

## · 基础研究 ·

针刺联合微创血肿抽吸术对家兔急性期  
脑出血灶周围脑组织损伤的影响

杨文 齐素萍 张红 吴军 吴艳 戚春环 孙树杰

**【摘要】目的** 观察针刺联合微创血肿抽吸术对家兔急性期脑出血灶周围脑组织损伤的影响。**方法** 共选取健康新西兰大白兔 65 只,将其随机分为假手术组、脑出血组、血肿抽吸组及血肿抽吸 + 针刺组。将脑出血组、血肿抽吸组及血肿抽吸 + 针刺组制成脑出血模型,制模后血肿抽吸组给予血肿抽吸治疗,血肿抽吸 + 针刺组则给予针刺及血肿抽吸联合治疗。分别于制模后 6 h、24 h、3 d 及 7 d 时称量不同组别脑组织干重并计算脑含水量,采用免疫组化法检测各组家兔血肿周围脑组织基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 表达,采用明胶酶谱技术检测各组家兔血肿周围脑组织 MMP-9 活性。**结果** 脑出血组、血肿抽吸组及针刺 + 血肿抽吸组脑含水量均较假手术组显著增高,随着时间进展,血肿抽吸组及针刺 + 血肿抽吸组脑含水量较脑出血组均有明显降低 ( $P < 0.05$  或  $0.01$ ),其中以制模后第 3 天时针刺 + 血肿抽吸组的下降幅度尤为显著 ( $P < 0.01$ );免疫组化及明胶酶谱检测结果显示,各组家兔 MMP-9 阳性细胞表达及活性均随时间进展呈下降趋势,其中以制模后第 3 天时针刺 + 血肿抽吸组的下降幅度最为显著 ( $P < 0.01$ )。**结论** 针刺联合血肿抽吸术可显著减轻家兔急性期脑出血灶周围脑组织损伤,其治疗机制可能与抑制 MMP-9 表达有关。

**【关键词】** 针刺; 微创血肿抽吸术; 脑出血急性期; 基质金属蛋白酶-9

**Effect of acupuncture combined with minimally invasive hematoma aspiration on brain injury in the acute stage of intracerebral hemorrhage** YANG Wen\*, QI Su-ping, ZHANG Hong, WU Jun, WU Yan, QI Chun-huan, SUN Shu-jie. \*Rehabilitation Department, The 2nd Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, China

Corresponding author: QI Su-ping, Email: wczqsp229@sina.com

**【Abstract】Objective** To investigate the effect of acupuncture combined with minimally invasive hematoma aspiration on a rabbit model of brain injury in the acute stage of intracerebral hemorrhage (ICH). **Methods** A total of 65 healthy New Zealand white rabbits were randomly divided into a sham operation (SO) group, an ICH group, a hematoma aspiration (HA) group, and an acupuncture and hematoma aspiration (AHA) group. Models of ICH were established in the latter three groups. The HA group was treated with minimally invasive hematoma aspiration and the AHA group was treated with both acupuncture and minimally invasive hematoma aspiration. At 6 hours and 1, 3 and 7 days after the ICH models were established, brain water content (BWC) was measured, and the expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in the rabbits' brains was detected by immunohistochemistry. MMP-9 activity was detected by gelatin zymography. **Results** The BWCs of the ICH group, HA group and AHA group rabbits were significantly higher than those of the SO group. The BWCs of the HA group and AHA group animals descended significantly more than those in the ICH group as time went on, especially on the 3rd day in the AHA group. Immunohistochemistry and gelatin zymography showed that the expression and activity of MMP-9 in these test groups decreased with time, especially on the 3rd day in the AHA group. **Conclusions** Acupuncture combined with hematoma aspiration can reduce injury in the acute stage of ICH, and inhibition of the expression of MMP-9 may be the mechanism.

**【Key words】** Acupuncture; Aspiration; Cerebral hemorrhage; Matrix metalloproteinase-9

高血压脑出血 (hypertension intracerebral hemorrhage, HICH) 是神经系统常见病及多发病,其发病率占脑卒中的 10% ~ 20%。脑出血后脑水肿所涉及的

范围明显大于出血区,是造成患者病情恶化及死亡的主要原因。根据血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 是否受到损伤,脑水肿可分为血管源性脑水肿及细胞毒性脑水肿<sup>[1]</sup>,脑出血后脑水肿早期以血管源性脑水肿为主。目前临床针对 HICH 的治疗方法主要包括内科治疗、外科开颅治疗以及近年来出现的小骨窗血肿清除术、立体定向血肿穿刺术等微创技术。本研究通过

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.01.005

作者单位:116027 大连,大连医科大学附属第二医院康复医学科 (杨文、齐素萍、吴军、吴艳、戚春环),中医科 (张红),急诊科 (孙树杰)

通信作者:齐素萍,Email:wczqsp229@sina.com

观察针刺联合微创血肿抽吸术对家兔急性期脑出血灶周围脑组织损伤的影响,为临床治疗急性期脑出血患者提供新的途径。现报道如下。

## 材料与方法

### 一、实验动物分组及制模

共选取健康新西兰大白兔 65 只(由大连医科大学实验动物中心提供),雌雄不拘,体重 2000 ~ 2500 g,均给予标准颗粒饲料喂养,采用随机数字表法将其分为假手术组(5 只)、脑出血组(20 只)、血肿抽吸组(20 只)及血肿抽吸 + 针刺组(20 只)。将脑出血组、血肿抽吸组及血肿抽吸 + 针刺组家兔制成脑出血模型,制模方法参照文献[2,3]。家兔于制模前禁食 12 h,期间自由饮水,采用 10% 水合氯醛按每千克体重 3 ml 进行腹腔注射麻醉,然后将家兔俯卧位固定于立体定向仪上,使其前囟与后囟处于同一平面,剪去家兔头顶部毛发并消毒,切开头顶正中皮肤约 3 cm,从中线向右旁开 5 mm,于冠状缝前 1 mm 处用牙科钻钻孔至硬膜部位(勿钻透硬膜),采用 1 ml 注射器从耳中央动脉取血 0.2 ml,用 7 号针头连接注射器并垂直缓慢进针 9 mm,到达基底核外侧区并固定注射器,然后缓慢注血 0.05 ml,10 min 后再次从耳中央动脉取血 0.30 ml,缓慢注血 0.25 ml,前后 2 次共注血 0.30 ml,30 min 后拔针。假手术组手术操作过程同上,但不注血。制模后参照 Longa 5 分法对各组家兔进行行为学评分<sup>[4]</sup>,0 分:无神经功能损伤;1 分:不能完全伸展对侧前肢;2 分:行走时向对侧转圈;3 分:行走时向对侧倾倒;4 分:不能自发行走,有意识丧失表现。评分为 1 ~ 3 分者进入下一实验环节,0 分或 4 分者淘汰,随即补充家兔,保证每组家兔数量不变。

### 二、治疗方法

血肿抽吸组给予微创血肿抽吸治疗,血肿抽吸 + 针刺组则在血肿抽吸基础上增加穴位针刺治疗,假手术组及脑出血组于制模后均未给予特殊处理。

1. 微创血肿抽吸术:实验家兔于制模成功 3 h 后再次麻醉、固定,缓慢向颅内相同部位注入尿激酶 50  $\mu$ l(含尿激酶 2500 U),2 h 后用 1 ml 注射器轻柔、缓慢抽吸,直至抽吸液清亮后缓慢拔出注射器。

2. 穴位针刺:于血肿抽吸术结束后立即进行穴位针刺,将实验家兔固定于实验架上,采用“补肾活血、醒脑开窍”针刺法,穴位定位参考《实验针灸学》<sup>[5]</sup>,对家兔百会、水沟、风府、太阳、血海、太溪、后三里穴进行针刺,捻转速度为 200 转/min,在此期间捻转行针 2 次,每次持续 5 min,留针 30 min,以后则每日治疗 1 次。

### 三、脑含水量测定

各组分别于制模后 6 h、24 h、3 d 及 7 d 时各取 5 只家兔,经脑部磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)检查后,采用过量水合氯醛麻醉后断头处死,迅速取脑血肿周围组织( $100 \pm 10$ )mg,将脑组织置于称量杯中称取湿重,然后再放入电热恒温箱(105  $^{\circ}$ C)内烘烤 24 h 至恒重,测量干重后计算脑含水量,脑含水量 = (湿重 - 干重)/湿重  $\times 100\%$ ,从开颅取脑到称重完毕应尽量控制在 5 min 内完成。

### 四、基质金属蛋白酶-9 免疫组化染色

各组实验家兔脑组织标本经固定、脱水、透明、浸蜡等处理后制成切片,常规脱蜡至水、二甲苯脱蜡、梯度酒精脱水,经磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)冲洗 3 min  $\times 3$  次后,在室温环境下置于 3%  $H_2O_2$  中孵育 10 min,然后再经 PBS 液冲洗 3 min  $\times 3$  次,置于 0.01 mol/L 柠檬酸盐缓冲液中进行微波抗原修复(100  $^{\circ}$ C,持续 10 min),自然冷却后经 PBS 液冲洗 3 min  $\times 3$  次;滴加 5% BSA 封闭液及一抗,在 4  $^{\circ}$ C 环境下置于湿盒内过夜;次日取出湿盒用 PBS 液冲洗 3 min  $\times 3$  次,滴加生物素化兔抗兔 IgG,置于 37  $^{\circ}$ C 水浴中反应 20 min,然后滴加 SABC 试剂,在 37  $^{\circ}$ C 水浴中持续反应 20 min;DAB 显色试剂盒室温下闭光显色,镜下控制反应时间,待出现棕黄色颗粒后流水冲洗 10 min 并终止反应;苏木素轻度复染,流水冲洗 10 min,然后脱水、透明、中性树胶封片;阴性对照选用 PBS 代替一抗,其余步骤同上。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 阳性为胞浆、胞膜或细胞外基质有棕褐色颗粒沉积。每张玻片取 5 个高倍镜视野,计数 5 个高倍镜视野内 MMP-9 阳性细胞总数,然后计算每高倍视野下阳性细胞均数。

### 五、HE 染色

各组实验家兔脑组织经 4% 甲醛固定 24 h 后,沿注射自体血进针孔附近冠状面切取厚约 2 mm 的脑片,保存于 4% 甲醛溶液中,于石蜡包埋前流水冲洗 24 h 以置换组织内的甲醛,然后常规石蜡包埋、制作 5  $\mu$ m 厚超薄切片,经梯度乙醇脱水、二甲苯透明、浸蜡、HE 染色、封片后,置于 BX-51 型荧光显微镜下观察病变区及附近脑组织病理改变。

### 六、MMP-9 明胶酶谱分析

各组实验家兔经过量水合氯醛麻醉处死后,迅速断头取出血侧大脑半球置于冰盘上,去除额极和枕极各 3 mm,将剩余脑组织置于 -80  $^{\circ}$ C 冰箱内备用。取约 100 mg 脑组织,置于玻璃匀浆器内并加入等体积匀浆缓冲液,经 5000 转/min 离心 5 min 后收集上清液;继续用悬浮缓冲液等体积悬浮,充分混匀后,经 5000 转/min 离心 5 min 后收集上清液,并与第 1 次离

心时的上清液混合。取 2  $\mu\text{L}$  蛋白上清液,加入 2000  $\mu\text{L}$   $\text{H}_2\text{O}$ ,测量 A260 及 A280 时的光吸收值(optical density, OD),并计算蛋白浓度,蛋白浓度( $\text{mg/L}$ ) =  $1.45 \times \text{A280} - 0.74 \times \text{A260}$ 。根据计算的蛋白浓度配制出 1000  $\mu\text{L}$  蛋白上样液,浓度统一调整为 10  $\mu\text{g/L}$ 。将配置好的蛋白液与上样缓冲液混合,使混合液中所含十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulphate, SDS)终浓度为 20  $\text{g/L}$ ,混合液不用煮沸,在 37  $^\circ\text{C}$  环境下放置 30 min;制备分离胶及浓缩胶,凝固后加样;电泳结束后将凝胶置入底物缓冲液中孵育(37  $^\circ\text{C}$ ) 18 h,经考马斯亮兰 R250 染色 1~2 h,随后置于脱色液(50% 甲醇、10% 乙酸)中脱色,直至蓝色背景上显示出透明条带;用 Alpha imae M3300 型凝胶图像分析系统对各组酶谱结果进行分析。

### 七、统计学分析

本研究所得数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS 11.5 版统计学软件包进行数据分析,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、各组家兔 MRI 及 HE 检查结果分析

本研究各组家兔制模后均进行 MRI-磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)检查,SWI 是利用血氧水平依赖效应及局部不同组织间磁敏感性差异进行成像,出血区域表现为低信号影像,图 1 为脑出血组照片,图 2 为血肿抽吸组照片,图 3 为血肿抽吸 + 针刺组照片,假手术组相同部位未见低信号影像。制模成功的兔冠状 HE 脑切片中,在右侧基底核处可

见明显椭圆形血肿,直径约 3 mm,脑出血组脑组织在各观察时间点均有水肿表现,特别是在制模后 3 d 时水肿程度尤为显著;血肿抽吸组及血肿抽吸 + 针刺组血肿体积在各观察时间点均较脑出血组明显减小,假手术组脑冠状切片未见明显血肿形成。

### 二、制模后不同时间点各组家兔脑含水量比较

脑出血组脑含水量在各观察时间点均较假手术组明显增加,其中以制模后 3 d 时差异尤为显著( $P < 0.01$ );血肿抽吸组脑含水量在制模后 6 h 及 3 d 时均较脑出血组明显降低,组间差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );血肿抽吸 + 针刺组脑含水量在制模后 6 h、24 h、3 d 及 7 d 时均较脑出血组明显降低,组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$  或  $0.01$ );血肿抽吸 + 针刺组脑含水量与血肿抽吸组比较,发现在制模后 24 h、3 d 及 7 d 时组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),并以制模后 3 d 时差异尤为显著( $P < 0.01$ ),具体数据详见表 1。

表 1 制模后不同时间点各组家兔脑含水量比较( $\%$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组 别        | 例数 | 制模后 6 h                       | 制模后 24 h                       | 制模后 3 d                        | 制模后 7 d                        |
|------------|----|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 假手术组       | 5  | 76.42 $\pm$ 0.52              | —                              | —                              | —                              |
| 脑出血组       | 5  | 79.65 $\pm$ 0.58              | 80.67 $\pm$ 0.32               | 83.23 $\pm$ 0.25               | 77.81 $\pm$ 0.24               |
| 血肿抽吸组      | 5  | 77.46 $\pm$ 0.52 <sup>a</sup> | 79.95 $\pm$ 0.27               | 78.91 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>  | 77.51 $\pm$ 0.36               |
| 血肿抽吸 + 针刺组 | 5  | 77.48 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup> | 78.56 $\pm$ 0.26 <sup>bd</sup> | 76.57 $\pm$ 0.29 <sup>ac</sup> | 76.43 $\pm$ 0.44 <sup>bd</sup> |

注:与脑出血组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与血肿抽吸组比较,<sup>c</sup> $P < 0.01$ ,<sup>d</sup> $P < 0.05$

### 三、制模后不同时间点各组家兔 MMP-9 免疫组化结果比较



注:箭头为血肿部位  
图 1 脑出血组 MRI 检查



注:箭头为血肿抽吸后部位  
图 2 血肿抽吸组 MRI 检查



注:箭头为血肿抽吸后部位  
图 3 血肿抽吸 + 针刺组 MRI 检查

制模后不同时间点各组家兔脑血肿周围组织 MMP-9 阳性表达情况详见表 2,表中数据显示,脑出血组、血肿抽吸组及血肿抽吸 + 针刺组 MMP-9 阳性细胞数量在各观察时间点均较假手术组明显增多,其中脑出血组 MMP-9 阳性表达于制模后 6 h 时开始增多,在制模后 3 d 时达到高峰,随后开始减少;脑出血组、血肿抽吸组及血肿抽吸 + 针刺组 3 组间比较,发现在制模后 6 h 及 24 h 时 MMP-9 阳性表达组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ );在制模后 3 d 时,血肿抽吸组、血肿抽吸 + 针刺组 MMP-9 阳性表达均较脑出血组明显减少,组间差异均具有统计学意义( $P<0.01$ );并且血肿抽吸 + 针刺组 MMP-9 阳性表达较血肿抽吸组进一步降低,组间差异具有统计学意义( $P<0.05$ );制模后 7 d 时脑出血组、血肿抽吸组及血肿抽吸 + 针刺组 MMP-9 阳性表达组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 2 制模后不同时间点各组家兔血肿周围脑组织 MMP-9 阳性细胞数量比较(个/每高倍镜视野,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 例数 | 制模后 6 h      | 制模后 24 h     | 制模后 3 d                    | 制模后 7 d      |
|------------|----|--------------|--------------|----------------------------|--------------|
| 假手术组       | 5  | 1.27 ± 0.57  | —            | —                          | —            |
| 脑出血组       | 5  | 11.70 ± 2.52 | 19.86 ± 5.81 | 30.85 ± 3.79               | 10.31 ± 2.49 |
| 血肿抽吸组      | 5  | 12.68 ± 0.26 | 18.18 ± 3.16 | 17.60 ± 5.22 <sup>a</sup>  | 11.96 ± 3.14 |
| 血肿抽吸 + 针刺组 | 5  | 11.85 ± 1.32 | 15.58 ± 2.81 | 13.13 ± 3.82 <sup>ab</sup> | 11.60 ± 2.05 |

注:与脑出血组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与血肿抽吸组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

四、制模后不同时间点各组家兔 MMP-9 明胶酶谱结果比较

于制模后不同时间点采用酶谱法检测各组家兔 MMP-9 活性,在蓝色凝胶背景上出现的白色条带即为酶活性所在部位(图 4),各组家兔血肿周围脑组织明胶酶表达情况详见表 3,表中数据显示,假手术组脑组织未见 MMP-9 表达,脑出血组 MMP-9 酶原表达于制模后开始增强,在制模后 3 d 时达到高峰,随后开始减少。脑出血组、血肿抽吸组、血肿抽吸 + 针刺组 3 组间比较,发现在制模后 6 h、24 h 时 MMP-9 酶原表达组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ );制模后 3 d 时血肿抽吸组、血肿抽吸 + 针刺组 MMP-9 酶原表达均较脑出血组显著降低,组间差异均具有统计学意义( $P<0.01$ );并

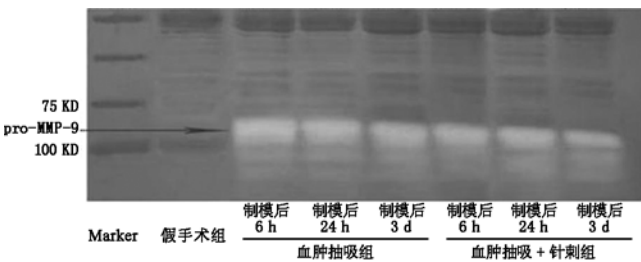


图 4 制模后不同时间点各组家兔血肿周围脑组织 MMP-9 明胶酶谱图分析

表 3 制模后不同时间点各组家兔血肿周围脑组织 MMP-9 明胶酶溶解带面积比较( $\text{mm}^2, \bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 例数 | 制模后 6 h    | 制模后 24 h   | 制模后 3 d                  | 制模后 7 d    |
|------------|----|------------|------------|--------------------------|------------|
| 假手术组       | 5  | —          | —          | —                        | —          |
| 脑出血组       | 5  | 1398 ± 216 | 3621 ± 403 | 5934 ± 478               | 2278 ± 365 |
| 血肿抽吸组      | 5  | 1406 ± 197 | 3519 ± 383 | 5016 ± 361 <sup>a</sup>  | 2169 ± 376 |
| 血肿抽吸 + 针刺组 | 5  | 1346 ± 189 | 3479 ± 336 | 4713 ± 427 <sup>ab</sup> | 2144 ± 329 |

注:与脑出血组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与血肿抽吸组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

且血肿抽吸 + 针刺组 MMP-9 酶原表达较血肿抽吸组进一步减少,组间差异具有统计学意义( $P<0.05$ );制模后 7 d 时脑出血组、血肿抽吸组及血肿抽吸 + 针刺组 MMP-9 酶原表达组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

讨 论

以往临床多认为脑出血早期脑组织处于水肿状态、病情不断进展,故常于生命体征稳定或发病 1 周后再给予针刺治疗。现代医学研究发现,脑卒中局灶性脑损伤区域通常由细胞坏死中心区及周围半影区组成,而中心区受梗死或淤血压迫,使得周围脑组织处于水肿状态、颅内压增高,容易导致病情进一步恶化,故针对脑出血患者进行早期治疗,以最大限度减少因治疗相对较迟而出现的不可逆性脑组织损伤,从而迅速改善病损区血液供应,纠正脑水肿,降低颅内压,对脑组织功能恢复、促进病损区侧支循环及瘫痪肢体功能恢复等均具有重要意义<sup>[6]</sup>。

目前有大量临床研究证明,早期给予针刺疗法可显著提高脑卒中患者存活率、改善预后<sup>[7]</sup>。针刺是一种传统的康复治疗手段,主要通过刺激神经系统,利用“神经-体液”系统调节作用,包括调节局部毛细血管血流速度、通透性等以及调节神经系统促其尽早建立脑部侧支循环,改善整体及局部微循环障碍,促进血肿吸收、消除脑组织水肿、降低颅内压等<sup>[8]</sup>;除此之外,针刺急性脑出血患者头部穴位可延缓脑血流量降低,纠正脑组织缺血、缺氧状态,抑制神经元死亡进程,解除血肿周围神经元抑制,从多种途径发挥脑保护作用<sup>[9]</sup>;还有研究发现,针刺也可通过修复 BBB、降低神经元损伤而发挥治疗作用<sup>[10]</sup>。有许多学者就针刺治疗脑出血的机理进行了大量研究,如戴高中<sup>[11]</sup>报道电针能提高脑出血模型大鼠血肿周围脑组织抗氧化能力,改善脑组织形态学病变及神经行为功能缺损,降低因脑出血而诱发的周围组织水肿;于晓刚<sup>[12]</sup>报道,在脑出血急性期给予针刺治疗,能缓解因脑出血诱发的免疫机能破坏,改善其免疫功能紊乱状况,抑制受损血管及神经细胞炎症反应,使其在新的状态下达到平衡,有利于脑组织水肿程度减轻,对脑组织神经细胞具有积极保护

作用。

MMPs 是一组含锌的蛋白水解酶,其中 MMP-9 是 MMP 家族的重要成员之一,在脑损伤初期能降解细胞外基质(extracellular matrix,ECM)、改变血管通透性、参与血管源性脑水肿形成<sup>[13]</sup>。MMP-9 主要的作用底物包括明胶、IV 型和 V 型胶原及弹性蛋白等。相关研究表明,基底膜侧内皮细胞能够分泌 MMP-9<sup>[14]</sup>,脑出血后基底膜侧 MMP-9 被释放并激活,从而降解 ECM 中胶原、层黏蛋白、弹性蛋白及纤连蛋白等,促进基底膜降解,使 BBB 通透性增加,造成血肿边缘脑组织含水量增加;而通过受损 BBB 进入到血肿周围的炎性细胞能释放各种炎性介质,使脑组织进一步受损,因此 MMP-9 表达增加可能是脑出血后脑水肿形成并逐渐加重的重要因素之一。Rosenberg 等<sup>[14]</sup>通过观察脑出血大鼠模型发现,脑出血后 24 h 大鼠 MMP-9 含量及脑组织含水量均明显增高,给予 MMP-9 抑制剂治疗能显著减轻脑出血后 24 h 时的脑含水量,但不能阻断 24 h 以后的脑水肿,提示 MMP-9 致脑水肿早期可能与 BBB 开放有关。以上研究结果均表明,早期阻断 MMP-9 表达是防治脑出血后脑水肿形成的一个重要潜在途径。

本研究结果表明,脑出血家兔脑水肿在脑出血后 3 d 时达到高峰,随后开始消退,其脑组织中 MMP-9 表达与脑水肿程度密切相关,亦于脑出血后 3 d 时达到高峰,说明在家兔脑出血早期,MMP-9 参与并促进脑水肿的发生与发展,与 MMP-9 能够破坏 BBB 的机制有关;而血肿抽吸或联合针刺治疗可能通过修复 BBB、有效降低 BBB 神经元损伤,与 MMP-9 形成拮抗效应,限制了脑水肿的发生、发展,减轻了家兔急性期脑出血灶周围脑组织损伤程度,且以针刺联合血肿抽吸的治疗效

果更为显著,能进一步抑制脑组织中 MMP-9 表达,减轻脑水肿程度,为临床微创术后及时采用针刺治疗早期脑出血患者提供了实验依据。

## 参 考 文 献

- [1] Carhuqoma JR, Wang PY, Beauchamp NJ, et al. Diffusion weighted MRI and proton MR spectroscopy imaging in the study of secondary injury after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1998, 31:726-732.
- [2] 邹伟,徐丽,匡洪宇,等. 针刺对实验性脑出血大鼠急性期脑水肿治疗作用的动态观察. *中医药信息*, 1997, 3:38-39.
- [3] Rosenberg CA, Mun BS, Wesley M, et al. Collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke*, 1990, 21:801.
- [4] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*, 1989, 20:84-91.
- [5] 邓春雷. 实验针灸学. 北京:人民卫生出版社, 1998:127.
- [6] 宋京英,翟素萍,申玮红. 早期应用通腑针刺法治疗脑卒中疗效观察. *中国针灸*, 2002, 22:370.
- [7] 芦绍强. 中西医结合治疗中风急性期 500 例疗效观察. *上海针灸杂志*, 1999, 22:8.
- [8] 郑健刚,周继增,张存生,等. 醒脑开窍针法治疗脑出血急性期实验研究. *天津中医*, 1996, 13:8.
- [9] 丁为国,李丽欣,许红,等. 针刺百会穴对急性脑血肿大鼠局部脑血流量的影响. *上海针灸杂志*, 2003, 22:7.
- [10] 纪晓军,何宏,温兆霞,等. 头穴针刺对大鼠急性期脑出血血脑屏障影响的实验研究. *中国急救医学*, 2001, 21:624.
- [11] 戴高中. 电针对脑出血模型大鼠脑组织一氧化氮、内皮素、总抗氧化能力的影响. *中国针灸*, 2002, 22:488-490.
- [12] 于晓刚. 针刺对脑出血大鼠 TNF- $\alpha$  的影响. *中国针灸*, 2004, 24:403-407.
- [13] Montaner J, Alvarez SJ, Molina CA, et al. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke. *Stroke*, 2001, 32:2762-2767.
- [14] Rosenberg GA, Navratil M. Metalloproteinase inhibition blocks edema in intracerebral hemorrhage in the rats. *Neurology*, 1997, 48:921-926.

(修回日期:2010-07-16)

(本文编辑:易 浩)

## · 个案报道 ·

### Passy-Muir 说话瓣膜结合康复训练治疗气管切开患者 1 例报道

徐亚林 陈俊伟 窦祖林 谢柱明 叶仿武 蔡文超

在气管切开患者中,在气管套管口安放一个单向通气阀,用于改善吞咽和说话功能的装置,称为说话瓣膜<sup>[1]</sup>。说话瓣膜有不同的品牌,其中 Passy-Muir 说话瓣膜(Passy-Muir speaking valve,PMV)是目前美国运用最为广泛的一种说话瓣膜。患者配戴说话瓣膜后,能够即刻不同程度恢复发声、言语交流功能。

说话瓣膜在美国等西方国家应用普遍<sup>[2-5]</sup>,但在中国大陆还鲜见相关应用的报道。此项技术在我院已有 1 例患者使用,并且取得了非常好的效果。

#### 一、病例资料

患者,男性,57 岁,因“四肢乏力 10 个月,咳嗽 6 个月”入院。患者因颈椎间盘突出压迫脊髓,10 个月前曾行手术治疗,术后遗留四肢乏力,并发肺部感染,行气管切开插管,留置鼻饲管,不能经口进食。患者一直未能拔除气管套管,为求系统康复治疗来我院就诊。

言语及吞咽评估:患者气管切开,依靠带气囊的气管套管呼吸。患者口腔中及气管套管内有大量泡沫状分泌物,数分钟

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.01.006

作者单位:529000 江门,暨南大学医学院附属江门中医院康复医学科(徐亚林、陈俊伟、谢柱明、叶仿武、蔡文超);中山大学附属第三医院康复科(窦祖林)

通信作者:窦祖林,Email:douzul@163.com

需要吐出口中分泌物一次,患者频繁从气管套管中咳出泡沫样分泌物,十数分钟需要经气管套管吸痰一次。患者以胸式呼吸为主,胸式呼吸及腹式呼吸均减弱。呼吸频率约 22 次/min。面部和口部肌肉运动、下颌活动及咀嚼动作基本正常。伸舌居中,外伸减少,伸舌速度减慢,舔上唇不充分。软腭提升可,咽反射及咳嗽反射存。咳嗽力量弱,清嗓动作弱,清嗓反应时间推迟。气囊放气后患者能发出嘶哑低微的“是”,连续发音 2、3 次即疲劳,语音不清晰、低微不能闻及。试封气管插管开口后 5 min 内患者不能耐受,呼吸急促,血氧饱和度下降至 80%。在留置鼻饲管的情况下,患者能够进食水、糊状食物、硬质固体,进食时无明显呛咳,吞咽时喉上抬尚可。吞咽造影提示患者存在误吸;患者能够吞咽 2、4、8 ml 的各种质地食物,可见会厌骨和梨状隐窝食物残留,转头吞咽时不能够完全清除残留食物。吞咽各种质地的食物时,均存在误吸,在吞咽 8 ml 的食物时存在明显误吸,误吸约 50%。

## 二、方法

1. 首次佩戴说话瓣膜试验:患者佩戴上说话瓣膜后,即刻能够发出“是”、“不是”简单词语,但是迅速疲劳,首次佩戴瓣膜耐受的最长时间为 10 min。患者神情、呼吸、脉搏、血压以及血氧饱和度等均保持相对平稳,血氧饱和度保持在 90% 以上。

2. 胃造瘘:本患者存在严重误吸,禁止经口进食,防止误吸。同时患者口腔分泌物多,鼻饲管对口腔分泌也是一个刺激,拔掉鼻饲管,做胃造瘘,保障营养。

3. 安装说话瓣膜:说话瓣膜第一天戴 20 min,间隔 1 h 再戴 20 min,逐步增加戴的时间,间隔 30 min。睡觉时取下。佩戴说话瓣膜的同时行口腔、舌、软腭运动、呼吸训练,逐步练习吸气、吹气及说话;练习声带闭合功能;同时强化体能训练。

## 三、结果

拔除鼻饲管,佩戴说话瓣膜后,患者口腔及气管内分泌物逐渐减少。1 个月后,患者佩戴说话瓣膜达到每日 3 h,说话功能得到很大恢复,能够讲出清楚的词语和短小的句子,语音较低,带嘶哑音,中间有停顿。口腔及气管内分泌物明显减少,不再频繁吐出口腔分泌物,平常情况下无需吸痰。2 个月后,患者胸式呼吸及腹式呼吸功能均得到很大的提高,能够在清醒状态下长时间佩戴说话瓣膜无明显不适。舌外伸功能增强,伸舌速度提高,舔唇动作充分。咳嗽力增强,能够自己咳出痰液。清嗓动作增强,清嗓反应时间无延迟。说话功能基本恢复,能够讲出整句话,语音清晰。试封气管套管数小时,患者能够耐受,神情安定,无明显气促,生命体征保持平稳,血氧饱和度保持在 90% 以上,成功拔除气管插管。再次行吞咽造影检查,未见明显误吸,逐渐增加经口进食量,2 周后给予拔除胃造瘘管,改为经口进食。目前患者吞咽及言语功能基本恢复,正进行进一步的康复治疗。

## 四、讨论

PMV 属于闭合式单通道瓣膜,吸气时瓣膜开放,呼气末瓣膜自动关闭,不需要通过肺部的气体向瓣膜反流使其关闭。PMV 不仅用于帮助说话,更重要的是有改善吞咽的能力<sup>[1,6-8]</sup>。

PMV 能够恢复喉和上呼吸道中的气压和气流。上呼吸道有气流通过,将增强上呼吸道的感觉功能。患者佩戴 PMV 后,能够感受到有分泌物的存在,因此会出现咳嗽、清嗓子等反应。当患者佩戴 PMV 一段时间后,在不需要拔掉的情况下可以进

行正常咳嗽。经肺功能检测,可恢复生理性的呼气末正压<sup>[1,9-10]</sup>。PMV 还能改善吞咽功能。安装 PMV 后,患者经口进食增加。减少管饲的需要。由于恢复生理性的呼气末正压,将有助于减少误吸的发生。另外,PMV 还能够帮助恢复语言交流能力。PMV 的应用,能有效改善言语功能,并能立竿见影地听到患者发声说话,提高患者及家属的信心。通过与患者直接交谈,医护人员能更好了解患者情况,及时给予正确处理<sup>[11-14]</sup>。

综上所述,佩戴说话瓣膜后患者恢复肺及上呼吸道中的气压和气流,改善吞咽功能,恢复言语交流能力,为患者言语呼吸训练提供有利条件,为气管拔管提供很好的基础。PMV 说话瓣膜简便、安全,值得临床尝试运用。特别是对于器官切开长期不能拔出气管套管的患者,可以作为首选方法。

## 参 考 文 献

- [1] 窦祖林. 吞咽障碍评估与治疗. 北京:人民卫生出版社,2009:177-185.
- [2] Elpern EH, Borkgren Okonek M, Bacon M, et al. Effect of the Passy-Muir tracheostomy speaking valve on pulmonary aspiration in adults. *Heart Lung*, 2000, 29:287-293.
- [3] Stachler RJ, Hamlet SL, Choi J, et al. Scintigraphic quantification of aspiration reduction with the Passy-Muir valve. *Laryngoscope*, 1996, 106:231-234.
- [4] Dettelbach MA, Gross RD, Mahlmann J, et al. Effect of the Passy-Muir Valve on aspiration in patients with tracheostomy. *Head Neck*, 1995, 17:297-302.
- [5] Baker BM, Blackwell PB. Adult and infant vocalization: speaking valves used in individuals with tracheostomy and ventilator dependency. *J Ky Med Assoc*, 2001, 99:193-203.
- [6] Lichtman SW, Birnbaum IL, Sanfilippo MR, et al. Effect of a tracheostomy speaking valve on secretions, arterial oxygenation, and olfaction: a quantitative evaluation. *J Speech Hear Res*, 1995, 38:549-555.
- [7] Bell SD. Use of Passy-Muir tracheostomy speaking valve in mechanically ventilated neurological patients. *Crit Care Nurse*, 1996, 16:63-68.
- [8] Kaut K, Turcott JC, Lavery M. Passy-Muir speaking valve. *Dimens Crit Care Nurs*, 1996, 15:298-306.
- [9] Lewin JS, Montgomery PC, Hutcheson KA, et al. Further experience with modification of an intraluminal button for hands-free tracheoesophageal speech after laryngectomy. *J Prosthet Dent*, 2009, 102:328-331.
- [10] Cameron TS, McKinstry A, Burt SK, et al. Outcomes of patients with spinal cord injury before and after introduction of an interdisciplinary tracheostomy team. *Crit Care Resusc*, 2009, 11:14-19.
- [11] Brigger MT, Hartnick CJ. Drilling speaking valves: a modification to improve vocalization in tracheostomy dependent children. *Laryngoscope*, 2009, 119:176-179.
- [12] Ohmae Y, Adachi Z, Isoda Y, et al. Effects of one-way speaking valve placement on swallowing physiology for tracheostomized patients: impact on laryngeal clearance. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 2006, 109:594-599.
- [13] Fukumoto M, Ota H, Arima H. Ventilator weaning using a fenestrated tracheostomy tube with a speaking valve. *Crit Care Resusc*, 2006, 8:117-119.
- [14] Hess DR. Facilitating speech in the patient with a tracheostomy. *Respir Care*, 2005, 50:519-525.

(修回日期:2010-04-10)

(本文编辑:松 明)