中枢,小脑顶核受刺激后,脑血管扩张,局部脑血流量增加。②可能与电刺激后乙酰胆碱能神经递质释放有关。

局部脑缺血可分为中心区和周边区,周边区又称半影区,其流量往往介于功能性和形态损害性缺血阈之间。实验研究表明^[2],电刺激小脑区特别是早期再灌注时(阻塞后 3 h),可明显减少半影区死亡神经元的数目,抑制 iNOS-mRNA 的表达,减轻梗死灶内白细胞浸润,并诱导生长相关蛋白(GAP-43),保护神经元结构的完整性和功能恢复。

根据临床观察结果,我们认为电刺激小脑区治疗能促进老年性脑卒中后的神经、肢体功能恢复,药物治疗与康复治疗紧密结合起来,对降低该病的致残率,减轻患者及其家属的精神、经济负担至关重要,可提高患者的生活质量,使其回归社会。

表 1 治疗组和对照组的 Barthel 指数评分比较(分)

组 别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	60	32.50 [*]	57.00 ^{#△}
对照组	60	33.42	35.08 [☆]

注:与对照组比较,* $P > 0.05$,[#] $P < 0.01$;与组内治疗前比较,[△] $P < 0.01$,[☆] $P > 0.05$

参 考 文 献

- 1 于兑生. 运动疗法与作业疗法. 北京:华夏出版社,2002. 183.
- 2 齐力,董为伟. 电刺激小脑顶核改善缺血性脑损害的研究进展,国外医学脑血管疾病分册,1996,4:33.

(修回日期: 2005-11-01)

(本文编辑: 阮仕衡)