

电刺激小脑顶核对急性脑梗死患者血浆一氧化氮和 内皮素-1 浓度的影响及其意义

张如富, 李 瑾

(杭州市中医院干部病房, 浙江 杭州 310007)

【摘要】 目的:应用电刺激脑梗死患者小脑顶核的治疗方法,观察其神经病学评分及血浆一氧化氮、内皮素-1 浓度变化情况,进一步探讨电刺激小脑顶核对脑梗死患者的神经保护作用机制。方法:将 68 例脑梗死患者随机分为电刺激治疗组(电刺激小脑顶核组)和常规药物组,另设 40 例高血压患者作为正常对照组。观察各组受试者治疗前后神经功能缺损评分及血浆一氧化氮、内皮素-1 浓度的变化。结果:电刺激治疗组较常规药物组神经功能恢复更好($P < 0.05$);血浆内皮素-1、一氧化氮浓度也均较常规药物组下降更快(P 均 < 0.05)。结论:电刺激小脑顶核治疗,可促进脑梗死患者血浆内皮素-1、一氧化氮浓度下降,这可能与电刺激小脑顶核的神经保护作用有关。

【关键词】 电刺激;小脑顶核;内皮素;一氧化氮;脑梗死,急性;保护作用

中图分类号:R245.97;R277.7 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2006)02-0097-04

Effects of electric stimulation at fastigial nucleus on plasma endothelin-1 and nitric oxide in patients with acute cerebral infarction ZHANG Ru-fu, LI Jin. Cadre Ward, Hangzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Hangzhou 310007, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective: To observe the effect of electric stimulation at fastigial nucleus (FN) on neurological deficiency score, endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO) levels and to investigate its neuroprotective effects on patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods:** Sixty-eight patients with ACI were randomly divided into two groups: the electric stimulation treatment group (electric stimulation at FN) and conventional treatment group. Forty patients with hypertension were in the control group. The neural deficiency score, concentrations of plasma ET-1 and NO of patients in each group were observed. **Results:** Compared to the conventional treatment group, the improvement of neural function, the decrease of plasma ET-1 and NO were more significant in the electric stimulation treatment group before and after the treatment (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Electric stimulation at FN can decrease the plasma levels of ET-1 and NO in patients with ACI, that may play a role in the protection of ischemic neurons in patients with ACI.

【Key words】 electric stimulation; fastigial nucleus; endothelin; nitric oxide; acute cerebral infarction; protective effect

临床和基础研究都已证实,脑梗死后一氧化氮(nitric oxide, NO)和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)浓度均有变化,并在疾病发生、发展中起着重要作用^[1]。近年来研究表明,NO和ET-1可作为神经介质参与血压和中枢神经系统的调节^[2]。在脑梗死后,病灶处的微血管内皮细胞、小胶质细胞、星形细胞、巨噬细胞等可释放大量NO和ET-1,产生神经毒性作用^[3]。有研究表明,电刺激小脑顶核(FN)能激发中枢神经元性神经保护作用^[4]。但关于电刺激FN对脑梗死患者血浆NO和ET-1浓度

的影响尚缺乏相关资料。我们通过临床观察脑梗死患者应用电刺激FN治疗后血浆NO和ET-1浓度及其神经病学评分的变化,进一步探讨电刺激FN对脑梗死患者的神经保护作用及其对NO和ET-1浓度的影响。

1 资料与方法

1.1 病例纳入标准:选择脑梗死诊断符合1995年全国第4届脑血管病学术会议提出的诊断标准^[5],并经头颅CT或MRI证实,均为首次发病或过去发病未遗留肢体瘫痪,发病时间 ≤ 72 h者。排除出血性脑梗死、短暂性脑缺血发作(TIA)、合并精神障碍或严重心律失常者。所选脑梗死患者均有高血压病史,故另设高血压病组作为对照,观察血浆NO和

基金项目:浙江省杭州市医药卫生科技项目(00B18)

作者简介:张如富(1963-),男(汉族),浙江台州人,副主任医师。

ET-1 浓度变化。

1.2 一般资料:观察 2003 年 11 月—2005 年 3 月在我院住院治疗的急性脑梗死患者 68 例,随机分为电刺激治疗组(电刺激 FN 组)和常规药物组。电刺激治疗组 34 例,其中男 28 例,女 6 例;年龄 64~82 岁,平均(74.09±5.01)岁。常规药物组 34 例,其中男 30 例,女 4 例;年龄 61~85 岁,平均(72.76±6.63)岁。正常对照组 40 例,其中男 34 例,女 6 例;年龄 61~85 岁,平均(72.74±9.66)岁。

1.3 电刺激 FN 的方法:将两刺激电极安置于脑梗死患者双侧乳突根部后方并固定,两辅助电极固定于患者肢体功能障碍一侧。治疗参数设置:模式 1,频率 160%~180%,强度 80%~90%,每次 45 min,每日 2 次,15 d 为 1 个疗程。

1.4 临床观察指标

1.4.1 血浆 NO 和 ET-1 浓度的测定:所有人选者在发病后 24 h、3 d 和 7 d 分 3 次从肘静脉抽血 4 ml,置于标准管中,混匀,4℃下 3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 10 min,分离血浆,放入-20℃冰箱保存待测。

1.4.2 临床神经功能缺损评分:脑梗死患者均于治疗开始前及治疗 90 d 后采用改良爱丁堡+斯堪的那维亚神经病学卒中量表评分^[5]。

1.5 统计学处理:本资料系描述性分析,定量指标以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,符合正态分布且方差齐时两组比较用 t 检验,3 组间比较用方差分析。假设检验统一用双侧检验,以 0.05 作为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间可比性评价

2.1.1 两组患者年龄比较:电刺激治疗组患者平均年龄为(74.09±5.01)岁,常规药物组患者平均年龄为(72.76±6.63)岁,两组患者的年龄经配对 t 检验比较差异无显著性($t=0.93, P>0.05$),说明两组年龄匹配。

2.1.2 两组治疗前神经功能缺损评分比较:电刺激治疗组治疗前的神经功能缺损评分为(25.59±9.16)分,常规药物组为(24.41±9.36)分。两组患者治疗前神经功能缺损评分经配对 t 检验比较差异无显著性($t=0.52, P>0.05$),说明两组患者治疗前神经功能缺损程度相当。

2.1.3 两组患者治疗前病情严重程度比较(表 1):按改良爱丁堡+斯堪的那维亚神经病学卒中量表^[5],将患者分为轻(0~15 分)、中(16~30 分)及重

(31~45 分)3 个亚组,分层比较两组间病情严重程度。结果显示,脑梗死患者(电刺激治疗组和常规药物组)的轻、中、重各组神经功能缺损评分经 t 检验,差异均无显著性(P 均 >0.05),说明两组在病情严重程度上差异无显著性。

表 1 两组患者治疗前病情评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of scores for stroke severity between two groups before treatment 分

组别	重度	中度	轻度
电刺激治疗组	35.08±2.35(12)	25.85±2.61(13)	12.56±1.24(9)
常规药物组	35.30±2.87(10)	25.21±3.60(14)	12.40±1.17(10)
t 值	0.19	0.52	0.78
P 值	>0.05	>0.05	>0.05

注:括号内为病例数

2.2 脑梗死患者治疗前后神经功能缺损程度评分比较(表 2):结果显示,两组治疗前后神经功能缺损程度评分差异均有显著性(P 均 <0.01);治疗 90 d 后,两组间神经功能缺损程度评分差异有显著性($P<0.05$)。说明治疗 90 d 后,两组神经功能均能得到改善,且电刺激治疗组神经功能恢复程度较常规药物组更好。

表 2 两组患者治疗前后神经功能缺损程度评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of neural deficiency score between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数(例)	治疗前	治疗 90 d 后
电刺激治疗组	34	25.59±9.16	14.53±5.74($t=5.97$) [△] ($t=2.03$)*
常规药物组	34	24.41±9.36	17.74±7.27($t=3.29$) [△]

注:与本组治疗前比较:[△] $P<0.01$;与常规药物组比较:* $P<0.05$

2.3 血浆 NO 浓度测定结果(表 3):结果显示,脑梗死患者 24 h 血浆 NO 浓度明显高于正常对照组(P 均 <0.01);两组血浆 NO 浓度随着时间的延长而均逐渐下降,电刺激治疗组较常规药物组下降更明显。

表 3 各组患者不同时间点血浆 NO 浓度变化($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Changes of plasma NO level in different groups at various time points($\bar{x}\pm s$) $\mu\text{mol/L}$

组别	例数(例)	24 h	3 d	7 d
电刺激治疗组	34	20.38±5.50*	14.74±4.79 [#]	12.73±3.13 [△]
常规药物组	34	21.10±6.16*	16.40±4.22*	14.70±4.32 [#]
正常对照组	40	12.68±4.05	12.74±3.89	12.64±3.74

注:与正常对照组比较:[#] $P<0.05$,* $P<0.01$;与常规药物组比较:[△] $P<0.05$

2.4 血浆 ET-1 浓度测定结果(表 4):结果显示,脑梗死患者 24 h 和 3 d 血浆 ET-1 浓度均显著高于正常对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且两组血浆

ET-1 浓度随时间延长均逐渐下降,电刺激治疗组下降程度较常规药物组更明显。

表 4 各组患者不同时间点血浆 ET-1 浓度变化($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Changes of plasma ET-1 level in different groups

at various time points($\bar{x} \pm s$)		ng/L		
组别	例数(例)	24 h	3 d	7 d
电刺激治疗组	34	87.35±12.22*	74.79±10.50 [#]	68.56±9.08 [△]
常规药物组	34	84.35±12.60*	78.15±7.70 [#]	73.18±10.35 [#]
正常对照组	40	68.33±8.58	68.20±8.53	68.03±8.54

注:与正常对照组比较;[#] $P < 0.05$,^{*} $P < 0.01$;与常规药物组比较;[△] $P < 0.05$

3 讨论

有研究表明,在脑梗死急性期,血浆 NO、ET 浓度明显升高,而且浓度变化程度与脑梗死症状的轻重有明显相关性^[1]。在脑缺血后,神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)和诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)过度表达,形成过多的 NO 使神经细胞生理过程遭到破坏,对神经元产生毒性作用观点已得到认同^[6]。nNOS 半衰期短,产生的 NO 量少,对神经系统的毒性作用相对较小;而在缺血后期及再灌注期,损伤区内发生明显的炎症反应和白细胞的浸润,使小胶质细胞、星形细胞、巨噬细胞中 iNOS 高度表达,产生大量 NO^[7]。在脑缺血后,过量产生的 NO 可与超氧自由基反应生成具有强氧化作用的氧化亚硝酸离子,从而造成细胞的致死性氧化损伤。因此,出现 NO 大量合成释放,长时间高 NO 状态可能与脑组织的损害密切相关^[8]。电刺激 FN 可以通过抑制 iNOS、nNOS 活性来减少 NO 合成,保护半暗区,缩小梗死体积,发挥脑保护作用。研究表明,电刺激 FN 可使大脑中动脉闭塞大鼠模型缺血半暗带区谷氨酸含量明显下降,抑制 iNOS 的表达,减轻神经元病理性损伤^[9]。另外,电刺激 FN 还可减少半暗带的血管内皮 nNOS 表达,避免 NO 的过量产生,减轻对脑缺血区及周围脑组织的损伤^[10]。

急性脑梗死病理过程中的血管内皮损伤、缺血、缺氧、凝血功能亢进和相关细胞因子释放,均可引起 ET-1 产生增多^[11]。在急性脑梗死发生后,增高的 ET-1 无疑会加重血管收缩,从而加重梗死及其局部周围的缺血、缺氧^[12]。国内有报道,电刺激 FN 能明显降低脑梗死急性期的 ET-1 水平,改善缺血半暗带区的脑血流,促进神经功能好转^[13]。研究认为,抑制 NO 过量产生,减少 ET-1 分泌可阻止神经细胞损伤,缩小脑缺血损伤后脑组织死亡的体积^[10]。本研究显示,电刺激 FN 治疗有降低脑梗死患者血

浆 NO 和 ET-1 浓度的作用,这可能与其促进神经功能恢复有一定关系。

电刺激 FN 对实验性脑缺血模型的神经元有明确保护作用,但其确切机制尚不十分清楚。目前有几种推测:①电刺激 FN 能增加局部脑血流量而不伴有局部脑代谢的改变,即血流动力学机制^[14]。②通过局部释放神经递质(如乙酰胆碱),以降低神经元兴奋性、抑制梗死灶周围去极化波(perい-infarction depolarizing waves, PIDs)等,增加神经元对缺血损害的耐受性,即细胞保护性机制^[15]。电刺激 FN 能使大脑皮质的电兴奋性降低并使 PIDs 发作的阈值增大,能使大鼠大脑中动脉闭塞后脑梗死体积减少约 50%^[16]。③电刺激 FN 能减少半暗带白细胞的浸润和血管内皮 iNOS 表达^[9],减轻对缺血区及周围脑组织的损害。目前国内临床分析发现,反复电刺激可能通过机械刺激,通过感觉传导通路或非特异性感觉传导通路或网状结构,到达脑梗死边缘区功能尚存的星形胶质细胞或神经元,激发它们的活性,以促进星形胶质细胞缺血性水肿的消退,从而更好发挥其功能,促进神经元信息联络网的重建,促进功能恢复^[17]。从本组结果也可以看到,脑梗死患者应用电刺激 FN 治疗后神经功能恢复更好。

参考文献:

- [1]王永志,陈炜,邢红云,等.血管活性物质与脑血管病的相关性研究[J].中国危重病急救医学,2000,12:270-272.
- [2]张晋,王晓晨.内皮源性血管活性因子的研究进展[J].中国药理学通报,2000,16:11-15.
- [3]戚晓昆,钱海蓉.缺血性脑梗死的基础研究进展[J].海军总医院学报,2000,13:91-94.
- [4]Reis D J, 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[J]. Brain Res, 1998, 780: 161-165.
- [5]全国第四届脑血管病学术会议.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,12:379-383.
- [6]柯开富,包仕尧.一氧化氮在缺血性脑损伤中的作用[J].国外医学脑血管疾病分册,2000,8:82-85.
- [7]Cash D, Beech J S, Rayne R C, et al. Neuroprotective effect of aminoguanidine on transient focal ischaemia in the rat brain[J]. Brain Res, 2001, 29: 91-103.
- [8]陈建华,刘晓娟,王启春,等.脑血管病患者血清内源性氧化剂和抗氧化剂水平变化的研究[J].中国危重病急救医学,2003,15:232-234.
- [9]Galea E, Golanov E V, Feinstein D J, et al. Cerebellar stimulation reduces inducible nitric oxide synthase expression and protects brain from ischemia[J]. Am J Physiol, 1998, 274: H2035-2045.
- [10]董为伟.电刺激小脑顶核与中枢神经源性神经保护[J].中国工程科学,2001,3:32-38.
- [11]宁燕,刘学源,陈玉娟,等.老年急性脑梗死患者血浆内皮素、心钠素的动态变化及临床意义[J].中国临床药理学杂志,2003,12:267-269.
- [12]魏岗之,张津,盛树力,等.脑梗死患者血浆内皮素水平的增加及

临床意义[J]. 中华内科杂志, 1994, 33: 388-390.

[13] 周江文, 潘金贤, 毛力菲. 电刺激小脑顶核对急性脑梗死患者肢体运动功能的影响[J]. 心脑血管病防治, 2003, 3: 20-21.

[14] 余刚, 董为伟, 罗勇. 预刺激小脑顶核对脑缺血神经元凋亡的防治作用[J]. 中国临床康复, 2001, 5: 60-62.

[15] Golanov E V, Reis D J. Neuroprotective electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus attenuates expression of periinfarction depolarizing waves and inhibits cortical spreading depression[J]. Brain Res, 1999, 818: 304-315.

[16] Golanov E V, Christensen J D, Reis D J. Role of potassium channels in the central neurogenic neuroprotection elicited by cerebellar stimulation in rat[J]. Brain Res, 1999, 842: 496-500.

[17] 方燕南, 黄海威, 陶玉倩, 等. 电刺激对大鼠脑梗塞康复中星形细胞与神经元的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22: 531-533.

(收稿日期: 2005-10-24 修回日期: 2005-12-27)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

低分子肝素加脉络宁治疗急性脑梗死临床观察

黄海松, 陈炳煌, 白剑峰, 黄建章, 张一耕

(福建省安溪县中医院, 福建 安溪 362400)

【关键词】 脑梗死, 急性; 肝素, 低分子; 脉络宁

中图分类号: R277.7 文献标识码: B 文章编号: 1008-9691(2006)02-0100-01

2000 年 12 月—2005 年 6 月, 使用低分子肝素联合脉络宁对 38 例急性脑梗死患者进行治疗, 取得较好的疗效, 报告如下。

1 临床资料

1.1 病例: 70 例急性脑梗死住院患者均符合全国第 2 次脑血管病会议制定的诊断标准, 并经头颅 CT 确诊。随机分为两组。治疗组 38 例中男 22 例, 女 16 例; 平均年龄(65.0±6.8)岁。对照组 32 例中男 18 例, 女 14 例; 平均年龄(64.0±8.4)岁。全部患者均为第 1 次脑梗死, 且均在发病后 7 d 内入院, 其中 8 例伴糖尿病。

1.2 治疗方法: 治疗组予以低分子肝素 5 000 U 脐旁皮下注射, 每日 1 次; 脉络宁 20 ml 加质量分数为 5% 的葡萄糖或生理盐水 250 ml 静脉滴注, 每日 1 次; 并根据病情给予一般综合治疗, 如维持水、电解质平衡, 给予脱水剂、抗感染、脑细胞活化剂及适时针灸、按摩等治疗。对照组单用低分子肝素 5 000 U 脐旁皮下注射, 每日 1 次。两组均未采用其他血管活性药。两组治疗前及治疗后 2 周均对患者进行神经功能缺损评分。

1.3 观察方法: 根据卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准即脑卒中量表

基金项目: 福建省安溪县科技计划项目(2001-14)

作者简介: 黄海松(1963-), 男(汉族), 福建安溪人, 副主任医师。

表 2 两组疗效比较

组别	例数(例)	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	总有效
治疗组	38	7(18.4)	17(44.7)	11(29.0)	2(5.3)	1(2.6)	35(92.1)*
对照组	32	4(12.5)	10(31.3)	8(25.0)	8(25.0)	2(6.2)	22(68.8)

注: 与对照组比较: * $P < 0.05$

(CSS)进行观察。对意识、指令、凝视情况、面瘫、言语、上下肢活动及步行能力等指标进行评分, 共 39 分(0~13 分为轻型, 14~26 分为中型, 27~39 分为重型)。两组治疗前后分别进行评分。两组神经功能缺损程度见表 1。结果显示, 两组治疗前差异无显著性($P > 0.05$)。

表 1 两组治疗前神经功能缺损程度比较

组别	例数(例)	损伤程度(例)			神经功能评分($\bar{x} \pm s$, 分)	
		轻型	中型	重型		
治疗组	治疗前	38	23	11	4	19.25±10.33
	治疗后	38	28	9	1	10.11±9.85** Δ
对照组	治疗前	32	16	10	6	18.37±11.35
	治疗后	32	20	9	3	11.57±8.87*

注: 与本组治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

1.4 疗效判定标准: 根据神经功能缺损程度评分减少和总的生活能力判断疗效。①基本痊愈: 评分减少 90% 以上, 可恢复工作或操持家务。②显著进步: 评分减少 45%, 部分生活自理。③进步: 评分减少 18% 以上。④无变化: 评分减少或增加不足 18%。⑤恶化: 评分增加 18% 或更多。

1.5 统计学方法: 计量资料用均数±标

例(%)

准差($\bar{x} \pm s$)表示, t 检验; 率的比较用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.6 治疗结果(表 2): 治疗组总有效率为 92.1%, 对照组总有效率为 68.8%。两组比较差异有显著性($P < 0.05$)。

2 体会

低分子肝素治疗急性脑梗死, 其抗凝效果肯定, 可抑制血栓形成、扩大及延伸, 作用安全, 不需要监测凝血酶原时间(PT)及国际标准化比值(INR)。脉络宁注射液是中药提取制剂, 其药物组成为: 牛膝、玄参、石斛、金银花, 具有清热养阴、活血化痰通络之功效。现代药理研究证实其有改善微循环、降低血液黏度、溶栓、清除自由基、保护缺血半暗带等作用, 且无西药扩血管易引起的面红、头痛、头晕、心悸等不良反应。故低分子肝素合脉络宁治疗急性脑梗死既可预防血栓扩大、延伸, 又可逐渐溶栓, 保护肝、脑细胞, 促进神经功能缺损的恢复, 治疗大面积脑梗死、腔隙性脑梗死、进展性脑梗死或缺血性可逆性脑功能缺损, 均取得较好的临床疗效。两药合用确为治疗急性脑梗死较为理想和安全的治疗方法。

(收稿日期: 2005-11-06)

(本文编辑: 李银平)