

列酮不能改变 MMP-9 的生理抑制物 TIMP-1 的基因表达,提示罗格列酮是在基因转录水平直接调节 MMP-9 表达进而影响其蛋白表达。目前研究证实 PPAR γ 活化可以调节 MMP-9 的表达,并且这种调节作用可能是通过与转录因子 AP-1、STAT、NF- κ B 相互作用实现的,而不是直接与 MMP-9 启动子区的反应元件 (PPRE) 相互作用实现的^[6-10]。结合本次实验结果提示罗格列酮对 MMP-9 表达的影响是通过活化 PPAR γ 实现的。

为了进一步探讨罗格列酮在肺部微环境下对基质金属蛋白酶 9 表达的影响,通过支气管肺泡灌洗法得到了正常及慢支大鼠的肺泡巨噬细胞,使之与罗格列酮共同培养,结果显示将烟雾和内毒素刺激发生慢性支气管炎肺气肿改变的支气管肺泡灌洗液中的肺泡巨噬细胞与罗格列酮共同培养,可以看到 MMP-9 分泌明显受到抑制,这更进一步证明罗格列酮对烟雾和内毒素刺激后发生慢性支气管炎肺气肿改变的大鼠 MMP-9 的抑制作用,并提示这种抑制作用是通过支气管肺组织的某些固有细胞实现的。

综上所述,可以得出以下结论:①下调 MMP-9 基因转录进而抑制 MMP-9 蛋白分泌可能是罗格列酮对 COPD 的防治作用的机制之一;②基于罗格列酮在慢性阻塞性肺病实验模型中的防治作用,全面研究其药理作用,近而进行临床试验是可行的,并有广泛的应用前景。

参考文献

- 1 Yao PM, Buhler JM, d'Ortho MP, *et al.* Expression of matrix metalloproteinase gelatinases A and B by cultured epithelial cells from hu-

- man bronchial explants [J]. The Journal of Biological Chemistry, 1996, 271(26): 15580-15589
- 2 Woerly G, Honda K, Loyens M, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma down-regulate allergic inflammation and eosinophil activation [J]. J Exp Med, 2003, 198(3): 411-421
- 3 Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta C_T}$ Method [J]. Methods, 2001, 25(4): 402-408
- 4 宋一平,崔德建,茅培英,等. 慢性阻塞性肺病大鼠模型的建立及药物干预的影响 [J]. 军医进修学院学报, 2001, 22(2): 99-102
- 5 Shipley J. M, Doyle GA, Fliszar CJ, *et al.* The structural basis for the elastolytic activity of the 92-kDa and 72-kDa gelatinases. Role of the fibronectin type II-like repeats [J]. J Biol Chem, 1996, 271(8): 4335-4341
- 6 Hetzel M, Walcher D, Grüb M, *et al.* Inhibition of MMP-9 expression by PPAR γ activators in human bronchial epithelial cells [J]. Tharax, 2003, 58(9): 778-783
- 7 Lee CS, Kwon YW, Yang HM, *et al.* New mechanism of rosiglitazone to reduce neointimal hyperplasia: activation of glycogen synthase kinase-3 β followed by inhibition of MMP-9 [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(4): 472-479
- 8 Lee SR, Kim HY, Hong JS, *et al.* PPAR γ agonist pioglitazone reduces matrix metalloproteinase-9 activity and neuronal damage after focal cerebral ischemia [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 380(1): 17-21
- 9 Ricote M, Li AC, Willson TM, *et al.* The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation [J]. Nature, 1998, 391(6662): 79-82
- 10 Perez A, van Heeckeren AM, Nichols D, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in cystic fibrosis lung epithelium [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 295(2): L303-L313

(收稿:2010-12-18)

(修回:2010-12-25)

针刺辅助治疗蛛网膜下腔出血继发性脑血管痉挛的临床研究

陈 为 刘平文 宁永江 柯雪红

摘 要 目的 观察针刺辅助治疗 SAH 继发性脑血管痉挛的作用。**方法** 40 例 SAH 继发性脑血管痉挛的患者随机分为对照组和治疗组,对照组 (20 例)应用常规西医治疗,治疗组 (20 例)在常规西医治疗基础上于入院后第 1 天起针刺水沟、百会、内关、合谷、四神聪、阴陵泉、阳陵泉 (时间为 30min,1 次/天,共 14 天),观察两组病人的格拉斯哥昏迷计分 (Glasgow coma score, GCS)、

基金项目:广东省科技计划项目 (93009)

作者单位:510405 广州中医药大学第一附属医院

通讯作者:柯雪红,硕士生导师,电子信箱:kexuehong@126.com

大脑中动脉血流速度(采用 TCD 检测)、六点行为评分(采用 Budzyuki 的六点行为评分法)及于治疗后 1 个月及 3 个月格拉斯哥预后计分(Glasgow outcome scale,GOS)。**结果** ①对照组、治疗组中 GCS、GOS 治疗后均明显回升,大脑中动脉血流速度及六点行为评分治疗后均明显下降,与治疗前比较均有统计学意义($P < 0.05$);②治疗组治疗后 3、7、14 天的大脑中动脉血流速度均低于同期对照组,其中 14 天显著低于对照组($P < 0.05$),但 3、7 天差异均无显著性($P > 0.05$);③治疗组治疗后 7、14 天的 GCS 均高于同期对照组;治疗后 3、7、14 天的六点行为评分低于同期对照组;治疗后 1、3 个月的 GOS 均高于同期对照组,但均无统计学意义。**结论** 针刺治疗组在提高临床疗效方面优于常规对照组,通过扩张脑血管降低大脑中动脉血流速度是针刺治疗 SAH 继发脑血管痉挛的机制之一。

关键词 针刺 蛛网膜下腔出血 脑血管痉挛 血流速度 大脑中动脉

Clinical Observation on the Effect of Acupuncture Auxiliary Therapy in the Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. Chen Wei, Liu Pingwen, Ning Yongjing, Ke Xuehong. The First Affiliated Hospital Guangzhou University of TCM, Guangdong 510405, China

Abstract Objective To observe the effect of acupuncture auxiliary therapy in the cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. **Methods** Forty cases with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage were randomly divided into the contrast (20 cases) and treatment group (20 cases). Patients in the contrast group were treated with the conventional therapy and those in treatment group were treated with the conventional therapy besides acupuncture therapy from the first day after their admissions by pinpricking the acupoint of Shuigou, Baihui, Neiguan, Hegu, Sishencong, Yinlingquan, Yanglingquan half an hour once everyday for 14 days. The change of GCS, the blood flow rate of the middle cerebral artery were measured by TCD. The 6 points behavioral rating scale and the GOS 1month, 3months after treated were observed. **Results** ①The GCS and GOS were obviously increased after being treated in the treatment and contrast group. The blood flow rate of the middle cerebral artery and the 6 point behavioral rating scale were decreased after being treated in two groups. ②The blood flow rate of the middle cerebral artery in the treatment group was lower than that of control group after being treated 3, 7, 14 days, and it was obviously low at 14 days ($P < 0.05$), but the difference at 3, 7 days had no statistical significance ($P > 0.05$). ③The GCS of the treatment group was higher than that of the contrast group after being treated. The 6 points behavioral rating scale of the treatment group was higher than that of the contrast group after being treated 3, 7, 14 days. The GOS of the treatment group was higher than that of the contrast group after being treated 1, 3 months, which had no statistical significance. **Conclusion** The treatment group evaluating the curative effect was superior to the contrast group. One of the Acupuncture therapy for the CVS after SAH pathogenesis is expanding the cerebral vas to low the blood flow rate of the middle cerebral artery.

Key words Acupuncture; Subarachnoid hemorrhage (SAM); Cerebral vasospasm; Blood flow velocity; Middle cerebral artery

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是指颅内脑外血管破裂而使血液流入蛛网膜下腔。SAH 是一种常见的脑血管意外,存在发病率、致残率、病死率高的特点,SAH 可分为自发性蛛网膜下腔出血和外伤性蛛网膜下腔出血,自发性蛛网膜下腔出血多由于动脉瘤破裂造成的,可导致多种并发症,脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)是蛛网膜下腔出血最严重的并发症之一,其发生率高达 30% ~ 90%,严重者常引起局部脑组织缺血或迟发性缺血性脑损害,甚至导致脑梗死,成为致死和致残的主要原因^[1]。西医虽有多种方法用以防治 SAH 后 CVS,但是始终有较多的不良反应、或者疗效不确切,或是价格昂贵难以推广,因此寻找防治 SAH 后 CVS 的简便有效方法一直是现代神经外科界研究的热点,寻找有确切疗效的治法对神经外科医生来说意义重大。近年来笔者所在科室采取西医常规治疗辅助针刺治疗 SAH 防治 CVS 取得了一定的疗效,现总结如下。

资料与方法

1. 临床资料:(1)SAH 诊断标准:蛛网膜下腔出血的临床表现:剧烈头痛,呕吐,颈项强直等;头颅 CT 可见蛛网膜下腔出血的表现;血性脑脊液;脑血管造影(外伤性除外)。(2)CVS 诊断标准:SAH 临床症状经治疗好转后出现恶化或进行性加重;意识障碍呈波动性加重或进行性加重;出现偏瘫、偏身感觉障碍、失语等神经系统定位体征;出现头痛等颅内压升高症状;腰穿或脑 CT 排除再出血或急性脑积水;TCD 显示 MCA 血流速度 $> 120\text{cm/s}$ 。(3)纳入标准:符合蛛网膜下腔出血诊断标准;符合脑血管痉挛诊断标准;Hunt - Hess 分级 0 ~ IV 级;年龄 35 ~ 65 岁;症状出现后 24h 内入院;知情同意者。(4)排除标准:合并严重心、肺、肝、肾疾病者;精神病患者及老年痴呆患者;由其他脏器疾病引起意识障碍者;入院时已出现严重生命体征紊乱,呼吸循环功能衰竭;不同意配合治疗者。(5)病例分组:病例收集 2008 年 6 月 ~ 2010 年 6 月在广州中医药大学第一附属医院颅脑科住院,确诊为自发性蛛网膜下腔出血或外伤性蛛网膜下腔出血、已行或未行手术(指介入栓塞)治疗的住院病人。共收集病例 40 例,其中男性 21 例,女性 19 例,患者年龄在 35 ~ 65 岁之间,按

入院先后随机分为对照组和治疗组,每组 20 例。两组性别、年龄、病程等资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

2. 治疗及观察方法:(1) 对照组:采取西医常规治疗:吸氧;保持呼吸道畅通,维持良好的气体交换(吸入困难者行气管插管或切开);使用甘露醇、甘油果糖脱水等防治脑水肿;使用能量合剂及营养支持疗法(使用 ATP、复方氨基酸等);使用止血药物(使用止血敏、止血防酸等);尼莫地平注射液 50ml, 避免微泵静脉推注,2.1ml/h,1 次/天;镇静及镇痛(使用鲁米那、地西泮等),治疗 2 周为 1 疗程。(2) 治疗组:在对照组用药的基础上,加用相关穴位针刺的方法。主穴:水沟、百会、内关、合谷、四神聪、阴陵泉、阳陵泉。常规消毒后,取 30 号 1.5 寸毫针,水沟向上斜刺 0.3~0.5 寸,强刺激泻法,致双目盈泪,或眼球湿润为度;百会穴针尖沿头皮下刺入 1.5 寸;内关、合谷、直刺 1~1.5 寸,采用提插捻转泻法;阳陵泉直刺 1~1.5 寸,采用提插补法,留针 30min。阴陵泉直刺,进针 1~1.5 寸,采用小幅度高频率捻转补法。进针得气后,运针 1min。每

日 1 次,每次留针 30min,14 天后统计疗效。治疗 2 周为 1 个疗程。(3) 观察指标及方法:观察两组病人于入院当天及治疗后第 3、7、14 天的格拉斯哥昏迷计分(GCS)、大脑中动脉血流速度(TCD 检测)、六点行为评分(采用 Budzyuki 的六点行为评分法^[1]),及于治疗后 1 个月及 3 个月格拉斯哥预后计分 GOS 评分统计。

3. 统计学方法:所有数据均经 SPSS 16.0 统计软件包处理,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,统计方法组间比较采用方差分析,对组间方差不齐的采用非参数 *Kruskal-Wallis* 多组秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组中治疗前后 GCS 的变化:对照组、治疗组中 GCS 治疗后明显回升,14 天最高,与治疗前比较均显著升高($P<0.05$)。治疗组治疗后 7、14 天的 GCS 均高于同期对照组,但均无显著性差异($P>0.05$),见表 1。

表 1 治疗组与对照组病人治疗前后 GCS 比较

组别	n	治疗前	治疗后		
			3 天	7 天	14 天
治疗组	20	6.50 ± 1.47	7.15 ± 1.58	8.80 ± 1.83 [△]	10.16 ± 2.05 [△]
对照组	20	6.65 ± 2.04	7.25 ± 1.71	8.05 ± 2.60 [△]	8.13 ± 1.87 [△]

与治疗前比较, [△] $P<0.05$

2. 各组中治疗前后大脑中动脉血流速度变化:对照组、治疗组中大脑中动脉血流速度治疗后明显下降,第 3、7、14 天持续下降,第 14 天最低,与治疗前比较均显著下降($P<0.05$)。治疗组治疗后第 3、7、14

天的大脑中动脉血流速度均低于同期对照组,其中 14 天显著高于对照组($P<0.05$),但第 3、7 天差异均无显著性($P>0.05$),见表 2。

表 2 治疗组与对照组病人大脑中动脉血流速度比较(cm/s)

组别	n	治疗前	治疗后		
			第 3 天	第 7 天	第 14 天
治疗组	20	186.32 ± 22.53	136.36 ± 20.25 [△]	126.22 ± 18.50 [△]	97.54 ± 23.15 ^{△*}
对照组	20	181.64 ± 21.25	140.89 ± 22.25 [△]	130.63 ± 12.36 [△]	124.16 ± 11.25 [△]

与治疗前比较, [△] $P<0.05$;与对照组比较, * $P<0.05$

3. 各组中治疗前后六点行为评分变化:对照组、治疗组中六点行为评分治疗后下降,第 3、7、14 天持续下降,其中 14 天与治疗前比较均显著下降($P<$

0.05)。治疗组治疗后 3、7、14 天的六点行为评分与同期对照组比较均无差异,见表 2。

表 3 治疗组与对照组病人六点行为法比较(cm/s)

组别	n	治疗前	治疗后		
			第 3 天	第 7 天	第 14 天
治疗组	20	4.32 ± 1.23	3.46 ± 0.93	3.15 ± 1.56	2.21 ± 0.77 [△]
对照组	20	4.21 ± 1.45	3.65 ± 0.68	3.25 ± 1.45	2.84 ± 0.78 [△]

与治疗前比较, [△] $P<0.05$

4. 各组中治疗前后 GOS 变化:对照组、治疗组中 GOS 治疗后明显回升,但与治疗前比较均无显著性差异($P>0.05$)。治疗组治疗后 1、3 个月的 GOS 均高于同期对照组,但均无显著性差异($P>0.05$),见表 4。

表 4 治疗组与对照组病人 GOS 比较 (cm/s)

组别	n	治疗前	治疗后	
			1 个月	3 个月
治疗组	20	3.21 ± 0.83	4.32 ± 0.56	4.56 ± 0.47
对照组	20	3.61 ± 0.59	4.23 ± 0.45	4.42 ± 0.28

讨 论

蛛网膜下腔出血 (SAH) 是指颅内脑外血管破裂而使血液流入蛛网膜下腔。据统计欧美国家 SAH 发病率约为 6/10 万 (芬兰除外,其发病率高出 3 倍)。在我国 SAH 的发病率相对较低,约为 (1~2)/10 万。脑血管痉挛 (cerebral vasospasm, CVS) 是 SAH 最严重的并发症之一,SAH 后脑血管痉挛是颅底动脉的 1 支或多支血管平滑肌的持续收缩,或血管损伤引起管腔形态学的变化,在动脉造影时表现出血管管腔狭窄,其发生率高达 30%~90%,常引起严重局部脑组织缺血或迟发性缺血性脑损害,甚至导致脑肿胀、脑梗死,成为致死和致残的主要原因^[2]。在 SAH 后尽早预防 CVS,并在发生 CVS 后纠正动脉狭窄,预防动脉狭窄引起的脑缺血,同时治疗动脉狭窄引起的脑缺血,保护脑组织免受缺血损伤,对防止 SAH 的并发症显得尤为重要^[3]。现代医学药物治疗蛛网膜下腔出血的方法有多种,但主要有扩容、升压、血液稀释疗法 (3H 疗法)、钙离子通道阻滞剂。3H 疗法是公认的治疗方法之一,它可以稀释血液、降低血液黏度、改善血循环、增加脑血流量,保持有效脑灌注。但临床应用时容易出现一些不良反应,如加重脑水肿,使颅内压升高等^[4]。钙离子通道阻滞剂通过抑制血管内皮细胞和平滑肌细胞 Ca^{2+} 内流而起治疗作用,其临床有效性业间仍有不同意见。

本病属于中医“真头痛”及“中风病”范畴。《灵枢·厥病》:“真头痛,头痛甚,脑尽痛,手足寒至节,死不治”。《素问·生气通天论》:“大怒则形气绝,而血菀于上,使人薄厥”。其病机标实多瘀,血瘀为其病理关键,治疗宜采用活血化瘀、醒脑开窍之法。针

灸治疗头痛病、中风病,在古代医籍中已有记载,《灵枢·刺节真邪篇》云:“泻其有余,补其不足,阴阳平复,用针若此。疾于解惑”。《灵枢·热病篇》云:“偏枯,身偏不用而痛,言不变,志不乱,病在分腠之间,巨针取之,益其不足,损其有余,乃可复也”。说明针灸治疗真头痛、中风古已有之。

针刺作为一种康复治疗手段,长期应用于脑外伤、脑中风肢体偏瘫、失语等慢性期的康复治疗。许能贵等^[5]的动物实验研究证明:针刺治疗可增加脑血流量。降低血液黏稠度、陈为等^[6,7]研究显示,针刺急性颅脑损伤患者,能降低细胞外液兴奋性氨基酸及血清中 IL-8、TNF- α 含量,从而减轻与细胞因子表达水平上调相关炎症反应介导的脑组织损伤程度,起到脑保护作用。GCS 评分以睁眼、语言和运动反应 3 项临床指标来划分颅脑损伤的程度在临床实际工作中被广泛公认。本研究结果显示,对于蛛网膜下腔出血患者,早期辅助相关穴位的针刺治疗,对减轻患者的昏迷程度 (提高 GCS 评分),缓解血管痉挛 (降低 MCA 流速),改善病人头痛症状 (六点行为评分降低),及患者的预后 (GOS 评分升高) 方面都有着积极的作用,这也使人们对针刺治疗应用于中风急性期阶段产生新的认识。由此可见,中西医结合对防治 SAH 后 CVS 有着积极的作用,值得进一步深入研究及推广应用。

参考文献

1 李仲廉. 临床疼痛治疗学 [M]. 天津:天津科学技术出版社,1994:386

2 Ecker A, Riemenschneider PA. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries; with special reference to saccular arterial aneurysm [J]. Neurosurgery, 1951, 8:660

3 沈建康. 脑血管痉挛的机制和防治 [J]. 国际脑血管病杂志, 2006, 14(7):481

4 Sen J, Belli A, Albon H, et al. Triple H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage [J]. Lancet Neurol, 2003, 2:614

5 许能贵, 易玮, 赖新生, 等. 缺血性脑损伤机制及针刺干预作用的研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(6):71

6 陈为, 柯雪红, 杨小催. 针刺对颅脑损伤患者血清中 IL-6、IL-8、TNF- α 含量的影响及其临床意义 [J]. 中医药导报, 2010, 16(6):84

7 陈为, 柯雪红, 胡鹏, 等. 针刺对颅脑损伤患者脑脊液氨基酸含量变化的影响 [J]. 世界针灸杂志, 2006, 16(4):19

(收稿:2011-03-25)

(修回:2011-05-12)