

电刺激小脑顶核对脑血管病的疗效及对自由基的影响

宋建良 诸国嘉 孙新芳 丁靖

【摘要】目的 研究电刺激小脑顶核对脑血管病疗效及对自由基的影响。**方法** 将 148 例脑血管病患者随机分为电刺激小脑治疗组(74 例)和常规治疗对照组(74 例),分别观察其疗效和治疗前、后临床神经病学评分、脑循环动力学参数、SPECT 及超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)含量及总抗氧化能力(%)改变。**结果** 治疗后患者神经病学评分、脑循环动力学参数、SPECT 得到改善,血清 SOD 活性、NO 含量及抗氧化能力显著升高(t 值依次为 7.351, 6.734, 5.751, P 值均 <0.001),MDA 含量明显降低($t=8.214$, $P<0.001$);与对照组相比,SOD 活性、NO 含量及抗氧化能力的升高及 MDA 含量降低也有显著差异(t 值分别为 3.715, 4.132, 3.923, 5.318, P 值均 <0.01)。**结论** 电刺激小脑治疗可有效改善脑血管病患者的临床症状和血液动力学指标,降低自由基对脑的损害。

【关键词】 电刺激; 小脑顶核; 脑血管病; 治疗效果; 自由基

Effect of cerebellar fastigial nucleus electric stimulation on the clinical manifestations and the level of free radicals in patients with cerebrovascular diseases SONG Jianliang, ZHU Guojia, SUN Xinfang, DING Jing. Department of Neurology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, China

【Abstract】 Objective To explore the effect of fastigial nucleus electric stimulation (FNES) on the clinical manifestations and the level of free radicals in patients with cerebrovascular disease (CVD). **Methods** One hundred and forty-eight CVA patients were equally divided into two groups; the cerebellum electric stimulation treatment group, and the conventional treatment control group. After the treatment, the effects of cerebellum electric stimulation on the clinical neurological scores, the cerebrovascular hemodynamic parameters (CVAI), the findings of brain SPECT, the levels of serum SOD, MDA, NO, and the total antioxidation action(%) were recorded, and a comparison of these data was made. **Results** The neurological score, CVAI and the manifestations on SPECT, the SOD activity were improved, the plasma level of NO and total antioxidation action were significantly higher than that before FNES ($t=7.351$, $t=6.734$, $t=5.751$, $P<0.001$). **Conclusion** FNES may exert a cytoprotective effect on the patients with CVA, and as a result, it may reduce the damage of the brain tissue.

【Key words】 Electrical stimulation; Fastigial nucleus; Cerebrovascular diseases; Outcome; Free radical

近年来,国内外研究表明小脑顶核(fastigial nucleus, FN)可能在脑血流量的调节方面具有重要的作用^[1-4],顶核电刺激(FNES)可增加大脑血流量。为了解其治疗脑血管病的可能性,1998 年 10 月~2000 年 10 月,我院对 74 例脑血管病患者进行电刺激小脑顶核治疗,观察其疗效及对自由基的影响。

材料和方法

一、病例选择

148 例脑血管病患者均为我院神经科及康复部住院患者,诊断符合 1996 年全国第四届脑血管病学术会议所订标准^[5],均经头颅 CT 和/或 MRI 证实。随机分为治疗组 74 例,脑梗死 43 例,脑出血 31 例;男 38 例,女 36 例;年龄 52~73 岁,平均 63.25 ± 9.65 岁。对照

组 74 例,脑梗死 40 例,脑出血 34 例;男 39 例,女 35 例;年龄 53~75 岁,平均 63.75 ± 8.75 岁。临床评分将两组患者分为轻、中、重度。两组年龄、性别及临床评分差异无显著性($P>0.05$)。

二、治疗方法

根据诊断和病情,所有患者均给予神经内科药物治疗(脑梗死用低分子右旋糖酐+丹参静脉点滴,脑出血用脑复康静脉点滴),确保床上抗痉挛体位,配合翻身和关节被动活动。治疗组另采用 CVFT-010M 型脑循环功能治疗仪(为数字频率人工合成电流,输出 1 kHz 以下脉冲电流,电流强度 3~5 mA),对 74 例脑血管病患者进行电刺激治疗,主电极置于两侧乳突,辅电极置于患侧上肢伸侧,每次通电 30 min,每天治疗 2 次,10 d 为 1 疗程,共治疗 2 个疗程。设置参数为模式 0,频率调制度 131%~136%,强度调制度 70%~100%(3~5 mA)。脑梗死患者于入院后即开始电刺

激治疗,脑出血患者于入院 1 周后开始。

三、临床和实验室指标

1. 临床评分:所有病例均于治疗开始前及治疗 20 d 后采用斯基的纳维亚卒中评定量表 (SNSS) 及大脑中动脉卒中量表 (MCANS) [6] 进行评分。

2. 脑循环动力学参数 (CVAI) 检测:对治疗组 60 例患者于电刺激前、后各进行 1 次 CVAI 检测。

3. 心率及血压变化:记录 74 例治疗组患者在电刺激前、后的心率及血压值,观察其变化。

4. 单光子发射计算机辅助断层扫描 (SPECT):治疗组有 10 例患者在电刺激前、后各扫描 1 次。

5. 实验室检测:于电刺激前、后分别抽取 30 例治疗组患者静脉血各 2 ml,检测超氧化物歧化酶 (SOD) 活性、丙二醛 (MDA)、一氧化氮 (NO) 含量,并对其抗氧化能力进行比较。采用比色法进行检测。另 30 例对照组同时检测。

6. 数据处理:所有数据转换成 FOXBASE 数据库,以 SAS 软件包统计分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用随机分组设计的 t 检验,治疗前、后比较采用配对 t 检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

一、电刺激前、后两组神经功能评分比较 (表 1)

表 1 治疗组与对照组神经功能缺损评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	初始评分		治疗 2 疗程 (20 d) 后评分	
	SNSS 法	MCANS 法	SNSS 法	MCANS 法
治疗组	30.72 $\pm$ 7.49	45.25 $\pm$ 13.97	17.29 $\pm$ 6.03 **	78.82 $\pm$ 14.15 **
对照组	30.98 $\pm$ 8.13	46.10 $\pm$ 12.45	28.35 $\pm$ 7.92	50.11 $\pm$ 11.25
P 值	>0.01	>0.01	<0.01	<0.01

注: * 治疗组与对照组比较, $P < 0.01$; # 电刺激组治疗 2 疗程后与治疗前比较, $P < 0.001$

两组在治疗前的神经功能评分无差异 ($P > 0.05$)。电刺激组治疗 2 疗程后较治疗前评分差异有显著性 (SNSS 法, $t = 4.016$, $P < 0.001$; MCANS 法, $t = 4.891$, $P < 0.001$)。而对照组患者在 2 疗程后无明显好转 (SNSS 法, $t = 1.037$, $P > 0.05$; MCANS 法, $t = 1.483$, $P > 0.05$), 提示神经功能无明显恢复 ($t =$

5.758, $P < 0.01$)。治疗组与对照组 2 疗程后比较,差异有显著性 (SNSS 法, $t = 4.891$, $P < 0.01$; MCANS 法, $t = 5.758$, $P < 0.01$)。说明电刺激小脑治疗脑血管病有促进神经功能恢复的作用。

二、病情轻重与效果的比较 (表 2)

按病情以 SNSS 分轻、中、重三组进行比较及进一步评价,提示本治疗对病情程度不同的患者都有促进神经功能恢复的作用。治疗前、后相应治疗组与对照组比较, t 值分别为 5.323 和 6.742, P 值均 < 0.01 ; 治疗组电刺激前、后评分相比, $t = 3.715$, $P < 0.01$ 。说明本循环仪治疗对脑血管病患者有促进神经功能恢复的作用,而且疗效显著。

三、治疗前、后 CVA 改变

对治疗组 60 例患者 (脑梗死 36 例,脑出血 24 例) 于电刺激前、后各进行 1 次 CVA 检查,提示治疗前患侧脑血流降低,脑内动脉阻力增加,治疗后患侧脑血管阻力降低,脑血流改善。此外,健侧平均血流量、最小血流量、平均血流速度、最小血流速度也得到改善,脑动脉阻力下降。

四、治疗前、后患者的心率及血压变化

在通电过程中未发现患者的心率有明显改变。治疗后患者的收缩压 (20.24 ± 3.76) kPa 较治疗前 (23.76 ± 3.48) kPa 有降低,而舒张压未受影响。治疗组所有患者均能忍受电极处局部轻度刺激感,说明本治疗无明显副作用。

五、治疗前、后患者的 SPECT 变化

10 例患者在治疗前及治疗 2 疗程后检测 SPECT。7 例脑梗死患者治疗前 SPECT 均显示梗死区血流降低,治疗后均有相当改善。3 例脑出血患者治疗前 SPECT 除可见血肿区血流明显降低外,对侧病灶区血流亦下降,治疗后两侧血流均有改善。

六、实验室检测结果 (表 3)

对治疗组和对照组各 30 例患者治疗前的 SOD、MDA、NO 及抗氧化能力进行组间比较,差异无显著性 ($P > 0.05$); 而治疗后上述指标的组间比较均有明显变化,治疗组治疗前、后比较发现,血清 SOD 活性、NO

表 2 不同程度病情治疗组与对照组神经功能缺损评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	初始评分		治疗 2 疗程 (20 d) 后评分	
	SNSS 法	MCANS 法	SNSS 法	MCANS 法
治疗组				
重度组 ($n = 24$)	24.84 $\pm$ 7.49	36.58 $\pm$ 7.27	42.89 $\pm$ 5.63 **	71.32 $\pm$ 13.00 **
中度组 ($n = 28$)	34.70 $\pm$ 3.43	53.00 $\pm$ 9.19	49.90 $\pm$ 4.84 **	86.50 $\pm$ 10.55 **
轻度组 ($n = 22$)	43.50 $\pm$ 2.07	67.50 $\pm$ 5.24	55.00 $\pm$ 3.95 **	90.00 $\pm$ 5.18 **
对照组				
重度组 ($n = 23$)	24.08 $\pm$ 3.95	36.54 $\pm$ 6.89	26.54 $\pm$ 4.01	40.77 $\pm$ 7.87
中度组 ($n = 30$)	34.50 $\pm$ 2.41	49.29 $\pm$ 10.89	35.07 $\pm$ 6.08	52.14 $\pm$ 12.67
轻度组 ($n = 21$)	43.43 $\pm$ 2.57	65.00 $\pm$ 6.45	45.14 $\pm$ 2.91	68.57 $\pm$ 3.78

注: * 治疗组与对照组比较, $P < 0.01$; # 电刺激组治疗 2 疗程后与治疗前比较, $P < 0.001$

表 3 两组各 30 例脑血管病患者血清 SOD、MDA、NO、总抗氧化能力测试($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SOD(U/ml)		MDA(nmol/ml)		NO(nmol/ml)		总抗氧化能力(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	275.4 ± 34.7	371.5 ± 39.4 ^{*#}	10.1 ± 2.3	6.5 ± 2.7 ^{*#}	6.5 ± 1.5	8.3 ± 2.1 ^{*#}	21.9 ± 3.1	34.5 ± 4.1 ^{*#}
对照组	30	267.3 ± 31.5	268.2 ± 37.2	9.7 ± 2.4	8.9 ± 2.3	6.3 ± 1.4	6.8 ± 1.9	22.8 ± 3.5	27.5 ± 3.2

注: * 治疗组与对照组比较, $P < 0.01$; # 电刺激组治疗后与治疗前比较, $P < 0.01$

含量及抗氧化能力增加, MDA 含量下降, t 值分别为 7.351、6.734、5.751 及 8.214, $P < 0.01$, 差异有统计学意义; 对照组治疗前、后血清 SOD 活性、MDA、NO 含量及抗氧化能力的变化差异无显著性。电刺激治疗后, 治疗组与对照组比较, 血清 SOD 活性、NO 含量和抗氧化能力的升高, MDA 含量降低, 差异均有显著性(t 值分别为 3.715、4.132、3.923、5.318, $P < 0.01$)。

讨 论

近年来, 国外陆续报道电刺激实验动物小脑顶核可以明显增加脑血流, 改善脑循环, 其机理可能是脑内固有的神经传导通路受刺激以及通过脑循环和脑血管自动调节、相互作用的结果, 而对局部脑血流有强大影响的神经控制中枢位于小脑顶核^[1-4]。实验研究表明^[7], 电刺激小脑顶核特别是早期再灌注(阻塞后 3 h)可以明显减少半影区死亡神经元数目, 保护神经元结构的完整性。杨军等^[8]的研究表明, 电刺激脑梗死患者后颅窝可使脑血流量增加, 血管阻力下降; 而电刺激脑出血患者, 可使血管周围组织的血流量增加, 水肿减轻。脑血管病后出现急性或迟发性脑缺血, 引起脑功能障碍, 细胞膜离子泵受损, 细胞内外离子平衡遭破坏, 可引起细胞水肿、坏死及自由基产生等一系列损伤。我们利用脑循环功能治疗仪对 74 例脑血管病患者进行治疗, 采取随机配伍试验, 治疗两疗程后神经功能评分较治疗前有明显提高; 与对照组相比也有明显提高。脑循环动力学参数、平均血流量、最小血流量、平均血流速度、最小血流速度较治疗前均有明显好转; 10 例 SPECT 结果亦提示病灶区脑血流得到改善。说明临床神经功能改善与脑血流, 特别是脑循环有关。

与缺血组织损伤关系最密切的是氧自由基。正常机体内自由基的生成与清除处于动态平衡, 如果某种原因使自由基的生成超过了机体的清除能力, 那么过量生成的自由基便成为诱发损伤的一种重要原因。Kogure 等^[9]指出, 组织缺血、缺氧增加了呼吸链的还原状态, 通过单价泄漏产生大量氧自由基。自由基攻击的主要靶位是生物膜的多不饱和脂肪酸, 发生脂质过氧化反应, 破坏细胞膜的完整性。中枢神经系统含有高浓度的线粒体和持续大量的氧流, 线粒体在电子传递过程中必然产生自由基, 脑血管病时由于具有高活性的 OH· 作用于靶器官, 因此氧自由基的生成增加。

测定血清中脂质过氧化反应的代谢产物——MDA 的含量变化可以间接反映自由基对组织的损伤程度^[10]。SOD 是以氧自由基为底物的金属蛋白酶, SOD 活性越高, 则清除氧自由基及抗氧化的能力越强, 而 NO 是内源性血管扩张物质。本研究结果表明, 小脑电刺激治疗后, 血清 SOD 活性、NO 含量及抗氧化能力都有升高, 而 MDA 明显下降。且电刺激治疗后治疗组与对照组比较, 血清 SOD 活性、NO 含量及抗氧化能力提高, MDA 含量降低, 其差异亦均有显著性, 说明该治疗能有效降低自由基, 减轻脑组织损伤。本组资料证实, 脑梗死组血清 MDA 含量明显增长, 并与自由基水平呈正相关。本试验结果还表明, 电刺激对不同程度病情的脑梗死和脑出血患者均无明显副作用, 心率及血压亦不受影响。鉴于本文所观察的结果是近期疗效, 其对脑出血后 3~6 个月时患者的治疗结果还有待进一步观察。

参 考 文 献

- 1 Takahashi S, Crane AM, Jehle J, et al. Role of the cerebellar fastigial nucleus in the physiological regulation of cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1995, 15:128-142.
- 2 Berger SD, Ballon DB, Graham M, et al. Magnetic resonance imaging demonstrates that electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus reduces cerebral infarction in rat. *Stroke*, 1990, 21:172-176.
- 3 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(综述). *国外医学脑血管疾病分册*, 1996, 4:33-35.
- 4 Zhang F, Ladecola C. Stimulation of the fastigial nucleus enhances EEG recovery and reduces tissue damage after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1992, 12:962-970.
- 5 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, 12:379.
- 6 Orgogozo JM. A unified form for neurological scoring of hemispheric stroke with motor impairment. *Stroke*, 1992, 22:8.
- 7 Del Bo A, Sved AF, Reis DJ. Fastigial stimulation releases vasopressin in amounts that elevate arterial pressure. *Am J Physiol*, 1983, 244:687-694.
- 8 杨军, 董为伟, 张永波, 等. 电刺激后颅窝治疗脑血管病的初步临床评价. *重庆医科大学学报*, 1998, 23:126-129.
- 9 Kogure K, Arai H, Abe K, et al. Free radical damage of brain following ischemia. *Prog Brain Res*, 1985, 63:237-259.
- 10 Wink DA, Mitchell JB. Chemical biology of nitric oxide: insights into regulatory, cytotoxic and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free Radic Biol Med*, 1998, 25:434-456.

(收稿日期:2002-03-29)

(本文编辑:熊芝兰)