

· 临床研究 ·

亚低温治疗对急性脑梗死患者的脑保护作用研究

袁光雷 曹学兵 黎钢 孙圣刚

【摘要】 目的 探讨亚低温治疗急性脑梗死的临床效果及对患者血清细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 含量的影响。**方法** 随机将 2001 年 9 月~2003 年 9 月间连续入院的脑梗死患者分为亚低温组和对照组各 24 例,亚低温组在常规药物治疗的基础上加用亚低温治疗,对照组为单纯的药物治疗。治疗前及治疗后 30 d 采用欧洲卒中评分量表 (European stroke scale, ESS), Barthel 指数 (Barthel index, BI)、运动功能 Fugl-Meyer 评分 (FMA) 进行评价。并在第 1 天、第 3 天、第 7 天测定患者血清 ICAM-1、TNF- α 含量变化。**结果** 与对照组相比,亚低温组 ESS, BI, Fugl-Meyer 评分明显高于对照组 ($P < 0.01$); 血清 ICAM-1、TNF- α 明显降低 ($P < 0.01$)。**结论** 亚低温治疗可抑制脑缺血后炎症反应,具有脑保护作用。

【关键词】 亚低温; 急性脑梗死; 欧洲卒中评分量表; 细胞间粘附分子-1

Protective effects of mild hypothermia on patients with acute cerebral infarction YUAN Guang-lei*, CAO Xue-bin, LI Gang, SUN Sheng-gang. * Department of Neurology, Xiehe Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

【Abstract】 Objective To explore the effects of mild hypothermia on patients with acute cerebral infarction (ACI) and the contents of serum intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in these patients. **Methods** Forty-eight hospitalized patients with ACI from September 2001 to September 2003 were randomly divided into a mild hypothermia group (group 1) and a control group (group 2). All the patients were treated with routine medication, while those in group 1 were also treated with mild hypothermia. The European stroke scale (ESS), Barthel index (BI) and Fugl-Meyer scores were evaluated before and at 30 days after treatment in both groups. The serum contents of ICAM-1 and TNF- α in both groups were measured at 1, 3 and 7 days after infarction. **Results** Compared with those in group 2, the scores of ESS, BI and Fugl-Meyer in group 1 were higher ($P < 0.01$); the serum contents of ICAM-1 and TNF- α were decreased significantly ($P < 0.01$). **Conclusion** Mild brain hypothermia could inhibit the inflammatory response after cerebral ischemia and exert neuroprotective effects against acute cerebral infarction.

【Key words】 Mild hypothermia; Acute cerebral infarction; European stroke scale; Intercellular adhesion molecule-1

近年来,国内、外学者对亚低温 (mild hypothermia, MHT, $32^{\circ}\text{C} \sim 34^{\circ}\text{C}$) 技术治疗缺血性脑血管疾病和急性颅脑损伤的作用与机制进行了深入的研究,动物实验方面已证实,亚低温对急性脑缺血和脑损伤有明显的神经保护作用^[1,2],而对急性脑梗死的临床治疗效果的研究国内鲜有报道,为此,本研究就采用亚低温技术对急性脑梗死的治疗效果进行了观察,并初步探讨其作用机制,现报道如下。

资料和方法

一、一般资料

入选对象均符合以下标准:①所有病例均符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的脑梗死诊断标

准^[3],并经头颅 CT 或 MRI 证实;②首次发病或既往有卒中史但症状已恢复者;③急性脑卒中在发病后 24 ~ 48 h 内入院;④肢体瘫痪肌力 ≤ 3 级;⑤排除有明显的意识障碍、伴高血压脑病、急性心衰、肾衰、肝衰、消化道出血和严重感染性疾病等患者。选择符合上述标准的 2001 年 9 月~2003 年 9 月入院的脑梗死患者 48 例,随机分为亚低温治疗组 ($n = 24$) 和对照组 ($n = 24$),发病时间均为 24 ~ 48 h,平均发病时间为 (13.57 ± 5.87) h。亚低温组男 14 例,女 10 例;平均年龄为 (65 ± 6.25) 岁;入院时体温为 $(36.98 \pm 0.37)^{\circ}\text{C}$;临床神经功能缺损评分为 (36.48 ± 11.23) 分。对照组男 11 例,女 13 例;平均年龄为 (66 ± 6.32) 岁;入院时体温为 $(36.26 \pm 0.74)^{\circ}\text{C}$;临床神经功能缺损评分为 (36.12 ± 14.56) 分。两组病例的年龄、性别、病情严重程度、发病时间经统计学分析,差异均无显著性意义 ($P > 0.05$)。

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科

二、方法

两组患者经明确诊断后,均给予常规脱水降颅压,抗血小板聚集或抗凝药物,改善微循环和神经营养药物治疗。亚低温组除常规治疗外,入院时即采用唐山产 SDL-V 型双控颅脑降温仪行亚低温治疗。采用武汉产传感针温度测试仪测试患者血液温度,其针头部 1/3 段为一热敏电阻,进入血管后能够准确测出血液温度(可精确到 0.1℃)。具体方法:在应用前先测定颈静脉内血液温度,然后将患者头部置于降温仪的冰帽内,选定温度为 3 ~ -7℃,使患者腋温维持在 35 ~ 36.5℃,采用机控方式进行降温,在降温仪达到设定冰帽内温度后,每 30 min 测量同侧颈静脉血液温度并记录。本组资料中颅脑温度定在 34℃,治疗时间为 5 ~ 7 d,同时进行心电、血压、呼吸、脉搏、瞳孔、血钾等监测。如患者不配合或对低温治疗不能耐受,则排除在外。复温采用每 1 ~ 2 d 恢复 1℃ 的缓慢升温方式,复温速度每小时不超过 0.1℃。

三、观察指标

临床神经功能缺损评分采用欧洲卒中评分量表(European Stroke Scale, ESS)评分,满分 100 分;运动功能采用 Fugl-Meyer 评价法(FMA),满分 100 分,日常生活活动(activities of daily living, ADL)能力采用 Barthel 指数(BI)评分,满分 100 分。两组均在治疗前及治疗后 30 d 即 1 个月后进行评分;并在第 1, 3, 7 天采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immuno-sorbent assay, ELISA)测定患者血清 ICAM-1 和放射免疫法(radioimmunoassay, RIA)测定 TNF-α 含量变化。

四、统计学分析

所有数据均以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 11.0 软件进行统计分析,组间比较采用 *t* 检验。

结 果

治疗前两组 ESS 评分、Barthel 指数和 Fugl-Meyer 评分差异均无显著性意义($P > 0.05$)。治疗 1 个月后,两组 ESS 评分、Barthel 指数和 Fugl-Meyer 评分均比治疗前显著提高,差异有显著性意义($P < 0.05$)。治疗 1 个月后,亚低温组 ESS 评分、Barthel 指数和 Fugl-Meyer 评分均明显高于对照组,差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。此结果表明,亚低温联合常规药物治疗能够较好地发挥脑保护作用(表 1)。

两组患者治疗前、后血清 ICAM-1、TNF-α 含量变化的比较,亚低温组的 ICAM-1 和 TNF-α 的含量显著降低(表 2)。

讨 论

早在 40 多年前,研究者就已经发现低温对脑的保

表 1 两组患者治疗前、后神经功能和运动功能评定结果(分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	ESS	BI	FMA
亚低温组			
治疗前	36.48 ± 11.23 *	24.72 ± 3.63 *	14.36 ± 3.56 *
1 个月后	67.64 ± 15.50 * * Δ	65.73 ± 13.91 * * Δ	51.38 ± 6.34 * * Δ
对照组			
治疗前	36.12 ± 14.56	23.65 ± 4.21	14.19 ± 2.82
1 个月后	61.32 ± 12.80	55.62 ± 14.74	44.64 ± 5.25

注:与对照组相应数据比较,* $P > 0.05$, ** $P < 0.05$;与治疗前比较, Δ $P < 0.01$

表 2 两组患者治疗第 1, 3, 7 天血清 ICAM-1、TNF-α 含量的变化($\bar{x} \pm s$)

组 别	ICAM-1 (ng/ml)	ICAM-1 (ng/ml)
亚低温组		
第 1 天	318.89 ± 56.23 *	1.97 ± 0.26 *
第 3 天	248.37 ± 41.13 * *	1.27 ± 0.49 * *
第 7 天	228.34 ± 33.28 Δ	0.97 ± 0.15 Δ
对照组		
第 1 天	319.64 ± 64.21	1.94 ± 0.31
第 3 天	278.41 ± 53.37	1.47 ± 0.38
第 7 天	267.59 ± 43.42	1.37 ± 0.46

注:* 与对照组第 1 天比较, $P > 0.05$; ** 与对照组第 3 天比较, $P < 0.05$; Δ 与对照组第 7 天比较, $P < 0.01$

护作用,并把降低体温作为减轻中枢神经功能损害的手段^[4],但由于深低温严重影响心肺功能,导致致命的并发症,从而限制了其应用。1987 年 Busto 等^[5]采用一系列低温技术应用于大鼠的脑缺血模型中,发现轻度降低大鼠的体温(保持在 32 ~ 34℃)即可显著减少神经细胞的凋亡,显著降低脑缺血后神经功能障碍和病理损害程度,且未见深低温治疗时所出现的并发症。近年来,国内、外已见大量以亚低温技术治疗急性颅脑损伤和保护缺血脑细胞的动物实验研究的报道^[1,2,6]。但亚低温治疗脑梗死患者的临床效果少见报道。

本研究采用随机分组方法,观察了亚低温治疗对急性脑梗死患者的神经功能缺损评分,运动功能和日常生活能力方面的影响。表 2 结果显示,经过 1 个月的治疗,亚低温组 ESS 评分、BI 指数和 FMA 评分较对照组差异均有显著性意义($P < 0.05$)。此结果表明,亚低温联合常规药物治疗可以显著提高患者的神经功能、运动功能和日常生活能力,对缺血性脑病具有较好的脑保护作用。这与国内徐恩等^[7]的研究结果一致。

脑缺血后脑组织局部过度的炎症反应是造成脑缺血性损伤的主要原因之一^[8]。炎症细胞附着于血管内皮细胞是急性脑损伤后的继发性炎症反应的关键环节,这一粘附反应依赖于 ICAM-1 表达的上调,缺血后血管内皮细胞 ICAM-1 表达的增高,以及由其所介导的白细胞聚集、浸润是脑组织缺血性再灌注后微血管

循环障碍的重要因素。动物实验表明,抑制白细胞浸润可改善缺血再灌注后缺血区域的血液供应。白细胞聚集、浸润发生于缺血后 6~24 h,这就使脑梗死的治疗时间窗变宽,可赢得进一步治疗的时机。动物实验研究表明用抗 ICAM-1 单克隆抗体阻断 ICAM-1 后可起到脑保护治疗效果^[9]。此外大量动物实验证明,细胞因子在脑缺血后继发炎症反应过程中亦起着重要的作用,其中 TNF- α 是分子量为 17 KD 的多肽,是一种多功能的促炎细胞因子。TNF- α 的表达上调又可能诱导 ICAM-1 和选择素的上调,从而导致白细胞聚集、血管通透性增加、氧自由基产生增多、兴奋性氨基酸释放、白细胞迁移到脑实质等,加重组织坏死。同时各炎性细胞因子之间还存在复杂的正、负反馈作用。应用多种抑制炎性细胞因子的手段,如抗炎性细胞因子的单克隆抗体、受体拮抗剂、炎性细胞因子基因敲除等均起到了明显的脑保护作用。动物实验研究表明,亚低温能明显抑制短暂性局灶性脑缺血大鼠再灌注后的白细胞聚集,阻断了 ICAM-1 过度表达,抑制炎性细胞因子的产生。Inamasu 等^[9]认为这可能是亚低温发挥脑保护作用的一种重要机制,本研究通过观察患者血清 ICAM-1、TNF- α 的含量变化,已证明与对照组相比,亚低温能够明显抑制 ICAM-1、TNF- α 的产生,与动物实验结果一致。

目前对亚低温治疗时间窗及时程尚无明确定论。大多数研究认为,脑缺血后亚低温治疗越早越好,本研究中患者大多在发病后 24~48 h 入院,平均入院时间为 (13.87 $\pm$ 6.28)h。亚低温治疗的时间一般在 3~24 h 内,Azzimondi 等^[10]动物实验表明,亚低温治疗应在脑损伤 30~60 min 以内开始,超过 60 min 后疗效较差,而国内李承宴等^[11]研究表明,亚低温治疗的时间窗是脑梗死后的 10 h。具体的治疗时间窗有待进一步研究。

总之,本研究借助电子颅脑降温仪安全、稳定和可

选择性地降低头部温度的特点,初步研究发现亚低温能够显著改善患者的神经功能,促进患者肢体运动功能的恢复。对脑梗死具有一定的临床治疗效果,值得临床进一步推广。

参 考 文 献

- Schaller B, Graf R. Hypothermia and stroke: the pathophysiological background. *Pathophysiology*, 2003, 10: 7-35.
- Shiozaki T, Nakajima Y, Taneda M, et al. Efficacy of moderate hypothermia in patients with severe head injury and intracranial hypertension refractory to mild hypothermia. *J Neurosurg*, 2003, 99: 47-51.
- 中华神经科学会. 各类脑血管病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, 29: 379-380.
- Kataoka K, Mitani A, Yannase H, et al. Ischemic neuronal damage. How does mild hypothermia modulate it? *Mol Chem Neuropathol*, 1996, 28: 191-195.
- Busto R, Dietrich WD, Globus MY, et al. Small differences in intracerebral brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1987, 7: 729-738.
- 吴国祥, 李承宴, 李涛, 等. 亚低温对大鼠脑缺血再灌注损伤后 Bcl-2, Bax, C-fos 蛋白表达及损伤神经凋亡的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2002, 24: 605-607.
- 徐恩, 祁凤, 王剑威. 选择性头颅降温治疗急性脑梗死的临床研究. *中风与神经疾病杂志*, 2003, 20: 434-436.
- Deng H, Han HS, Cheng D. Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. *Stroke*, 2003, 34: 2495-2501.
- Inamasu J, Suga S, Sato S, et al. Intra-ischemic hypothermia attenuates intercellular adhesion molecular-1 (ICAM-1) and migration of neutrophil. *Neurol Res*, 2001, 23: 105-111.
- Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, et al. Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. *Stroke*, 1995, 26: 2040-2043.
- 李承宴, 李涛, 梅志忠, 等. 实验性脑梗死的亚低温治疗时间窗-亚低温开始时间对脑梗死体检的影响. *中国危重病急救医学*, 2001, 13: 485-487.

(收稿日期: 2004-02-07)

(本文编辑: 阮仕衡)

生物反馈训练治疗无肛患儿术后大便失禁

王伟 袁正伟

生物反馈训练治疗是指利用直肠肛管测压、肛门括约肌肌电及计算机声像等技术,以视、听觉的形式显示体内生理活动,通过指导和自我训练有意识地对某些异常的生理活动进行矫正,达到治疗疾病的目的。近年来,利用生物反馈训练治疗大便失禁已被证实较药物及物理疗法更有效。本研究采用直肠肛管向量测压与肛门外括约肌肌电检测等方法,对 20 例先天性无肛

术后大便失禁的患儿进行了生物反馈训练治疗,疗效较好。现报道如下。

资料与方法

一、治疗对象

先天性无肛术后患儿 20 例,其中男 16 例,女 4 例;年龄 6~14 岁,平均 9.8 岁;术后 6~13 年;临床表现为大便失禁者 11 例(其中完全大便失禁 4 例,稀便时失禁 7 例),污便者 9 例。20 例患儿根据无肛情况分为:低、中位无肛畸形组 9 例,高位无肛

基金项目:卫生部科学研究基金资助(No. 981191)

作者单位:110004 沈阳,中国医科大学第二临床学院小儿外科