

- 2 黄卫,张应鹏,钟波,等. 鹿瓜多肽注射液对肢体缺血再灌注损伤保护作用的时效及量效关系的临床运用[J]. 当代医学,2009,15(22):149-151
- 3 仝仲凯,杨高潮. 三七总皂苷对大鼠下肢缺血-再灌注的保护作用[J]. 中国医药导报,2009,6(34):17-19
- 4 杨光,崔苏扬. 止血带引起肢体缺血再灌注损伤与七叶皂苷钠的预处理[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2008,12(5):903-906
- 5 王岱君,王金平,鞠学红,等. 脉络宁对兔肢体缺血再灌注损伤的防护作用[J]. 中国创伤杂志,2004,20(4):234-237
- 6 蓝旭,葛宝丰,许建中. β -七叶皂苷钠对肢体缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 西北国防医学杂志,2000,21(2):124-125
- 7 Van wagoner DR, Bond M. Reperfusion arrhythmias; new insights into the role of the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger[J]. J Mol Cell Cardiol,2001,33(12):2071-2074
- 8 Tricarico D, Capriulo R, Camerino DC. Involvement of $\text{K}(\text{Ca}^{2+})$ channels in the local. Abnormalities and hyperkalemia following the ischemia-reperfusion injury of rat. skeletalmuscle [J]. Neuromuscul Disord,2002,12(3):258-265
- 9 蓝旭,刘雪梅,葛宝丰,等. 银杏叶提取物对缺血再灌注骨骼肌线粒体的保护作用[J]. 中国骨伤,2002,15(6):347-348
- 10 张润峰,李霞. 丹参改善缺血再灌注血液流变学异常的作用机制研究[J]. 华西医学,2004,19(2):341-342
- 11 王岱君,王金平,田华. 脉络宁注射液对肢体缺血再灌注损伤一氧化氮及一氧化氮合酶的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2005,12(1):43-46
- 12 韩品,尚建军,王芳,等. 蒙药复方丹参溶液在大鼠肢体缺血-再灌注多脏器损伤中的作用[J]. 中国民族医药杂志,2004,4:24-25
- 13 孙德舜,李忠雯,王小鹤,等. 活络效灵丹加味对兔肢体缺血再灌注损伤的影响[J]. 中国骨伤,2005,18(11):677-679
- 14 Paterson IS, Klausner JM, Goldman G, et al. Thromboxane mediates the ischemia-induced neutrophil oxidative burst [J]. Surgery,1989,106(2):224-229
- 15 冯亚高,黄晨. 银杏叶提取物预处理对肢体骨骼肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 医学信息,2009,22(2):234-236
- 16 于蓉,岑瑛,刘小雪,等. 丹参对兔肢体缺血再灌注损伤的影响[J]. 华西医学,2002,17(2):238-239
- 17 范志英,熊光仲,袁峰,等. 归红注射液对肢体缺血-再灌注损伤的影响[J]. 当代医学,2009,15(12):147-149

(收稿:2011-03-17)

(修回:2011-06-09)

亚低温治疗大面积脑梗死临床进展

陈 阵 李文强

一、大面积脑梗死的危害

大面积脑梗死(massive cerebral infarction)指脑组织的梗死灶面积大,且多为颈内动脉主干、大脑中动脉主干或皮层支的急性完全性闭塞所致的脑梗死。缺血后数分钟,脑水肿由细胞毒性水肿过渡到血管源性,水肿组织压迫周围正常脑组织,产生颅内高压。缺血进一步发展,血流降至无可代偿的程度时,氧运输量下降,脑组织只能通过无氧代谢来利用葡萄糖,因而大量乳酸堆积,可造成细胞内酸中毒,酸中毒会促使氧自由基的生成,影响细胞内信号传导,干扰基因和蛋白质的合成,加重细胞内游离钙的升高,导致神经元及神经胶质细胞死亡。脑组织水肿还可导致中线结构移位,刺激下丘脑-垂体-靶腺轴,引起交感-肾上腺系统功能亢进,导致与血糖相关的激素水

平的异常。当间脑结构遭受损害时,会引起中枢性高热,越来越多的研究证明,体温对于脑梗死患者的近期长期预后来讲是一独立指标,Kollmar等^[1]已用动物实验表明,体温变化影响脑梗死的病死率。

二、亚低温脑保护脑梗死的机制

1. 降低脑组织能量代谢:亚低温能延迟 ATP 的耗竭,促进高能磷酸化合物的恢复。低温能明显降低脑代谢率,体温每降低 1℃,脑氧耗量及糖需求量下降 5% 左右。此外,亚低温可抑制脑缺血周边区葡萄糖酵解,保护半暗带正常功能。

2. 保护血脑屏障,减轻脑水肿,降低颅内压:大面积脑梗死急性期,大量细胞内容物的漏出、继发性神经细胞坏死、谷氨酸释放、氧自由基清除障碍以及蛋白酶的过度激活等会继发一系列神经中毒、炎症反应、水电解质平衡紊乱,导致脑组织水肿,引发颅内压进行性增高^[2]。亚低温可同步干预大面积脑梗死后这一系列损伤途径和多个分子病理演进步骤,其本质在于降低几乎所有生化反应的速度,延缓损伤进程。显著减轻缺血所致的血脑屏障破坏的程度,防止水肿

作者单位:430060 武汉大学附属第一临床医学院/湖北省人民医院急诊科

通讯作者:李文强,研究生导师,电子信箱:wenqiang67@sohu.com

发生发展。控制水肿后,颅内高压也得到改善^[3]。

3. 抑制内源性有害因子的生成、释放和摄取:缺血性及外伤性脑损伤后内源性有害因子释放是加重继发性脑损伤的主要原因。这些内源性因子包括细胞间黏附分子、核因子 κ B、神经肽、白介素及肿瘤坏死因子等。脑损伤后亚低温抑制上述有害因子的释放将有助于减轻继发性脑损伤,减少梗死面积,减轻神经毒性过程,从而发挥对神经元的保护作用。

4. 减轻缺血再灌注损伤,抑制炎症反应:大面积脑梗死后缺血再灌注不仅能直接损害细胞膜的流动性和完整性,还使星形胶质细胞、小胶质细胞和内皮细胞释放大量肿瘤坏死因子和白介素发生多种炎症和免疫反应。Johanna 等^[4]研究发现,亚低温治疗可减轻再灌注后继发性脑细胞能量的耗竭,从而减轻具有破坏性作用的过氧化杀伤,改善组织酸中毒。此外 prandini^[5]研究发现,亚低温能通过抑制脑缺血后白细胞黏附聚集和小胶质细胞活化,阻断脑梗死后炎症级联反应,从而起到保护作用。

5. 抗神经元凋亡、钙离子介导的蛋白质水解作用和抗线粒体损失和 DNA 裂解:缺血可以引起细胞坏死或者凋亡。凋亡的发生取决于许多因素,包括线粒体功能紊乱、能量代谢异常以及胱冬酶释放。另外,MAPK-JNK 系统的激活,NF- κ B 活化启动亦能加速凋亡的进程^[6]。Yenari 等^[7]认为,亚低温可抑制脑缺血后天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶-23 的激活,抑制细胞凋亡诱导因子的释放,稳定线粒体膜,抑制兴奋性神经递质释放。DNA 裂解是缺血半暗带内神经元破坏的重要机制,亚低温能显著抑制这一过程,同时可增加内源性抗凋亡蛋白的含量,减缓线粒体功能的紊乱,降低兴奋性神经递质浓度,修正细胞内离子浓度^[8]。

6. 抑制脑升温后的脑损伤:伴随着脑神经细胞的损害,会出现这样一种现象,脑内局部区域的温度会比测得的核心温度高 2~3℃。高温能显著增加神经损害的风险和范围。与脑内温度较低区域相比,温度较高区域的损伤可能更为严重。低温麻醉可以阻止或减轻脑损害。

三、亚低温技术的应用

1. 亚低温技术的发展:国际上通常将低温治疗分为 4 种不同水平:轻度低温(32~35℃)、中度低温(28~31℃)、深低温(17~27℃)、超深低温(2~16℃),又将轻、中度低温合称为亚低温(mild hypothermia)。近半世纪以来,该项技术的研究十分活跃,至

21 世纪初时,已由大量临床实验证实,亚低温具有可靠的神经保护作用,不良反应较少,对大面积脑梗死的治疗及预后较为理想^[9]。2002 年初,《N Engl J Med》同时发表了欧洲和澳大利亚两个多中心的随机、前瞻研究结果,证实亚低温组较常温治疗组有良好的神经系统转归,这一结果正式开启了亚低温技术广泛应用于临床治疗的新纪元^[10,11]。2007 年 Dohmen 等^[12]报道脑梗死后发热($T > 37.9^{\circ}\text{C}$)是患者不良预后的独立危险因素,更进一步支持了本项技术的运用。而 2010 年美国心脏学会所指定的心肺复苏指南中,更是将亚低温置于复苏后治疗手段里的重要地位。

2. 国内应用亚低温技术的进展:国内开展亚低温技术年限较晚,但近年来飞速进展。张春梅^[13]报道了应用亚低温治疗大面积脑梗死的疗效观察,将 80 例患者随机分为两组,对照组 40 例给予常规治疗;治疗组 40 例,在常规治疗的基础上配合亚低温疗法。1 周后治疗组促肾上腺皮质激素、皮质醇、胰高血糖素均较对照组前明显下降,4 周后治疗组有效率 80.0%,对照组为 60.0%。周坤等^[14]报道了应用亚低温治疗大面积脑梗死疗效观察,将 52 例患者随机分为两组,对照组 24 例给予常规降压脱水保护脑神经治疗;治疗组 28 例,在常规治疗的基础上配合亚低温疗法,4 周后治疗组神经功能缺损程度评分明显低于常规组治疗组有效率 78.6%,对照组为 50.0%。

四、亚低温技术的实施类型

1. 全身性亚低温:是指全身降温,临床通常采用乙醇擦浴、冰敷、人工冬眠相结合的方法,但其不良反应及并发症较多,致残率、致死率较高。

2. 局部性亚低温:现今临床上常见手段有水循环式降温毯及半导体亚低温治疗仪,辅以冬眠合剂和肌松剂,在体表局部施以降温手段来达到局部亚低温的目的。与全身性亚低温相比,局部性亚低温有以下优点:①于再灌注源头阻断炎症介质的释放、减少炎症细胞趋化;②减少再灌注早期血小板的黏附聚集、抑制微血栓形成;③减少再灌注早期氧自由基的释放;④较早减轻心肌细胞和内皮细胞的凋亡;⑤有益于减少对非缺血区域心肌的影响。张月辉等^[15]报道了对 92 例急性大面积脑梗死患者对照使用了局部性亚低温和全身性亚低温治疗的结果,将病情程度相同的患者均分两组,其中局部性亚低温组采用水循环式控温毯及冰帽降温,全身性亚低温治疗组使用冰敷及人工冬眠降温。治疗 1 个月后,亚低温组 46 例患者存活

43 例(93.5%),死亡 3 例(6.5%);对照组 46 例患者存活 37 例(80.4%),死亡 9 例(19.6%),亚低温组病死率低于对照组($P < 0.05$)。

3. 血管内降温:血管内将是为目前正在研究中的一种新降温方法。是将一个能被特殊装置冷却的导管置入病人颈静脉使循环血降温,能在 2~4h 内达到目标体温,降温效率高。成为一种很有发展前途的技术,相信随着研究的不断深入,必将显示出更广阔的应用前景。

五、亚低温治疗大面积脑梗死时间窗

亚低温治疗具有严格的时间限制,诸多实验为寻找最佳治疗时间和疗程进行了一系列研究^[16]。目前较为一致的观点以 32~34℃ 的低温,持续 24~72h 为宜。Jiang 等研究报道急性发病后 6~30h(平均 20.2±7.4h)内开始亚低温,可取得比较满意的临床疗效。毕敏等^[17]通过对 114 例急性脑梗死患者按接受亚低温治疗时间的不同分组进行了研究,证实并进一步明确了亚低温的治疗时间窗,6h 内开始亚低温治疗能显著改善临床预后,6~24h 开始亚低温治疗仍有效,超过 24h 后开始亚低温治疗则无效。关于复温方法,因偶有报道复温期间颅内压和脑灌注压随着体温的升高而相应升高和降低,故目前主张缓慢控制复温,以减少并发症,但是否延长复温时间即可限制颅内压升高仍需进一步研究。

六、亚低温联合其他疗法的临床应用

1. 去骨瓣减压术:去骨瓣减压术联合亚低温疗法在外科手术的基础上采用标准外伤大骨瓣开颅术并应用亚低温治疗,对大面积脑梗死所致早、中期小脑幕切迹疝是一种行之有效的方法,对提高患者的治愈率,降低患者的致残率和病死率,具有重要的临床意义。

2. 氧自由基消除剂:依达拉奉是一种新型的氧自由基清除剂,有抑制脂质过氧化的作用。应用亚低温联合依达拉奉治疗大面积脑梗死,降温迅速、持久,操作简单且无明显不良反应,病死率低,可在临床广泛应用。

3. 高压氧:高压氧疗法能快速提高组织的氧储备,增加血氧含量及其弥散距离,亦有利于侧支循环的开放与建立,可迅速改善病灶区域供氧,改善有氧代谢,增加能量,减轻受损神经区域的局部水肿,尤以纠正发生脑水肿的细胞缺氧效果显著,避免缺血半暗带的细胞坏死,与亚低温的联合治疗值得推广。

七、亚低温应用前景及存在问题

亚低温对外伤及脑缺血损伤具有肯定的治疗效果,特别是局部亚低温疗法相对安全,未见严重并发症,宜于临床推广,这为亚低温的临床应用带来可喜的前景。但临床应用中出现如下问题需引起思考:①有资料表明,亚低温可致肠道功能紊乱、胃肠排空延迟、血清淀粉酶轻度升高,这些问题在临床中应予以注意;②有文献报道全身性亚低温可导致尿量增多,造成体液丧失,血钾、血镁、磷酸盐下降,出现低钾血症等并发症,应予以注意;③复温技术至今仍未有统一规范,且复温期间颅内压反跳现象是目前临床治疗中的棘手问题;④亚低温治疗对其他脑保护药物的影响效果尚未得到完全肯定;⑤局部亚低温治疗虽有脑保护作用,但不能完全替代药物治疗,应在药物治疗基础上给予局部亚低温、康复等辅助治疗才能达到满意疗效;⑥由于患者使用肌松药、镇静剂,配合呼吸机辅助呼吸,故防治肺部并发症非常重要,需加强呼吸道管理,保持通畅。

尽管随着急救系统的完善,许多大面积脑梗死的患者都能得到早期救助,但令人沮丧的是脑功能完全恢复的只有 1.4%。所以临床上迫切地需要找到治疗脑梗死的新突破点。因此,亚低温技术的深入研究及广泛应用,有望解决这一难题。

参考文献

- 1 Kollmar R, Blank T, Han JL, *et al.* Different degrees of hypothermia after experimental stroke: short - and long - term outcome [J]. *Stroke*, 2007, 38(5): 1585 - 1589
- 2 Nordmark J, Enblad P, Rubertsson S. Cerebral energy failure following experimental cardiac arrest hypothermia treatment reduces secondary lactate/pyruvate - ratio increase [J]. *Resuscitation*, 2009, 80(5): 573 - 579
- 3 Prandini MN, Neves Filho A, Lapa AJ, *et al.* Mild hypothermia reduces polymorphonuclear leukocytes infiltration in induced brain inflammation [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2005, 63(3B): 779 - 784
- 4 Wilson M, Montgomery H. Impact of genetic factors on outcome from brain injury [J]. *Br J Anaesth*, 2007, 99(1): 43 - 48
- 5 Davies AR. Hypothermia improves outcome from traumatic brain injury [J]. *Crit Care Resusc*, 2005, 7(3): 238 - 243
- 6 Yang D, Xie P, Guo S, *et al.* Induction of MAPK phosphatase - 1 by hypothermia inhibits TNF - α - induced endothelial barrier dysfunction and apoptosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 85(3): 520 - 529
- 7 Yenari MA, Han HS. Influence of hypothermia on post - ischemic inflammation: role of nuclear factor kappa B (NFkappaB) [J]. *Neurochem Int*, 2006, 49(2): 164 - 169
- 8 Zhang Z, Sobel RA, Cheng D, *et al.* Mild hypothermia increases Bcl - 2 protein expression following global cerebral ischemia [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2001, 95(1-2): 75 - 85 (下转第 24 页)

激,GRP78 迅速解离与未折叠蛋白结合,代偿性消除内质网应激,恢复内质网稳态以保护细胞生存。缺血 4h 以后,内质网功能障碍,出现失代偿,GRP78 与多种信号分子结合导致细胞凋亡,心肌持续受损。因此,在缺血 24h 后腹腔注射 H_2S ,结果显示 H_2S 能显著下调 GRP78 mRNA,可能与 H_2S 拮抗心肌缺血诱发的内质网应激过程有关。上述结果表明, H_2S 可能部分通过下调 GRP78 对缺血损伤心肌产生保护作用。

参考文献

- Wang, R. Two's company, three's a crowd: can H_2S be the third endogenous gaseous transmitter? [J]. *FASEB J*, 2002, 16 (13): 1792 - 1798
- Tang, C, Li X, Du J. Hydrogen sulfide as a new endogenous gaseous transmitter in the cardiovascular system [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2006, 4 (1): 17 - 22
- Du J, Hui Y, Cheung Y, *et al.* The possible role of hydrogen sulfide as a smooth muscle cell proliferation inhibitor in rat cultured cells [J]. *Heart Vessels*, 2004, 19 (2): 75 - 80
- Cai WJ, Wang MJ, Moore PK, *et al.* The novel proangiogenic effect of hydrogen sulfide is dependent on Akt phosphorylation [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 76 (1): 29 - 40
- Meng QH, Yang G, Yang W, *et al.* Protective effect of hydrogen sulfide on balloon injury - induced neointima hyperplasia in rat carotid arteries [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170 (4): 1406 - 1414
- David R. Metabolism: Fight the fat, cure the (ER) stress [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12 (6): 345
- Rao RV, Peel A, Logvinova A, *et al.* Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program: role of the ER chaperone GRP78 [J]. *FEBS Lett*, 2002, 514 (2 - 3): 122 - 128
- Han HG, Wang ZW, Zhang NB, *et al.* Role of nitric oxide during early phase myocardial ischemic preconditioning in rats [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121 (13): 1210 - 1214
- Heather LC, Catchpole AF, Catchpole, *et al.* Isoprinisine induces in vivo functional and metabolic abnormalities: similar to those found in the infarcted rat heart [J]. *Physiology Pharmacol*, 2009, 60 (3): 31 - 39
- Zanardo RC, Brancialeone V, Distrutti E, *et al.* Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte - mediated inflammation [J]. *FASEB J*, 2006, 20 (12): 2118 - 2120
- Chen CQ, Xin H, Zhu YZ. Hydrogen sulfide: third gaseous transmitter, but with great pharmacological potential [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28 (11): 1709 - 1716
- Johansen D, Ytrehus K, Baxter GF. Exogenous hydrogen sulfide (H_2S) protects against regional myocardial ischemia - reperfusion injury - Evidence for a role of K ATP channels [J]. *Basic Res Cardiol*, 2006, 101 (1): 53 - 60
- Geng B, Yang J, Qi Y, *et al.* H_2S generated by heart in rat and its effects on cardiac function [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313 (2): 362 - 368
- 韩文章, 蔡尚郎. 冠心病患者血浆硫化氢含量变化 [J]. *实用医药杂志*, 2007, 24 (5): 513 - 516
- Lee MJ, Kee KH, Suh CH, *et al.* Capsaicin - induced apoptosis is regulated by endoplasmic reticulum stress - and calpain - mediated mitochondrial cell death pathways [J]. *Toxicology*, 2009, 264 (3): 205 - 214
- Minamino T, Komuro I, Kitakaze M. Endoplasmic reticulum stress as a therapeutic target in cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2010, 107 (9): 1071 - 1082
- Zhuang W, Li L, Jiang H, *et al.* Endogenous stress contributes to cardiac injury after heart transplantation in rats [J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2010, 35 (5): 424 - 430

(收稿:2011-06-30)

(修回:2011-07-08)

(上接第 19 页)

- Steiner T, Ringleb P, Hacke W. Treatment options for large hemispheric stroke [J]. *Neurology*, 2001, 57 (5 Suppl 2): S61 - 68
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, *et al.* Treatment of comatose survivors of out - of - hospital cardiac arrest with induced hypothermia [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346 (8): 557 - 563
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346 (8): 549 - 556
- Dohmen C, Bosche B, Graf R, *et al.* Identification and clinical impact of impaired cerebrovascular autoregulation in patients with malignant middle cerebral artery infarction [J]. *Stroke*, 2007, 38 (1): 56 - 61
- 张春梅. 亚低温对急性大面积脑梗死的临床疗效和应激激素变化的研究 [J]. *中国现代医生*, 2009, 47 (15): 15 - 16
- 周坤, 黄智武. 亚低温治疗大面积脑梗死 28 例的疗效观察 [J]. *广西医学*, 2010, 32 (11): 1377 - 1379
- 张月辉, 詹成, 林文. 亚低温疗法治疗大面积脑梗死患者的疗效观察 [J]. *实用全科医学*, 2008, 6 (3): 266 - 267
- Karakitsos D, Karabinis A. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (11): 1179 - 1180
- 毕敏, 王德生, 童媛君, 等. 急性脑梗死局部亚低温治疗的时间窗研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2011, 10 (2): 159 - 163

(收稿:2011-04-13)

(修回:2011-05-03)