

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.04.022
文章编号: 1005-8982 (2018) 04-0111-05

高压氧对急性缺血性脑卒中患者脑源性神经营养因子的影响

陶晶¹, 孙涛², 毕鹏翔³, 李明珠⁴

(牡丹江医学院红旗医院 1. 高压氧治疗科, 2. 院办, 3. 神经内科, 黑龙江 牡丹江 157011; 4. 牡丹江医学院 影像学院, 黑龙江 牡丹江 157011)

摘要: **目的** 探讨高压氧对急性缺血性脑卒中患者脑源性神经营养因子 (BDNF) 的影响。**方法** 选择 2014 年 2 月 -2016 年 12 月在该院神经内科住院的 130 例急性缺血性脑卒中患者作为研究对象, 根据信封随机抽签原则分为观察组与对照组, 每组 65 例。给予对照组常规治疗, 基于观察组的治疗, 给予对照组高压氧治疗, 10 d 为 1 个疗程, 治疗观察 3 个疗程, 记录两组预后情况。**结果** 观察组与对照组疗效比较, 采用 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.298, P=0.038$), 观察组疗效高于对照组。两组治疗后 ESS 评分与治疗前比较, 采用配对 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=19.996$ 和 10.552 , 均 $P=0.000$), 两组治疗后 ESS 评分高于治疗前; 两组治疗后 ESS 评分比较, 采用成组 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=11.095, P=0.000$), 观察组治疗后 ESS 评分高于对照组。两组治疗后血清 BDNF 含量与治疗前比较, 采用配对 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=7.787$ 和 $3.198, P=0.000$ 和 0.002), 两组治疗后血清 BDNF 含量高于治疗前; 两组治疗后血清 BDNF 含量比较, 采用成组 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=5.827, P=0.000$), 观察组治疗后血清 BDNF 含量高于对照组。观察组与对照组日常生活能力比较, 采用 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.632, P=0.018$), 观察组日常生活能力高于对照组。**结论** 高压氧在急性缺血性脑卒中患者治疗中的应用能促进血清 BDNF 的分泌, 从而提高患者的神经功能与日常生活能力, 改善预后, 有很好的应用价值。

关键词: 高压氧; 急性缺血性脑卒中; 脑源性神经营养因子; 神经功能; 日常生活能力

中图分类号: R743.3; R459.6

文献标识码: A

Effect of hyperbaric oxygen on BDNF in patients with acute ischemic stroke

Jing Tao¹, Tao Sun², Peng-xiang Bi³, Ming-zhu Li⁴

(1. Department of Hyperbaric Oxygen, 2. Hospital Office, 3. Department of Neurology, Hongqi Hospital of Mudanjiang Medical University, Mudanjiang, Heilongjiang 157011, China; 4. Medical Imaging Institute, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang, Heilongjiang 157011, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of hyperbaric oxygen on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with acute ischemic stroke. **Methods** One hundred and thirty patients with acute ischemic stroke hospitalized in the Department of Neurology of our hospital from February 2014 to December 2016 were selected as the objects of study. According to the envelope principles, all the patients were equally divided into the observation group and control group with 65 patients in each group. The control group was given conventional

收稿日期: 2017-01-18

[通信作者] 孙涛, E-mail: suntao49@163.com; Tel: 13945385085

treatment; the observation group received hyperbaric oxygen therapy based on the conventional treatment, 10 days for a course of treatment. After treatment for 3 courses, the outcome in the two groups was recorded. **Results** The efficacy of the observation group was statistically higher than that of the control group ($\chi^2 = 4.298, P = 0.038$). The ESS scores after treatment in the two groups were significantly higher than those before treatment ($t = 19.996$ and $10.552, P = 0.000$), the ESS score after treatment in the observation group was statistically higher than that in the control group ($t = 11.095, P = 0.000$). The serum BDNF levels after treatment in the two groups were statistically higher than those before treatment ($t = 7.787$ and $3.198, P = 0.000$ and 0.002); comparison of serum BDNF levels between the two groups, using independent samples t -test, the difference was statistically , the serum BDNF level after treatment in the observation group was significantly higher than that in the control group ($t = 5.827, P = 0.000$). The daily living ability of the observation group was higher than that of the control group ($\chi^2 = 5.632, P = 0.018$). **Conclusions** Hyperbaric oxygen in the treatment of patients with acute ischemic stroke can promote the secretion of serum BDNF, so as to improve the patient's neurological function and daily life ability and improve the prognosis; therefore, it has good application value.

Keywords: hyperbaric oxygen; acute ischemic stroke; brain-derived neurotrophic factor; nerve function; daily living ability

急性缺血性脑卒中是神经科的常见疾病, 具有致死率高、发病率高和致残率高等特点, 对患者的生存质量造成严重影响^[1]。我国伴随老年人口的不断增加, 对于脑梗死患者生存质量产生严重影响的因素逐渐增多。随着医学技术的发展, 治疗急性缺血性脑卒中的方法越来越多, 比如神经保护剂、康复治疗、改善脑循环等, 虽然能不同程度改善患者的认知功能及日常生活能力, 但是都存在一定的缺陷^[2-4]。随着人们对高压氧治疗脑梗死机制研究的深入, 高压氧的应用越来越多, 主要是通过提高缺血组织氧供, 纠正组织的低氧血症, 促进侧支循环建立和血脑屏障功能的恢复^[5]。同时对急性缺血性脑卒中患者的疾病状况进行早期评价, 是改善预后的关键^[6]。脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 是神经营养因子家族中的重要成员之一, 对神经元具有促增殖、促分化及营养作用, 也参与了脑卒中认知障碍的病理生理过程^[7-8]。基础研究表明^[9] 高压氧治疗能增加缺血缺氧性脑病动物脑内和血清 BDNF 的表达水平, 但是在临

床上的应用效果还不多见。本文探讨高压氧对急性缺血性脑卒中患者 BDNF 的影响, 希望为高压氧治疗的机制分析提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2014 年 2 月 -2016 年 12 月在牡丹江医学院红旗医院神经内科住院的 130 例急性缺血性脑卒中患者作为研究对象。纳入标准: 符合第四届全国脑血管会议制定的脑梗死诊断标准; 第一次发病, 经 MRI 或颅脑 CT 诊断; 发病后一天内入院; 患者均签署治疗知情同意书; 研究得到本院伦理委员会的批准。排除标准: 年龄 ≥ 80 岁; 有严重精神疾病和 / 或有智力障碍; 患有其他神经系统疾病、心肝肾严重异常者; 意识欠清, 不能配合各种检查和 / 或治疗。根据信封随机抽签分为观察组与对照组, 每组各 65 例, 两组患者的性别、年龄、体重指数、血压、血脂与血糖含量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 ($n = 65$)

组别	男 / 女 / 例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重指数 / ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	收缩压 / ($\text{mmHg}, \bar{x} \pm s$)	舒张压 / ($\text{mmHg}, \bar{x} \pm s$)	胆固醇 / ($\text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$)	空腹血糖 / ($\text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$)
观察组	35/30	45.33 \pm 14.64	22.45 \pm 7.18	123.98 \pm 13.87	83.99 \pm 13.19	4.76 \pm 1.24	6.28 \pm 0.77
对照组	32/33	45.29 \pm 14.82	22.46 \pm 7.22	124.44 \pm 13.56	83.67 \pm 13.22	4.78 \pm 1.45	6.26 \pm 0.81
χ^2/t 值	0.277	0.015	0.010	0.193	0.138	0.081	0.142
P 值	0.599	0.988	0.992	0.847	0.890	0.935	0.888

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 给予控制血压、脱水、抑制血小板聚集、促进脑细胞代谢等常规治疗。

1.2.2 观察组 在对照组治疗的基础上给予高压氧治疗,选择浙江高压氧总厂生产的NG280-900型高压氧舱;在0.22 MPa下,面罩吸氧1次/d或2次/d,30 min/次,间隔10 min,10 d为1个疗程,治疗观察3个疗程。

1.3 观察指标

①疗效判定:治愈,患者症状体征消失,语言恢复,生活能自理;显效,肌力增进2级,语言基本恢复;无效,没有达到上述标准甚或恶化。(治愈+显效)/总例数 $\times 100.0\%$ =有效率。②神经功能缺损评定:所有患者在治疗前后采用ESS量表进行评定,包括14项总分100分,得分越高,说明神经功能越好。③日常生活能力评分:所有患者在治疗后采用Barthel Index量表进行评定,根据评分依赖程度分为5级,重度:0~40分;中度:41~60分;轻度:61~80分;正常:>81分,统计正常率。④血清BDNF检测:所有患者在治疗前后抽取空腹前臂静脉血5 ml,室温下放置1h后,4℃离心10 min(2 000 r/min),离心半10 cm,于-80℃冰箱中保存备用,采用酶联免疫吸附法测定BDNF含量,试剂盒由美国普洛麦格生物技术有限公司提供,严格按照说明书进行操作。

1.4 统计学方法

应用SPSS14.00软件进行统计学分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用配对 t 检验和独立样本 t 检验,计数资料通过率或百分比的方式表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

观察组与对照组疗效比较,采用 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=4.298$, $P=0.038$),观察组疗效高于对照组。见表2。

2.2 两组 ESS 评分比较

两组治疗后ESS评分与治疗前比较,采用配对 t 检验,差异有统计学意义($t=19.996$ 和 10.552 ,均 $P=0.000$),两组治疗后ESS评分高于治疗前;两组治疗后ESS评分比较,采用成组 t 检验,差异有统计学意义($t=11.095$, $P=0.000$),观察组治疗后ESS评分

高于对照组。见表3。

2.3 两组血清 BDNF 含量比较

两组治疗后血清BDNF含量与治疗前比较,采用配对 t 检验,差异有统计学意义($t=7.787$ 和 3.198 , $P=0.000$ 和 0.002),两组治疗后血清BDNF含量高于治疗前;两组治疗后血清BDNF含量比较,采用成组 t 检验,差异有统计学意义($t=5.827$, $P=0.000$),观察组治疗后血清BDNF含量高于对照组。见表4。

2.4 两组日常生活能力正常率比较

观察组与对照组日常生活能力比较,采用 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=5.632$, $P=0.018$),观察组日常生活能力高于对照组。见表5。

表2 两组有效率比较 ($n=65$)

组别	治愈/例	显效/例	无效/例	有效率/%
观察组	60	4	1	98.5
对照组	45	12	8	87.7
χ^2 值				4.298
P 值				0.038

表3 两组治疗前后 ESS 评分比较 ($n=65$,分, $\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后
观察组	65.23 \pm 8.14	89.45 \pm 5.39
对照组	65.11 \pm 7.89	78.20 \pm 6.14
t 值	0.086	11.095
P 值	0.932	0.000

表4 两组治疗前后血清 BDNF 含量比较
($n=65$,ng/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后
观察组	1.74 \pm 0.67	2.78 \pm 0.84
对照组	1.73 \pm 0.78	2.09 \pm 0.45
t 值	0.072	5.827
P 值	0.943	0.000

表5 两组日常生活能力正常率比较 ($n=65$)

组别	正常/例	轻度/例	中度/例	重度/例	正常率/%
观察组	48	10	6	1	73.8
对照组	35	19	8	4	53.8
χ^2 值					5.632
P 值					0.018

3 讨论

急性缺血性脑卒中是因脑内局部血供阻断造成的神经功能障碍, 由诸多危险因素造成的一种临床疾病。且 60.0% 左右的患者在接受治疗后亦会遗留不同程度的各种后遗症, 在治疗上需要改善血管微循环和增加脑部血流量^[10-11]。

高压氧是在 <1 个大气压的环境中机体所吸的纯氧, 据调查显示高压氧可明显提高血氧张力及增加血氧含量, 促使组织内氧所产生的有效弥散距离增加, 提高血氧弥散率, 降低血管通透性, 促进脑内血管侧枝循环的建立, 增强机体的抗氧化能力, 提高超氧化物歧化酶的含量, 从而有效清除氧自由基^[12-13]。临床研究表明^[14] 高压氧治疗能增加脑部局部缺血组织供氧量, 促进细胞生理功能恢复, 改善细胞能量供应, 从而达到降低梗死病灶面积的目的。本研究显示治疗后观察组的有效率高于对照组。ESS 评分是临床上目前公认的反映急性脑梗死预后和严重性的 1 个诊断标准, 相关研究表明在患者入院的时候, 神经功能缺损和 ESS 评分成反比。本研究显示治疗后观察组与对照组的 ESS 评分均高于治疗前, 且观察组评分高于对照组, 也说明高压氧辅助治疗急性缺血性脑卒中能促进神经功能的恢复, 提高治疗效果。

BDNF 是当前神经内科应用比较多见的血清学指标, BDNF 及其受体结合后。可将特定信号传导途径激活或对转录因子结合去氧核糖核酸的活性造成直接影响, 避免机体的中枢神经系统受到代谢性和兴奋性氨基酸毒性造成的损伤, 避免脑缺血之后因为谷氨酸的持续释放而导致细胞内环境不稳定^[15-16]。有研究表明^[17] 血清 BDNF 可减少体内氧自由基聚集, 调节突触传递和突触可塑, 减轻对神经元的损害。本研究显示治疗后观察组与对照组的血清 BDNF 均高于治疗前, 且观察组血清 BDNF 高于对照组。表明对于脑内源性, 高压氧可提高 BDNF 表达, 可有效修复与保护由于缺氧缺血导致的脑组织的状况。

急性缺血性脑卒中发病迅速, 对患者的日常生活能力有明显影响, 氧气供给是否充足对于受损脑组织功能的恢复具有重要影响^[18]。通过高压氧治疗方式, 可对细胞凋亡起到抑制作用, 摆脱组织缺氧缺血的情况, 提高神经组织修复能力, 避免后遗症的发生^[19]。本研究显示治疗后观察组的日常生活能力正常率高于对照组, 主要在于高压氧能增加机体对氧的摄取和利用, 缩小脑梗死面积, 促进日常生活能力的恢复。

总之, 高压氧在急性缺血性脑卒中患者治疗中的应用能促进血清 BDNF 的分泌, 从而提高患者的神经功能与日常生活能力, 改善预后, 有很好的应用价值。

参 考 文 献:

- [1] 康晓琳, 王冬松, 梁英凤. 高压氧综合治疗急性缺血性脑卒中 51 例疗效观察 [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2016, 23(2): 157-158.
- [2] SUN K, FAN J, HAN J. Ameliorating effects of traditional Chinese medicine preparation, Chinese materia medica and active compounds on ischemia / reperfusion-induced cerebral microcirculatory disturbances and neuron damage[J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 5(1): 8-24.
- [3] 刘亚首. 高压氧治疗原发性脑出血的作用机制研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15(6): 646-649.
- [4] BERKHEMER O A, FRANSEN P S, BEUMER D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2015, 372(1): 11-20.
- [5] 李韶辉, 李茂清, 钟俊杰. BDNF Hcy 和 SS 联合检测在脑卒中后血管性痴呆中的诊断价值 [J]. 中国临床新医学, 2016, 9(3): 220-223.
- [6] VAN VELTHOVEN C T, SHELDON R A, KAVELAARS A, et al. Mesenchymal stem cell transplantation attenuates brain injury after neonatal stroke[J]. Stroke, 2013, 44(5): 1426-1432.
- [7] 高列花, 郑芳, 汪俊群, 等. 急性缺血性脑卒中患者脑源性神经营养因子基因多态性与预后的相关性 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(20): 63-67.
- [8] XU Y, JI R, WEI R, et al. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy on middle cerebral artery occlusion in animal studies: A meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(2): 324-331.
- [9] BOUSSI-GROSS R, GOLAN H, VOLKOV O, et al. Improvement of memory impairments in poststroke patients by hyperbaric oxygen therapy[J]. Neuropsychology, 2015, 29(4): 610-621.
- [10] 王磊, 谭莹, 朱昱亭, 等. 高压氧联合脑循环电刺激治疗对缺血性脑卒中患者疗效观察 [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2015, 22(4): 271-275.
- [11] 谭杰文, 邓宝雯, 刘河军, 等. 高压氧对缺血性脑卒中患者血液一氧化氮含量影响相关研究的 Meta 分析 [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2015, 22(2): 85-91.
- [12] DING Z, TONG W C, LU X X, et al. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: a review[J]. Interv Neurol, 2014, 2(4): 201-211.
- [13] 范丹峰, 孟祥恩, 胡慧军, 等. 中青年出血性脑卒中的高压氧综合治疗分析 [J]. 转化医学杂志, 2015, 4(4): 218-222.
- [14] MENG X E, LI N, GUO D Z, et al. High plasma glutamate levels are associated with poor functional outcome in acute ischemic stroke[J]. Cell Mol Neurobiol, 2015, 35(2): 159-165.
- [15] 谢艳, 刘志广. 脑卒中后睡眠障碍患者脑源性神经营养因子相关因素分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(6): 61-63.
- [16] 陈晓迪, 朱洪权, 宋唯一, 等. 脑源性神经营养因子与脑梗死的关系 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(1): 155-157.

[17] MAZDEH M, TAHER A, TORABIAN S, et al. Effects of normobaric hyperoxia in severe acute stroke: a randomized controlled clinical trial study[J]. Acta Med Iran, 2015, 53(11): 676-680.

[18] KARA H, BAYIR A, AK A, et al. Cerebrovascular ischaemia after carbon monoxide intoxication[J]. Singapore Med J, 2015, 56(2): 26-28.

[19] 张国平, 王莉莉, 王海燕. 老年脑卒中后抑郁与卒中缺损程度及血清脑源性神经营养因子的相关性研究[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(6): 612-615.

(张蕾 编辑)

《中国现代医学杂志》投稿须知

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年, 期刊号 ISSN1005-8982/CN43-1225/R, 旬刊, 系中国科技论文统计源期刊、北大中文核心期刊、中国核心学术期刊(RCCSE)(A-)及湖南省十佳期刊, 被中国知网、万方数据库、超星域出版、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国内外多个检索系统收录, 公开发行。本刊是中华人民共和国教育部主管的国家级综合性医学学术期刊, 以服务于广大医药卫生科技人员, 促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学湘雅医院主办, 湖南省湘雅医学期刊社有限公司出版。

本刊刊登的论文内容涉及基础医学、临床医学、预防医学及医学相关学科的新理论、新技术、新成果以及医学信息、动态等。文稿须具有科学性、创新性、实用性。文字要求准确、通顺、精练。本刊设基础研究·论著、临床研究·论著、综述、新进展研究·论著、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。学术报告类论文字数控制在 3000 字以内; 病例报告类论文字数控制在 800 字以内。稿件格式为题名、作者姓名、作者单位、邮编、摘要(具体要求见投稿细则)、关键词、正文、参考文献。

本刊对国家级的科研成果或阶段性成果及部级以上课题项目的进展报道实行速审快发。一般稿件 2 个月内有评审结果, 录用后等待发表。请作者自行登录本刊网站(www.zgxdyx.com)查询稿件处理结果, 恕不另行通知。稿件发表后, 赠当期杂志 2 本。

投 稿 细 则

<p>1. 文稿力求文字精练、准确、通顺; 文题简明、醒目, 能反映出文章的主题; 勿用不规范字。请作者仔细校对全文, 并认真复核数据。摘要应与正文内药物剂量、病例数、百分比等数据一致。如有错误, 将降低审稿人和编辑对该文真实性的信任度, 导致退稿。</p>	<p>6. 所有栏目需附关键词 3 ~ 5 个, 其中临床报道、学术报告和病例报告只需中文关键词, 其余栏目需中英文关键词齐全。</p>
<p>2. 文题中不使用英文缩略语。摘要中一般也不使用英文缩略语, 如因为该词出现多次而需要使用时, 应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文缩略语(此处不需写出英文全称)。正文中首次使用英文缩略语时, 也应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文全称及英文缩略语。此规则对已公知、公用的缩略语除外。</p>	<p>7. 照片、图片(黑白原始照片必须清晰, 大小 5 cm × 7 cm), 须在文章内标明其位置, 并附标题, 显微镜下照片应标明放大倍数, 图背面标明作者姓名、文章编号、图序及照片方向(上、下)。</p>
<p>3. 单位介绍信原件, 注明稿件非一稿多投。采用网上投稿方式时, 请将该介绍信照片插入提交的论文 Word 文稿第一页。</p>	<p>8. 所有栏目参考文献须引用 10 条以上, 以近 5 年文献为主。引用期刊的格式为: 作者·文题·刊名, 年, 卷(期): 起止页码.; 引用书籍的格式为: 著者·书名·版次·出版地: 出版社, 年份: 起止页码.; 每条参考文献应列出作者姓名, 如超过 3 名者, 则在 3 名作者后写等。中文格式: 解勤之, 陈方平, 蹇在伏, 等. 红细胞收缩: 血小板无力症的可能代偿机制[J]. 中国医学工程, 1998, 8(11): 3-5. 英文格式: SZEMAN B, NAGY G. Changes in cognitive function in patient with diabetes mellitus[J]. Orv Hetil, 2012, 153(9): 323-329.</p>
<p>4. 所有栏目投稿的中英文论文题目、作者姓名及作者单位需齐全(每位作者只标注一个主要单位, 其余的可以作者简介方式在首页左下角注明, 标注通信作者的必须留下通信作者本人的电话或电子邮箱, 以便核实)。</p>	<p>9. 综述第一作者须有副高以上职称证明(参考文献 35 条以上)。</p>
<p>5. 栏目对中英文摘要的要求: 论著、临床论著、新进展研究需中英文摘要齐全, 并按目的、方法、结果、结论四要素书写, 200 ~ 500 个字。综述需中英文摘要齐全, 不需按四要素书写。临床报道和学术报告只需中文摘要, 病例报告无需中英文摘要。</p>	<p>10. 凡国家、省部级自然科学基金、博士基金、863 计划及国家重点实验室项目的论文, 请注明基金名称及编号并附相关项目批准文件或任务书复印件, 可优先发表。项目主要负责人为通信作者。采用网上投稿方式时, 请将相关证明材料的照片插入提交的论文 Word 文稿最后一页。</p>