

· 基础研究 ·

强制性运动对脑缺血再灌注大鼠前肢运动功能及情绪相关脑区葡萄糖代谢的影响

李莹莹 张备 李策 刘培乐 梁丹 管一晖 鲍伟奇 孔艳艳 焦方阳 白玉龙

【摘要】目的 探讨强制性运动疗法(CIMT)对脑缺血再灌注(MCAO)大鼠前肢运动功能及情绪相关脑区葡萄糖代谢的影响。**方法** 选取 22 只健康 SD 大鼠,按照随机数字表法将其分为实验组(6 只)、对照组(6 只)、假手术组(6 只)、正常组(4 只)。实验组和对照组通过线栓法建立大鼠 MCAO 模型,假手术组手术中不阻断大脑中动脉,正常组不予以特殊处理。术后,实验组大鼠进行 CIMT 治疗。术前、术后 7 d、术后 22 d,采用错步实验(FFT)对大鼠的前肢运动功能进行评估。术后 7 d 及 22 d,采用微型正电子发射型电子计算机断层显像(micro PET)对大鼠情绪相关脑区的葡萄糖代谢情况进行扫描。**结果** 实验组缺血期血流值占基础值的比例(0.23 ± 0.01)与对照组缺血期血流值占基础值的比例(0.24 ± 0.01)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 7 d,实验组、对照组大鼠错步率较术前明显增高($P < 0.05$)。与术后 7 d 比较,实验组、对照组大鼠术后 22 d 的错步率显著降低($P < 0.05$)。与组内术后 7 d 比较,实验组大鼠术后 22 d 伏隔核的葡萄糖代谢水平较高($P < 0.05$)。术后 7 d,实验组和对照组右侧中脑腹侧背盖区呈明显激活状态。术后 22 d,实验组情绪相关激活脑区位于右侧岛叶皮质、伏隔核及中脑腹侧背盖区。术后 22 d,对照组右侧中脑腹侧背盖区的葡萄糖代谢水平(1.72 ± 0.04)较假手术组和正常组增高($P < 0.05$)。**结论** CIMT 可提高 MCAO 大鼠患侧前肢的运动功能,同时可能会引起其产生厌恶情绪,关注并消除 CIMT 所带来的负面情绪,对临床脑卒中患者的康复治疗具有一定的参考意义。

【关键词】 强制性运动; 脑缺血; 微型正电子发射型电子计算机断层显像; 葡萄糖代谢; 情绪反应

The effects of constraint-induced movement therapy on motor function and glucose metabolism in the brain related to emotion after cerebral ischemia and reperfusion Li Yingying, Zhang Bei, Li Ce, Liu Peile, Liang Dan, Guan Yihui, Bao Weiqi, Kong Yanyan, Jiao Fangyang, Bai Yulong. Department of Rehabilitation Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China
Corresponding author: Bai Yulong, Email: dr_baiyl@126.com

【Abstract】 Objective To observe any neuroprotective effects of constraint-induced movement therapy (CIMT) in ischemic rats using positron emission tomography (PET). **Methods** According to a random number table, twenty-two adult male Sprague-Dawley rats were divided into an ischemic group treated with CIMT (CIMT, $n = 6$), an ischemic group (Control, $n = 6$), a sham-operated group (Sham, $n = 6$), and a blank control group (Normal, $n = 4$). Middle cerebral artery occlusion (MCAO) was performed on the rats in the CIMT group and Control groups, while the Sham group received the operation but the middle cerebral artery was not blocked. CIMT was given to the rats in the CIMT group. Forelimb motor function was evaluated using the foot fault test (FFT) before surgery (d0), and seven days (d7) and twenty-two days after surgery (d22). Small-animal PET/CT imaging with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) was used to evaluate glucose metabolism in different parts of the brain on d7 and d22 after the treatment. **Results** No difference in regional cerebral blood flow (rCBF) was observed between the CIMT group and the Control group during the MCAO surgery. By d7, the average FFT scores had increased significantly in both the CIMT and control groups. By d22, however, the value had decreased significantly in both groups. Compared with that on d7, the CIMT group showed significantly increased contralateral FDG uptake in the nucleus accumbens septum d22. The CIMT and Control groups had higher SUVs in the Ventral tegmental area (VTA) of contralateral

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.07.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81372119);上海市科委自然科学基金(12ZR1404000);上海市卫计委科研项目(20134124)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院康复医学科

通信作者:白玉龙,Email:dr_baiyl@126.com

hemisphere compared with both the Sham and Normal groups on d7. On d22, the CIMT group had higher SUVs in the cortex insular, nucleus accumbens septi and VTA of contralateral hemisphere. Moreover, on d22 the Control group also had higher SUVs in the right side of the midbrain ventral tegmental area than both the Sham and Normal groups ($P < 0.05$). **Conclusion** CIMT can improve neurological outcomes after MCAO but may meanwhile produce obvious aversion for rats with cerebral ischemia and reperfusion injury. Therefore, negative emotions caused by CIMT should be eliminated in the clinical rehabilitation of stroke survivors.

【Key words】 Constraint-induced movement therapy; Cerebral ischemia; Reperfusion; Tomography; micro PET; Glucose metabolism; Emotional reactions; Stroke

强制性运动疗法 (constrain-induced movement therapy, CIMT) 可提高脑缺血后神经可塑性, 促进机体功能恢复, 但其康复的过程和规律尚不十分清楚^[1,2]。临床上, 进行 CIMT 治疗的患者依从性较差, 大部分患者不愿接受强制性干预, 并在一定程度上产生某种情绪反应。在利用 CIMT 促进肢体功能恢复的同时, 患者的心理及情绪会发生何种改变, 目前尚鲜见报道。本研究利用微型正电子发射型电子计算机断层显像 (micro positron emission computed tomography, micro PET) 技术对大鼠中动脉栓塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 模型大鼠进行动态观察, 旨在观察 CIMT 对其运动功能及情绪相关脑区激活情况的影响, 为临床脑卒中患者的康复治疗提供理论依据。

材料与方法

一、实验动物及分组

选取 22 只雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠, 体重 230 ~ 280 g, 无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 级, 由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供。大鼠饲养于笼内, 每日 12 小时光照, 室温 (23 ± 1) °C, 给予充足的水和食物, 自由进食、饮水。造模手术、运动训练均在白天进行, 所有动物操作均符合复旦大学动物伦理要求。将 SD 大鼠分为实验组 (6 只)、对照组 (6 只)、假手术组 (6 只)、正常组 (4 只)。

二、模型建立

实验组和对照组通过线栓法建立大鼠 MCAO 模型, 假手术组手术中不阻断大鼠中动脉, 正常组不予以特殊处理。每只大鼠均按照体重给予 10% 水合氯醛 (0.35 ml/0.1 kg) 腹腔注射。大鼠麻醉状态下取俯卧位, 于大鼠两耳连线正中垂直切开皮肤, 暴露颅骨, 小心刮除骨膜, 暴露前囟, 于前囟后 2 mm、矢状缝旁开 6 mm 处用强力胶固定脑血流检测仪探头底座, 待底座稳定后插入血流仪探头。翻转大鼠至仰卧位, 将其仰卧固定于 15 cm × 20 cm 的木板上。采用 Longa^[3] 线栓法阻塞大鼠左侧大脑中动脉, 制作 MCAO 模型。采用英国产激光多普勒血流监测仪监测血流, 使插入线栓后的大脑中动脉血流下降 70% ~ 80%, 缺血时间为 1.5 h, 在缺血时间内始终保持这一血水平, 至线栓

拔出之后缓慢恢复至基础值, 符合此监测标准视为 MCAO 造模成功^[4]。

三、训练方法

造模后 7 d, 给予实验组大鼠 CIMT 训练, 连续训练 14 d, 对照组不进行 CIMT 训练, 所有动物笼内自由活动。CIMT 训练前, 使用石膏固定大鼠健侧 (左侧) 前肢, 使大鼠只能使用患侧 (右侧) 前肢进行日常活动。石膏固定前, 进行轻度麻醉, 每只大鼠均给予 10% 水合氯醛 0.5 ml 腹腔注射, 减去颈、胸、背部及左侧前肢毛发, 以防滑脱, 肢体表面衬有棉垫, 以防长期直接接触石膏造成皮肤损伤。CIMT 具体操作如下: ①抓握训练——使用错步实验 (foot-fault test, FFT) 平台进行训练, 每日 5 次, 每次间隔 1 ~ 2 min, 每次训练约可进行 16 ~ 20 次抓握。早期患肢功能较差时, 给予被动抓握辅助, 帮助大鼠建立抓握运动模式, 后期多数大鼠均可自主完成整个训练过程; ②日常活动——即笼内日常活动、梳理、进食等。在最后 1 次训练结束后, 松开健侧肢体石膏, 给予轻柔按摩和关节活动, 自由活动 1 d, 以便进行行为学评估及 micro PET 扫描。

四、运动功能评估

FFT 主要用于评定大鼠患侧肢体的精细运动功能。FFT 平台是一个水平放置的梯子, 其由间隔 2 cm 的 34 根短棒组成^[5], 详见图 1。正常大鼠在步行状态下, 连续走 9 ~ 12 步可走完全程。同时, 将 1 个暗箱置于梯子一端的平台上, 以供大鼠步行测试期间休息。每只大鼠均在第 1 次测试前进行 FFT 预训练, 能够主动连续完成 FFT 平台全长行走后即可开始测试。测试时, 记录大鼠的总步数和患肢踩空步数, 计算错步



图 1 错步实验平台

率, 错步率 = (踩空步数/总步数) × 100%。每只大鼠重复测试 3 次, 期间休息 1 min, 取 3 次数据的平均值作为最终结果。评估时间为造模后 7 d 及 22 d。

五、micro PET 扫描及图像采集

本研究所用 micro PET 属于复旦大学附属华山医院 PET 中心, 其采用晶体探测器, 固有分辨率为 2 mm, 横切面探测视野 (field of view, FOV) 为 10 cm, 轴向视野为 12.7 cm^[6]。18-氟-脱氧葡萄糖 (fluorine-18-fluorodeoxyglucose, 18F-FDG) 由复旦大学附属华山医院 PET 中心制备, 放射性比活度为 500 Ci/mmol。为了增强大鼠脑部 18F-FDG 吸收, 在 micro PET 扫描前 12 ~ 15 h 禁食。在大鼠清醒状态下, 从尾静脉注射放射性示踪剂 18F-FDG 月 1.0 mCi, 剂量控制在 1 ml 左右, 1 min 内推注完毕, 注射后以棉球按压约半分钟, 防止渗漏^[7]。笼内放置 40 min, 以便示踪剂被个体充分吸收代谢^[8]。用 10% 水合氯醛腹腔注射, 注射剂量为 0.35 ml/0.1 kg, 确认麻醉成功后将动物以足部先进、俯卧体位置于托盘上, 置脑部于前后、左右、上下视野中央, 以胶布棉球等固定后准备扫描。先进行同机平板 CT 扫描, 以定位及衰减校正。CT 扫描完毕后, 自动重建并生成衰减校正图谱, 用于 PET 图像的衰减校正。移动扫描床至 PET 位, 等待注射时间满 45 min 后, 开始进行 10 min 的动态 PET 图像采集。采集模式为发射采集, 能窗 350 ~ 650 keV, 时间窗 3.432 ns。采集完毕后, 将大鼠从扫描床上放回至笼中苏醒, 详见图 2。

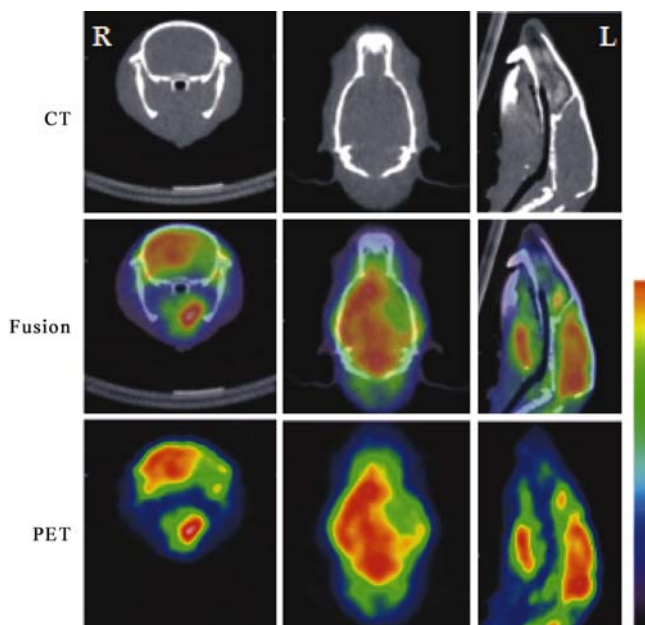


图 2 MCAO 模型大鼠大脑 micro PET 与 CT 融合图

六、图像重建及处理分析

将采集到原始数据划分为单帧, 采用图像重建方法获得多平面重建 (multiple planar reconstruction,

MPR) 图像, 迭代次数为 2, 不采用散射校正, 图像最终体素大小为 (0.776 × 0.776 × 0.796) mm³, 图像矩阵大小为 128 × 128 × 159。重建后, 采用瑞士产 PMOD 3.4 软件对图像数据进行处理。在 Fusion 模块中, 将大鼠的 PET 图像与系统中 PET 模块重叠, 手动对齐后进行自动刚性融合, 然后进行高斯平滑处理, 以自带 mask 模板滤去眼外肌、口鼻粘膜等脑部以外部分, 非线性变形迭代次数为 16, 频率截取值为 3。标准化过程完成后, 将模板的标准化感兴趣区套叠于变换后的 PET 图像上, 将获取的 58 个大鼠脑区的标准化摄取值 (standard uptake value, SUV) 作均一化处理。

七、统计学分析

采用 SPSS 19.0 版统计学软件进行数据处理。计数数据采用 ($\bar{x} \pm s$) 形式表示。对计量资料进行正态性检验及方差齐性检验, 满足正态性及方差齐性后, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用最小显著差异法 (least significant difference, LSD) 进行分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、MCAO 对大鼠脑血流的影响

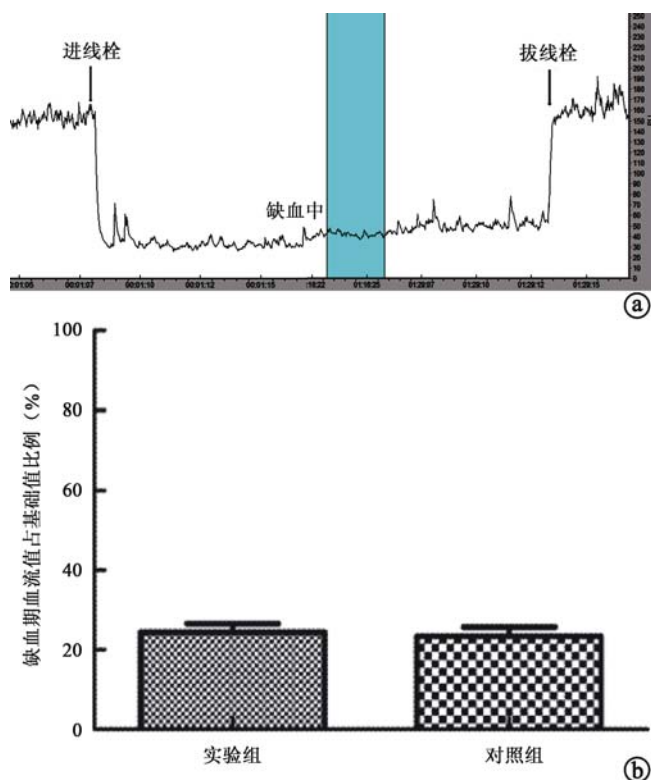
激光多普勒血流监测结果显示, 在线栓插入大鼠颈内动脉时, 大脑中动脉供血区的血流灌注量并无明显变化, 但当线栓到达大脑中动脉起始处时, 血流数值突然下降至基础值的 20% ~ 30%, 详见图 3a。减少约 70% ~ 80%, 并在整个缺血过程中保持此水平, 直至线栓拔出后缓慢恢复至基础值, 提示 MCAO 造模成功。实验组缺血期血流值占基础值的比例 (0.23 ± 0.01) 与对照组缺血期血流值占基础值的比例 (0.24 ± 0.01) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见图 3b。

二、4 组大鼠不同时间点 FFT 比较

术前, 4 组大鼠患侧前肢体错步率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 7 d, 实验组、对照组大鼠错步率较术前明显增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与术后 7 d 比较, 实验组、对照组大鼠术后 22 d 的错步率显著降低 ($P < 0.05$)。术后 22 d, 对照组大鼠错步率较假手术组、实验组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后 22 d, 实验组大鼠错步率与假手术组错步率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

三、CIMT 干预后 MCAO 大鼠情绪相关脑区葡萄糖的代谢情况

与组内术后 7 d 比较, 实验组大鼠术后 22 d 伏隔核的葡萄糖代谢水平较高 ($P < 0.05$)。与对照组术后同时间点比较, 实验组术后 22 d 岛叶皮质、伏隔核、中脑腹侧背盖区的葡萄糖代谢水平较高 ($P < 0.05$), 假手术组、正常组术后 7 d 及 22 d 中脑腹侧背盖区的葡萄



注:图 3a 为插入线栓前、缺血中、拔出线栓后大鼠血流变化的实时结果;图 3b 为实验组与对照组大鼠缺血期血流量占基础值比例的比较结果

图 3 激光多普勒脑血流监测仪监测下 MCAO 大鼠的脑血流变化情况

糖水平平均低于对照组 ($P < 0.05$)。与假手术组、正常组术后同时时间点比较,实验组术后 7 d 中脑腹侧背盖区的葡萄糖水平较高 ($P < 0.05$),术后 22 d 岛叶皮质、伏隔核、中脑腹侧背盖区的葡萄糖水平较高 ($P < 0.05$)。对照组术后 7 d 及 22 d 中脑腹侧背盖区的葡萄糖水平显著高于假手术组及正常组 ($P < 0.05$)。详见表 1、图 4。

表 1 不同时间点下 MCAO 大鼠情绪相关脑区葡萄糖的代谢情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	岛叶皮质	伏隔核	中脑腹侧背盖区
实验组				
术后 7 d	6	1.85 ± 0.02	1.96 ± 0.03	1.74 ± 0.04 ^{cd}
术后 22 d	6	1.97 ± 0.06 ^{bcd}	2.07 ± 0.02 ^{abcd}	1.85 ± 0.04 ^{bcd}
对照组				
术后 7 d	6	1.82 ± 0.04	1.87 ± 0.04	1.80 ± 0.07 ^{cd}
术后 22 d	6	1.82 ± 0.03	1.96 ± 0.05	1.72 ± 0.04 ^{cd}
假手术组				
术后 7 d	6	1.80 ± 0.04	1.92 ± 0.02	1.57 ± 0.03 ^b
术后 22 d	6	1.75 ± 0.02	1.87 ± 0.03	1.61 ± 0.01 ^b
正常组				
术后 7 d	4	1.76 ± 0.01	1.86 ± 0.02	1.54 ± 0.05 ^b
术后 22 d	4	1.76 ± 0.01	1.86 ± 0.02	1.54 ± 0.05 ^b

注:与组内术后 7 d 比较, ^a $P < 0.05$;与对照组术后同时时间点比较, ^b $P < 0.05$;与假手术组术后同时时间点比较, ^c $P < 0.05$;与正常组术后同时时间点比较, ^d $P < 0.05$

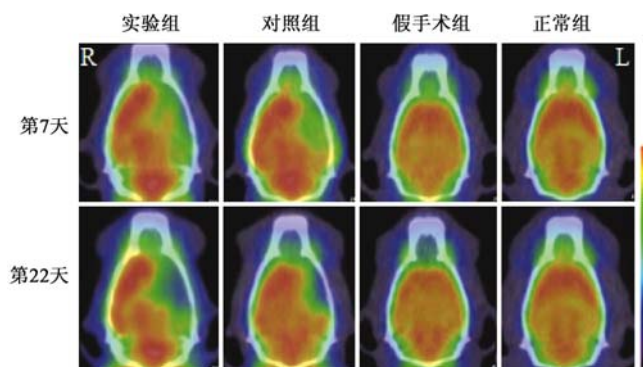


图 4 CMT 干预后 4 组大鼠情绪相关脑区的葡萄糖代谢 PET 图像

讨 论

随着影像学的发展,无论是结构性影像学技术还是功能性影像学技术,均已被广泛应用于各种脑血管疾病的临床研究^[9]。其中,正电子发射断层显像 (positron emission tomography, PET) 是一种无创性影像学检查技术,能从代谢、血流灌注等多个方面对组织进行显像和半定量分析,从而观察病灶区域的特异性变化。micro PET 是基于 PET 临床诊断技术发展而来,是专用于小动物活体实验研究的断层显像技术之一。在认识和研究疾病的过程中,建立动物模型对了解相关疾病的发病机制、演变过程、治疗手段及疗效监测等具有不可替代的作用。micro PET 的出现克服了 PET 的诸多局限,在临床疾病动物模型的基础研究中发挥了重要作用^[9-11]。近年来,micro PET 在脑缺血相关方面已有应用报道。2011 年,剑桥大学对 MCAO 模型大鼠进行了 micro PET 成像研究,探讨了 micro PET 在 MCAO 大鼠模型中的适用性^[12]。Balsara 等^[13]也利用 micro PET/CT 对 MCAO 大鼠模型脑缺血前、后的大脑葡萄糖代谢变化进行了观察,进一步探讨了 micro PET 在脑缺血模型中的应用。目前,应用 micro PET 观察 CMT 后脑功能区重塑变化情况的报道尚较为鲜见。

采用激光多普勒血流监测仪监测脑血流,对于确保每只大鼠具有均衡的缺血程度非常重要。MCAO 会造成皮质病变,引起各种功能障碍,如运动功能障碍、躯体感觉功能障碍、学习记忆障碍、视觉及听觉障碍等^[13-15]。本研究对大鼠进行运动功能评估,发现脑缺血术后第 7 天,大鼠存在明显的运动功能损害。CMT 干预后,实验组大鼠较对照组错步率明显降低,说明 CMT 训练可促进脑缺血大鼠前肢运动功能恢复,这一结论与以往研究结果一致^[7-8]。

情绪在人类日常生活中扮演着重要角色。多数心理学家认为,情绪由机体对内在或外部事件的 3 种反应成分组成,分别是认知反应成分、生理反应成分、行为反应成分,其中,行为反应成分还包括面部表情。王

娜等^[16]认为共有 6 种基本情绪可被不同种族、不同文化背景的人所认知,分别为快乐、惊恐、悲伤、厌恶、恐惧和愤怒。在情绪加工的复杂神经机制中,有些结构(如前额叶)非选择性地参与了情绪加工过程,有些脑结构则可能选择性地参与了某些特殊情绪(如恐惧、厌恶等)的加工过程^[17]。Fusar-Poli 等^[18]通过 Meta 分析,发现愤怒或厌恶情绪可特异性激活岛叶,相对于愤怒情绪来说,厌恶情绪可更为敏感地激活岛叶皮质。有研究认为,岛叶-纹状体系统可能参与了厌恶情绪的所有通道传导^[19]。有研究报道,双侧岛叶损伤患者表现出不能辨别和体验所有类型的厌恶情绪,说明岛叶可能参与了厌恶情绪的加工过程^[20]。另有研究表明,基底节可能选择性地参与了厌恶情绪的视觉加工,岛叶则选择性地参与了厌恶情绪的视觉和听觉加工。由此看出,岛叶-基底节系统可能在厌恶情绪的加工中起着重要作用^[19]。

大脑的每侧半球各有 1 个伏隔核,其与嗅结节组成了腹侧纹状体。基底节不仅与运动皮质有纤维联系,还与额叶及边缘系统皮质存在广泛联系。因此,基底节的损伤不仅可导致运动功能失调,还可导致情绪认知功能障碍。研究表明,机体对厌恶情绪的认知需要保持基底节完整性^[21]。本研究发现,CIMT 干预 2 周后,实验组右侧岛叶皮质、伏隔核及中脑腹侧背盖区较对照组显著激活,且自身对照后发现,右侧伏隔核呈明显激活状态,说明 CIMT 可能促使大鼠产生了明显的厌恶情绪。

有研究指出,额叶-纹状体-皮质环路是情绪加工的重要结构^[22]。伏隔核神经元产生的神经递质是 γ -氨基丁酸,其主要接受前额皮质神经元及腹侧背盖区的多巴胺神经元信号。伏隔核发出轴突投射至前额皮质和纹状体。因此,伏隔核和中脑腹侧背盖区均是额叶-纹状体-皮质回路的一部分,其激活状态均参与了情绪加工过程^[21]。MCAO 术后第 7 天,实验组和对照组大鼠右侧中脑腹侧背盖区呈激活状态,说明脑缺血手术本身会导致大鼠情绪发生变化,这与脑卒中患者常常出现的情绪反应相吻合。CIMT 干预后,实验组右侧中脑腹侧背盖区呈明显激活状态,由此我们推测 CIMT 对 MCAO 大鼠的情绪产生了更进一步的影响。

大脑半球功能的不对称性是人类大脑结构和认知功能的重要特征之一。神经心理学研究表明,右侧半球在情绪认知中有重要作用^[23]。本研究中,实验组激活脑区主要位于右侧(健侧)脑区,说明 CIMT 对大鼠的情绪产生了影响。假手术组虽然也进行了 CIMT 干预,但其健侧情绪相关脑区没有明显激活,所以,本研究推测 CIMT 会对脑缺血大鼠的情绪产生影响,对无脑损伤大鼠影响不大。由于本研究选择左侧 MCAO

手术,故大鼠的左侧大脑受到损伤,右侧大脑呈激活状态;若脑缺血模型选择右侧半球损伤,其结果尚有待进一步研究。结合临床来看,本研究认为 CIMT 对正常人可能不会产生明显的情绪反应,而脑卒中患者,因为大脑本身存在某种损伤,亦或存在认知障碍等,更易产生厌恶情绪,更不易接受 CIMT。因此,在临床治疗过程中,需要医务人员多关注患者的情绪变化,加强医患之间的沟通,使患者能够最大程度地接受与配合治疗。

参 考 文 献

- [1] Wolf SL, Thompson PA, Winstein CJ, et al. The EXCITE stroke trial: comparing early and delayed constraint-induced movement therapy [J]. *Stroke*, 2010, 41(10):2309-2315.
- [2] 张备, 白玉龙. 强制性运动疗法促进脑梗死后神经功能重塑的研究现状及展望 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34(10):784-787.
- [3] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1):84-91.
- [4] Zhang Q, Wu Y, Sha H, et al. Early exercise affects mitochondrial transcription factors expression after cerebral ischemia in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(2):1670-1679.
- [5] Zhang A, Bai Y, Hu Y, et al. The effects of exercise intensity on p-NR2B expression in cerebral ischemic rats [J]. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39(5):613-618.
- [6] Parthoens J, Verhaeghe J, Wyckhuys T, et al. Small-animal repetitive transcranial magnetic stimulation combined with [18 F]-FDG micro PET to quantify the neuromodulation effect in the rat brain [J]. *Neuroscience*, 2014, 275(5):436-443.
- [7] Gao F, Wang S, Guo Y, et al. Protective effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a rat model of transient cerebral ischaemia: a micro PET study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(5):954-961.
- [8] Matsumura A, Mizokawa S, Tanaka M, et al. Assessment of micro PET performance in analyzing the rat brain under different types of anesthesia: comparison between quantitative data obtained with micro PET and ex vivo autoradiography [J]. *Neuroimage*, 2003, 20(4):2040-2050.
- [9] 李冬梅, 万春丽, 李继承. 小动物活体成像技术研究进展 [J]. *中国生物医学工程学报*, 2009, 28(6):916-921.
- [10] 王琴, 张春银. 小动物 PET 在缺血性脑血管病中的应用进展 [J]. *中国医学影像技术*, 2014, 30(7):1117-1120.
- [11] 胡华, 苏亮, 施慎逊, 等. 小动物 PET 技术在精神疾病模型研究中的应用 [J]. *上海精神医学*, 2010, 22(2):115-118.
- [12] Takasawa M, Beech JS, Fryer TD, et al. Single-subject statistical mapping of acute brain hypoxia in the rat following middle cerebral artery occlusion: a micro PET study [J]. *Exp Neurol*, 2011, 229(2):251-258.
- [13] Balsara RD, Chapman SE, Sander IM, et al. Non-invasive imaging and analysis of cerebral ischemia in living rats using positron emission tomography with 18 F-FDG [J]. *J Vis Exp*, 2014, 28(94):1-10.
- [14] Cechetto DF, Wilson JX, Smith KE, et al. Autonomic and myocardial changes in middle cerebral artery occlusion: stroke models in the

- rat[J]. Brain Res, 1989, 502(2):296-305.
- [15] Carmichael ST, Wei L, Rovainen CM, et al. New patterns of intracortical projections after focal cortical stroke[J]. Neurobiol Dis, 2001, 8(5):910-922.
- [16] 王娜,王志军. 人类与非人灵长类动物面部表情肌的比较[J]. 中华整形外科杂志, 2007, 23(5):450-453.
- [17] 凤兆海,汪凯,王长青,等. 厌恶情绪加工神经机制的研究[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(10):655-658.
- [18] Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, et al. Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies[J]. J Psychiatry Neurosci, 2009, 34(6):418-432.
- [19] Calder AJ, Keane J, Manes F, et al. Impaired recognition and experience of disgust following brain injury[J]. Nat Neurosci, 2000, 3(11):1077-1078.
- [20] Adolphs R, Tranel D, Damasio H, et al. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala[J]. Nature, 1994, 372(6507):669-672.
- [21] Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion[J]. Curr Opin Neurobiol, 2002, 12(2):169-177.
- [22] Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions[J]. Prog Brain Res, 1990, 2(85):119-146.
- [23] 马庆霞,郭德俊. 情绪大脑机制研究的进展[J]. 心理科学进展, 2003, 11(3):328-333.

(修回日期:2015-04-23)

(本文编辑:凌 琛)

· 短篇论著 ·

超声引导下 A 型肉毒毒素注射治疗良性前列腺增生的疗效观察

丁志刚 汪伟 张翠云 张大虎 丁旭东

良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)是中老年男性常见疾病^[1]。A 型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTX-A)注射治疗 BPH 是近年来发展起来的治疗方法,目前国内研究对 BTX-A 治疗 BPH 疗效报道不一。笔者采用超声引导下 BTX-A 注射治疗 BPH 患者,治疗效果较好,操作方便,患者易耐受。现报道如下。

一、资料与方法

(一)临床资料

入选标准:①具有不同程度的排尿费力、尿线变细、进行性排尿困难等明显下尿路梗阻症状,超声及前列腺指检证实为 BPH^[2];②国际前列腺症状评分^[3](International prostate symptom score, IPSS) > 12 分,前列腺体积 > 30 ml,最大尿流率 5 ~ 15 ml/s,残余尿量 < 150 ml;③签署知情同意书。排除标准:①有严重梗阻症状,急需手术治疗缓解症状;②伴有泌尿系感染、结石或肿瘤;③接受过前列腺手术或膀胱手术。本研究方案获得本院医学伦理委员会批准。

选取 2010 年 3 月到 2013 年 8 月我院门诊及住院部就诊且符合上述标准的 BPH 患者 32 例,年龄 62 ~ 75 岁,平均(68.2 ± 5.2)岁;病程 1 ~ 7 年,平均(4.6 ± 2.2)年,其中合并糖尿病 7 例,高血压病 23 例,冠心病 11 例,2 例有心肌梗死病

史,3 例房颤。

(二)治疗方法

取卫生部兰州生物制品研究所生产的注射用 BTX-A 干冻结晶剂 200 U,以生理盐水配制为 50 U/ml;在彩超水囊引导下用电刺激针(江苏天瑞生产)经下腹部(耻骨联合上缘)穿刺,在前列腺的两侧叶各取 2 个点、中叶取 1 个点,共 5 个点,每点注射 1 ml(即 40 U)BTX-A。操作完成后留观 2 h,确定无尿尿及其它不适后方可离院,每例患者注射治疗 1 次。

(三)观察指标

分别于治疗前、治疗后 1、3、6 和 12 个月,对患者进行疗效评定。采用 IPSS 和生活质量指数(quality of life index, QLI)评分评定患者主观症状情况。IPSS 是一个由 7 项有关排尿功能问题组成的问卷式调查表,每一问题有 0 ~ 5 分六个评分段,总分范围是 0 ~ 35 分,轻度症状为 0 ~ 7 分,中度症状为 8 ~ 19 分,重度症状为 20 ~ 35 分。QLI 评分是通过询问“如果在您今后的生活中始终伴有现在的排尿症状,您认为如何”,患者的回答(0 高兴、1 满意、2 大致满意、3 还可以、4 不太满意、5 苦恼、6 很糟)而得分,共 0 ~ 6 分。采用尿流动力学检测最大尿流率、残余尿量、B 超检测前列腺体积;并抽血检查患者的前列腺特异抗原(prostate-specific antigen, PSA)。随访观察患者下尿路症状、有无不良反应。

(四)统计学方法

使用 SPSS 11.0 版统计软件进行统计学分析处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验, *P* < 0.05 认为差异有统计学意义。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.07.002

作者单位:441000 襄阳,湖北医药学院附属襄阳医院神经内科(丁志刚,张翠云、丁旭东),超声影像科(汪伟),泌尿外科(张大虎)

通信作者:丁旭东,Email:dingxd1018@163.com