

· 综述 ·

局灶性脑缺血再灌注损伤及物理治疗时间窗研究

梁维娣 张志强

在急性脑缺血再灌注损伤的机制及治疗研究方面,治疗因子介入治疗的时间窗问题始终备受广大研究者关注,它为临床治疗时机的选择提供依据,是继治疗因子本身的作用外,具有重要意义研究方向。因治疗因子各自的作用机理不同、治疗对象本身具有个体差异、治疗的介入时间、维持剂量等实施方案及对结果的检测方法不同,治疗时间窗亦呈现出很大的差异。为此,以下将从脑缺血再灌注的时间窗概念、脑缺血损伤的发生、再灌注损伤及物理治疗因子显效方面阐述较理想的治疗时间窗。

时间窗概念

Pulsinelli 认为,在脑缺血发作后,一定时间内可以通过治疗减轻脑损伤的程度,促进机能恢复、提高远期效果,这个特定的时间称为治疗时间窗(therapeutic time window),疾病状态及与之对应的治疗方法的种类共同决定了治疗时间窗的存在^[1]。

Pulsinelli 将治疗时间窗中,通过血栓溶解疗法使血液再灌注,从而使脑细胞恢复功能的最长允许时间称为再灌注窗(reperfusion window)。目前认为缺血再灌注损伤的因素有多种,其中脑细胞钙超载和自由基增多被公认为再灌注损伤的两个主要因素。其他因素还有能量代谢障碍、细胞凋亡、兴奋性氨基酸毒性、细胞因子、炎症反应等。一般讲,脑缺血再灌注窗为脑缺血发病后 3~4 h,最迟不超过 6 h。并且有动物实验发现,再灌注之前应用神经保护疗法,可使再灌注窗延长^[2]。

应用神经保护疗法能有效减轻缺血后脑损伤的期间称为细胞保护窗(cytoprotective window)。细胞保护窗大致分为两部分:其一是由兴奋性氨基酸所致的神经毒性、钙离子和钠离子的细胞内流、细胞内钙离子代谢失调及播散性抑制所致的除极化进展所引起,对缺血后早期缺血中心附近部位出现的病变的治疗(此时间窗由脑缺血发病后数小时至 48 h);其二是最近明确的迟发性神经细胞损害的治疗,主要包括:①抑制因白细胞向病灶内浸润、细胞因子的产生、胶质细胞的活化等导致的脑内炎症反应;②干扰神经细胞凋亡级联反应的活化(此治疗窗从发病后 6 h 至数日)。

再灌注窗和细胞保护窗之间是可以相互影响的,一方面有效的细胞保护可以延长再灌注时间窗;另一方面对再灌注带来的自由基产生和脑水肿加重,应用必要的神经保护疗法,使细胞保护窗的存在成为必然。两者在时间上也有重叠部分。

脑缺血后脑损伤发生的时间窗

曹霞等^[3]利用线栓法致大鼠大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型,观察缺血 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12 及 24 h 后脑梗死体积的变化,发现缺血 1 h 及 1.5 h 组未发

现梗死灶;缺血 2 h 鼠的基底节区出现梗死灶,梗死灶边界欠清;4 h 组梗死体积明显增大,与 2, 3 h 组相比,差异具有统计学意义($P < 0.01$);随缺血时间的延长,梗死体积逐渐增大,与时间呈相关性,至 12 h 梗死体积渐趋稳定,与 24 h 组相比,差异无统计学意义。在观察大鼠大脑局灶性缺血中局部脑血流(regional cerebral blood flow, rCBF)变化时,发现缺血 30 min 时 rCBF 已经开始下降,缺血 1 h 时 rCBF 下降为正常脑血流的 42.2%, 6 h 时 rCBF 降为正常的 8.5%, 9 h 时为正常的 7.1%, 12 h 时几乎成一直线。两项研究的结果是一致的。并且,国外相似研究显示,大鼠局灶性脑缺血 3 h,即使恢复有效再灌注,其梗死体积也将达到最大,表明大鼠大脑皮层神经元持续缺血 3 h 可造成不可逆损害^[4]。同样有人经实验进一步证明,在缺乏干预措施时,大鼠局灶性脑缺血的有效治疗时间窗小于 3 h^[5]。

脑缺血后再灌注的时间窗

短期的脑组织缺血后再灌注可以减轻缺血引起的脑损伤,但长时间的缺血后再灌注会导致急性高灌注及激发持续低灌注,反而加重脑损伤。Kawamura 等^[6]研究大鼠脑梗死 1, 2, 3, 4, 5 h 后再灌注损伤的变化,结果发现脑梗死 2 h 以内再灌注可以减小梗死体积,3 h 后足以获得最大的梗死体积。再灌注后神经元细胞随着缺血时间的延长而发生由轻到重的损伤,在仅仅缺血 4~5 h 后再灌注即发生了严重的不可逆的神经损害。国内这方面的研究报道^[7],大鼠局灶性脑缺血再灌注的治疗时间窗为脑缺血发病 3 h 以内。张忱等^[8]研究发现,缺血 3 h 内再灌注比较及时,未引发再灌注损伤,而 4 h 将引起严重的再灌注损伤,这一结果与上述实验结果相近。还有较为保守的观点认为,缺血 2 h 后梗死体积已达或接近最大极限,因而以缺血 2 h 时再灌注为宜^[9]。当然,大多数治疗都是以早期介入为宜。

物理治疗因子作用的时间窗

在对缺血性脑损伤的治疗研究中,最大的问题是缺血后什么时间是给予治疗的理想时间,即治疗时间窗的长短问题。一般认为,脑梗死的最佳治疗时间窗为脑缺血发病后 3~6 h 以内,但最近一些研究表明,脑梗死治疗受侧支循环、血压、年龄、体温及缺血组织耐受性等多种因素的影响,因此脑梗死的治疗时间窗在治疗个体上有一定的差异性^[10,11];而且,有实验证明,不同药物及不同治疗手段的选择,其作用时间也不尽相同;抑制细胞凋亡用药的最佳时间应为脑缺血后 1~3 h,溶栓治疗以 3 h 以内、抗血栓药物以 12~24 h 为宜^[12,13]。

各种物理治疗因子的主要作用是延续或减轻溶栓的再灌注损伤,延长治疗时间窗及增强神经细胞对缺血的耐受性,但不能阻止神经细胞死亡。不过即使是各种神经保护疗法,其有效挽救神经组织的时间窗也是很短暂的,因而基本原则还是尽早使用。

一、高压氧

李长春等^[14]用高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)在脑缺血再灌注后 1, 6, 12, 24 h 分别进行治疗, 结果发现, 缺血再灌注后 1, 6, 12 h 内 HBO 治疗有改善作用, 与对照组相比, 具有统计学意义($P < 0.05$)。Konda 等^[15]通过形态研究发现, HBO 能够通过抑制脑缺血缺氧所诱导的海马 CA1 区细胞凋亡的发生而起作用, 因而在脑缺血发生 6 h 内应用 HBO 明显优于 24 h 后开始应用治疗。上述两个实验都证明脑缺血损伤 6~12 h 内为 HBO 治疗有效时间窗。Shiokawa 等^[16]研究在脑缺血后 3 h 进行 HBO 治疗, 脑乳酸含量增高比对照组少, 生存时间明显延长, 而在缺血后 1 h 行 HBO 治疗, 其脑代谢方面及存活率均无改善, 与之相近有人在大鼠持续性脑缺血后 3 h 行 HBO 治疗, 发现能使半暗带内 Bcl-2 蛋白表达明显增多, 梗死灶体积明显减少($P < 0.01$)^[17]。后两项研究提示, HBO 治疗更为有效的时间为缺血后 3 h 左右, 表明早期治疗有效, 但并非愈早愈好, 在脑缺血后 1 h 治疗就没有明显的疗效, 可能与此时是脑缺血损害进展阶段, HBO 治疗不足以改善其疾病发展状态有关。

二、亚低温

在亚低温对脑梗死的治疗上, 虽然因低温治疗的温度不同、作用的持续时间不同, 而其治疗时间的结果不相一致, 但有关低温治疗的时间窗比较窄, 缺血即刻实施低温有显著的保护效应的观点已逐渐得到公认。王德生等^[18]采用局部病灶侧亚低温治疗大鼠脑缺血, 对缺血后 10 min 即刻持续低温治疗 2 h 的梗死体积进行测定, 发现缺血后 10 min 给予低温治疗, 梗死体积明显小于对照组($P < 0.01$); 缺血 40 min 再灌注 2 h 20 min 给予低温治疗可见明显的梗死体积减小($P < 0.01$), 但持续缺血 1 h 后给予 2 h 治疗则与常温脑缺血无明显差异, 说明低温的脑保护作用发生在一定的时间窗内。Markarian 等^[19]在用大鼠前脑缺血模型进行亚低温治疗研究时, 通过两个序贯实验(第一次实验在缺血后给予亚低温治疗分别持续 0, 1, 2, 3, 4 h; 第二次实验分别在缺血后 0, 15, 30, 45 min 给予亚低温治疗 3 h)将这一时间窗精确到缺血后 30 min 以内, 认为局灶可逆性脑缺血中, 亚低温治疗开始的时间必须在缺血发生后 30 min 内, 且至少维持 3 h 才能发挥良好的脑保护作用。Yamanoto 等^[20]在相同模型上, Busto^[21]在大鼠全脑缺血模型上也得到相同的结论, 认为缺血后亚低温治疗的时间窗很窄, 缺血 30 min 以后即不具有有统计意义的保护作用, 并且较持续的低温处理才能取得理想的保护效应。

三、电刺激小脑顶核

有研究显示, 小脑顶核(fasitgial nucleus, FN)电刺激预处理具有预防性脑保护作用, 在缺血前 1, 6, 24 h 三组中, 以缺血前 1 h 电刺激组的脑保护作用较明显, 不仅减小梗死体积, 还减轻脑水肿。亦有研究发现在缺血模型制备前 FN 电刺激 1 h, 可使脑梗死体积减小约 50%, 肢体功能恢复明显改善^[22, 23], 在脑缺血后给予电刺激 1 h, 也可以减小梗死体积达 50% 以上, 并恢复脑缺血皮质区脑电图的波幅^[24], 而且只要在缺血后 6 h 内给予 FN 电刺激, 均可以使梗死体积缩小, 脑水肿减轻^[25]。基于预防性保护及减轻缺血损害作用, 邓志宽等^[5]发现预刺激 FN 可以使再灌注时间窗延长到 6 h, 而 8 h 以后则无作用。

四、其他疗法

除了以上三种疗法外, 对急性脑缺血性疾病具有辅助治疗的物理因子还有经颅磁刺激、紫外线照射自血回输法、氦-氖激光照射疗法、磁场疗法、超声波及超短波疗法等。它们对急性脑

缺血疾病具有减轻神经损伤、缓解临床症状的疗效研究已多见报道, 但是关于这些物理因子的治疗时间窗问题的研究, 目前鲜有报道, 这将有待于进一步研究。

综上所述, 从脑缺血后的病理生理改变来看, 在没有干预措施介入的情况下, 局灶性脑缺血的有效治疗时间窗为脑缺血发病后 3 h 以内, 而尚未引发再灌注损伤的再灌注时间窗亦为 3 h。因而, 从理论上讲, 介入脑缺血再灌注治疗的时间窗应该在缺血后 3 h 以内。而各种物理因子的治疗窗各有不同: HBO 在缺血后 6~12 h 内治疗仍有效, 3 h 左右治疗效果较明显; 亚低温治疗在缺血后 30 min 以内开始并且至少持续 3 h 才能发挥良好作用; 电刺激 FN 治疗在脑缺血前 1 h 及缺血后 6 h 内分别起到预防性保护和脑损伤保护作用。这种不同与各物理因子的作用机制不同有关, HBO 与抑制细胞凋亡的发生有关; 亚低温与抑制炎症反应、抑制兴奋性神经递质释放有关; 电刺激 FN 与诱导神经元细胞膜超极化、抑制扩散性抑制及减轻炎症损害有关。因而在进行脑缺血及再灌注治疗时, 既要注意个体差异性带来的病情轻重缓急, 又要注意所施用的治疗方法的机制及其在病程中起作用的关键点。只有充分了解脑缺血再灌注损伤及治疗时间的发展, 才能不失时机地在适当时期采用适宜的治疗手段, 达到理想的治疗效果。

参 考 文 献

- 野川茂. 所谓治疗时间窗. 日本医学介绍, 2000, 21: 250-252.
- Minematsu K, Fisher M, Li L, et al. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging studies to evaluate a noncompetitive N-imethyl-D-aspartate antagonist and reperfusion in experimental stroke in rats. Stroke, 1993, 24: 2074-2081.
- 曹霞, 曹秉振, 郭述芬. 大鼠大脑中动脉局灶性脑缺血模型的时间梗死体积相关研究. 解放军医学杂志, 2002, 25: 123-124.
- Memezawa H, Smith ML, Siesjo BK. Penumbra tissues salvaged by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in rats. Stroke, 1992, 23: 552-559.
- 邓志宽, 董为伟. 电刺激小脑顶核对局灶性脑缺血“治疗时间窗”影响的实验研究. 中华医学杂志, 2003, 83: 1173-1175.
- Kawamura S, Li YP, Shirasawa M, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion in rats using an intraluminal thread technique. Surg Neurol, 1994, 41: 368-373.
- 蒋传路, 王美华, 江涛, 等. 大鼠局灶性脑缺血-再灌注损伤时间窗病理学研究. 中华神经外科杂志, 1997, 13: 372.
- 张忱, 李刚, 徐亚萍, 等. 大鼠局灶性脑缺血再灌注模型的再灌注时间窗. 中日友好医院学报, 2000, 14: 255-258.
- 郭云琴, 赵彼得, 罗毅, 等. 磁场治疗大鼠脑梗塞灶实验观察. 中华理疗杂志, 1998, 21: 334-336.
- 裴中. 局灶性脑梗死治疗时间窗的影响因素. 国外医学脑血管疾病分册, 1997, 5: 108-111.
- 于永发, 董国淑. 脑梗死治疗时间窗的差异与个体化研究进展. 国外医学脑血管疾病分册, 2002, 10: 181-184.
- Hakim AM. Ischemic penumbra: the therapeutic window. Neurology, 1998, 51: S44-46.
- Scheller D, Kolb J, Szathmary S, et al. Extracellular changes of glutamate in the periinfarct zone: effect of lubelezele. J Cereb Blood Flow Metab, 1995, 15: 379-381.
- 李长春, 杨鹰, 陶恒沂, 等. 脑缺血再灌注损伤高压氧治疗时间窗的实验研究. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2001, 8: 218-220.
- Konda A, Baba S, Iwaki T, et al. Hyperbaric oxygenation prevents delayed neuronal death following transient ischemia in the gerbil hippocam-

- pus. Neuropathol Appl Neurobiol, 1996, 22: 350-360.
- 16 Shiokawa O, Fujishima M, Yanai T, et al. Hyperbaric oxygen therapy in experimentally induced acute cerebral ischemia. Undersea Biomed Res, 1986, 13: 337-344.
 - 17 丛琳, 张朝东, 余海. 高压氧对大鼠持续性局灶性脑缺血后脑中 Bcl-2 蛋白表达的影响. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2001, 8: 214-217.
 - 18 王德生, 丰宏林, 盛莉, 等. 病变侧亚低温对局部脑缺血再灌注损伤有关因素的影响. 中华神经外科杂志, 1999, 15: 240-242.
 - 19 Markarian GZ, Lee JH, Stein DJ, et al. Mild hypothermia: therapeutic window after experimental cerebral ischemia. Neurosurgery, 1996, 38: 542-545.
 - 20 Yanamoto H, Hong SC, Soleau S, et al. Mild postischemic hypothermia limits cerebral injury following transient focal ischemia in rat neocortex. Brain Res, 1996, 718: 207-211.
 - 21 董为伟, 主编. 神经保护的基础与临床. 北京: 科学出版社, 2002. 160.
 - 22 Reis DJ, Berger SB, Underwood MD, et al. Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus reduces ischemic infarction elicited by middle cerebral artery occlusion in rat. J Cereb Blood Flow Metab, 1991, 11: 810-818.
 - 23 Reis DJ, Kobylarz K, Yamamoto S, et al. Brief electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus conditions long-lasting salvage from focal cerebral ischemia: conditioned central neurogenic neuroprotection. Brain Res, 1998, 780: 161-165.
 - 24 Zhang F, Iadecola C. Stimulation of the fastigial nucleus enhances EEG recovery and reduces tissues damage after focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab, 1992, 12: 962-970.
 - 25 夏一鲁, 罗勇, 董为伟, 等. 电刺激小脑顶核对脑卒中大鼠的治疗作用与机制. 中风与神经疾病杂志, 1999, 16: 3-5.

(修回日期: 2004-09-21)

(本文编辑: 郭正成)

· 短篇论著 ·

针灸为主治疗创伤性面瘫 15 例

周立志 黄燕 敖金波 彭力 赵大贵 樊涛

面神经损伤引起的周围性面瘫在临床上比较常见, 针灸治疗此病已成共识。因面神经位置表浅, 颅脑手术及外伤(颧骨骨折、外颞部裂伤等)也极易造成面神经周围支的损伤。这种创伤性面瘫的治疗一直是人们关注的热点, 我们采用针灸为主综合治疗 15 例创伤性面瘫患者, 取得满意疗效。现报道如下。

一、资料和方法

1. 临床资料: 15 例创伤性面瘫患者中, 13 例为近 2 年神经外科会诊病例, 2 例为近 2 年在我科住院病例, 均为男性脑外伤患者。年龄最大者 49 岁, 最小者 5 岁, 平均 37 岁; 病程最短 8 d, 最长者 90 d, 平均 25 d; 左侧面神经损伤 7 例, 右侧面神经损伤 5 例, 双侧面神经损伤 1 例, 其中有 3 例合并有左侧面肌轻度萎缩, 2 例合并有右侧外展神经麻痹。所有病例都经 CT、MRI 确诊为颅脑损伤, 经肌电图验证为面神经失神经电位, 部分或全部变性。临床症状均符合面神经损伤引起的周围性面瘫的诊断标准^[1]。

2. 治疗方法: 所有病例常规选穴。地仓、颊车相互透刺, 阳白透刺鱼腰, 针刺患侧翳风和同侧合谷, 通以低频疏密波脉冲电流, 同时艾灸患侧翳风穴, 每次留针 25 ~ 30 min; 并配合患侧翳风穴的氦氖激光照射, 每次 10 min; 面瘫部位进行电刺激, 每次 15 min。所有治疗均每日 1 次, 7 d 为 1 个疗程。也可同时辅以扩管的地巴唑片和营养神经的复合维生素 B 片, 以及活血通络的中药汤剂。损伤严重者可配合穴位按摩和面肌的协调训练, 每日 1 次。

二、结果

经 3 个疗程治疗后, 痊愈(所有面瘫症状及后遗症状均消失) 13 例, 好转(遗留部分面瘫症状) 2 例, 治愈率 93.3%, 总有

效率 100%。

三、讨论

面神经损伤属中医“面瘫”范畴, 与常见的“风邪袭络证”不同, 本证归为“瘀血阻络”, 头颅外伤致瘀血阻滞经络, 以少阳、阳明二经为主, 二者行于面部, 经络失养致经脉弛纵出现面瘫诸症。电针配合电刺激可达疏通经络, 活血祛瘀之效。现代实验已用病理形态学和电生理学手段观察到穴位电针刺激能促进面神经的再生^[2], 可能通过其增加局部血流灌注量, 促进雪旺细胞增生及髓鞘再生^[3], 增加神经再生速度及吻合后的运动传导速度, 提高面神经功能得分, 从而促进面神经的再生^[4]。翳风穴位居面神经茎乳突孔出口处, 艾灸和激光照射此穴位, 可发挥药物、穴位以及生物光、电、热效应等多重作用, 增加血供, 改善局部血液循环, 消除水肿, 促进面神经损伤的恢复; 配合中药活血通络, 西药扩张血管, 营养神经, 皆在减轻局部对神经的压迫, 有助于提高疗效, 缩短病程; 配合穴位按摩和面肌的协调训练, 意在促其全面康复, 防止面肌萎缩和连带运动等后遗症的产生。综合治疗不仅疗效客观, 而且缩短疗程, 减轻患者痛苦。

参 考 文 献

- 1 王纪佐. 神经系统临床诊断学. 北京: 人民军医出版社, 2002. 256-262.
- 2 牙祖蒙, 王建华, 李忠禹, 等. 穴位针刺对面神经再生影响的实验研究. 针刺研究, 1999, 24: 111.
- 3 Patel NB, Poo MM. Perturbation of the direction of neurite growth by pulsed and local electric fields. J Neurosci, 1984, 4: 2939-2947.
- 4 刘洪飞, 宋振海, 姜丽, 等. 面神经再生的临床观察. 黑龙江医学, 1998, 7: 4.

(修回日期: 2004-09-20)

(本文编辑: 熊芝兰)

作者单位: 442000 十堰, 湖北省十堰市太和医院针灸科(周立志、敖金波、彭力、赵大贵、樊涛), 呼吸内科(黄燕)