

• 经验交流 •

急性脑梗死患者静脉溶栓后亚低温治疗的疗效观察

孙洁 凌斌 李冰沁 袁文丽

【关键词】 静脉溶栓; 亚低温; 脑梗死, 急性; 脑脊液; 神经营养因子, 脑源性

目前临床上对缺血性脑卒中的治疗主要通过两个途径:一是溶栓治疗;二是阻止缺血引起的一系列脑组织病理及生化反应,防止神经元死亡,保护神经细胞。早期进行静脉溶栓治疗可使闭塞的血管再通,减少脑缺血时间和脑组织损害程度,从而有效改善临床症状并减少致残率。而亚低温作为脑保护方法之一,近年来再次引起了人们的关注。我们于 2002 年开始应用静脉溶栓联合亚低温治疗急性脑梗死患者,取得了满意疗效,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:按 1995 年中华医学会全国第四届脑血管病学术会议修订的《各类脑血管疾病诊断要点》,选择住本院治疗、发病 12 h 内、有明确神经系统定位体征,头部 CT 检查未见出血及与病情相对应的明显低密度灶,收缩压 < 180 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)、舒张压 < 100 mm Hg,无凝血功能及严重脏器功能异常的急性脑梗死患者 36 例。其中男 22 例,女 14 例,年龄 35~76 岁,平均 (62.4 ± 4) 岁;有高血压病史 30 例,糖尿病 6 例,风湿性心脏病心房颤动病史 2 例;伴偏瘫 24 例,失语 2 例,偏盲 4 例,浅昏迷 4 例,嗜睡或意识模糊 2 例。选择同期健康体检者 18 例作为对照组,其中男 11 例,女 7 例;年龄 31~75 岁,平均 (62.0 ± 3.4) 岁。

1.2 分组及治疗方法:按照随机数字表法将患者分为常规组和亚低温组,每组 18 例。两组患者的年龄、性别、治疗前格拉斯哥昏迷评分 (GCS)、神经功能缺损程度评分 (NDS)、梗死部位和大小比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2.1 常规组治疗:常规治疗如静脉溶

基金项目:云南省教育厅科研基金项目 (03Y461C)

作者单位:650021 昆明,云南省第二人民医院 ICU

作者简介:孙洁 (1962-),女 (汉族),云南人,主任医师,Email:sunjie-icu@163.com。

表 1 各组患者治疗前后脑脊液 BDNF 及 NDS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	脑脊液 BDNF (ng/L)		NDS (分)	
		治疗前	治疗后 1 周	治疗前	治疗后 30 d
对照组	18	184.2 ± 21.9			
常规组	18	699.0 ± 94.8 ^a	2 019.0 ± 998.4 ^b	35.47 ± 5.09	10.20 ± 4.09 ^b
亚低温组	18	700.0 ± 100.5 ^a	4 244.0 ± 1 103.2 ^{bd}	34.38 ± 5.81	5.34 ± 4.31 ^{bd}

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与本组治疗前比较,^b $P < 0.01$;与常规组比较,^d $P < 0.01$;空白代表未测

表 2 两组患者 GOS 比较

组别	例数	良好率 (%)	中残率 (%)	重残率 (%)	植物生存率 (%)	病死率 (%)
常规组	18	22.2	27.8	27.8	11.1	11.1
亚低温组	18	55.6 ^c	11.1 ^c	11.1 ^c	11.1	11.1

注:与常规组比较,^c $P < 0.05$

栓、脱水降颅压、促进细胞代谢、呼吸机支持呼吸及防治并发症等综合治疗。静脉溶栓使用尿激酶。

1.2.2 亚低温组治疗:在常规组治疗的基础上联合亚低温治疗。采用药物降温及物理降温联合呼吸机支持呼吸。镇静、肌松药用硫喷妥钠、维库溴铵;物理降温持续使用冰毯;呼吸机支持采用同步间歇指令通气 (SIMV) 加压力支持通气 (PSV);亚低温维持直肠温度在 32~34 °C 为宜,持续 72 h,再根据亚低温复温方式缓慢复温。

1.3 检测指标及方法:①治疗前及治疗后 1 周测定脑脊液中脑源性神经营养因子 (BDNF)。②根据 1995 年第四届脑血管病学术会议通过的评分标准,于治疗前及治疗后 30 d 行 NDS 评定,轻度功能缺损为 NDS 0~15 分,中度为 16~30 分,重度为 31~45 分。③治疗后 3 周按照格拉斯哥预后评分 (GOS) 标准评价结果:5 分为恢复良好 (可正常生活);4 分为中残 (有功能障碍,但可独立生活);3 分为重残 (清醒,但生活不能自理);2 分为植物生存;1 分为死亡。分别计算恢复良好率、中残率、重残率、植物生存率和病死率。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 12.0 软件包,计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,进行配对 t 检验、方差分析和 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑脊液中 BDNF 比较 (表 1):急性脑梗死患者脑脊液 BDNF 水平明显高于对照组 ($P < 0.01$);治疗前常规组和亚低温组脑脊液 BDNF 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后 1 周,两组 BDNF 明显高于治疗前 (P 均 < 0.01),且亚低温治疗可以进一步上调 BDNF 水平 ($P < 0.01$)。

2.2 NDS (表 1):治疗前常规组和亚低温组 NDS 差异无统计学意义;两组治疗后 30 d NDS 均明显低于治疗前,且亚低温组降低更为显著 ($P < 0.01$)。

2.3 预后比较 (表 2):与常规组比较,亚低温组良好率显著升高,中、重残率显著降低 (P 均 < 0.05),而对植物生存率和病死率无明显影响。

3 讨论

20 世纪 80 年代后期,研究发现脑温低于正常参考值 2~6 °C (亚低温)有明显的神经保护作用,无严重的并发症。近年来研究显示,亚低温可减少再灌注后急性心肌梗死的梗死范围,增加濒危区的存活心肌^[1];亚低温联合静脉注射液可明显改善心肺脑复苏患者神经功能^[2]。亚低温对脑细胞保护作用的机制主要为:亚低温降低脑组织耗氧量及代谢,抑制脑损伤缺血、缺氧后的炎症反应,促进缺血/再灌注后期蛋白质的合成,调节损伤后钙调节蛋白激酶 I 和蛋

白激酶的活性,减轻缺血性神经元损伤,改变缺血后各种酶活性,降低弥漫性轴索损伤,促进脑细胞结构和功能恢复,降低脑细胞结构蛋白破坏,抑制神经元凋亡^[3-4],减轻应激反应^[5],降低血肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[6]及胃泌素(GAS)水平,减少急性胃黏膜病变(上消化道出血)的发生。

溶栓治疗是急性脑梗死患者重要的治疗方法^[7],王文忠等^[8]对 3 h 内及 3~6 h 两组急性脑梗死患者采用大剂量溶栓尿激酶治疗的同时,给予病灶侧局部亚低温,发现亚低温组在治疗后 30 d 和 90 d 时 NDS 较对照组明显降低。本研究中在静脉溶栓的基础上联用亚低温治疗,可明显降低脑梗死患者 NDS,与单纯静脉溶栓治疗比较,显示出了明显差异;且亚低温通过其对脑细胞的保护作用可显著提高静脉溶栓治疗的良好率,降低中残率和重残率,明显提高了临床疗效。而对植物生存率和病死率无显著影响,这可能与样本量较小有关。

BDNF 是神经元自身所支配的靶组织产生的一类含量极微的可溶性多肽分子,与神经元的生长、再生密切相关^[9],在缺血损伤后神经元的修复及结构重建过程中起重要作用^[10]。BDNF 产生于中枢神经系统的神经元及星形胶质细胞,在脑内分布最为广泛,对发育中的交感、运动、感觉神经元的存活、分化和增殖以及防止运动神经元的退行性变有促进和抗凋亡作用。其机制可能是:①通过诱导钙结合蛋白表达,稳定细胞内 Ca^{2+} 浓度^[11]。②下调 N-甲基 D-门冬氨酸受体(NMDAR)功能,抑制谷氨酸的毒性^[6],从而减轻由兴奋性氨基酸毒性及钙超载导致的缺血损伤,增强受损神经元对缺血的耐受机制,保护了神经元的存活^[12-13]。③BDNF 可以对抗一氧化氮(NO)供体的细胞毒,从而保护神经元免受损伤^[14]。④BDNF 增强超氧化物歧化酶和过氧化物酶等在神经元内的含量,使自由基聚集减少,从而保护神经元免受自由基的攻击。Tsukahara 等^[15]发现在缺血状况下,BDNF 及其受体 TrkB 表达均增加,并且 BDNF 通过激活 TrkB 受体,阻断胞内损伤因子对蛋白激酶 C 的活性,以利于防止神经元发生变性、坏死。在本研究中亦观察到急性脑梗死患者脑脊液中 BDNF 表达较对照组显著上调,提示脑缺血后 BDNF 反应性

增强是机体早期神经元对缺血、缺氧自我保护的一个重要措施。采用亚低温治疗可以显著上调 BDNF 表达,推测亚低温治疗可能通过促进 BDNF 表达来发挥其对脑细胞的保护作用。这种上调促进了缺血后损伤神经元的修复。BDNF 特异性地同受体结合,激活细胞代谢,促进轴突生长并通过上调突触囊泡蛋白的表达,调节突触功能的重建^[13]。

本研究表明:①亚低温治疗可能从分子水平通过促进 BDNF 表达来发挥其脑细胞的保护作用。②静脉溶栓后亚低温治疗急性脑梗死可进一步降低 NDS,改善预后。③根据 GOS,亚低温治疗可以明显提升急性脑梗死患者的良好率,降低中、重残率。④静脉溶栓后亚低温治疗为急性脑梗死患者提供了一种安全、有效和可行的方法,其疗效显著、肯定,在预后中也发挥了重要作用。

参考文献

- [1] 钱远宇,孟庆义,王志忠,等.亚低温疗法减少家兔再灌注急性心肌梗死范围的实验研究[J].中国危重病急救医学,2004,16(3):129-132.
- [2] 王岚,马国营,王璞,等.亚低温联合生脉注射液在心肺脑复苏中的应用[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(4):222-224.
- [3] Harris OA,Colford MJ Jr,Good MC, et al. The role of hypothermia in the management of severe brain injury: a meta-analysis[J]. Arch Neurol, 2002, 59(7):1077-1083.
- [4] Mori K, Miyazaki M, Iwase H, et al. Temporal profile of changes in brain tissue extracellular space and extracellular ion concentrations after cerebral ischemia and effect of mild cerebral hypothermia[J]. J Neurotrauma, 2002, 19(10):1261-1270.
- [5] 孙洁,凌斌,顾云帆,等.亚低温对脑梗死患者血抗利尿激素、血管紧张素及醛固酮的影响及临床意义[J].卒中与神经疾病,2002,9(6):355-357.
- [6] 孙洁,凌斌,李冰沁,等.亚低温对急性脑梗死患者血肿瘤坏死因子水平的影响[J].中国神经精神疾病杂志,2003,29(6):450-451.
- [7] 李建生,刘敬霞.关于急性脑梗死溶栓治疗研究中的几个关键问题[J].中国危重病急救医学,2007,19(6):插页.
- [8] 王文忠,王德生.尿激酶溶栓并用局部亚低温治疗急性脑梗死的临床研究[J].神经疾病与精神卫生,2002,2(6):355.
- [9] Hubka P. Neural network plasticity, BDNF and behavioral interventions in Alzheimer's disease[J]. Bratisl Lek Listy, 2006, 107(9-10):395-401.
- [10] Nygren J, Kokaia M, Wieloch T. Decreased expression of brain-derived neurotrophic factor in BDNF (+/-) mice is associated with enhanced recovery of motor performance and increased neuroblast number following experimental stroke[J]. J Neurosci Res, 2006, 84(3):626-631.
- [11] Pozzo-Miller L. BDNF enhances dendritic Ca^{2+} signals evoked by coincident EPSPs and back-propagating action potentials in CA1 pyramidal neurons[J]. Brain Res, 2006, 1104(1):45-54.
- [12] Tremblay R, Hewitt K, Lesiuk H, et al. Evidence that BDNF neuroprotection is linked to its ability to reverse the NMDA-induced inactivation of protein kinase C in cortical neurons[J]. J Neurochem, 1999, 72(1):102-111.
- [13] Zhang Y, Pardridge WM. Blood-brain barrier targeting of BDNF improves motor function in rats with middle cerebral artery occlusion[J]. Brain Res, 2006, 1111(1):227-229.
- [14] Kamei N, Tanaka N, Oishi Y, et al. Bone marrow stromal cells promoting corticospinal axon growth through the release of humoral factors in organotypic cocultures in neonatal rats[J]. J Neurosurg Spine, 2007, 6(5):412-419.
- [15] Tsukahara T, Yonekawa Y, Tanaka K, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor in transient forebrain ischemia in the rat brain[J]. Neurosurgery, 1994, 34(2):323-331.

(收稿日期:2008-02-22)

修回日期:2008-04-04)

(本文编辑:李银平)

• 广告目次 •

- ①深圳迈瑞:监护仪……………(封二)
- ②廊坊爱尔:炭肾……………(插页)
- ③日本旭化成血液净化装置…(插页)
- ④广东天普药业:天普洛安…(插页)
- ⑤珠海丽珠:血液灌流器……………(插页)
- ⑥天津红日药业:血必净注射液……………(插页)
- ⑦锐普生物:TnI 试剂盒……………(插页)
- ⑧天津生化制药:琥珀氢可…(封三)
- ⑨瑞士雅培:i-STAT 血液分析仪……………(封底)

急性脑梗死患者静脉溶栓后亚低温治疗的疗效观察

作者: 孙洁, 凌斌, 李冰沁, 袁文丽
作者单位: 云南省第二人民医院ICU, 昆明, 650021
刊名: 中国危重病急救医学 ISTIC PKU
英文刊名: CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE
年, 卷(期): 2008, 20(11)
被引用次数: 0次

参考文献(15条)

1. Tsukahara T;Yonekawa Y;Tanaka K [The role of brain-derived neurotrophic factor in transient forebrain ischemia in the rat brain](#) 1994(02)
2. Kamei N;Tanaka N;Oishi Y [Bone marrow stromal cells promoting corticospinal axon growth through the release of humoral factors in organotypic cocultures in neonatal rats](#) 2007(05)
3. Zhang Y;Pardridge WM [Blood-brain barrier targeting of BDNF improves motor function in rats with middle cerebral artery occlusion](#) 2006(01)
4. Hubka P [Neural network plasticity, BDNF and behavioral interventions in Alzheimer's disease](#) 2006(9-10)
5. 王文忠;王德生 [尿激酶溶栓并用局部亚低温治疗急性脑梗死的临床研究](#)[期刊论文]-[神经疾病与精神卫生](#) 2002(06)
6. 李建生;刘敬霞 [关于急性脑梗死溶栓治疗研究中的几个关键问题](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2007(06)
7. 孙洁;凌斌;李冰沁 [亚低温对急性脑梗死患者血肿瘤坏死因子水平的影响](#)[期刊论文]-[中国神经精神疾病杂志](#) 2003(06)
8. Tremblay R;Hewitt K;Lesiuk H [Evidence that BDNF neuroprotection is linked to its ability to reverse the NMDA-induced inactivation of protein kinase C in cortical neurons](#) 1999(01)
9. Pozzo-Miller L [BDNF enhances dendritic Ca²⁺ signals evoked by coincident EPSPs and back-propagating action potentials in CA1 pyramidal neurons](#) 2006(01)
10. Nygren J;Kokaia M;Wieloch T [Decreased expression of brain-derived neurotrophic factor in BDNF \(+/-\)mice is associated with enhanced recovery of motor performance and increased neuroblast number following experimental stroke](#) 2006(03)
11. 孙洁;凌斌;顾云帆 [亚低温对脑梗死患者血抗利尿激素、血管紧张素及醛固酮的影响及临床意义](#)[期刊论文]-[卒中与神经疾病](#) 2002(06)
12. Mori K;Miyazaki M;Iwase H [Temporal profile of changes in brain tissue extracellular space and extracellular ion concentrations after cerebral ischemia and effect of mild cerebral hypothermia](#) 2002(10)
13. Harris OA;Colford MJ Jr;Good MC [The role of hypothermia in the management of severe brain injury:a meta-analysis](#) 2002(07)
14. 王岚;马国营;王璞 [亚低温联合生脉注射液在心肺脑复苏中的应用](#)[期刊论文]-[中国中西医结合急救杂志](#) 2006(04)
15. 钱远宇;孟庆义;王志忠 [亚低温疗法减少家兔再灌注急性心肌梗死范围的实验研究](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2004(03)

相似文献(6条)

1. 期刊论文 王丽波 中西医结合治疗急性脑梗塞60例分析 -中医药学刊2003, 21 (3)

目的:研究单用尿激酶UK早期静脉溶栓及在此基础上加用自拟补肾活血方、联用亚低温疗法治疗急性脑梗塞的效果。方法:选择急性脑梗塞住院病人60例,随机分为补肾活血方组与UK组各30例,60例均经临床及CT诊断为急性脑梗塞患者,分别给予静脉溶栓治疗及加用自拟补肾活血方联用亚低温疗法治疗15天后,作CT检查及神经功能缺损程度评分,作出疗效评价。脑梗塞属中医中风范畴,多系老年人罹患。根据祖国医学理论,认为肾精亏虚,髓海失养,气血瘀滞是脑梗塞的病机。因此拟定了补肾活血方配合静脉溶栓治疗急性脑梗塞。方中川芎、地龙、丹参活血化瘀,熟地、黄精、枸杞补肾益精,石菖蒲、冰片化痰、开窍、醒神,全方共奏补肾活血开窍之功。结果:补肾活血方组临床有效率96%,UK组临床有效率70%,两组有显著性差异。结论:在静脉溶栓基础上加用自拟补肾活血方联用亚低温疗法治疗急性脑梗塞是一种更有效、更安全的方法。早期静脉溶栓联用中药及亚低温疗法治疗急性脑梗塞,能明显提高临床疗效,减少并发症,促进神经功能的恢复,降低病残、病死率,值得临床推广应用。

2. 期刊论文 彭福华, 苏镇培, 李玲, 曾进胜, 裴中 亚低温对脑缺血区P53蛋白表达的影响 -中风与神经疾病杂志

1999, 16 (4)

目的在尿激酶溶解大鼠脑血栓治疗中,研究亚低温对溶栓复流后大脑中动脉缺血区P53蛋白表达的影响。方法应用肾血管性高血压大鼠(RHRSP),用光化学法制成一侧大脑中动脉闭塞(MCAO)模型,在血栓形成后0.5h应用尿激酶静脉溶栓复流后,用免疫组织化学的方法研究P53蛋白的表达。结果亚低温组P53蛋白的表达,明显弱于正常体温组。结论亚低温降低脑缺血区域的P53蛋白的表达,可能是亚低温产生脑保护的机制之一。

3. 期刊论文 余厚友, 贺建争, 易成刚, 孙明霞, 杨颖, 宋祖军 亚低温对缺血大鼠的脑保护作用与一氧化氮表达的相关性 -中国临床康复2004, 8 (1)

目的:研究在尿激酶溶解脑血栓治疗过程中,亚低温对大鼠一氧化氮和一氧化氮合酶表达的影响。方法:以肾血管性高血压大鼠(renovascular hypertensive stroke-prone, RHRSP)为研究对象,用光化学法制成一侧大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型,在血栓形成后应用尿激酶静脉溶栓结合亚低温治疗,以观察溶栓治疗时,亚低温对一氧化氮和一氧化氮合酶影响及对缺血半影区的保护作用。结果:亚低温治疗能明显降低MCAO大鼠溶栓治疗后脑组织中一氧化氮合酶的高表达($t=6.37, P<0.01$);实验组脑组织一氧化氮合酶mRNA浓度(28 ± 4)个/mm²与对照组(17 ± 2)个/mm²比较($t=13.02, P<0.01$)差异有非常显著性意义,降低血清($t=16.96, P<0.01$)和脑组织($t=12.75, P<0.01$)中一氧化氮的含量,实验组脑梗死面积(24 ± 3)%与对照组(38 ± 4)%比较,差异有非常显著性意义($t=6.26, P<0.001$)。结论:亚低温对缺血性脑卒中的保护作用可能是通过影响一氧化氮和一氧化氮合酶的表达而实现的。

4. 期刊论文 彭福华, 苏镇培, 李玲, 曾进胜, 黄海威, 裴中 大鼠脑血栓溶解和亚低温联合治疗的研究 -中国神经精神疾病杂志2000, 26 (1)

选用纯种健康雄性Sprague-Dawley大白鼠,行双肾双夹肾动脉狭窄术。双肾动脉狭窄术后高血压持续8~10周以上,血压达24 kPa或以上,从未出现脑卒中神经系统症状的肾血管性高血压大鼠(RHRSP)用光化学法制成一侧大脑中动脉闭塞(MCAO)模型,在MCAO后0.5、1、2、3小时应用尿激酶静脉溶栓,结合亚低温治疗,用TTC染色和HE染色,观察溶栓治疗和亚低温联合治疗对梗塞灶大小的影响以及溶栓复流后脑出血情况。

5. 期刊论文 凌斌, 孙洁, 李冰沁, 袁文丽 静脉溶栓后亚低温治疗对急性脑梗死患者脑脊液神经生长因子的影响 -临床荟萃2007, 22 (17)

脑源性神经生长因子(BDNF)是神经元自身所支配的靶组织产生的一类含量极微的可溶性多肽分子,与神经元的生长、再生密切相关[1],在缺血损伤后神经元的修复及结构重建过程中起着重要作用[2]。为探讨亚低温治疗对急性脑梗死患者脑脊液BDNF的影响,我们对36例急性脑梗死患者进行了研究,现报道如下。

6. 期刊论文 王振发 静脉溶栓联合局部亚低温治疗急性缺血性卒中疗效观察 -中国社区医师(医学专业)

2011, 13 (8)

目的:研究尿激酶静脉溶栓联合脑局部亚低温治疗急性缺血性卒中的临床疗效。方法:选择61例急性脑梗死患者分为尿激酶静脉溶栓联合脑局部亚低温治疗组(以下简称治疗组,30例)和常规治疗组(以下简称对照组,31例)。两组均给予常规治疗,治疗组另增加尿激酶静脉溶栓及局部亚低温治疗。结果:治疗组在第7、14天,患者的临床神经功能缺损程度评分和临床疗效均明显优于对照组($P<0.05$)。结论:尿激酶静脉溶栓联合脑局部亚低温是治疗急性缺血性卒中安全有效的方法。

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx200811024.aspx

授权使用: qkzg16(qkzg16), 授权号: 957a6d3b-c29e-4c61-a317-9ee50119ec91

下载时间: 2011年5月16日