

·临床研究·

基于DTI探讨高压氧治疗对高血压性脑出血患者运动功能的影响

焦泽琦,周苏键,王碰起,谢晓娟,林晨琳,王晓阳,彭慧平

作者单位

蚌埠医学院福总教学医院(第九〇〇医院)

福州 350025

基金项目

福建省自然科学基金(No. 2016J01584);

福州总医院创新团队(No. 2014CXTD08)

收稿日期

2019-11-21

通讯作者

彭慧平

361140072@qq.com

com

摘要 目的:基于弥散张量成像(DTI)技术观察高压氧治疗在高血压性脑出血(HICH)患者运动功能障碍中的疗效。**方法**:HICH患者40例,随机分为高压氧组和对照组各20例,2组均给予药物及康复治疗,高压氧组另予以高压氧治疗,治疗4周。分别于治疗前和治疗后完成DTI检查,测量患侧和健侧内囊后肢部位的分分数各向异性(FA)值,计算FA比率(患侧FA/健侧FA),同时用Fugl-Meyer运动功能评定量表(FMA)评估运动功能。**结果**:治疗4周后,2组的rFA值及FMA评分与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);高压氧组治疗前后rFA与FMA评分变化值显著高于对照组($P<0.01$);高压氧组治疗前后rFA与FMA评分变化值呈线性正相关($r=0.516, P<0.05$)。**结论**:高压氧治疗可改善HICH患者肢体运动功能。

关键词 高压氧;弥散张量成像;高血压性脑出血;运动功能

中图分类号 R741;R743.34 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191595

本文引用格式:焦泽琦,周苏键,王碰起,等.基于DTI探讨高压氧治疗对高血压性脑出血患者运动功能的影响[J].神经损伤与功能重建,2020,15(9):530-532.

高血压性脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)是一种由血压升高引起的脑血管破裂出血的常见脑血管疾病。近年来HICH的发病率和致残率均明显上升,HICH患者5年内的病死率可超过5%,且存活患者致残率也极高^[1,2],约有50%~75%的患者有不同程度的神经系统功能障碍,如偏瘫、失语、认知障碍等,其中以肢体偏瘫最常见^[3],严重影响患者生存质量。HICH患者运动功能障碍的主要原因是出血部位所在的脑白质传导束和脑干网状上行激动系统的白质传导束纤维损伤,临床治疗多为药物、运动训练、康复治疗。其中,高压氧疗法(hyperbaric oxygen treatment, HBOT)作为一种非药物、非侵入性治疗手段,广泛应用于HICH后功能障碍的治疗中。研究表明,HBOT可促进脑出血患者神经功能恢复,改善患者的预后,提高生活自理能力^[4],但因缺乏科学、定量的验证工具,其临床疗效及作用机制仍存在争议。

磁共振弥散张量扩散技术(diffusion tensor imaging, DTI)是目前唯一可在活体呈现白质纤维束走行的MRI检查技术^[5]。近年来,越来越多的学者试图将DTI技术引入脑出血的研究领域,尤其是在评估神经功能损害方面。将DTI指标作为卒中相关皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)损伤的潜在生物标志物的作用,用于指导神经康复和预测功能性运动结果,成为这一领域的研究热点^[6,7]。本研究采用DTI技术研究HBOT对HICH患者运动功能恢复的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年11月至2019年10月我院收治的HICH患者40例,均符合高血压及脑出血的诊断标

准^[8],并经头颅CT或MRI证实,为首次发作的单侧脑出血,生命体征稳定,神志清楚,存在偏侧肢体运动功能障碍,病情稳定可行HBOT。排除标准:脑外伤、肿瘤破裂、动脉瘤、动静脉畸形、原发及继发性凝血功能障碍等原因引起的脑出血;有HBOT禁忌证(如未经处理的气胸、纵膈气肿、空洞型肺结核,活动性内出血及出血性疾病等);MRI检查禁忌证(如装有金属材料的支架或心脏瓣膜、心脏起搏器,金属假牙、金属内固定、幽闭恐惧症等);存在认知障碍,不能配合检查;既往脑部疾病;妊娠及哺乳期妇女。全部患者按随机数字表法分为2组各20例:①对照组,男15例,女5例;年龄36~71岁,平均(53.55±1.68)岁;病程(23.35±6.56)d,脑出血量(29.65±5.83)mL;②高压氧组,男14例,女6例;年龄37~66岁,平均(53.35±1.47)岁,病程(25.70±8.47)d;脑出血量(31.85±6.09)mL。2组一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经我院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗 所有患者入院后立即给予常规药物,如抗凝、脱水降颅压、调控血压、改善循环等对症治疗,配合康复治疗,包括床上良肢位摆放、转移训练、关节活动度训练、平衡功能训练、步态训练、手功能训练及日常生活活动能力训练、功能性电刺激等。康复治疗每天1次,每次2~3h,每周治疗5次,2周为1个疗程,共治疗2个疗程。高压氧组患者在上述治疗基础上加HBOT。采用YC6200J-X型24人空气加压舱(烟台产)和YCT455型高压氧舱控制台,患者吸氧方式为面罩吸氧,治疗压力设置为2.0个绝对大气压(absolute atmosphere, ATA),总治疗时间为110min(包括升压15min,稳压吸氧60min,中间

休息10 min,降压25 min),每天治疗1次,每周治疗5 d,2周为1个疗程,共治疗2个疗程。

1.2.2 DTI 数据采集 采用德国西门子公司产 Magnetom Skyra 3.0T 超导磁共振成像系统。分别对2组治疗前、后进行 T₁WI、T₂WI、T₂Flair 及 DTI 扫描。扫描前,嘱患者安静平躺在磁共振检查床上,头部居中位于头托内,紧密填充海绵垫固定以减少头部活动,双耳塞入棉球,戴上防噪耳塞;扫描结束后询问受试者是否有不适反应等。数据采集应用单次激发自旋回波平面成像 SE-EPI 序列,扫描层面以正中矢状位平行于连合间线进行全脑横断面扫描,脉冲重复时间为 8 300 ms,回波时间为 88 ms,转角为 90°,矩阵=64×64,视野为 240 mm×240 mm, average 1 次,层厚为 4.0 mm,层间距为 0 mm,层数为 50,扩散敏感系数 b 值取 0、1 000 s/mm²,在 64 个方向上叠加扩散敏感梯度场。

1.3 观察指标

1.3.1 运动功能评定方法 所有受试者分别在治疗前、后采用简化 Fugl-Meyer 运动功能评定量表 (Fugl-Meyer motor assessment, FMA) 进行运动功能评定,评分范围 0~100 分,分数越高代表运动功能越好。

1.3.2 FA 值比率测量方法 应用 Philips 专用后处理软件 EWS2.6.3.3 对 DTI 原始采集图像进行后处理,并运用弥散对齐软件包对 DTI 原始图像进行对齐,采用涡流校正及头动校正,提高 DTI 图片质量。得到各向异性分数 (fractional anisotropy, FA) 图、彩色编码各向异性分数图 (color-coded fractional anisotropy, cFA) 及弥散张量纤维示踪成像图 (diffusion tensor teactography, DTT)。在 FA 图上 CST 通过的内囊后肢对称放置面积相等的 ROI 区域 (大小为 100~120 mm²),测得两侧内囊后肢平均 FA 值,见图 1。所有测量由同一名医师完成,一共测 3 次,取其平均值。FA 值比率 (FA ratio, rFA 值)=患侧 FA 值/对侧 FA 值。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 版统计学软件进行数据分析,计量资料均以 ($\bar{x}\pm s$) 表示,当符合正态分布及方差齐性检验时,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前、后组内比较采用配对样本 t 检验,否则进行 Mann-Whitney U 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验或非参数检验;Pearson 线性相关分析 (采用双侧检验) 用于分析 rFA 与 FMA 相关性, P<0.05 为差异有统计学意义, P<0.01 为有显著统计学意义。

2 结果

2.1 2组治疗前、后 FMA 评分比较

治疗前,2组 FMA 评分组间差异均无统计学意义 (P>0.05);经过 4 周的治疗后,2组 FMA 评分均较治疗前明显升高

(P<0.05),且高压氧组治疗前后 FMA 变化值显著高于对照组,差异有统计学意义 (P<0.01),见表 1。

2.2 2组治疗前、后 rFA 值比较

在治疗前,2组患者 rFA 值比较无统计学意义 (P>0.05);治疗 4 周后,2组患者 rFA 值均上升 (P<0.05),且高压氧组 rFA 值升高幅度明显高于对照组,组间差异具有显著统计学意义 (P<0.01),见表 1。

2.3 高压氧组患者治疗前后 rFA 和 FMA 评分变化值相关性

通过 Pearson 相关性分析发现,高压氧组治疗前后内囊后肢的 rFA 变化值与 FMA 评分变化值之间呈正相关 (r=0.516, P<0.05)。

3 讨论

脑出血后,一方面血肿机械性压迫和刺激脑实质造成原发性损伤^[9],可直接造成白质纤维束 (white matter fiber, WM) 受损及移位;另一方面,在细胞毒性和血管源性水肿的作用下导致继发广泛的脑白质 Wallerian 变性,即损伤轴突的顺行性远端变性并伴脱髓鞘^[10]。WM 发生典型的病理变化,包括:轴突细胞骨架及细胞膜的瓦解,髓鞘发生降解,巨噬细胞和小胶质细胞浸入,最终造成纤维束萎缩^[11]。其中,CST 作为传导运动信息的白质纤维而成为重点关注部位,其主要功能是控制肢体的随意运动。神经生理学和结构成像研究表明,脑出血后 CST 损伤的程度影响运动功能恢复^[12-14]。因此,明确 CST 受损程度可有利于早期对运动功能的损伤程度及预后实现准确评价。

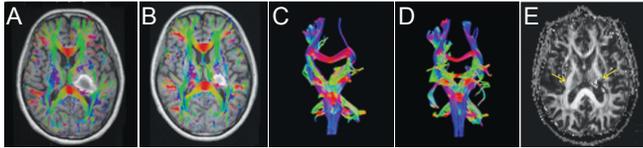
DTI 是一种利用组织中水分子弥散运动存在各向异性的原理来探究组织微观结构的成像技术。多项研究表明,DTI 可对 CST 的完整性及损伤程度进行评估,且与运动能力存在相关性^[15,16]。最广泛使用的 DTI 指标之一是 FA 值。研究表明,FA 值的大小与髓鞘的完整性、纤维致密性及平行性有密切关系^[17],能判断白质纤维是否完整。FA 值越大,神经传导能力越强^[18],运动能力也越正常。本研究通过对比 2 组患者 rFA 值和 FMA,发现二者具有相关性也验证了这一结论。

本研究以 FA 值作为 HICH 干预治疗反应的生物标志物。结果显示治疗 1 月后,高压氧组和对照组的内囊后肢 FA 值比率和 FMA 值均较治疗前升高,且高压氧组升高程度较对照组更明显。由此可见,高压氧治疗能促进神经纤维修复,可有效改善 HICH 术后患者肢体运动功能,且临床效果优于单纯药物结合康复治疗。此外, Tal 等^[19] 对 15 例脑损伤患者进行 60 d 的 HBOT,并行 DTI 检查发现 HBOT 后白质及灰质的 FA 值显著增加,表明高压氧可诱导脑微结构恢复,促进神经纤维再生,改善神经功能。目前认为,高压氧可能通过以下机制诱导中枢神经

表1 治疗前、后2组FMA评分、内囊后肢区域rFA值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FMA 评分/分			rFA 值		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	20	25.20±3.86	49.20±9.16 ^①	24.00±7.66	0.566±0.037	0.675±0.028 ^①	0.108±0.014
高压氧组	20	24.85±3.44	58.95±10.37 ^{①②}	34.10±8.51 ^③	0.584±0.029	0.705±0.038 ^{①③}	0.121±0.014 ^②

注:与治疗前比较,^①P<0.05;与对照组比较,^②P<0.05,^③P<0.01



注:左侧基底节 HICH 患者高压氧治疗前 cFA (A)、DTT (C),患侧 CST 部分中断,CST 数量明显减少;高压氧治疗后 cFA (B)、DTT(D),患侧 CST 部分恢复,数量较治疗前增加。在 FA 图上内囊后肢感兴趣区的选取(E)

图 1 HICH 患者头颅影像学

可塑性并恢复受损的脑功能:HBOT 可提高氧弥散率及弥散距离,进一步促进神经轴突的发芽,有利于形成新的突触,促进神经细胞功能的恢复^[20]。此外,HBOT 可改善细胞缺氧状态,启动血管修复和改善脑血流量,促进血脑屏障完整性,减少炎症反应和脑水肿,抑制神经细胞凋亡,促进神经功能恢复^[21-27]。在细胞水平上,HBOT 可以改善细胞代谢,减少细胞凋亡,减轻氧化应激,通过增强神经元和胶质细胞的线粒体功能来提高神经营养和和一氧化氮的水平,甚至可促进内源性神经干细胞的发生^[28]。在线粒体水平,脑卒中导致线粒体膜去极化和诱导线粒体通透性转换孔,这降低了能量产生的效率并提高了活性氧的水平^[29]。HBOT 可抑制线粒体通透性转换孔,进而改善神经细胞的线粒体代谢,促进神经元细胞的 ATP 能量利用^[30,31]。

综上所述,HBOT 联合常规康复训练能改善 HICH 患者的运动功能,其作用机制可能与高压氧促进水肿破坏的 CST 修复再生有关。因此,HBOT 可改善 HICH 患者运动功能,提高其生活自理能力,早日回归家庭及社会。此外,本研究还存在一定的局限性。本研究的影像标注采用手工绘制 ROI,存在一定主观误差,而近年来流行的基于纤维束示踪的空间统计学方法(tract-based spatial statistic, TBSS)可减少这种误差。后续研究将改进影像参数测量方法,提高测量值的精确性。另外,本研究的样本量相对偏少,将在后续研究中进一步提高样本量进行验证。

参考文献

[1] Zorrilla-Vaca A, Ziai W, Connolly-E S, et al. Acute Kidney Injury Following Acute Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis of Prevalence Rate and Mortality Risk[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 45: 1-9.
 [2] 周晋, 黄春刚, 郑建辉, 等. 基底核区高血压脑出血患者术后生活质量的影响因素分析[J]. *医学临床研究*, 2017, 34: 1348-1350.
 [3] 吴志峰, 王如密, 郑兆聪, 等. 弥散张量纤维束成像在高血压性脑出血患者神经功能恢复评估中的应用研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2011, 26: 18-21.
 [4] Li X, Li J, Yang X, et al. Hyperbaric-oxygen Therapy Improves Survival and Functional Outcome of Acute Severe Intracerebral Hemorrhage[J]. *Arch Med Res*, 2017, 48: 638-652.
 [5] Zhang Y, Wu I, Tosun D, et al. Progression of Regional Microstructural Degeneration in Parkinson's Disease: a Multicenter Diffusion Tensor Imaging Study[J]. *Plos One*, 2016, 11: e0165540.
 [6] Pradeep K, Kumar YA, Shubham M, et al. Prediction of Upper Extremity Motor Recovery After Subacute Intracerebral Hemorrhage Through Diffusion Tensor Imaging: a Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Neuroradiology*, 2016, 58: 1043-1050.
 [7] Josep P, Gerard B, Gottfried S, et al. Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke[J].

Springer Berlin Heidelberg, 2017, 59: 343-351.

[8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48: 435-444.
 [9] 胡荣, 冯华. 典型脑疾病——自发性脑出血研究进展与新理念[J]. *科技导报*, 2017, 35: 20-24.
 [10] Chen YJ, Nabavizadeh SA, Vossough A, et al. Wallerian Degeneration Beyond the Corticospinal Tracts: Conventional and Advanced MRI Findings[J]. *J Neuroimaging*, 2017, 27: 272-280.
 [11] Yu C, Zhu C, Zhang Y, et al. A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study on Wallerian Degeneration of Corticospinal Tract After Motor Pathway Stroke[J]. *Neuroimage*, 2009, 47: 451-458.
 [12] Byblow WD, Stinear CM, Barber PA, et al. Proportional Recovery After Stroke Depends on Corticomotor Integrity[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78: 848-859.
 [13] Sterr A, Dean PJA, Szameitat AJ, et al. Corticospinal Tract Integrity and Lesion Volume Play Different Roles in Chronic Hemiparesis and Its Improvement Through Motor Practice[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28: 335-343.
 [14] Puig J, Blasco G, Daunis-i-estadella J, et al. Decreased Corticospinal Tract Fractional Anisotropy Predicts Long-term Motor Outcome After Stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44: 2016-2018.
 [15] Maraka S, Jiang Q, Jafari-khouzani K, et al. Degree of Corticospinal Tract Damage Correlates with Motor Function After Stroke[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1: 891-899.
 [16] Waller R, Dotterer HL, Murray L, et al. White-matter tract abnormalities and antisocial behavior: A systematic review of diffusion tensor imaging studies across development[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 14: 201-215.
 [17] 于卉, 田传师, 韩鹏, 等. 磁共振 DTI 各参数在急性缺血性脑梗死预后评价中的联合应用[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11: 20-23.
 [18] Puig J, Pedraza S, Blasco G, et al. Acute damage to the posterior limb of the internal capsule on diffusion tensor tractography as an early imaging predictor of motor outcome after stroke[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32: 857-863.
 [19] Tal S, Hadanny A, Sasson E, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Can Induce Angiogenesis and Regeneration of Nerve Fibers in Traumatic Brain Injury Patients[J]. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11: 508.
 [20] 张军伟. 早期高压氧对脑出血患者神经功能缺损和日常生活能力的改善效果[J]. *临床医学*, 2017, 37: 55-56.
 [21] 潘强, 朱琳, 张帅, 等. siRNA 干扰技术联合高压氧对大鼠脑出血后脑水肿及凋亡的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36: 1010-1014.
 [22] Sun L, Zhou W, Mueller C, et al. Oxygen Therapy Reduces Secondary Hemorrhage After Thrombolysis in Thromboembolic Cerebral Ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30: 1651-1660.
 [23] Wang GH, Zhang XG, Jiang ZL, et al. Neuroprotective Effects of Hyperbaric Oxygen Treatment on Traumatic Brain Injury in the Rat[J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27: 1733-1743.
 [24] Efrati S, Ben-jacob E. Reflections on the Neurotherapeutic Effects of Hyperbaric Oxygen[J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14: 233-236.
 [25] Lin KC, Niu KC, Tsai KJ, et al. Attenuating inflammation but stimulating both angiogenesis and neurogenesis using hyperbaric oxygen in rats with traumatic brain injury[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72: 650-659.
 [26] 兰德彬, 邹兴军, 陈锐. 高压氧结合神经节苷酯治疗高血压脑出血的临床疗效[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11: 31-33.
 [27] 徐天阳, 徐挺立. 高压氧治疗对高血压脑出血患者神经功能恢复及脑水肿的影响分析[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19: 72-74.
 [28] Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, et al. Hyperbaric Oxygen Induces Late Neuroplasticity in Post Stroke Patients - Randomized, Prospective Trial [J]. *Plos One*, 2013, 8: e53716.
 [29] Wang W, Fang H, Groom L, et al. Superoxide Flashes in Single Mitochondria[J]. *Cell*, 2008, 134: 279-290.
 [30] Lei H, Obenaus A. Hyperbaric Oxygen Therapy for Traumatic Brain Injury[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92: 1519-1521.
 [31] Masel BE. Hyperbaric Oxygen Therapy for Traumatic Brain Injury: Still an Enigma[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92: 1519-1521.

(本文编辑:王晶)