

身就带有致病菌从而造成感染。糖尿病患者体内长期的高血糖状态,对于细菌的繁殖有利,同时由于高血糖所造成的局部循环功能障碍以及免疫功能低下又促进了感染的发生^[6]。

综上所述,积极控制患者的血糖水平、减少及规范侵入性诊疗措施、缩短患者的住院时间、注意提高患者的免疫功能可减少医院感染的发生、提高临床疗效和患者的生存质量。

参考文献

- 1 胡芳英. 神经内科老年患者医院感染的危险因素及防护措施[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(3): 532-534
- 2 史梅, 黄蓓蓓, 夏丽霞. 神经内科医院感染原因分析及护理措施

- [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(11): 1820-1821
- 3 门中华. 神经内科医院感染的因素及防治措施[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(5): 967-969
 - 4 Aslanyan S, Weir CJ, Diener HC, et al. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial [J]. Eur J Neurol, 2004, 11(1): 49-53
 - 5 Drakopoulou M, Toutouzias K, Stefanadi E, et al. Association of inflammatory markers with angiographic severity and extent of coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2009, 206(2): 335-339
 - 6 臧婉, 邓少丽, 陈伟, 等. 老年糖尿病医院获得性下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(19): 2620-2621, 2624

(收稿日期: 2014-12-21)

(修回日期: 2015-01-31)

脑卒中后中枢性疼痛相关血浆氨基酸筛选

吴芳玲 杨 坚 赵明雷 刘海明 高宁沁 舒晓燕

摘 要 **目的** 观察脑卒中后中枢性疼痛(central poststroke pain, CPSP)患者9种相关血浆游离氨基酸浓度, 筛选与CPSP发病相关的氨基酸递质。**方法** 112例脑卒中后2~8周患者根据是否伴发CPSP分为CPSP组30例、无CPSP(nCPSP)组82例, 采用高效液相色谱-质谱分析技术测定了所有患者及36例正常对照的9种血浆游离氨基酸谱。**结果** CPSP组及nCPSP组的谷氨酸、谷氨酰胺均明显升高($P < 0.05$), 牛磺酸、天冬酰胺均明显降低($P < 0.05$), nCPSP组的天冬氨酸、甘氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸明显降低($P < 0.05$), CPSP组色氨酸明显降低($P < 0.05$)。**结论** 血浆兴奋性氨基酸水平的升高和抑制性氨基酸水平的降低可能与CPSP的发病并无关联, 但作为体内儿茶酚胺、5-羟色胺类递质的前体, 酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸, 则可能参与了CPSP的发病机制。

关键词 脑卒中 卒中后中枢性疼痛 氨基酸

中图分类号 R74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.032

Screening out the Plasma Amino Acids Related to Central Poststroke Pain. Wu Fangling, Yang Jian, Zhao Minglei, et al. Xuhui District Central Hospital, Shanghai 200031, China

Abstract Objective To filter the amino acid neurotransmitters that are associated with central poststroke pain (CPSP), the plasma concentrations of 9 relative free amino acids were evaluated in the stroke patients. **Methods** CPSP group with 30 patients and nCPSP (non-CPSP) group with 82 patients were selected out of 112 patients having stroke 2-8 weeks ago, whose plasma concentrations of the 9 free amino acids were measured with HPLC-MS in contrast to those of 36 controls. **Results** Glutamate and glutamine were observed significantly elevated both in CPSP and nCPSP groups ($P < 0.05$), while the taurine and asparagines dramatically decreased in these two groups ($P < 0.05$). Notably decrease was found in the concentrations of aspartic acid, tyrosine, glycine and phenylalanine in nCPSP group ($P < 0.05$) and tryptophan in CPSP group ($P < 0.05$). **Conclusion** According to the observations, there is no clear evidence indicating the correlation between the onset of CPSP and the increase of excitatory amino acid or the decrease of inhibitory amino acid. However, as the raw materials of catecholamine and 5-hydroxytryptamine, tyrosine, phenylalanine and tryptophan may be associated with the pathogenesis of CPSP.

Key words Stroke; Central poststroke pain; Amino acid

基金项目: 上海市徐汇区中心医院基金资助项目(2012XHCH14)

作者单位: 200031 上海市徐汇区中心医院康复科(吴芳玲、杨坚、赵明雷、高宁沁、舒晓燕); 中国科学院上海临床中心实验室(刘海明)

通讯作者: 杨坚, 电子信箱: annywushine@hotmail.com

脑卒中后中枢性疼痛(central poststroke pain, CP-SP)是指在出血或缺血性脑卒中后,没有疼痛伤害、精神因素、周围神经损伤的情况下,出现与病灶有关的、在瘫痪躯体的一部分、持续或间断性的、同时伴有感觉异常为主要特点的疼痛^[1]。CPSP的发病机制目前还并不明确,已有的资料表明,兴奋性及抑制性氨基酸递质参与了脑卒中后的中枢损伤机制,也参与了慢性疼痛的病理生理过程。但CPSP是一种复杂的中枢损伤后的机体慢性痛,并不同于局部组织损伤后的损伤性慢性痛。有研究认为CPSP的发生同样也是兴奋性氨基酸作用强化及抑制性氨基酸作用弱化的结果。笔者试图通过卒中后血浆相关游离氨基酸谱的检测,观察CPSP患者的氨基酸谱特点,分析可能与CPSP发病相关的氨基酸递质,为CPSP的发病机制研究提供方向。

资料与方法

1. 临床资料:观察组共112例,为2012年1月~2013年3月入住上海市徐汇区中心医院康复科的脑卒中患者,并符合以下条件:①符合1995年全国第4届脑血管病学术会议制定的脑卒中诊断标准,且经头颅CT或MRI证实为脑梗死或脑出血,病损部位位于脊髓丘脑皮质径路;②首次脑卒中且无认知障碍;③排除心、肝、肾、血液系统疾病;④病程2~8周;⑤有高血压病史,目前血压控制良好;⑥发病前无长期慢性疼痛病史,不服用止痛、抗焦虑、抗抑郁、抗癫痫药物;⑦入选前1周未使用影响氨基酸代谢的药物及保健品。所有入选脑卒中患者,符合CPSP的定义且VAS≥3分者组成CPSP组,共30例,余者组成nCPSP组,共82例。对照组(control组)36例,无脑血管病史且符合观察组③⑤⑥⑦项、年龄、性别比例参照观察组。各组一般情况见表1。

表1 临床资料

组别	n	年龄(岁)	男性:女性
CPSP组	30	65.6 ± 12.4	21:9
nCPSP组	82	65.1 ± 10.1	56:26
control组	36	63.6 ± 5.9	25:11

2. 血浆游离氨基酸的检测方法:采用高效液相色谱-质谱分析技术进行血浆游离氨基酸浓度检测,所有观察对象低蛋白饮食1天后取早晨空腹外周静脉血1ml,进行9种血浆相关游离氨基酸浓度检测。试剂盒为美国Applied Biosystems公司生产,型号:a TRAQTM Reagent Kit 200 Assay,批号:A2207。LC-MS/MS仪、分析软件亦同公司产品。

3. 统计学方法:采用SPSS 19.0统计软件进行单因素方差分析,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,每种氨基酸检测值按3组进行方差齐性检验,对于方差均匀的氨基酸值,计算F值,各组间比较采用LSD法,方差不齐的氨基酸值,计算Welch值,两两比较采用Games-Howell法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

与对照组比较,CPSP组及nCPSP组的谷氨酸(Glu)、谷氨酰胺(Gln)均明显升高($P < 0.05$),牛磺酸(Tau)、天冬酰胺(Asn)均明显降低($P < 0.05$),nCPSP组的天冬氨酸(Asp)、甘氨酸(Gly)、酪氨酸(Tyr)、苯丙氨酸(Phe)明显降低($P < 0.05$),CPSP组色氨酸(Trp)明显降低($P < 0.05$)。但CPSP组与nCPSP组相比,9种相关血游离浆氨基酸浓度差异均无统计学意义($P > 0.05$)。各组血浆游离氨基酸浓度及分析结果见表2。

表2 血浆游离氨基酸浓度(μmol/L)

名称	简称	Control组(n=36)	nCPSP组(n=82)	CPSP组(n=30)
牛磺酸	Tau	160.41 ± 27.94	73.74 ± 46.08 *	82.35 ± 58.42 *
谷氨酸	Glu	79.77 ± 23.59	114.45 ± 57.07 *	135.82 ± 92.33 *
谷氨酰胺	Gln	484.23 ± 55.18	605.07 ± 218.49 *	692.65 ± 404.97 **
天冬酰胺	Asn	65.40 ± 12.47	51.06 ± 21.93 *	51.55 ± 28.44 **
天冬氨酸	Asp	23.91 ± 4.18	19.22 ± 8.51 *	22.65 ± 19.52
甘氨酸	Gly	301.89 ± 59.64	208.32 ± 91.26 *	249.54 ± 124.26
酪氨酸	Tyr	55.84 ± 9.39	49.20 ± 18.46 **	52.97 ± 35.31
苯丙氨酸	Phe	69.06 ± 9.25	59.88 ± 23.16 *	58.26 ± 27.69
色氨酸	Trp	46.81 ± 6.06	44.74 ± 14.00	40.88 ± 11.57 **

与Control组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

讨 论

在脑卒中的并发症中,CPSP的发病机制目前仍不清楚^[2]。临床观察显示,CPSP多发生在脊髓-丘脑-皮质路径的脑卒中后,发生时间不定,多于脑卒

中后1~2个月内开始,并有随时间推移而逐渐加重的趋势^[3]。由于CPSP高达8%~35%的发生率及不良预后,已成为脑卒中后的重要并发症之一,对其发病机制的研究也在不断深入^[4]。先后提出的中枢去

抑制、痛觉高敏化、感觉传导失衡、心理性因素等学说,均未能寻得有力证据支持^[5]。氨基酸递质的相关研究中,兴奋性氨基酸损害作用加强及抑制性氨基酸水平下降,至伤害性感觉传导强化的学说,已形成研究方向。大量的基础及临床研究报道,兴奋性氨基酸在中枢痛觉传导及脑卒中后的神经元细胞损伤中起了重要作用,脑卒中及慢性疼痛患者,其局部及血浆兴奋性氨基酸水平均有相关性改变^[6,7]。CPSP 是一种中枢损害导致的慢性疼痛,有研究认为卒中后中枢神经系统相关氨基酸递质及受体的改变与 CPSP 的发生相关^[8]。

在笔者观察的 112 例脑卒中后 2~8 周的患者中,伴发 CPSP 的患者 30 例,占 26.79%,而对他们的血浆相关游离氨基酸谱的研究发现,伴发 CPSP 的患者,与不伴发 CPSP(nCPSP)的患者之间,各种血浆氨基酸浓度差异无统计学意义($P>0.05$),但与正常对照相比,无论是否伴发 CPSP,脑卒中后 2~8 周的患者,其血浆兴奋性氨基酸 Gln、Glu 水平均明显高于对照($P<0.05$)。

国内有研究报道脑卒中后 2 周甚至更短时间内,脑组织及血浆中兴奋性氨基酸浓度就已降至正常对照水平^[9,10],但笔者的观察结果显示,脑卒中 2 周后,血浆 Gln、Glu 仍处于高水平,而抑制性氨基酸递质如 Tau、Gly,也并没有恢复到正常对照水平($P<0.05$),这种卒中后的兴奋性氨基酸水平升高、抑制性氨基酸水平降低与是否伴发 CPSP 无关,只能考虑为脑卒中损伤导致。

研究结果发现,同样属于兴奋性氨基酸的 Asp 及 Asn,并没有像 Glu、Gln 那样升高,而是同步于抑制性氨基酸 Tau、Gly,明显降低了。最近国内有报道认为血浆 Asp、Gly 的同步降低可能是重度抑郁症的特征性指标^[11]。虽然也有报道支持 CPSP 的发病与脑卒中后抑郁状态相关,但笔者的观察结果显示,患者无论是否伴发 CPSP,其血浆 Asp、Gly 都是同步降低的,甚至 nCPSP 患者降低得更为明显($P<0.05$)。这也意味着脑卒中后抑郁是一种普遍性状态,而不是 CPSP 患者特有或更为严重,这也解释了临床使用抗抑郁药阿米替林并不能预防 CPSP 的发病^[12]。

Tyr、Phe 作为体内合成儿茶酚胺类递质的前体,血浆 Tyr、Phe 水平影响着中枢神经系统的多巴胺、肾上腺素及去甲肾上腺素水平。已有的研究表明,应激状态下,体内血浆及中枢神经系统儿茶酚胺类递质浓度降低,补充 Tyr,可提高体内儿茶酚胺类递质浓度,

明显改善被试者应激导致的各种躯体性不适如疼痛、紧张、烦躁等^[13]。应激状态下,体内 Tyr 水平的下降被认为是躯体的一种自我保护^[14],笔者的研究显示,nCPSP 组的 Tyr、Phe 是明显下降的($P<0.05$),而 CPSP 组的下降并不明显($P>0.05$),这可能是 nCPSP 患者体内自发调动了这种自我保护机制,而 CPSP 患者这种自我保护机制较差。

Trp 在体内通过羟化形成 5-羟色胺而发挥生理作用,5-羟色胺是体内重要抑制性神经递质,5-羟色胺的缺乏可导致抑郁、焦虑、疼痛、愤怒等不愉快情绪反应。20 世纪 60 年代以来,许多报道证实,一些偏头痛患者,偏头痛发作时,其血浆 5-羟色胺浓度明显降低,53.5%~73.0% 的成年患者同时伴有皮肤痛觉过敏,这说明血浆 5-羟色胺水平下降与疼痛的发生相关^[15]。在笔者的观察中,发现 CPSP 患者,其血浆 Trp 浓度明显下降($P<0.05$),而 nCPSP 患者并未显示这样的变化,可见血浆 Trp 浓度与 CPSP 的发病相关,可能由于血浆 Trp 浓度低,血浆生成 5-羟色胺的原料不足,以至血浆 5-羟色胺缺乏,患者表现出以疼痛为主的不适性躯体反应。

因此,笔者研究结果显示,血浆兴奋性氨基酸水平的升高和抑制性氨基酸水平的降低可能与 CPSP 的发病并无关联,但作为体内儿茶酚胺、5-羟色胺类递质的前体,Tyr、Phe、Trp,则可能参与了 CPSP 的发病机制。

参考文献

- 1 Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical character - istics, pathophysiology, and management [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 857-868
- 2 Jonsson AC, Lindgren I, Hallstrom B, *et al.* Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives [J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77: 590-595
- 3 Andersen G, Vestergaard K, Ingeman - Nielsen M, *et al.* Incidence of central post - stroke pain [J]. *Pain*, 1995, 61: 187-193
- 4 Hansson P. Post - stroke pain case study: clinical characteristics, therapeutic options and long - term follow - up [J]. *Eur J Neurol*, 2004, 11 (S1): 22-30
- 5 Kumar B, Kalita J, Kumar G, *et al.* Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment [J]. *Pain Medicine*, 2009, 108(5): 1645-1657
- 6 Lawand NB, Willis WD, Westlund KN. Excitatory amino acid receptor involvement in peripher - alnociceptive transmission in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, 324 (2-3): 169-7724
- 7 Muir KW, Lee KR. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs [J]. *Stroke*, 1995, 26(3): 503-513
- 8 Narita M, Hashimoto K, Amano T, *et al.* Post - synaptic action of

- morphine on glutamatergic neuronal transmission related to the descending antinociceptive pathway in the rat thalamus[J]. J Neurochem, 2008, 104:469-478
- 9 王哲, 刘丽波, 刘畅, 等. 脑梗塞患者血及脑脊液中兴奋性氨基酸递质的改变及意义[J]. 中国实验诊断学, 2002, 6:369-371
- 10 李燕珍, 陈富嫦, 赵斌, 等. 出血性脑血管病患者血浆兴奋性氨基酸的临床研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2003, 3:183-184
- 11 付鑫炎, 卢蕴容, 吴娟利, 等. 重症抑郁障碍患者血浆天冬氨酸和甘氨酸及天冬酰酰胺水平的变化[J]. 浙江大学学报:医学版, 2012, 41(2):132-138
- 12 Lampl C, Yazdi K, Roper C. Amitriptyline in the prophylaxis of central poststroke pain preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long-term study[J]. Stroke, 2002, 33:3030-3032
- 13 Banderet LE, Lieberman HR. Treatment with Tyrosine, a neurotransmitter precursor, reduces environmental stress in humans[J]. Brain Res Bull, 1989, 22(4):759-762
- 14 白玫, 朱熊兆, 张丽, 等. 酪氨酸对心理应激所致人类行为学改变的干预作用的系统综述[J]. 循证医学, 2012, 12(5):286-290
- 15 李原, 齐晶晶, 于挺敏. 偏头痛伴发的皮肤痛觉超敏[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(10):624-625
- (收稿日期:2015-01-18)
- (修回日期:2015-01-26)

剖宫产术后不同时期子宫瘢痕愈合的临床观察及其与胶原表达水平的关系

谷郁婷 张 晶 关 怀 张玲玲

摘 要 **目的** 探讨剖宫产术后瘢痕子宫在不同时期的愈合变化过程, 及其与胶原表达水平的关系。**方法** 选取 250 例瘢痕子宫再次行剖宫产的产妇为研究组, 另取 10 例初次剖宫产产妇为对照组。分别取子宫瘢痕组织与子宫下段正常组织行免疫组化染色、检测。根据剖宫产术中肉眼所见子宫瘢痕肌层的厚度分为子宫下段完整组(A组)、子宫下段变薄组(B组)和子宫下段破裂组(C组)。将产妇按照本次妊娠与上次剖宫产间隔时间分成 6 组, <2 年组, 2~4 年组, 4~6 年组, 6~8 年组, 8~10 年组和 ≥10 年组。分析子宫瘢痕肌层愈合与剖宫产间隔时间的关系, 观察子宫瘢痕肌层组织 I、Ⅲ型胶原在不同时期的表达, 并将免疫组化染色结果根据着色程度和阳性细胞率进行评分。**结果** 研究组 2~4 年组发生子宫肌层菲薄率、破裂率低于 <2 年组、4~6 年组、6~8 年组、8~10 年组、≥10 年组, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。研究组 2~4 年组产妇产后子宫瘢痕肌层的 I、Ⅲ型胶原评分与对照组比较, 差异没有统计学意义($P > 0.05$), 其他 5 个时期组与对照组相比较, 差异均有统计学意义($P = 0.000$)。**结论** 在 2 年内及 4 年以上再次妊娠会增加子宫破裂的概率, 距上次剖宫产间隔时间 2~4 年是子宫瘢痕肌层修复愈合的最佳时间, 此时 I、Ⅲ型胶原在子宫瘢痕肌层组织中的表达与正常子宫肌层组织表达相比差异无统计学意义, 建议在此时间段内行二次妊娠, 可以将二次妊娠风险降至最低。

关键词 子宫瘢痕愈合 胶原 免疫组化

中图分类号 R714

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.033

Clinical Observation of Uterine Scar Healing in Different Period after Cesarean Section and the Relationship with the Level of Collagen Expression. Gu Yuting, Zhang Jing, Guan Huai, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, Longnan Hospital, Heilongjiang 163453, China

Abstract Objective To study the healing process of scar uterus in different period after cesarean section, and its relationship with the level of expression of collagen. **Methods** Two hundred and fifty cases of uterine scar with cesarean section again were enrolled as the study group, while 10 cases of primary cesarean section as the control group. The uterus scar tissue and the lower uterine segment of normal tissue were taken and immunohistochemical staining were detected. According to the muscle layer thickness of uterine scar, the complete lower uterine segment was subjected to group A, the thinning lower uterine segment was subjected to group B, the rupture lower uterine segment was subjected to C. According to the interval from the previous cesarean section, six groups were divided: <2 years group, 2~4 year group, 4~6 year group, 6~8 year group, 8~10 year group, and ≥10 years group in order to study the relationship between uterine scar healing and cesarean interval. The I, III collagen expression in different periods were observed. According to the degree of coloration, the immunohistochemical staining results and positive cells were scored. **Results** Myometrium meager rate, rupture rate in 2~

作者单位:163453 黑龙江省大庆龙南医院妇产科

通讯作者:谷郁婷, 电子邮箱: guyuting010@126.com