

· 基础研究 ·

雌激素对去势大鼠脑缺血再灌注致
脑损伤的保护作用*张秋玲¹ 孙远标² 王海英¹ 李 鸣¹ 白 波¹

摘要 目的:通过观察雌激素替代疗法对去势大鼠脑缺血再灌注所致脑损伤的影响,研究雌激素对中枢神经组织的保护作用及保护机制。方法:取SD大鼠40只随机分为4组:①假手术对照组:不切除卵巢,不夹闭颈总动脉;②脑缺血再灌注组:作局灶性脑缺血再灌注手术,不切除卵巢;③去卵巢对照组:切除卵巢,作局灶性脑缺血再灌注手术,不补充雌激素;④补充雌激素组:切除卵巢,作局灶性脑缺血再灌注手术,补充雌激素(切除双侧卵巢30d开始补充雌激素,连续2周)。脑缺血再灌注12h,处死动物取材,10%脑组织匀浆,检测一氧化氮含量,冰冻切片,NOSmRNA原位杂交,TUNEL法原位检测凋亡细胞,细胞间黏附分子CD54的表达,电镜观察脑细胞膜结构系统的非特异性损伤。结果:去卵巢组脑组织NO的含量明显降低,NOSmRNA的表达减弱,脑细胞膜系统的非特异性损伤加重,脑细胞的凋亡增加;补充雌激素组脑组织NO的含量增高,NOSmRNA的表达增强,脑细胞膜系统的非特异性损伤减轻,脑细胞的凋亡减少,各组数据比较差异有显著性意义。结论:在缺乏雌激素的大鼠体内适当补充雌激素能减少脑细胞的凋亡,增强脑组织对缺血缺氧的耐受性。

关键词 雌激素; 凋亡; 脑缺血再灌注; 卵巢切除术

中图分类号:R493,R743.3 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2008)-07-0638-05

The protective effects of estradiol on brain injury induced by cerebral ischemia reperfusion in ovariectomized rats/ZHANG Qiuling,SUN Yuanbiao,WANG Haiying,et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2008, 23(7): 638—642

Abstract Objective:To study the protective effects and its mechanism of estradiol on central nervous tissue through observing the effect of estradiol on brain injury induced by cerebral ischemia reperfusion on ovariectomized rats. **Method:**Forty adult female rats were divided randomly into 4 groups: ①Pseudo-operation control group: no ovariectomy(OE), no common carotid artery occlusion(CCAO); ②Cerebral ischemia reperfusion group:with CCAO only, no OE; ③Ovariectomized control group: with OE and CCAO, no estradiol; ④Estradiol supplement group: with OE, CCAO and estradiol supplemented(30d after ovariectomy, estradiol was supplemented every day for 14d). All the rats were sacrificed after 12h of reperfusion injury, 10% of brain tissue was homogenized and OD value was determined by UV spectrophotometer, NO content was detected, and frozen sections and NOSmRNA in-situ hybridization were performed. **Result:** In OE rats, NO content of brain tissue reduced obviously, expression of NOSmRNA was weakened, non-specific damage of membrane system of brain cells aggravated, apoptosis of brain cells increased. However, in rats supplemented with estradiol, brain tissue injury was slighter, NO content of brain cells increased. However, in rats supplemented with estradiol, brain tissue injury was slighter. NO content of brain tissue increased, expression of NOSmRNA enhanced, non-specific damage of membrane system of brain cells alleviated, apoptosis of brain cells reduced ($P<0.05$). **Conclusion:** Estradiol supplement may relieve the brain injury induced by cerebral ischemia reperfusion in rats with estradiol deficiency.

Author's address The Experimental Animal Center of Taishan Medical College, Taian Shandong Province, 271000

Key words estrogen; apoptosis; cerebral ischemic reperfusion; ovariectomy

流行病学研究表明在缺血性脑卒中患者中,男性和绝经后女性脑损伤程度比绝经前女性严重,绝经前的女性脑卒中发生率比同龄男性低,绝经后女性脑卒中发病率明显升高。在临床上雌激素替代疗法应用于女性更年期综合征以及绝经后女性冠心病和心肌梗死的预防和治疗过程研究中发现,脑卒中时的脑损伤减轻,与卒中有关引发的死亡率也下

降^[1],国内外的一些基础研究结果也显示,雌激素具有脑保护作用^[2]。本实验用大鼠作脑缺血再灌注动物

* 基金项目:山东省教育厅资助课题(J06L20)

1 泰山医学院实验动物中心,山东泰安迎胜东路2号,271000

2 泰安市中医医院脑病中心

作者简介:张秋玲,女,副教授

收稿日期:2007-12-03

模型, 研究雌激素在脑缺血再灌注致脑损伤中的脑保护作用, 探讨雌激素脑保护作用可能的机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器

苯甲酸雌二醇注射液 (上海通用药业股份有限公司, 注射制剂, 2mg/ml/支); 戊二醛、多聚赖氨酸、乙二胺四乙酸二钠 (EDTA)、曲力通-100 (Triton X-100)、蛋白酶 K (Proteinase K), 购自 Sigma 公司; CD54 单克隆抗体、NOSmRNA 原位杂交试剂盒、细胞凋亡试剂盒、DAB 显色剂试剂盒、SABC 免疫组化试剂盒, 购自武汉博士德生物公司, 一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 的 mRNA 寡核苷酸基因探针由博士德生物公司合成; NO 试剂盒购自南京; 其余试剂为国产分析纯。UV2000 分光光度计 (上海), OLMPAS 显微镜 (日本), JEM-1200EX 透射电子显微镜 (日本), CM1900 型 LEICA 冰冻切片机购自德国, 图像分析软件系统 Image-proplus (IPP), 购自美国。

1.2 实验动物及分组

健康成年 SPF 级雌性 SD 大鼠 40 只, 月龄 8 个月, 体重 280 ± 10 g, 山东省中医药大学实验动物中心提供, 按数字表法随机分为 4 组, 第 1 组为假手术对照组; 第 2 组为脑缺血再灌注组; 第 3 组为去卵巢对照组; 去卵巢+脑缺血再灌注; 第 4 组为补充雌激素组: 去卵巢+补充雌激素+脑缺血再灌注, 每组 10 只。

1.3 动物模型的制作

1.3.1 去势模型的制作及补充雌激素: 取大鼠用 3% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉, 腹下部正中切口, 将第 3 组和第 4 组大鼠结扎双侧卵巢动脉, 摘除双侧卵巢, 形成去势模型, 第 1、2 组大鼠仅切除腹腔内 1g 脂肪, 关腹缝合创口, 动物自然苏醒, 常规饲养。自术后 30d 开始, 第 4 组的 10 只大鼠肌肉注射苯甲酸雌二醇 (E2), 每日 1 次, 剂量为 $100 \mu\text{g/kg}$ 大鼠体重, 连续 2 周, 第 1 组、第 2 组、第 3 组大鼠肌肉注射与 E2 等量橄榄油。

1.3.2 脑缺血再灌注模型的制作: 各组大鼠分别于末次给药后 30min, 再次用 3% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉, 仰卧位, 颈部正中切口, 分离双侧颈总动脉, 按照本室制作^[3]局灶性大脑中动脉缺血及再灌注的常规方法进行脑缺血再灌注手术, 缺血 15min 后拔出栓子使血流恢复形成再灌注状态 12h, 处死取材。假手术组除不阻断颈内动脉血流外, 其余操作与其他组相同。

1.4 脑组织匀浆 NO 含量的测定

各组大鼠在术后 12h 用摘除单侧眼球法放血处死, 断头取脑, 以大脑中动脉为界, 取大脑中动脉前部分缺血梗死侧脑组织用冰生理盐水仔细冲洗, 滤纸吸干水分, 以重量 (g)/体积 (ml) 比 1/9 加入脑匀浆介质, 制成 100g/L 的脑组织匀浆, 4000r/min、离心 15min, 取上清液, 严格按照试剂盒要求的步骤操作, 硝酸还原酶法测酶活力单位, 用 UV2000 分光光度计在波长 550nm 处测定 OD 值, 空白管调零, 以每毫克脑组织蛋白每分钟生成 $1 \mu\text{mol}$ NO 为计算标准, $\text{NO} = \text{测定管 OD} / \text{标准管 OD} \times 100 \mu\text{mol/mg}$, 计算各大鼠脑组织中 NO 的含量, Lowry 法测定脑组织蛋白。

1.5 冰冻切片

以大脑中动脉为界每组取 6 只大鼠的后脑部分, 放入 LEICA 冰冻切片机箱 -23°C 停留 10min 做连续冰冻切片, 片厚 $6 \mu\text{m}$, 每隔 20 张保留 3 张切片, 相邻切片作免疫组化、凋亡细胞以及 NOS mRNA 原位杂交。作免疫组化及凋亡细胞检测的切片用 0.02mol/L 、pH7.4 的磷酸盐缓冲液配制的 40g/L 多聚甲醛固定 15min, 重蒸水充分洗涤后自然晾干, -20°C 冰箱保存备用。作原位杂交的切片用含 1% DEPC 水的 0.1mol/L 、pH7.2 的磷酸盐缓冲液配制的 40g/L 多聚甲醛固定液固定 15min, 重蒸水充分洗涤后自然晾干, -80°C 冰箱保存备用。

1.5.1 原位杂交 NOSmRNA 的检测: 作原位杂交所用物品均经过 1% DEPC 水浸泡 10min, -80°C 烘干备用。niNOS 的 mRNA 寡核苷酸基因探针序列为: 5'-CTGTG GTCCT TAACA ACCCG TATTC AGA-GA-3'; 5'-TACCA GCTCA AGGAC ACCGA GCT-CA TCTAT-3'; 5'-AGTGA CCAAC CGCCT TAGAT CTGAG TCCAT-3'。取冰冻切片滴加 PBS 覆盖切片复温至室温, 30% H_2O_2 和纯甲醇按 1:20 的比例混合灭活内源性过氧化物酶 30min, 3% 柠檬酸新鲜稀释 50 倍的胃蛋白酶室温消化 10s, PBS 终止消化, 蒸馏水充分洗涤, 再用含有 1% DEPC 水的 1% 的多聚甲醛后固定 10min, 水洗, 生物素化鼠抗地高辛标记的特异性基因探针杂交过夜, DAB 显色, 镜下控制染色时间, 脱水、透明, 中性树胶封片, 镜下观察, IPP 图像分析, SPSS10.0 统计学处理。阴性对照用 pH7.4、 0.01mol/L PBS pH7.4、 0.02MPBS 代替 niNOS 寡核苷酸探针, 其余操作相同。

1.5.2 细胞间黏附分子 CD54 免疫组化的检测: 取冰冻切片滴加 PBS 覆盖复温至室温, 重蒸水冲洗 3 遍, 按 30% H_2O_2 : 纯甲醇为 1:30 的比例灭活内源性过氧化物酶 10min, 重蒸水洗涤, 正常山羊血清封闭,

PBS 缓冲液稀释 CD54 一抗 50 倍, 每张切片滴加 50 μ l, 4℃冰箱过夜, PBS 充分洗涤, 依次加入生物素化山羊抗兔、地高辛标记的 SABC 链酶亲和素-过氧化物酶复合物, DAB 显色, 中性树胶封片, 镜下观察, IPP 图像分析。阴性对照用 pH7.4、0.01mol/LPBS 代替一抗, 其余操作相同。

1.5.3 缺口末端标记法原位检测凋亡细胞(TUNEL 法): 取冰冻切片用 3% H₂O₂ 灭活内源性过氧化物酶, 0.1M Tris-NaCl 缓冲液按 200:1 稀释蛋白酶 K37℃消化 10s, PBS 终止, 重蒸水洗涤, 严格按照试剂盒操作要求, 每步操作之后都用 PBS 充分洗涤, DAB 显色, 脱水、透明、封片, 镜下观察, IPP 图像分析。阴性对照用 pH7.4、0.01mol/LPBS2MPBS 代替 TDT, 其余操作相同。

1.6 电镜观察

以大脑中动脉为界每组取剩余 4 只大鼠的后脑部分, 冰盘内剥离海马, 切成 1mm³ 小块, 3%戊二醛缓冲液固定 24h, 1%锇酸后固定 2h, 梯度浓度丙酮脱水, EPON812 包埋, 半薄切片, 光镜下定位大脑损

伤侧颞叶半暗区后行超薄切片, 醋酸铀、枸橼酸铅双重染色, 透射电镜观察神经细胞超微结构的改变。

1.7 统计学分析

采用 IPP 图像分析系统, 每实验组 20×20 倍镜下观察 6 只大鼠, 每只大鼠连续观察 5 张切片, 每张切片以大脑损伤侧颞叶中心为起点往周围移动, 随机选择 5 个不重叠视野, IPP 软件实时监控摄像系统自动计数 NOSmRNA、CD54 以及 TUNEL 标记的阳性细胞表达部位的平均光密度。

用 SPSS10.0 版统计学软件包中的单因素方差分析系统对实验所得数据进行处理数据。选择最小显著性差异法(LSD 法)进行显著性检验。

2 结果

2.1 脑缺血再灌注术后各实验组脑组织匀浆 NO 的含量、NOSmRNA 的表达、CD54 的表达

见表 1。脑组织 NO 的含量经统计学数据处理, 组间两两比较差异有显著性意义($P<0.05$)。

mRNA 不稳定, 在 mRNA 酶的作用下极易被水

表 1 脑缺血再灌注术后各实验组脑组织匀浆 NO 的含量、NOSmRNA、CD54、TUNEL 法凋亡细胞的表达 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NO 含量(μ mol/mg)	NOSmRNA 的平均光密度	CD54 的平均光密度	凋亡细胞计数
假手术组	10	7.76 $\pm$ 2.31	0.0054 $\pm$ 0.0012	0.0038 $\pm$ 0.0016	16.3 $\pm$ 3.2
脑缺血再灌注组	10	10.94 $\pm$ 1.38	0.0068 $\pm$ 0.0013	0.0057 $\pm$ 0.0009	42.0 $\pm$ 5.3
去卵巢组	10	5.72 $\pm$ 0.58	0.0042 $\pm$ 0.0015	0.0069 $\pm$ 0.0011	60.6 $\pm$ 7.8
补充雌激素组	10	12.85 $\pm$ 1.29	0.0081 $\pm$ 0.0010	0.0044 $\pm$ 0.0026	28.3 $\pm$ 3.7

解, 且脑损伤后 NOSmRNA 的改变变化过程很快, 因此显示 NOSmRNA 原位杂交的结果对操作技术要求高。本实验于脑缺血再灌注术后 12h 处死动物取材, 高倍镜下观察, 假手术组 NOSmRNA 表达微弱, 仅有少量细胞神经细胞呈阳性表达; 脑缺血再灌注组阳性细胞表达增强; 去卵巢组 NOSmRNA 的表达显著减弱; 补充雌激素组的大脑皮质及神经核团阳性细胞较多, NOSmRNA 颗粒清晰可辨, 经统计学数据处理, 组间两两比较差异有显著性意义($P<0.05$)。

本实验免疫组化结果是显示阳性的血管内皮细胞为棕褐色, 用 IPP 图像分析操作系统自动记录脑组织毛细血管 CD54 阳性表达的平均光密度, 方法如前所述。各组 CD54 反应阳性的血管主要见于脑缺血侧梗死灶及其周围脑组织的毛细血管, 偶见微血管的内皮细胞染色呈阳性反应。假手术组大鼠脑血管基本不表达 CD54 或仅有微弱阳性反应, 脑组织中神经细胞、胶质细胞及其他细胞未见阳性表达; 单纯脑缺血再灌注组 CD54 表达增强; 去卵巢组脑组织小血管 CD 的表达明显增强, 且棕褐色阳性部位向血管周围扩散; 补充雌激素组脑组织 CD54 的表达明显减轻($P<0.05$)。

2.2 TUNEL 法凋亡细胞的表达

着色阴性的非凋亡细胞核染淡黄色; 着色阳性的凋亡细胞核特异性的呈现棕褐色, 体积明显固缩减小, 染色质广泛聚集成深棕色颗粒状, 聚集于核膜下, 有的呈不规则指环样结构, 核外呈毛刺状, 还可见核固缩及破碎, 凋亡细胞的计数结果见表 1, 各组之间差异有显著性意义($P<0.05$)。

2.3 电镜观察结果

假手术组: 神经细胞形状规则, 胞质内线粒体丰富, 呈圆形或棒槌形, 内嵴排列整齐、清晰, 粗面内质网散在分布, 表面有密集的核糖体附着, 胞核形状规则, 核膜完整, 染色质均匀, 电子透明度高, 核仁清楚; 脑缺血再灌注组: 细胞外形不规则, 线粒体肿胀, 部分膜崩解甚至消失, 粗面内质网腔扩大, 核糖体部分脱落, 髓鞘轻度分层溶解, 部分核膜皱褶, 染色质聚集靠边; 去卵巢对照组: 胞质内出现中毒颗粒, 线粒体更加肿胀, 嵴断裂、减少、甚至消失, 有的呈空泡样改变, 粗面内质网腔明显扩张, 部分核膜崩解, 染色质聚集靠边更加明显; 补充雌激素组: 部分线粒体完整, 细胞膜系统损伤减轻。见图 1—4(见前置彩色插页 7)。

3 讨论

近年来的一些研究提示, 老年女性体内雌激素的变化与缺血性脑血管病的发病及病情转归有一定的联系, 如果两者之间确实存在因果联系, 则雌激素替代疗法可能对预防和治疗老龄女性脑缺血性疾病有一定作用。由于本实验观察脑缺血再灌注术后时间短, 虽未观察到补充雌激素对损伤脑组织的治疗作用到何种程度, 但结果清楚地显示雌激素能增强脑细胞对缺血再灌注损伤的耐受性。Dubal^[4]及 Green^[5]等在实验中都证实雌激素对脑损伤有一定的保护作用。国内外流行病学调查结果显示, 女性绝经后雌激素水平的下降与心脑血管病的发生有密切关系, 许多基础和临床研究结果显示, 雌激素可减轻缺血性脑损伤, 具有神经保护作用。但 Petitti 等^[6]在 1991—1994 年做的大样本研究认为口服雌激素对脑卒中发病率的危险性没有明显影响。突触间隙谷氨酸浓度的增高及 N-甲基天冬氨酸(NMDA)受体的过度激活, 导致细胞内 Ca^{2+} 超载, 而 Ca^{2+} 超载是脑缺血再灌注期神经细胞退变/坏死的主要原因, 预防性应用雌激素可降低脑缺血时谷氨酸的含量, 因此预防性应用雌激素能减轻大鼠脑缺血再灌注所致神经细胞的损伤。本实验利用摘除卵巢的办法使大鼠体内雌激素降低, 再采取补充或不补充雌激素的方法使大鼠体内雌激素水平形成明显差别, 并设立对照组, 再观察同样实验条件下脑细胞对缺血再灌注损伤的耐受性, 本实验结果显示雌激素能明显增强脑细胞对缺血性损伤的耐受性。

NO 是人体内重要的信息分子, 生理状态下 NO 作为一种可逆行弥散的神经介质或信使物质在中枢神经系统中起着多方面的重要作用。可通过舒张血管、调节血管张力、抑制血小板聚集、抑制白细胞和血小板在血管壁的黏附; 调控神经递质释放; 对 NO 合酶的反馈调节; 下调 NMDA 受体, 减少钙内流等机制进行脑保护。也可通过介导兴奋性氨基酸毒性增加钙内流; 抑制线粒体功能; 生成自由基和通过自由基抑制兴奋性氨基酸的再摄取; 生成过氧化亚硝酸盐等机制具有神经毒性作用, 许多研究结果不尽相同。本实验结果显示摘除大鼠卵巢后发生脑缺血再灌注时脑组织的 NO 含量明显降低, 且脑细胞的 NOSmRNA 的表达明显受抑制, 而适当补充雌激素会使脑组织 NO 的含量明显上升, NOSmRNA 的表达也增强, 显示雌激素可以促使脑微血管系统及脑细胞释放 NO, 扩张血管, 增加脑血流量, 抑制血小板聚集与黏附, 使谷氨酸调控的离子通道下调, 防止细胞内钙超载, 对脑缺血再灌注起保护作用。因此,

本实验结果证实补充雌激素能够调节脑组织 NO 的释放, 增强脑细胞对缺血的耐受性。

脑缺血再灌注后脑组织局部过度的炎症反应是造成再灌注损伤的主要原因之一, 炎症反应的特征是白细胞浸润, 白细胞向脑缺血区浸润的前提是活化的血管内皮细胞和白细胞表面黏附分子表达增高, 致使白细胞滚动、贴壁、阻塞微血管, 形成微血栓, 并跨越内皮浸润组织发挥细胞毒性作用, 细胞间黏黏分子 CD54 是介导白细胞与血管内皮黏附的关键物质。CD54 是分子量为 76—114Kd 的单链膜表面糖蛋白, 白细胞粘黏、穿越血管内皮细胞向炎症部位移行是炎症过程的重要特征, 其分子基础就在于白细胞与血管内皮细胞表面黏附分子的相互作用, 以及细胞因子等因素对黏附分子表达的调节。本实验显示去卵巢后脑缺血再灌注时的 CD54 表达明显增强, 非特异性炎症反应加重, 补充雌激素后明显降低脑损伤的非特异性炎症反应, 减轻脑损伤。

缺血中心坏死灶周围半暗区由于侧支循环的血流供应未完全中断, 神经元一般可存活数小时而后凋亡或坏死, 与缺血中心坏死灶内神经元急性坏死的狭窄时间窗相比, 半暗区神经元有相对较长的抢救治疗时间窗; 脑缺血触发一系列复杂的级联反应, 如钙平衡紊乱、自由基生成、线粒体功能障碍、蛋白酶激活、基因表达和炎症反应等, 形成一个多效性的网络, 所有反应的介入都会对脑损伤的后果产生影响, 最后的结果可能导致神经细胞凋亡/死亡或者康复, 问题的关键在于阐明哪些反应与细胞凋亡/死亡或康复有关, 在此基础上才能阻止细胞凋亡/死亡。随着对凋亡认识的不断深入, 检测方法日益增多, 越来越多的实验表明雌激素是阻止缺血后脑细胞凋亡的干预因素^[7,8], 本实验证实雌激素能有效减少脑缺血再灌注所致细胞凋亡, 增强脑组织对缺血缺氧的耐受性。

参考文献

- [1] Stein DG. Brain damage, sex hormones and recovery: a new role for progesterone and estrogen [J]. Trends Neurosci, 2001, 24(7):386.
- [2] Carswell HV, Dominiczak AF, Macrae IM. Estrogen status affects sensitivity to focal cerebral ischemia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 278:H290-H294.
- [3] 张秋玲, 孙远标, 李金国, 等. 局灶性脑缺血及脑缺血再灌注动物模型的制作[J]. 中国临床康复, 2006, 10(38):106.
- [4] Dubal DB, Wise PM. Neuroprotective effects of estradiol in middle-aged female rats [J]. Endocrinology, 2001, 142(1):43-48.
- [5] Green PS, Yang SH, Nilsson KP, et al. The nonfeminizing enantiomer of 17beta estradiol exerts protective effects in neuronal cultures and a rat model of cerebral ischemia [J]. Endocrinology, 2001, 142(1):400-406.
- [6] Petitti DB, Sideny S, Quesenberry CP Jr, et al. Ischemic

stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormone replacement therapy[J]. Stroke, 1998, 29: 23—28.

[7] 贾佳, 杨振军, 周鹏, 等. 雌激素抑制 Fas 相关死亡结构域蛋白

保护缺血性脑损伤[J]. 医学研究生报, 2007, 20(3): 249—252.

[8] 谢兵兵, 马建国, 姜丽, 等. 雌激素对雄性大鼠脑中动脉闭塞神经保护作用的研究[J]. 中国医药, 2007, 2(5): 274—277.

· 短篇论著 ·

射频温控热凝术治疗原发性三叉神经痛的疗效观察

李文钧¹ 李建亭¹

三叉神经痛是一种疼痛严重, 涉及多个学科的常见病、多发病。分为原发性和继发性两种, 其中原发性三叉神经痛的患病率约为 35/10 万^[1]。由于其病因不明, 治疗方法虽多, 但易于复发。射频温控热凝术具有创伤小、费用低、可重复治疗的特点, 近年来多用于治疗三叉神经痛。我院于 2002 年—2006 年应用经皮半月神经节射频温控热凝治疗三叉神经痛 36 例, 疗效显著, 现报告如下:

1 临床资料

1.1 一般资料

36 例原发性三叉神经痛患者, 年龄 43—72 岁, 平均 58 岁; 其中男 17 例, 女 19 例; 病程 6 个月—12 年; 右侧 12 例, 左侧 18 例, 双侧 6 例; 单纯第 I 支 3 例, 单纯第 II 支 6 例, 单纯第 III 支 5 例, 第 I、II 支 7 例, 第 II、III 支 11 例, 第 I、II、III 支 4 例。术前均行头颅 CT 或 MRI 检查, 颅内均未见异常。

1.2 诊断标准

根据国际头面痛学会分类委员会确定的原发性三叉神经痛的诊断标准: ①阵发性发作的面部疼痛, 持续数秒; ②疼痛至少包含以下 5 种标准: a. 疼痛只限于三叉神经的一支或多支分布区; b. 疼痛为突然的、强烈的、尖锐的、皮肤表面的刺痛或烧灼痛; c. 疼痛程度严重; d. 刺激扳机点可诱发疼痛; e. 具有痉挛发作间歇期; ③无神经系统损害表现; ④再次发作形式刻板; ⑤排除其他引起面部疼痛的疾患。

1.3 操作方法

患者仰卧位, 颈后置小枕, 下颌稍抬高, 采用 Hartel 前入路^[2]穿刺法, 定好 3 点, 即患者口角旁 3cm (A 点), 外耳孔 (B 点) 及同侧瞳孔 (C 点), 做 AB、AC 连线, 常规消毒, 2% 利多卡因浸润局麻, 用前端裸露 0.5cm 的 7 号绝缘穿刺针, 取 A 点进针, 针身保持在通过 AB、AC 两线与面部垂直的两个平面上, 当针尖到达卵圆孔时, 患者有剧痛, 此时注入少量局麻药, 再进针约 0.5—0.6cm 即到达半月神经节。穿刺成功后, 先行方波刺激或选 45℃ 30s 行可逆性射频热凝。得到进一步证实后, 行温控射频热凝毁损术, 温度控制在 70℃—80℃, 分 2—3 次进行, 每次持续 80—100s, 对于第 I、II 支患者, 电极尖端向深部调整 5mm, 检查面部感觉是否对应, 确认位置理想后进行毁损。

2 结果与讨论

按照吴承远的疗效分级^[3]分为 3 级: 优良 (疼痛消失) 29

例 (80.56%); 良好 (症状改善) 4 例 (11.11%), 2 次治疗缓解; 无效 (残留部分疼痛) 3 例 (8.03%), 虽经 2 次治疗后仍有疼痛; 总有效率 91.67%, 疗效均在术后即刻产生, 本组全部病例均感毁损区域皮肤不同程度麻木, 触觉存在。3 例疗效不理想者为疼痛分布在第 I、II 支者, 2 例出面咀嚼肌无力, 但 1 个月后会改善。本组无严重并发症。

本组病例术后随访半年—2 年, 1 例半年内复发, 2 例 1 年内复发, 2 例 2 年内复发, 总复发率 13.89%, 所有复发者再次行射频热凝治疗均有良好效果。

原发性三叉神经痛是一种严重疼痛的疾病, 患者常因疼痛导致无法洗脸, 甚至无法进食, 生存质量下降。本病早期以卡马西平为首选药物治疗, 但随着时间延长, 药物治疗效果逐渐下降, 或出现药物不良反应而无法继续药物治疗。射频温控热凝治疗三叉神经痛, 是通过射频仪发出高频率射电电流, 使靶点组织内离子运动摩擦生热, 热凝毁损三叉神经半月结, 阻断疼痛信号向上位神经传导, 破坏疼痛传导通路, 使之无法传入大脑, 不能产生疼痛感觉和体验, 从而达到控制疼痛的目的^[4]。从本组治疗结果分析, 总有效率达 91.67%, 同国内报道数据相近。

我院地处西北高原地区, 人们的经济水平低, 对于开颅手术或 γ 刀治疗, 由于费用昂贵, 常常使疾病得不到有效治疗。采用射频热凝治疗三叉神经痛, 有着操作简便、患者痛苦小、效果好、患者经济负担小等优点, 尤其对于复发患者, 可重复治疗, 为患者解除病痛, 有很好的社会意义。

参考文献

- [1] Robert G, Grossman MD, Christopher M. Principles of neurosurgery [M]. 2ed. New York: Lippincott-Raven Publisher, 1999. 407.
- [2] 赵士杰, 耿温琦, 张建国, 等. 射频温控热凝术治疗三叉神经痛初步报告[J]. 中华口腔科杂志, 1986, 21(1): 14—16.
- [3] 吴承远, 孟凡刚, 王宏伟, 等. 选择性射频热凝治疗三叉神经痛 1860 例临床研究[J]. 中华神经外科杂志, 2004, 20(1): 55.
- [4] 杨纶先, 常义, 陈国志, 等. 三叉神经痛射频热凝后疗效追踪[J]. 功能性和立体定向神经外科杂志, 1997, 10(3): 9—10.

1 青海省西宁市第一人民医院麻醉科, 西宁市, 810000

作者简介: 李文钧, 男, 主治医师

收稿日期: 2007-12-11