

· 临床研究 ·

脑梗死患者超声配合激光治疗前、后血浆 GMP-140 和 vWF 水平变化及其临床意义

阳小云 朱育昌 侯敢 黄迪南 伍洲亮

【摘要】目的 探讨超声治疗脑梗死患者血浆 α 颗粒膜蛋白-140 (GMP-140) 和血管性血友病因子 (vWF) 含量变化及临床意义。方法 选用未使用抗血小板药物治疗的脑梗死患者进行超声治疗 (常规药物 + 超声 + 激光), 用 ELISA 双抗体夹心法测定治疗前、后血浆 GMP-140 和 vWF 的含量。结果 脑梗死患者治疗前血浆 GMP-140 和 vWF 水平较正常对照组高 ($P < 0.05$), 且患者治疗前血浆 GMP-140 和 vWF 呈显著正相关 ($r = 0.47, P < 0.01$); 超声治疗组治疗前、后比较, GMP-140 和 vWF 降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 并接近正常对照组; 超声治疗组较药物治疗组治疗后 GMP-140 和 vWF 降低更明显, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 超声治疗对神经功能缺损程度的治疗效果优于单纯药物治疗组 ($P < 0.05$)。结论 脑梗死患者体内存在血小板活化, GMP-140 和 vWF 可能共同参与了脑梗死发生发展过程, 超声治疗脑梗死的机制可能与 GMP-140 和 vWF 等多种因素有关。

【关键词】 超声治疗; 脑梗死; 膜蛋白类; 血管性血友病因子

Changes of plasma GMP-140 and vWF in patients with cerebral infarction before and after ultrasonic therapy YANG Xiao-yun, ZHU Yu-chang, HOU Gan, HUANG Di-nan, WU Zhou-liang. Department of Physical Therapy, Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524001, China

【Abstract】 Objective To study the changes of plasma granule membrane protein-140 (GMP-140) and von Willebrand factor (vWF) in patients with cerebral infarction caused by ultrasonic therapy. Methods Plasma GMP-140 and vWF in patients with cerebral infarction without any antiplatelet treatment but ultrasonic therapy (routine drug therapy plus ultrasonic therapy and laser) were measured by double antibodies ELISA, respectively. Results The levels of both plasma GMP-140 and vWF in groups with cerebral infarction before therapy were significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). Moreover, plasma GMP-140 level was positively correlated with plasma vWF ($r = 0.47, P < 0.01$) before therapy. But they both decreased after ultrasonic therapy ($P < 0.05$) and were close to normal control. The levels of both plasma GMP-140 and vWF in groups with cerebral infarction after ultrasonic therapy were much lower than that in drug (only) group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The curative effect to neurologic impairment in ultrasonic therapy group was better than that in the drugs (only) group ($P < 0.05$). Conclusion The findings indicated that there is elevation of platelet activation in patients with cerebral infarction. It was suggested that GMP-140 and vWF were associated with pathophysiologic progress of cerebral infarction. And the mechanism of ultrasonic therapy in cerebral infarction may relate to both effects of GMP-140 and vWF.

【Key words】 Ultrasonic therapy; Cerebral infarction; Membrane proteins; Von Willebrand factor

脑血管病是当前世界公认的严重威胁人类健康的三大疾病之一, 而脑梗死又是临床上发病率、致残率高的常见病和危重病, 目前尚无特异性治疗。超声波可通过改善血液循环、促进侧支血管建立、修复脑细胞和超声溶栓作用而促进患者的恢复。本研究通过检测脑梗死患者超声治疗前、后血浆 α 颗粒膜蛋白-140 (plasma granule membrane protein-140, GMP-140) 和血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 含量, 以探讨

超声治疗脑梗死的可能机制。

材料与方法

一、一般资料

从我院神经内科住院患者中选用未使用过抗血小板药物治疗的病患进行研究, 以排除药物的干扰。本院住院脑梗死患者 60 例, 均为初发病例, 无明显心、肾功能衰竭等并发症。全部病例临床诊断符合 1995 年全国第四次脑血管疾病会议通过的标准^[1], 并经头颅 CT 或 MRI 证实。患者应用常规非抗血小板药物治疗 (如外周血管扩张剂鲁南欣康, 降脂药阿

基金项目: 湛江市科委攻关项目 (No. 2003-70)

作者单位: 524001 湛江, 广东医学院附属医院康复理疗科 (阳小云、伍洲亮), 神经内科 (朱育昌); 广东医学院生化教研室 (侯敢、黄迪南)

托伐他汀钙片、氟伐他汀钠以及维生素 C、E 等)。其中综合治疗组(同时进行常规药物治疗+超声+激光)患者 32 例,男 21 例,女 11 例;年龄 45~75 岁,平均年龄 57.3 岁;单纯药物组 28 例,男 20 例,女 8 例;年龄 41~76 岁,平均年龄 56.8 岁。两组间年龄、性别、病期、病灶侧、梗死范围、神经功能缺损程度评分等各配对因素经统计学处理,差异无统计学意义。另设正常对照组 32 例,为本院健康体检职工,排除心脑血管疾病患者和近期服药者,男 18 例,女 14 例,年龄 41~76 岁,平均 60.5 岁。

二、治疗方法

两组患者均接受常规药物治疗,综合治疗组另外接受北京产 SUT-680 型全自动多功能超声扫描心脑血管治疗仪治疗,4 个超声声头分别置于病侧颈内动脉、颞窗、枕部基底动脉和结合临床或头颅 CT、MRI 病灶在头皮相应部位的投影区,再用弹性带固定超声头。藕合剂为接触剂。超声频率 800 kHz,输出功率 $<1.8 \text{ W/cm}^2$,占空比为 1:4。生物电(超声仪的另一装置)置偏瘫肢体,剂量视患者耐受程度而定。半导体激光探头(治疗仪附带探头)置患侧鼻孔,功率为 2.5~4.5 mW,治疗时间为每次 25 min,每日 1 次,10 d 为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

三、测定和评分方法

血浆 GMP-140 和 vWF 测定:于治疗前和疗程结束后,取 3 组清晨空腹静脉血 3 ml,用 EDTA- Na_2 抗凝,经 300 r/min,4℃ 离心 15 min 后,分离血浆,置 -70℃ 冰箱保存备用,行 GMP-140 和 vWF 测定。采用 ELISA 双抗体夹心法测定,GMP-140 和 vWF 试剂盒由上海太阳生物技术所提供,严格按试剂盒说明书进行操作,在 450 型酶标免疫测定仪上(Bio-Rad 产品)测定 492 nm 吸光值。

临床神经功能缺损程度评分:凡确定入组的患者,确定入组的当天即行神经功能缺损程度评分,间隔 20 d 后再次评估,评定方法采用 1995 年第四届全国脑血管病学术会议通过的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[2] 进行。31~45 分为重型;15~30 分为中型;0~15 分为轻型。

四、统计学分析

结果以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。采用 PRISM 统计软件进行方差分析、组间比较和单因素直线相关性分析。

结 果

一、脑梗死患者超声治疗前、后血浆 GMP-140 和 vWF 变化

脑梗死患者超声治疗前、后血浆 GMP-140 和 vWF 变化情况见表 1。

表 1 脑梗死患者超声治疗前、后血清 GMP-140 和 vWF 变化 $(\bar{x} \pm s)$

组 别	例数	GMP-140 ($\mu\text{g/L}$)	vWF (%)
综合治疗组			
治疗前	32	$38.6 \pm 6.5^*$	$245.5 \pm 46.1^*$
治疗后	32	$20.1 \pm 5.2^{\#}$	$120.9 \pm 35.6^{\#}$
药物组			
治疗前	28	$37.8 \pm 6.0^*$	$250.3 \pm 39.4^*$
治疗后	28	28.7 ± 5.1	$143.1 \pm 30.5^{\#}$
正常对照组	32	21.4 ± 5.3	115.2 ± 23.7

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与治疗前比较, $^{\#}P < 0.05$

二、脑梗死患者超声治疗前、后神经功能缺损程度

两组患者经治疗前、后神经功能缺损程度见表 2。

表 2 脑梗死患者超声治疗前、后神经功能缺损程度变化(分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	治疗前	治疗后
综合治疗组	32	26.9 ± 4.3	$14.8 \pm 3.3^{* \#}$
药物组	28	26.4 ± 4.1	$19.6 \pm 3.6^*$

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与药物组比较, $^{\#}P < 0.05$

三、脑梗死患者超声治疗前、后血浆 GMP-140 和 vWF 相关性分析

对脑梗死患者超声治疗前、后血浆 GMP-140 和 vWF 之间进行单因素直线相关性分析。结果显示,脑梗死患者超声治疗前血浆 GMP-140 和 vWF 呈显著正相关($r = 0.47$, $P < 0.01$),治疗后血浆 GMP-140 和 vWF 无明显的相关性($r = 0.21$, $P > 0.01$)。

讨 论

实验证明,一定频率和功率的超声波对脑组织无损害,且脑梗死尚无特异性治疗,因而在临床上谨慎而广泛地开展了超声治疗,并取得一定的效果。超声波具有三大生物学效应,即机械振荡效应、温热效应和空化效应。超声波声能被脑组织吸收并转化为热能,使局部脑组织温度升高,加快血液循环、促进侧支血管建立、改善梗死周边缺血半暗带区血液循环,促进缺血半暗带区神经细胞功能恢复及脑细胞的再生。超声的机械振荡和空化效应可影响细胞代谢过程,提高细胞酶的活性,激活体内某些化学反应过程,促进脂质代谢,改善血液粘稠度,降低血小板活化功能,从而起到溶栓及改善细胞缺血缺氧状态等作用,促使细胞功能恢复,生物电直接兴奋外周神经、神经肌接头部位,促使患肢保持正常肌张力和外周神经元的传导功能,加速偏瘫肢体的功能恢复。张艳丽等^[3]报道,超声治疗可显著促进脑梗死患者神经功能恢复,提高患者的预后情况。SUT-680 型全自动多功能超声扫描心脑血管治疗仪附带半导体激光探头,根据厂家提供的操作说明书及治疗建议,认为将激光探头置患侧鼻孔进行激光照射,对血液流变学有一定

的改善作用,提高超氧化物歧化酶及 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性,提高红细胞的携氧能力,改善脑的血液循环^[4,5]。本研究结果亦显示,超声治疗(同时进行常规药物治疗+超声+激光)对神经功能缺损程度的治疗效果优于单纯药物治疗组($P < 0.05$)。

近年来的资料表明,与内皮细胞损伤因素相比,GMP-140 更能反映血小板的活化程度,GMP-140 被认为是血小板活化时的最具特异的分子标志物。GMP-140 属 P-选择素族粘附分子,存在于静态血小板的 α -颗粒膜和血管内皮细胞内 Weibel-Palade 小体,血小板活化时 α -颗粒与细胞质膜融合,迅速分泌至膜表面和血浆中。同时,血小板活化,其变形能力下降,通过微血管时极易破裂。因此,血浆中 GMP-140 含量的变化在一定程度上反映了血小板在体内的被破坏程度^[6,7]。vWF 是一种大分子量的具有粘附功能的糖蛋白,主要由内皮细胞与巨核细胞合成,在初期止血过程中发挥着重要作用,它既可与血小板受体 GP IIb/IIIa 结合,又能与胶原等细胞外基质结合,从而介导血小板的粘附与聚集。血栓前状态和血栓性疾病时血浆 vWF 水平升高,为血小板粘附提供了条件,促进血栓形成。vWF 还能与凝血因子 VIII 结合,保护因子 VIII 免受 APC 和 Xa 灭活,同时也是运输因子 VIII 的载体。vWF 的质和量的异常可导致血小板止血功能障碍^[8]。本研究中,脑梗死患者超声治疗前血浆 GMP-140、vWF 水平高于正常对照组,且超声治疗前血浆 GMP-140 和 vWF 呈显著正相关($r = 0.47, P < 0.01$),说明脑梗死

患者体内有内皮细胞损伤,并通过 GMP-140 和 vWF 共同作用使血小板活化,血小板粘附性和聚集性增加,促进了血栓的形成。患者经超声治疗后血浆 GMP-140、vWF 水平明显下降并接近正常对照组,说明超声治疗可通过对血小板功能的影响,来降低血小板活化程度,促进血栓溶解,从而达到治疗目的。

参 考 文 献

- 1 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志, 1996, 12: 379.
- 2 陈清棠. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准. 中华神经科杂志, 1996, 29: 381-382.
- 3 张艳丽, 蔡杰, 王桂花, 等. 超声治疗仪治疗脑梗塞疗效观察. 中华实用中西医杂志, 2005, 18: 208.
- 4 陈敏, 骆清铭. 激光辐照血液疗法治疗缺血性脑血管疾病机制的探讨. 中国激光医学杂志, 2003, 12: 48-49.
- 5 石秉霞, 许贞峰, 金丽英, 等. 低强度半导体激光辐照血液疗法对记忆力减退患者 P300 成分的研究. 中华物理医学与康复杂志, 2000, 22: 314-315.
- 6 Vestweber, Blanks JE. Mechanisms that regulate the function of the selectins and their ligands. Physiol Rev, 1999, 79: 181-213.
- 7 Blann AD, Lip GY, Beevers DG, et al. Soluble P-selectin in atherosclerosis; a comparison with endothelial cell and platelet markers. Thromb Haemost, 1997, 77: 1077-1083.
- 8 Denis CC, Andre P, Saflaripour S, et al. Defect in regulated secretion of P-selectin affects leukocyte in von Willebrand factor-deficient mice. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98: 4072-4077.

(修回日期: 2005-09-02)

(本文编辑: 阮仕衡)

综合康复治疗持续性植物状态的临床研究

朱士文 李义召 岳寿伟 宋成忠 张登部 张俊玲 张金莉 马艳平 宋慧

急救医学挽救了许多濒临死亡患者的生命,但部分患者由于脑损伤严重而处于持续性植物状态(persistent vegetative state, PVS),给家庭和社会带来了沉重负担。尽管目前国内外治疗 PVS 的方法较多,但尚未发现能促进患者感知能力恢复的特异性治疗方案^[1-3]。因此,对 PVS 患者单纯依靠一种治疗是不够的。为此,我们采用促醒训练、高压氧、电针、正中神经电刺激及药物等对 PVS 患者进行综合康复治疗,取得了显著疗效,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

作者单位: 250100 济南, 济南长城医院神经康复医学科(朱士文、李义召、宋成忠、张俊玲、马艳平、宋慧); 山东大学齐鲁医院康复医学科(岳寿伟); 山东中医药大学附属医院康复医学科(张登部); 山东费县人民医院神经内科(张金莉)

选择 180 例住院患者,符合 1996 年中华医学会急诊医学分会制定的 PVS 临床诊断标准^[4]。其中男 119 例,女 61 例;年龄 13~73 岁,平均 (43.8 ± 10.5) 岁;康复介入时间 35~226 d,平均 (63.6 ± 36.5) d,其中 < 3 个月 126 例, ≥ 3 个月 54 例;病因为脑外伤 116 例,脑梗死 22 例,高血压脑出血 18 例,蛛网膜下腔出血 12 例,CO 中毒 12 例;患者根据 PVS 评分量表进行评分^[4],入院时 8~9 分者 96 例, 4~7 分者 60 例, < 3 分者 24 例。所有患者按分层随机表分为 A、B、C、D、E、F 共 6 组,每组 30 例,各组患者的年龄、性别构成比,病因及康复介入时间等经统计学分析,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。

本研究由多个医院共同参与,参与研究的医务人员均进行 2 周的系统培训。

二、治疗方法

A 组采用常规治疗,包括应用脱水剂(如 20% 甘露醇、速尿等)、中枢神经兴奋药(如胞二磷胆碱、甲氯芬酯、醒脑静注射液等)、改善微循环药物(如维脑路通、丹参注射液等);进行良好