

· 实验研究 ·

# 脑梗死潜在溶栓治疗时间窗实验研究

吉训明 贺能树 张云亭

【摘要】 目的 观察缺血脑组织动态病理改变,探索大鼠脑梗死潜在溶栓治疗时间窗。方法 采用光镜、电镜、免疫组化,辅以图像分析系统,对大鼠大脑中动脉闭塞(MCAO)后缺血脑组织内神经元、胶质细胞、微血管内皮细胞病理改变及白细胞浸润情况进行动态(MCAO后10min~7d)观察和量化分析。结果 MCAO 6h内,缺血脑组织表现为局灶性可逆性病理改变。MCAO 12h出现不可逆性病理改变,病变累及整个大脑中动脉供血区。MCAO<12h组与MCAO≥12h组大鼠脑梗死体积存在显著性差异( $t=3.329, P=0.0025$ )。结论 大鼠大脑中动脉闭塞后,潜在的最长溶栓治疗时间窗为6~12h。

【关键词】 脑梗死;潜在;治疗;时间窗

The experimental study on potential thrombolytic therapeutic time window for rat cerebral infarction JI Xunming, HE Nenshu, ZHANG Yunting. Department of Radiology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

【Abstract】 Objective To explore the potential therapeutic time window for rats with permanent middle cerebral artery occlusion(MCAO), by observing the dynamic pathologic alterations of ischemic cerebral tissue. Methods 185 male Wistar rats were divided into 19 experimental groups with different ischemic intervals and controlling groups. The rat ischemic cerebral models were made with the ischemic time from 10 min to 7 days. Light microscope, electron microscope, image analysis system and immunohistochemical method were used to observe and detect the pathologic and morphologic alterations of ischemic neurons, glial cells, endothelial cells of microvessels and infiltration of white cells in the ischemic regions. Results In 6 hours after MCAO, the pathologic alterations were reversible including vacuolation in neuropil, neuronal scalloping, swelling of perikarya and disintegration of glial cells. 12 hours after MCAO, the extent extended to the whole area fed by MCA with irreversible pathologic alterations, such as cytoplasmic eosinophil affecting both neuronal and glial cells and formation of ghosts. 12 hours after MCAO, the volume of lesion covered over 50% of the ipsilateral hemisphere. There were significant differences in the volume of lesions between the rats with the ischemic time less than 12 hours and more than 12 hours( $t=3.329, P=0.0025$ ). Conclusions The potential thrombolytic therapeutic time window in rats is 6~12 hours after MCAO.

【Key words】 Cerebral infarction; Potential; Rat; Time window

再灌注损伤影响脑梗死溶栓治疗疗效,甚至导致病人临床症状的恶化。再灌注损伤的程度与缺血时间长短有关。随着脑梗死抗再灌注损伤研究的深入,溶栓治疗时间窗(potential thrombolytic time window)将再灌注损伤降到最低限度的溶栓治疗时间窗不断得到延长<sup>[1]</sup>。本研究通过观察大鼠大脑中动脉闭塞(MCAO)后,缺血脑组织的动态病理改变,确定大鼠脑梗死潜在溶栓治疗时间窗。

## 材料与方 法

### 一、模型及标本制备

Wistar 雄性大鼠 185 只,体重 280~300g,购于军事医学科学院四所。将其中 170 只大鼠分成 19 个缺血时间不同的实验组,每组 5~13 只。另外 15 只大鼠分成两个对照组:阴性对照组( $n=5$ )和假手术组( $n=10$ )。采用改良的 Zea Longa 线栓法制作永久性大鼠大脑中动脉缺血模型。将随机选择的 42 只大鼠(每个缺血时间点 1~4 只)处死后,迅速开颅取出脑组织。自前囟前 1.5mm 向后连续取 3 层冠状脑组织,每块层厚 2mm。用作电镜、免疫组化检测和甲苯胺蓝染色。剩下的 143 只大鼠均经心脏灌注固定。于前囟后 1.5mm,取 2mm 厚冠状脑组织,进行苏木精-伊红染色。

### 二、免疫组化检测

采用 S-P 法 ,操作步骤按试剂盒操作说明进行。光镜下胞浆呈棕黄色为阳性反应 ,阴性则为胞核蓝染 ,胞浆无色。

### 三、病变定量分析

(一) 病变范围定量分析 在苏木精-伊红染色切片上 ,用视频相机-显微镜系统和图像分析系统测量和计算病变累及同侧大脑半球面积的百分比。确定病变的组织学标准 神经纤维网空泡形成 ,弥漫性脑组织苍白 ,神经元细胞器、胶质细胞核染色性和形态学的改变<sup>[2,3]</sup>。

(二) 微血管和浸润白细胞定量分析 将甲苯胺蓝染色切片置于 100 倍显微镜下 ,每张切片采集 30 个非重叠视野输入图像分析系统。计数每个标本内微血管 ( $\leq 15\mu\text{m}$ ) 数和管腔被血细胞或其它物质堵塞的微血管数 ,以及被白细胞堵塞的微血管数和脑实质内浸润的白细胞数<sup>[4]</sup>。

(三) Bcl-2 半定量分析 采用盲法 ,在 40 倍光镜下 ,根据每张切片视前区、纹状体区和皮质区 Bcl-2 阳性细胞的多少 ,分为 5 个等级<sup>[5]</sup>。

### 四、统计学处理

所有测量数据用(均数  $\pm$  标准差)表示。急性组与延迟组大鼠脑梗死体积的比较用  $t$  检验 ,统计学差异显著性为  $P < 0.05$ 。

## 结 果

实验证实 ,插入实验组大鼠颅内的丝线均位于右侧大脑中动脉近端。对照组大鼠脑组织检查正常 ,未出现神经功能缺陷。

### 一、急性改变(MCAO $< 12\text{h}$ )

MCAO 20min 视前区(缺血核心区)出现可逆性缺血改变<sup>[6]</sup>。包括神经纤维网内大量空泡形成 ,

神经元受压呈扇形改变 ,细胞肿胀。胶质细胞退变及微血管内皮细胞肿胀、微绒毛形成。随着缺血时间的延长 ,病变逐渐向基底节区及皮质区漫延 ,病变程度进一步加重。MCAO 4h ,白细胞开始与微血管内皮细胞粘附。MCAO 6h ,同一缺血时间组大鼠间病变范围不一致 ,但所有大鼠均出现视前区和基底节区受累。

### 二、延迟改变(MCAO $\geq 12\text{h}$ )

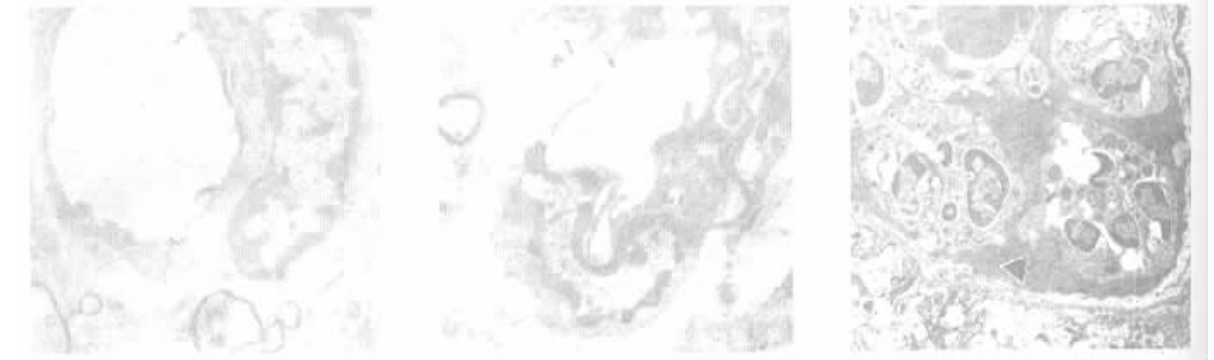
MCAO 12h ,病变累及整个 MCA 供血区 ,并出现新的不可逆性组织学改变。包括神经元胞浆嗜曙红性(红色神经元)和神经元胞浆染色性消失(鬼影细胞) ,并出现细胞凋亡。MCAO 12h ,微血管内皮细胞开始退变 ,微血管内粘附的中性白细胞数到达高峰 ,并向脑实质内浸润(图 1~3)。MCAO 3d ,视前区出现盘状坏死。MCAO 4d ,整个缺血区呈现边界清楚、程度一致的苍白表现 ,微血管出现广泛损伤、出血 ,大量新生毛细血管形成。

### 三、资料分析

(一) 脑梗死体积定量分析 MCAO 后病灶体积变化见表 1。

急性组(MCAO  $< 12\text{h}$ )与延迟组(MCAO  $\geq 12\text{h}$ )大鼠病变体积差异有显著性( $t = 3.329, P < 0.0025$ )。

(二) 微血管和浸润白细胞定量分析 缺血区闭塞的微血管数由 MCAO 30min 8.5% 增加到 MCAO 4h 50.5%。血管内堵塞物以红细胞最常见。MCAO 4h 检查的微血管中含有红细胞的血管数为 45%。光镜下 ,PMN 首次出现于微血管管腔的时间是 MCAO 4h ,PMN 数量到达高峰的时间为 MCAO 12h。MCAO 24h ,脑实质内 PMN 到达高峰。



MCAO 30min ,微血管内皮细胞、胶质细胞突触肿胀 ,管腔轻度变窄。MCAO 3h ,微血管管腔发生明显狭窄 ,未出现白细胞粘附。MCAO 12h ,微血管内皮细胞开始变性 ,腔内出现大量活化的中性白细胞 , $\rightarrow$ 表示微血管管腔 , $\triangle$ 表示受压变形的内皮细胞核 , $\blacktriangle$ 为中性白细胞

图 1~3 分别为 MCAO 30min、3h 和 12h 微血管的超微病理改变。3000 $\times$ 电镜

(三) Bcl-2 阳性神经元半定量分析 缺血区 Bcl-2 阳性神经元检测结果见表 2。

讨 论

选择性动脉内溶栓治疗疗效确切,已成为早期脑梗死的首选治疗手段之一。由于血管再通后再灌注损伤机制的出现,导致部分缺血时间较长的脑梗死病人在溶栓治疗血管再通后出现神经功能症状的恶化<sup>[7]</sup>。大量实验与临床研究表明,大鼠大脑中动脉闭塞后的溶栓治疗时间窗为 3h,在人类为 6h。如此短的溶栓治疗时间窗,使大量脑缺血的病人无法受益于溶栓治疗。随着脑梗死再灌注损伤机制研究的深入和抗再灌注损伤药物的出现,脑梗死溶栓治疗时间窗不断得到延长。溶栓后抗再灌注损伤治疗已成为目前脑梗死治疗研究的热点<sup>[8]</sup>。

本实验假设将再灌注损伤降为零(不发生再通),研究大鼠永久性大脑中动脉闭塞后缺血脑组织从 MCAO 后 10min~7d 的动态病理变化。对缺血区神经元、神经胶质、血管内皮细胞、白细胞浸润等组织学演变规律进行了系统研究。研究发现缺血脑组织的病理改变经历了量变到质变的时间依赖过程。该过程至少可分成性质不同的两个阶段,即 MCAO<MCAO6h 和≥MCAO 12h 阶段。

MCAO 6h 内,随着缺血时间的延长,病变由缺血核心区视前区向基底节区和皮质区蔓延。缺血脑组织表现为神经纤维网空泡形成、神经元扇形变等可逆性病理改变。MCAO 12h,病变才累及整个 MCA 供血区。缺血脑组织出现红色神经元和鬼影细胞等不可逆性病理改变<sup>[9]</sup>。代表可逆性缺血神经元数目的 Bcl-2 检测表明:MCAO 6h,整个 MCA 供血区 Bcl-2 阳性神经元数目才出现显著减少。MCAO 6h 以前,血管内皮细胞表现为肿胀、微绒毛形成等可逆性病理改变。MCAO 12h,内皮细胞出现变性、坏死和血管周围出血。定量分析表明,MCAO<12h 和≥MCAO 12h 组大鼠脑缺血病变体

积存在显著差异,缺血时间超过 12h,则脑梗死体积超过同侧大脑半球的 50%。大血管闭塞后,组织缺氧诱导自由基的产生。一方面因自由基的正反馈效应导致更多的自由基生成,加速缺血脑组织的损害;另一方面,自由基诱导微血管内皮细胞和 PMN 表达大量的粘附分子,使大量 PMN 和微血管内皮细胞发生粘附,引起微血管的永久性闭塞,发生不再流现象( no-reflow)。粘附的 PMN 跨血管壁向脑实质的浸润,释放大细胞毒性物质引起和加速缺血神经元死亡<sup>[10]</sup>。本研究显示,MCAO 4h,PMN 开始与微血管内皮细胞粘附。MCAO 12h,缺血区微血管内 PMN 数量到达高峰,并开始跨血管壁向脑实质内转移。

表 1 病灶体积的动态变化

分组	MCAO 时间	缺血面积	缺血区占大脑半球面积的百分数
第一组( n = 58 )	30min( n = 2 )	0.58 ± 0.18	1.62 ± 0.67
	1h( n = 2 )	3.90 ± 1.21	10.22 ± 3.48
	1.5h( n = 8 )	6.30 ± 2.23	11.28 ± 6.46
	2h( n = 8 )	8.37 ± 3.01	21.86 ± 9.64
	3h( n = 9 )	14.21 ± 2.17	38.97 ± 8.73
	4h( n = 10 )	16.36 ± 7.50	43.29 ± 19.40
第二组( n = 62 )	5h( n = 10 )	15.22 ± 5.51	40.39 ± 14.41
	6h( n = 9 )	13.41 ± 3.09	38.37 ± 9.71
	12h( n = 4 )	17.97 ± 5.07	49.82 ± 10.13
	24h( n = 4 )	22.91 ± 7.35	59.08 ± 18.22
	48h( n = 10 )	18.54 ± 7.79	49.36 ± 15.09
	72h( n = 10 )	24.85 ± 4.37	74.90 ± 9.28
	96h( n = 6 )	22.97 ± 1.80	71.05 ± 5.42
	120h( n = 11 )	22.89 ± 7.80	70.94 ± 6.88
	144h( n = 9 )	24.67 ± 5.38	75.21 ± 8.72
	168h( n = 8 )	18.63 ± 7.10	59.75 ± 23.40

采用 t 检验进行统计学分析。第一组与第二组大鼠之间缺血脑组织面积存在统计学差异,  $t = 3.329, P < 0.0025$ 。缺血 6h 组与缺血 72h 组相比,缺血面积差异有显著性,  $t = 2.989, P < 0.005$

表 2 PMCAO 后缺血半球内各区 Bcl-2 阳性神经元分布

缺血时间	30min	1h	3h	4h	6h	12h	24h	48h	72h
视前区	++	++++	+++++	+++	++				
纹状体区		++	+++	+++++	+++	++	+		
皮质		++	+++	++++	+++++	++++	+++	++	+

MCAO 3h,视前区 Bcl-2 阳性神经元数量到达高峰,随后迅速下降。MCAO 4h,基底节区 Bcl-2 阳性神经元数量到达高峰,随后下降。MCAO 6h,皮质区 Bcl-2 阳性神经元数量到达高峰,然后缓慢下降

万方数据

根据缺血脑组织病理演变的时间特征,我们认为大鼠缺血性脑梗死潜在溶栓治疗时间窗为 6~12h。


大鼠永久性大脑中动脉闭塞后,潜在的最长溶栓治疗时间窗为 6~12h。根据灵长类动物与大鼠脑组织神经元分布及血液供应不同的特点及两者之间的关系,我们推测人类大脑中动脉闭塞后潜在的溶栓治疗时间窗为 18h 以上。

### 参 考 文 献

1. Sulpicio G, Soriano AC, Yanming FW, et al. Mice deficient in Mac-1 (CD11/CD18) are less susceptible to cerebral ischemia/perfusion injury. *Stroke*, 1999, 30: 134-139.
2. Swanson RA, Morton MT, Tsao WG, et al. A semiautomated method for measuring brain infarct volume. *J Cereb Blood Flow Meta*, 1990, 10: 290-293.
3. Farber JL, Chien KR. The pathogenesis of irreversible cell injury in ischemia. *Am J Pathol*, 1981, 102: 271-281.
4. Garcia JH, Liu KF, Yoshida Y, et al. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rats). *Am J Pathol*, 1994, 144: 188-199.
5. Chen J, Graham SH, Chan PH. Bcl-2 is expressed in neurons that survive focal ischemia in rat. *Neuroreport*, 1995, 26: 394-398.
6. Cavangauh K, Dean R, Eveleth D, et al. Time-related neurodegenerative changes following MCA occlusions: evidence for a therapeutic window of opportunity and a role of calpain. *Stroke*, 1992, 23: 151-157.
7. Shuaib A, Yang Y, Siddiqui MM. Intraarterial urokinase produces significant attenuation of infarction volume in an embolic focal ischemia model. *Exp Neurol*, 1998, 154: 330-335.
8. 吉训明, 贺能树, 张云亭. 脑梗塞粘附分子表达与溶栓治疗时间窗. *中华放射学杂志*, 2000, 8: 555-558.
9. Anthony M, Kaufmann AD, Melanie BF, et al. Ischemic core and penumbra in human stroke. *Stroke*, 1999, 30: 93-99.
10. Del Zoppo GJ, Schmid-Schonbein WG, Mori E, et al. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke*, 1991, 22: 1276-1283.

(收稿日期 2000-09-07)

# 脑梗死潜在溶栓治疗时间窗实验研究

作者：[吉训明](#)，[贺能树](#)，[张云亭](#)  
作者单位：[天津医科大学总医院](#)  
刊名：[介入放射学杂志](#)   
英文刊名：[JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)  
年，卷(期)：2001，10(3)  
被引用次数：9次

## 参考文献(10条)

1. [Sulpicio G.Soriano AC.Yanming FW](#) [Mice deficient in Mac-\(CD11/CD18\) are less susceptible to cerebral ischemia/perfusion injury](#) 1999(30)
2. [Swanson RA.Morton MT.Tsao WG](#) [A semiautomated method for measuring brain infarct volume](#) 1990
3. [Farber JL.Chien KR](#) [The pathogenesis of irreversible cell injury in ischemia](#) 1981
4. [Garcia JH.Liu KF.Yoshida Y](#) [Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct \(Wistar rats\)](#) 1994(144)
5. [Chen J.Graham SH.Chan PH](#) [Bcl-2 is expressed in neurons that survive focal ischemia in rat](#) 1995
6. [Cavangauh K.Dean R.Eveleth D](#) [Time-related neurodegenerative changes following MCA occlusions: evidence for a therapeutic window of opportunity and a role of calpain](#) 1992
7. [Shuaib A.Yang Y.Siddiqui MM](#) [Intraarterial urokinase produces significant attenuation of infarction volume in an embolic focal ischemia model](#) 1998
8. [吉训明.贺能树.张云亭](#) [脑梗塞粘附分子表达与溶栓治疗时间窗\[期刊论文\]-中华放射学杂志](#) 2000
9. [Anthony M.Kaufmann AD.Melanie BF](#) [Ischemic core and penumbra in human stroke](#) 1999
10. [del Zoppo GJ.Schmid-Schonbein WG.Mori E](#) [Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons](#) 1991

## 相似文献(10条)

1. 期刊论文 [方依卡.林黛英](#) [磁敏感成像在脑梗死中的应用价值](#) -[河北医学](#)2010, 16(10)  
目的:探讨磁敏感成像(SWI)在脑梗死患者中对脑微出血的诊断价值,以及对脑梗死可能出现的脑出血等潜在危险性的预见.方法:42例腔隙性脑梗死患者,其中18例合并高血压病,4例合并2型糖尿病,12例合并有高血压病及2型糖尿病,应用1.5TMR行常规MRI和SWI序列成像检查,并结合临床资料进行分析.结果:23例脑梗死患者脑内有微出血灶,在SWI上呈点状、圆形、椭圆形低信号.总数达266个,直径为1.8~7.4mm.分布于皮层、皮层下,基底节区、丘脑,脑干和小脑.结论:SWI在检出脑微出血灶方面有明显的优势.对于存在脑梗死的患者SWI序列可敏感的显示脑内微出血灶,可为临床治疗脑梗死提供参考.
2. 期刊论文 [陈实.周志斌.郭毅.唐冰杉.王晓萍](#) [血清基质金属蛋白酶-9—脑梗死预后的潜在临床标志物](#) -[国外医学\(脑血管疾病分册\)](#)2004, 12(4)  
目的:研究血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平与缺血性卒中梗死体积和预后的关系,并探讨其潜在的机制.方法:对纳入研究的124例缺血性卒中患者在起病后24 h抽取肘静脉血,用酶联免疫吸附法测定MMP-9水平,同时用免疫比浊法测c反应蛋白(CRP)水平.根据卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准在患者入院和出院时进行评分,所有患者均经CT或MRI确诊.结果:脑梗死组MVP-9、CRP、三酰甘油水平及白细胞计数均明显高于腔隙性梗死组 and 对照组,分别为(731.55±226.18):(622.64±196.72):(343.56±108.74)ng/ml,P<0.01;(8.65±3.77):(6.97±4.36):(3.85±1.28)mg/ml,P<0.01;(1.91±0.96):(1.52±0.85):(1.47±0.76)mmol/L,P<0.01;(9.17±1.99):(8.38±1.84):(8.25±1.72)×10<sup>9</sup>/L,P<0.01.相关分析表明,MMP-9水平与CRP和白细胞计数呈直线正相关(r=0.224,P=0.013;r=0.289,P=0.001),与预后呈等级相关(r=0.180,P=0.046).结论:脑梗死急性期血清MMP-9水平可能与梗死体积和近期预后密切相关.
3. 期刊论文 [胡辉华](#) [56例脑梗死继发癫痫患者的脑电图观察分析](#) -[中国中医药现代远程教育](#)2010, 08(16)  
目的 探讨患者发病机制与EEG的潜在关系.方法 本文通过对我院36例脑梗死继发癫痫患者的临床分析,结果脑梗死后继发癫痫早期发作和晚期发作的发病机制不同,发作类型上,主要以部分性发作、部分性发作继发全面性发作以及全身强直-阵挛发作为主.结论 脑电图是反映全脑功能的一个较好指标,它对于预测癫痫发作是否发生和病情变化有着重要的价值.
4. 期刊论文 [凌长春.宋后燕](#) [组织型纤溶酶原激活剂潜在的中枢神经系统毒性作用](#) -[国际神经病学神经外科学杂志](#) 2005, 32(6)  
组织型纤溶酶原激活剂(tPA)能激活纤溶酶原,转变溶酶.后者促进纤维蛋白(原)水解,使血栓溶解,血管再通.因此tPA可作为急性心肌梗死和脑梗死的溶栓治疗.然而近几年的临床和动物实验显示tPA存在潜在的中枢神经系统毒性作用.其中的机制涉及到tPA与N-甲基-D-天冬氨酸受体,与基质金属蛋白酶,与低密度脂蛋白受体相关蛋白的相互作用,以及通过激活纤溶酶原,转变为纤溶酶对中枢神经系统起破坏作用.
5. 期刊论文 [孔慧梅.胡蕾蕾.邹明.夏铁姿](#) [老年脑梗死患者脉压指数与颈动脉内膜中层厚度的关系](#) -[温州医学院学报](#) 2005, 35(5)



目的:研究脑梗死患者血压及脉压指数与颈动脉内膜中层厚度的关系.方法:对397例老年脑梗死患者行颈动脉内膜中层厚度超声检测,分别以脉压≤60 mmHg、61~80 mmHg、80~100 mmHg及>100 mmHg和脉压指数≤0.400、0.401~0.500、0.501~0.600及>0.600分为四个亚组进行分析.结果:老年脑梗死患者颈动脉内膜中层厚度随着脉压、脉压指数的增加而增加;Sperman's相关分析发现,颈动脉内膜中层厚度与脉压指数的相关性最佳;多元逐步回归分析显示,颈动脉内膜中层厚度与脉压指数、脉压、年龄具有显著回归关系,脉压指数的标准回归系数大于脉压及年龄.结论:脉压指数和颈动脉内膜中层厚度明显相关,且与脉压相比能更好地反映老年脑梗死患者动脉硬化的程度,反映脑梗死的潜在危险性.

6. 期刊论文 [杨旭](#). [赵晓丽](#). [郑志东](#). [裴婷婷](#). [李继来](#). [杜继臣](#). [许贤豪](#). [幽门螺杆菌感染与缺血性卒中及其亚型的相关性](#)

[研究-中国卒中杂志](#)2010, 5 (8)

目的 对幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)与缺血性卒中(ischemic stroke, IS)及其亚型的相关性进行探讨.方法 将纳入的123例IS患者根据2007年改良的TOAST分型标准进行病因学分型,其中动脉粥样硬化血栓形成(atherothrombosis, AT)94例、心源性栓塞(cardioembolism, CE)14例、小动脉病变(small artery disease, SAD)12例,同时从门诊查体人群中随机抽取131例无心、脑及周围动脉粥样硬化血管病史的观察对象作为对照组.所有观察对象均记录Hp感染的潜在危险因素及传统IS危险因素.用酶联免疫吸附法测定血清Hp特异性抗体IgG.采用Logistic回归模型进行多因素分析.结果 病例组 Hp-IgG阳性率高于对照组,但差异无统计学意义(69.1% vs 61.8%, OR=1.381, P=0.223),校正 Hp 感染的潜在危险因素及IS相关危险因素后,两者间差异仍无统计学意义(OR=1.284, P=0.413).在亚型研究中也得出相似结果(AT:OR=1.455, P=0.193;CE:OR=1.111, P=0.857;SAD:OR=1.852, P=0.366).校正相关因素后差异仍无统计学意义(AT:OR=1.441, P=0.297;CE:OR=0.894, P=0.864;SAD:OR=1.836, P=0.437).结论 Hp 感染与IS无明确相关性,仍需更多大样本及前瞻性研究进一步探讨Hp在IS及其亚型发病中的作用.

7. 期刊论文 [杨思游](#). [Yang Si-you](#). [脑梗死超早期尿激酶溶栓治疗临床观察-实用中西医结合临床](#)2007, 7 (5)

脑梗死是临床常见病,发病率有增无减,致残率、死亡率居高,严重威胁人类健康,一旦发病,缺乏有效治疗措施.溶栓治疗为目前有效的一种治疗手段,是当降低急性脑梗死致残率的关键治疗措施之一,国内大城市、大医院开展较广,基层医院刚刚起步,经验较少,值得进一步推广应用.但脑梗死的溶栓治疗有一定潜在危险性,如出血及并发症等.本研究观察尿激酶静脉溶栓治疗早期脑梗死疗效及安全性.

8. 学位论文 [黄勤](#). [抗心磷脂抗体阳性脑梗死患者HLA-DQB1基因多态性研究](#) 2008

脑梗死(cerebralinfarction, CI)是指脑部血液供应障碍,缺血、缺氧引起脑组织坏死、软化,出现相应的神经系统症状,常出现偏瘫、失语等.多见于50岁~60岁以上患有动脉粥样硬化的老年人,其以高发病率、高致残率和高死亡率极大地危害着人类的健康.脑梗死是一种多因素疾病,既有环境因素,又有遗传因素的参与.近年来,有关基因多态性和基因突变对脑梗死的潜在影响已成为一个新的研究领域.基因结构和表达的异常,包括基因的突变、移位、插入、缺失和调控异常可能是其发病的根本原因.我们选择了与脑梗死发病相关的抗心磷脂抗体(anticardiolipinantibody, ACL)进行研究,重点进行了ACL阳性脑梗死与人类白细胞抗原-DQB1(HumanLeukocyteAntigen-DQB1)等位基因多态性关系的研究,明确ACL阳性脑梗死患者的遗传易感基因.

目的:探讨抗心磷脂抗体(ACL)阳性脑梗死与人类白细胞抗-DQB1(HLA-DQB1)等位基因多态性的关系.

方法:选择2006年1月至2007年6月期间在浙江省台州医院神经内科住院的脑梗死患者150例,依据全国第四届脑血管病学术会议制度的诊断标准,经临床检查(病史选择、体征和生化检查)及头颅CT和/或MRI扫描确诊为脑梗死.其中男86例,女64例,年龄39岁-83岁,平均年龄66.57±10.15岁.除外自身免疫性疾病:如系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎(RA)的硬皮病等;无病毒感染;如腺病毒、风疹病毒、水痘病毒、腮腺炎病毒等感染;无支原体系统疾病及组织损伤.2周内未服用阿司匹林、抵克立得、潘生丁、肝素等影响血小板的药物.其中经ELISA方法检测为抗心磷脂抗体阳性脑梗死患者36例,抗心磷脂抗体阴性脑梗死患者114例,青年脑梗死28例(年龄≤45岁),中老年脑梗死122例(年龄>

45岁).同时采用聚合酶链反应-限制性酶切片段长度多态性(PCR-RFLP)方法,根据凝胶电泳所见的条带区分各研究对象的HLA-DQB1基因型,并统计各基因型频率,同时以96例正常人群为对照.

结果:

1、观察组中, ACL阳性率24.00%(36/150),显著高于对照组8.33%(8/96).经统计学分析差异有显著性(P<0.01).在青年脑梗死患者中, ACL阳性率为42.86%(12/28),明显高于中老年脑梗死19.67%(24/122),经统计学分析差异有显著性(P<0.05).

2、观察组中, HLA-DQB1\*0303等位基因频率为38.67%(116/300),高于对照组的29.17%(56/192),两组比较,经统计学分析差异有显著性(P<0.05).观察组与对照组其他等位基因型频率分布比较,差异无统计学意义(P>0.05).

3、观察组中,青年脑梗死HLA-DQB1\*0303等位基因频率为50.00%(32/56),明显高于中老年脑梗死的36.07%(88/244),但两者比较,差异无统计学意义(P>0.05).在青年脑梗死中存在高HLA-DQB1\*0303等位基因位点,与青年脑梗死中高ACL阳性率相关,RR为4.00(P=0.00).

4、观察组中ACL阳性脑梗死HLA-DQB1\*0303等位基因频率为52.78%(38/72),明显高于ACL阴性脑梗死的34.21%(78/228),两者比较,差异有统计学意义(P<0.01).

结论:脑梗死患者中ACL阳性率升高,在青年患者中升高更为显著,差异有统计学意义(P<0.05),提示ACL作为一种自身抗体,可能参与了脑梗死的自身免疫反应过程,且ACL阳性脑梗死发病年龄明显低于总体缺血性脑血管病患者. HLA-DQB1\*0303等位基因在ACL阳性脑梗死患者中明显升高,与ACL阴性脑梗死比较,差异有统计学意义(P<0.01). HLA-DQB1\*0303等位基因频率与ACL阳性率呈正相关,RR值为4.00(P=0.00),提示HLA-DQB1\*0303可能是ACL阳性脑梗死的遗传易感基因.

9. 期刊论文 [张东清](#). [曾伟杰](#). [叶蔚云](#). [不同剂量甘露醇对老年脑梗死患者血浆渗透压及肾功能的影响-中国老年学杂志](#)2003, 23 (8)

甘露醇为临床上广泛使用的渗透性脱水剂,但甘露醇可引起肾功能损害,甚至出现急性肾功能衰竭.老年人常有多个脏器存在病变或潜在性损害,容易诱发急性肾功能衰竭.文献曾报道小剂量甘露醇与常规剂量甘露醇有相似的脱水效果[1,6],本研究采用不同剂量甘露醇治疗老年脑梗死患者,检测用药前后血浆渗透压及血尿素氮、肌酐,探讨不同剂量甘露醇的脱水作用及对肾功能的影响.

10. 期刊论文 [任中秀](#). [Ren Zhongxiu](#). [警惕卵圆孔未闭与中青年脑梗死-现代保健·医学创新研究](#)2008, 5 (23)

卵圆孔未闭,是左、右心房之间一个小的通道.近年来,卵圆孔未闭研究显示能增加缺血性脑卒中的危险.最有力证明显示与中青年患隐性卒中中有密切关系,几乎近40%的缺血性卒中不能明确病因,即隐性卒中与此有关.但也暗示在一部分老年人中可增加卒中的危险.卵圆孔未闭是形成脑的矛盾栓塞的潜在条件.房间隔动脉瘤的存在在缺血性卒中的危险中扮演重要角色.经颅多普勒超声频谱可较准确地预测卵圆孔未闭.药物治疗包括抗血小板和抗凝,外科手术治疗是卵圆孔未闭有效的方法且对降低卒中病人的复发危险也有效.

[引证文献\(9条\)](#)

1. [赵均峰](#). [孙正伟](#). [白晓红](#). [金锋](#). [区域性动静脉溶栓与静脉溶栓治疗脑梗死的疗效观察\[期刊论文\]-中国现代医生](#)

2010 (6)

2. [侯云栋](#). [赵丽](#). [王焕君](#). [李建霞](#). [王丽丽](#). [于文武](#). [单次尿激酶时间窗外溶栓治疗急性脑梗死临床观察\[期刊论文\]-临床](#)

[荟萃](#) 2008 (15)

3. [张艺丹](#). [马琪林](#). [童缓君](#). [黄远亮](#). [鲁从霞](#). [曲红丽](#). [毕敏](#). [高培毅](#). [MR灌注影像指导下大脑中动脉供血区急性脑梗死的](#)

[r-tPA静脉溶栓治疗研究\[期刊论文\]-神经病学与神经康复学杂志](#) 2007 (1)

4. [贺祥](#). [脑梗死的超早期动脉接触性溶栓不同时间窗的疗效对比\[期刊论文\]-实用放射学杂志](#) 2006 (10)

5. [杨勇](#), [刘爱霞](#) [急性脑梗死动脉内溶栓治疗的研究进展](#)[期刊论文]-[吉林医学](#) 2006(1)
6. [张继方](#), [刘健](#), [杨华](#), [刘窗溪](#) [rt-PA动脉内溶栓治疗急性脑梗死的临床研究](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2005(3)
7. [邢成名](#), [郑飞波](#), [卢辛明](#), [郑军](#), [王平](#), [王介之](#) [SPECT检查在猪脑缺血可逆时相窗诊断中的价值](#)[期刊论文]-[齐鲁医学杂志](#) 2004(1)
8. [杜伟](#), [邵成民](#), [王建林](#), [雷进](#), [贾帆](#), [曹兰芳](#), [柴汝昌](#), [苏伟](#), [顾进川](#) [动脉内溶栓治疗急性缺血性脑梗死](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2004(3)
9. [王文静](#), [赵江明](#), [余锋](#), [孙柏松](#), [汪银洲](#), [朱守政](#) [尿激酶治疗急性脑梗死临床研究](#)[期刊论文]-[中国临床药理学与治疗学](#) 2002(2)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200103011.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200103011.aspx)

授权使用: qkahy(qkahy), 授权号: f846492d-b03a-42bf-8e52-9e38014a369e

下载时间: 2010年11月24日