文章编号:1000-5404(2011)11-1123-05

论著

鼠早产和低氧浓度对胆红素神经毒性的增强作用

胡 影[1,2],田巧红[3],华子瑜[1,4] (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心[1];儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室[4];400038 重庆,第三军医大学西南医院儿科[2];610072 成都,四川省人民医院儿科[3])

【摘要】 目的 探讨早产、氧浓度异常对胆红素的神经细胞毒性的影响及其可能的发生机制。**方法** 7 d 龄新生足月和早产大鼠各 36 只,完全随机分为常氧 + 生理盐水组、常氧 + 胆红素组、低氧 + 生理盐水组、低氧 + 胆红素组、高氧 + 生理盐水组、高氧 + 胆红素组。常氧 + 生理盐水组,经小脑延髓池注射 0.02 ml 生理盐水;常氧 + 胆红素组,经小脑延髓池注射胆红素 20 μg/g;低氧 + 生理盐水组,在氧浓度 8% 的密闭箱中暴露 3 h,经小脑延髓池注射 0.02 ml 生理盐水;高氧 + 生理盐水组,在氧浓度 95% 的密闭箱中暴露 3 h,经小脑延髓池注射 0.02 ml 生理盐水;低氧 + 胆红素组,氧浓度 8% 的密闭箱中暴露 3 h 后经小脑延髓池注射胆红素 20 μg/g;高氧 + 胆红素组,氧浓度 95% 的密闭箱中暴露 3 h 后经小脑延髓池注射胆红素 20 μg/g。各组均于 24 h 断头取脑。HE 染色及 TUNEL 显示海马神经细胞凋亡,免疫组织化学染色法检测 iNOS 和 TNF-α 表达。**结果** ①注射胆红素的大鼠均出现俯伏、转圈、四肢颤动、翻滚、活动减少等异常神经行为,早产组最明显。②HE 染色观察胆红素 + 低氧组海马神经细胞坏死、凋亡最明显。③TUNEL 显示,早产胆红素组海马神经细胞凋亡数(30.17 ± 3.76)较足月组(23.33 ± 4.89)明显升高($P < 0.05$);足月和早产低氧 + 胆红素组的海马神经细胞凋亡率[分别为(27.67 ± 3.01)和(34.33 ± 3.01)]较胆红素组[分别为(23.33 ± 4.89)和(30.17 ± 3.76)]明显升高($P < 0.05$),而高氧 + 胆红素组海马神经细胞凋亡率与胆红素组相似。④早产胆红素组海马神经细胞 TNF-α 释放(0.425 ± 0.014)较足月组(0.388 ± 0.020)显著增多($P < 0.05$),两组 iNOS 表达水平相似;低氧 + 胆红素组海马神经细胞 TNF-α 和 iNOS 表达[(0.437 ± 0.024)和(0.440 ± 0.001)]较胆红素组[(0.253 ± 0.010)和(0.388 ± 0.020)]显著增加($P < 0.05$);高氧 + 胆红素组海马神经细胞 TNF-α 释放(0.416 ± 0.011)显著增多($P < 0.05$),iNOS 表达无明显升高。**结论** 胆红素可诱导 TNF-α 等炎症因子释放增多;低氧、早产增加 TNF-α 和/或 iNOS 等炎症因子的释放和表达,增强胆红素的神经毒性。减少围产期窒息、早产,控制炎症因子释放,对防治胆红素脑病有重要意义。

【关键词】 胆红素神经毒性;早产;低氧;高氧

【中图法分类号】 R722.17;R364.4;R714.21 **【文献标志码】** A

Influences of prematurity, hypoxia and hyperoxia preconditioning on bilirubin neurotoxicity in neonatal rats

Hu Ying[1,2], Tian Qiaohong[3], Hua Ziyu[1,4] ([1]Department of Neonatalogy, [4]Key Laboratory of Developmental Diseases in Childhood Cofounded by Chongqing and Ministry of Education, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014; [2]Department of Pediatrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, [3]Department of Pediatrics, Sichuan People's Hospital, Chengdu, Sichuan Province, 610072, China)

【Abstract】 **Objective** To determine the effects of prematurity, hypoxia and hyperoxia preconditioning on bilirubin neurotoxicity. **Methods** Seventy-two 7-day-old rats in full-term group and premature group (36 in each group), were randomly divided into 6 subgroups, control group, bilirubin group, hypoxia group, hyperoxia group, hypoxia + bilirubin group, and hyperoxia + bilirubin group ($n = 6$). After the rats were kept in a chamber of 95% O_2 (for hyperoxia groups) or 8% O_2 (for hypoxia groups) for 3 h, 0.02 ml normal saline or 10 mg/ml bilirubin at 20 μg/g body weight was injected into the cerebellomedullary cistern in control group and bilirubin groups. After behavior evaluation at 24 h after injection, the rats were sacrificed, and their brain tissues were collected. The apoptosis and necrosis of neurocytes, the expressions of iNOS and TNF-α in the hippocampus were detected by HE staining, TUNEL and immunohistochemical staining, respectively. **Results** The rats in the bilirubin groups appeared to have different degrees of abnormal behaviors, such as proneness, tumble, limbs twitched, rolled and less activity. These behaviors were more obvious in the premature rats. HE staining showed that the apoptosis and necrosis of neurocytes in hypoxia + bilirubin group were more significant

【基金项目】 重庆市自然科学基金(CSTC2009BB5067)

【通信作者】 华子瑜,E-mail:ziyu_h@yahoo.com.cn

than in the other groups. TUNEL showed that compared with the bilirubin group in full-term mice (23.33 ± 4.89), the apoptotic rate in the hippocampus of bilirubin group in premature mice (30.17 ± 3.76) was significantly increased ($P < 0.05$); Compared with the bilirubin groups of full-term and premature mice (23.33 ± 4.89 and 30.17 ± 3.76), the apoptosis rates of the corresponding hypoxia + bilirubin groups (27.67 ± 3.01 and 34.33 ± 3.01) were increased dramatically ($P < 0.05$); whereas those of hyperoxia + bilirubin groups didn't not show obviously increase ($P > 0.05$). Immunohistochemistry showed, compared with the rats in full-term bilirubin group, TNF-α in the hippocampus of bilirubin premature mice (0.425 ± 0.014) was increased significantly ($P < 0.05$), while the expression of iNOS (0.253 ± 0.009) was not significantly increased, and the expression of iNOS (0.437 ± 0.024) and TNF-α (0.440 ± 0.001) in hypoxia + bilirubin group was increased remarkably ($P < 0.05$). In contrast, in hyperoxia + bilirubin group, the expression of iNOS (0.254 ± 0.010) was not obviously increased ($P > 0.05$), whereas the release of TNF-α (0.416 ± 0.011) was not significantly increase ($P < 0.05$). **Conclusion** Bilirubin aggravates the damage of hippocampus neurocytes by inducing cell apoptosis and releasing TNF-α. Hypoxia and prematurity improve the expression and releases of inflammatory factors and deteriorate bilirubin neurotoxicity. To control perinatal asphyxia and prematurity and inhibit bilirubin-induced inflammation play vital role in prophylaxis of bilirubin encephalopathy.

[Key words] bilirubin neurotoxicity; prematurity; hypoxia; hyperoxia

Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2009BB5067). Corresponding author: Hua Ziyu, E-mail: ziyu_h@yahoo.com.cn

胆红素脑病即核黄疸,是新生儿黄疸的严重并发症,可导致死亡,幸存者常遗留听力损伤、学习运动障碍,甚至"核黄疸四联症"等神经系统后遗症[1]。由于肝脏及血脑屏障发育极不成熟,未成熟神经细胞对胆红素代谢能力低下,故早产儿黄疸发生率明显高于足月儿,且在较低胆红素水平甚至"生理性黄疸"范围内,就可能发生核黄疸[2]。另一方面,缺氧可引起细胞能量代谢障碍,胞内钙沉积,兴奋性氨基酸局部聚积和一氧化氮合酶(induced nitric oxide synthase, iNOS)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等异常表达;高浓度氧使氧自由基堆积,加剧细胞损伤[3]。本实验研究早产及异常氧浓度对胆红素神经毒性的影响,探讨其作用机制是否与iNOS、TNF-α有关。

1 材料与方法

1.1 动物分组

1.1.1 新生大鼠的获取 SD成年大鼠,按雌:雄1:1合笼过夜,次日晨观察发现阴道栓即为孕期第0天,孕期满21 d者即行剖宫产取得早产新生大鼠(足月孕期为22~23 d),选择性情温顺的近日生育的母鼠处带乳。

1.1.2 胆红素脑病动物模型的制作与鉴定 参照文献[4]进行。乙醚吸入麻醉后,向新生大鼠小脑延髓池内注射10 mg/ml胆红素溶液(20 μg/g)。主要观察新生大鼠神经行为改变,如是否出现俯伏,侧卧,爬行不稳,转圈,四肢颤动,活动减少,吃奶困难。大体解剖证实大脑、小脑及延髓皆有胆红素黄染现象且无明显损伤出血灶。。

1.1.3 动物分组 7 d龄新生足月大鼠36只,完全随机分为6组,每组6只。常氧+生理盐水组:常温常压下存活,小脑延髓池内注射0.02 ml生理盐水。常氧+胆红素组:小脑延髓池内注射胆红素溶液。高氧+生理盐水组:氧浓度为95%的密闭箱中持续暴露3 h,小脑延髓池内注射0.02 ml生理盐水。低氧+生理盐水组:氧浓度为8%的密闭箱中持续暴露3 h,小脑延髓池内注射0.02 ml生理盐水。高氧+胆红素组:氧浓度为95%的密闭箱中持续暴露3 h后,小脑延髓池内注射胆红素溶液。低氧+胆红素组:氧浓度为8%的密闭箱中存活3 h后,小脑延髓池内注射胆红素溶液。7 d龄新生早产大鼠36只,分组及处理方式同足月鼠。各组均于24 h后断头取脑。

1.2 大鼠胆红素神经毒性观察

观察大鼠体态、活动情况等。参照文献[4],光镜观察海马的病理变化,TUNEL法染色检测海马凋亡神经细胞原位细胞凋亡。免疫组织化学染色检测海马神经细胞iNOS与TNF-α表达(SABC法),具体操作见说明书(iNOS和TNF-α免疫组化染色试剂盒:美国Lab Vision公司),以细胞质内出现棕黄色为阳性反应细胞,每张切片在10×40倍显微镜下5个不重叠视野观察海马细胞,计数其阳性细胞光密度值,求其均值。

1.3 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用SPSS 10.0软件软件,多组间采用方差分析,两两比较用 q 检验。

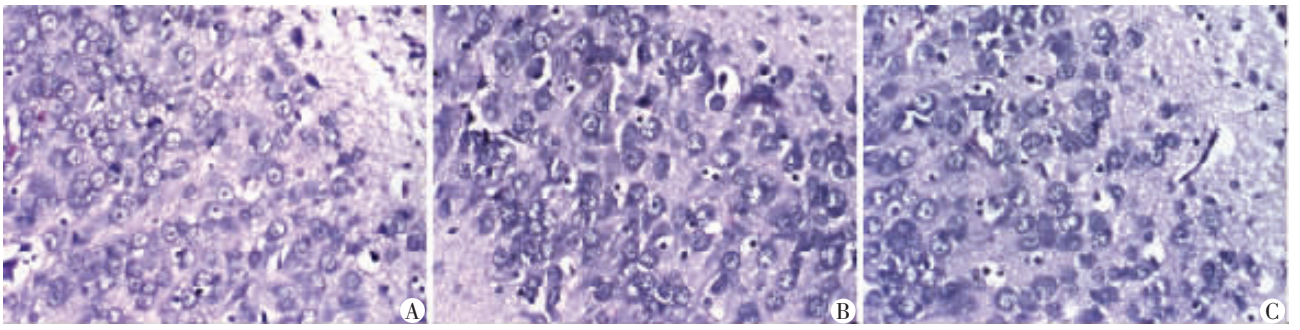
2 结果

2.1 动物的神经行为变化

常氧+生理盐水组、低氧+生理盐水组、高氧+生理盐水组动物无明显神经行为改变。常氧+胆红素组、高氧+胆红素组、低氧+胆红素组均出现俯伏、四肢颤动、活动减少等异常神经行为活动。

2.2 HE染色观察海马的病理变化

常氧+生理盐水组,低氧+生理盐水组及高氧+生理盐水组大鼠海马神经细胞形态结构基本正常,无明显坏死及凋亡;胆红素各组海马神经细胞发生不同程度的凋亡和坏死(图1)。



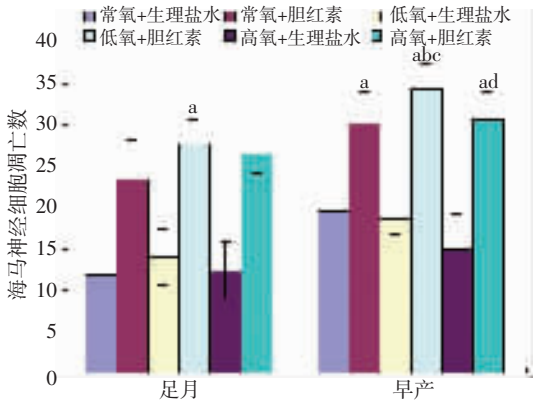
A：低氧＋生理盐水组；B：常氧＋胆红素组；C：低氧＋胆红素组

图 1　足月新生大鼠海马神经细胞观察　（HE ×400）

2.3　TUNEL 法检测海马神经细胞凋亡情况

足月各组：与常氧相比，低氧组、高氧组海马神经细胞凋亡率无明显差异（P 值分别为 0.269 4 和 0.797 9）；与常氧＋胆红素组相比，低氧＋胆红素组凋亡率明显升高（$P=0.029\ 5$），而高氧＋胆红素组与胆红素组无明显差异（$P=0.108\ 5$）。早产各组比较，结果类似。

组间比较，早产常氧＋胆红素组、早产低氧＋胆红素组、早产高氧＋胆红素组海马神经细胞凋亡率均较相应的足月组明显升高（P 值分别为 0.000 8、0.001 1 和 0.036 1）。见图 2。



a：$P<0.05$，与足月常氧＋胆红素组比较；b：$P<0.05$，与早产常氧＋胆红素组比较；c：$P<0.05$，与足月低氧＋胆红素组比较；d：$P<0.05$，与足月高氧＋胆红素组比较

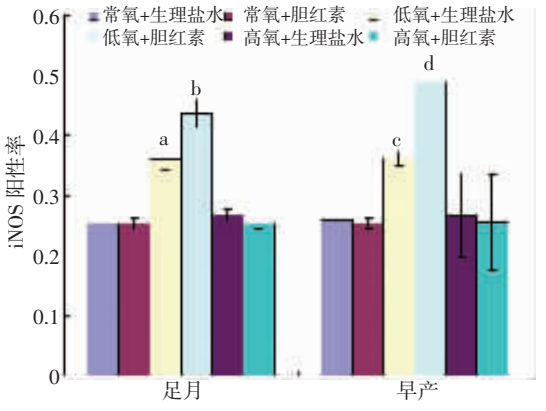
图 2　TUNEL 法检测各组大鼠海马神经细胞凋亡阳性数

2.4　免疫组化观察海马神经细胞 iNOS 表达

足月各组：与常氧组相比，低氧组 iNOS 表达率显著升高（$P<0.01$），而高氧组无明显升高（$P=0.057\ 1$）；与常氧＋胆红素组相比，低氧＋胆红素组 iNOS 表达率显著升高（$P<0.01$），而高氧＋胆红素组无显著升高（$P=0.964\ 2$）。早产各组比较结果类似。早产常氧＋胆红素组 iNOS 表达率较足月常氧＋胆红素组无显著差异（$P=0.964\ 2$）。见图 3。

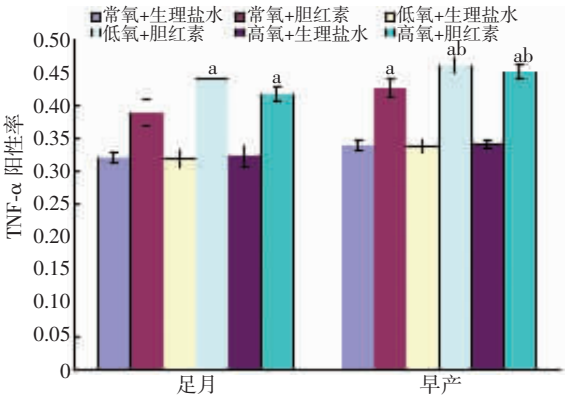
2.5　免疫组化法观察海马神经细胞 TNF-α 表达

足月各组：与常氧组相比，低氧组和高氧组 TNF-α 表达率无显著变化（P 值分别为 0.944 4 和 0.692 9）；与常氧＋胆红素组相比，低氧＋胆红素组和高氧＋胆红素组的 TNF-α 表达率均显著性升高（$P<0.01$）。早产各组比较，结果类似。早产常氧＋胆红素组 TNF-α 表达率较足月常氧＋胆红素组显著升高（$P<0.01$）。见图 4。



a：$P<0.01$，与足月对照组比较；b：$P<0.01$，与足月胆红素组比较；c：$P<0.01$，与早产对照组比较；d：$P<0.01$，与早产胆红素组比较

图 3　免疫组化法观察各组大鼠海马神经细胞 iNOS 表达



a：$P<0.01$，与足月胆红素组比较；b：$P<0.01$，与早产胆红素组比较

图 4　免疫组化法观察各组大鼠海马神经细胞 TNF-α 表达

3　讨论

新生儿黄疸是新生儿期常见的临床现象，严重的高胆红素血症新生儿可发生胆红素脑病[5]。但是，单纯高未结合胆红素血症罕见引起健康新生儿胆红素脑病，其发生与围产期窒息、早产、感染、酸中毒及呼吸窘迫等危险因素有关[6]。随着围产医学的发展，早产、围产期窒息等高危儿存活率提高，胆红素的神经毒性受到关注。但是，罕见关于早产及氧浓度异常对胆红

素神经毒性影响的研究报道。

胆红素代谢能力低下使高胆红素血症在早产儿更常见;而早产儿常合并低白蛋白血症,导致游离胆红素增加,易穿过发育极不成熟的血脑屏障;早产常伴发围产期感染、缺氧,使血脑屏障进一步破坏,易并发核黄疸[7]。本研究显示,胆红素脑病早产鼠的神经行为异常较足月鼠更明显,TUNEL检测提示海马神经细胞凋亡更显著,说明早产鼠的海马神经细胞对胆红素神经毒性更易感,这与Amit等[8]提出的胆红素毒性具有与年龄相关的敏感性相一致。Lesuisse等[9]发现未成熟本身是细胞凋亡的一个活性因素,因为半胱天冬酶作为细胞程序性死亡有关的一种蛋白酶,在低分化的细胞中有强活性,在未成熟的神经系统中高效表达[10]。因此,早产个体对胆红素脑损害的高易感性在一定程度上是因为未成熟细胞对胆红素诱发的凋亡有较高的倾向性。

缺氧可引起脑、心、肺、肾等多脏器损伤,危及患儿的生命健康。氧疗是围产期新生儿缺氧性疾病重要的治疗手段之一。胆红素沉积于脑组织可抑制神经元的能量代谢,且胆红素在颅内的转运和代谢是耗能的过程[11]。低氧可扰乱脑组织的能量代谢,导致葡萄糖的摄取与联合受限。因此,缺氧能够增加脑胆红素水平及其毒性;同时未结合胆红素也可能增强发育中大脑的缺氧损伤;低氧预处理增加胶质细胞对胆红素毒性的易感性,增强胆红素诱导的炎症应答[12-13]。Falcao等推测,缺氧与另一病理状态联合时,可能会加重神经细胞损伤[14]。本实验亦显示,早产、低氧与胆红素联合引起更显著的海马神经细胞凋亡,提示早产、胆红素和低氧并存对神经元的毒性作用更强。因此,围产期窒息新生儿,尤其是早产儿发生胆红素脑损伤的危险性更高。另一方面,未控制的高浓度给氧,可引起新生儿尤其是发育极不成熟的早产儿的眼、肺、脑等脏器损伤("氧中毒"),导致失明、肺纤维化等,严重影响患儿的生活质量。高氧血症可能增加大脑对胆红素神经毒性的易感性[15];高浓度氧对中枢神经系统的损伤可能随着吸氧时间延长而加重,有研究证实吸高浓度氧48 h可造成脑组织氧中毒,主要表现为神经细胞变性,无细胞凋亡现象[16]。研究提示,高压氧减轻胆红素诱导的海马神经细胞凋亡[17];本实验中,吸入高浓度氧3 h不引起海马神经细胞凋亡率明显升高,提示高氧对胆红素神经毒性的影响可能与持续时间、给氧压力有关,今后实验可延长高浓度氧暴露时间、调整给氧压力以明确。

TNF有TNF-α和TNF-β两种分子形式,具有非常相似的生物学功能,包括对肿瘤的特异性杀伤作用,免疫调节,促释放炎症介质等。多效的TNF-α在由凋亡引起的炎症反应中起重要作用[18]。成熟神经元对胆红素刺激,表现为低炎症反应;而未成熟神经元及星形胶质细胞对胆红素诱发的TNF-α分泌、谷氨酸释放更敏感[7],加重胆红素神经毒性[19-20]。本实验亦证实,胆红素引起海马组织TNF-α表达显著升高,早产可加重胆红素诱导的TNF-α表达。体外实验报道,胆红素使海马神经细胞内NF-κB活化、表达增强[21],低氧预处理未成熟细胞可能通过激活NF-κB使胆红素诱导的TNF-α产生增多,加重其神经毒性[14]。本实验亦提示,单纯暴露于低或高浓度氧3 h不能引起海马神经细胞内TNF-α表达显著性增加,但异常氧浓度可明显增加胆红素诱导的TNF-α表达,加重胆红素相关的神经损伤。

诱导型一氧化氮合成酶(inducible NOS,iNOS)广泛存在于多种细胞,在中枢神经系统内,NOS不仅存在于血管内皮细胞、血管周围神经,也分布于神经组织的多种细胞中[22],以神经胶质细胞(星形胶质细胞和小胶质细胞)和巨噬细胞为主,其次是神经细胞。iNOS在生理状态下几乎不表达,缺氧缺血、宫内感染等病理状态使体内细胞因子如IL-1β、IFN-γ、TNF及炎症介质如脂多糖升高,启动iNOS表达、NO合成等一系列的毒性作用,最终导致神经细胞坏死和凋亡。本研究显示,早产、胆红素及高氧暴露(3 h)不引起海马神经细胞中iNOS表达的显著升高,而低氧、低氧+胆红素使iNOS表达明显升高,与相应组间凋亡趋势一致。有报道,急性缺氧(8%氧气中暴露1.5 h)后,置于空气中5 h大脑中可检测到iNOS-IR神经细胞,第3天达高峰,第7天基本消退[23]。故推论,低氧通过上调iNOS表达,增强胆红素神经毒性。

综上所述,胆红素可能通过诱导TNF-α等炎症因子释放产生神经细胞毒性;而异常氧浓度、早产可能通过增加炎症因子如TNF-α和/或iNOS的释放加剧胆红素神经毒性;但低氧和高氧对胆红素神经毒性的影响还与氧的浓度以及暴露时间有关。因此,做好围产期保健,尽可能避免早产,减少围产期窒息,合理用氧,减少胆红素脑损伤的高危人群,控制炎症因子释放,可能更有效地防治胆红素脑病。

志谢 感谢重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心余加林教授、韦红副教授和儿科研究所实验动物中心黄道超老师在实验过程中的指导和帮助

参考文献:

[1] Gourley G R. Bilirubin metabolism and kernicterus[J]. Adv Pediatr, 1997, 44:173-229.

[2] 刘义. 高危新生儿黄疸的诊治[J]. 小儿急救医学, 2004, 11(3):196-197.

[3] Ver P, Grojean S. The toxicity of bilirubin to the central nervous system[J]. Arch Pediatr, 2002, 9(10):1074-1077.

[4] 胡影, 田巧红, 华子瑜, 等. 小脑延髓池注射胆红素溶液建立新生大鼠胆红素脑病模型的评价[J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(2):177-181,244.

[5] Ip S, Chung M, Kulig J, *et al*. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia[J]. Pediatrics, 2004,

114(1):e130 - e153.
[6] 王岩,韩进天,苏萍. 新生儿胆红素脑病临床危险因素研究[J]. 中国全科医学,2010,13(27):3032 - 3034.
[7] Falcao A S, Fernandes A, Brito M A, *et al*. Bilirubin-induced immunostimulant effects and toxicity vary with neural cell type and maturation state[J]. Acta Neuropathol, 2006, 112(1):95 - 105.
[8] Amit Y, Brenner T. Age-dependent sensitivity of cultured rat glial cells to bilirubin toxicity[J]. Exp Neurol, 1993, 121(2):248 - 255.
[9] Lesuisse C, Martin L J. Long-term culture of mouse cortical neurons as a model for neuronal development, aging, and death[J]. J Neurobiol, 2002, 51(1):9 - 23.
[10] Roth K A, DSa C. Apoptosis and brain development[J]. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2001, 7(4):261 - 266.
[11] Watchko J F. Kernicterus and the molecular mechanisms of bilirubin-induced CNS injury in newborns[J]. Neuromolecular Med, 2006, 8(4):513 - 529.
[12] Vert P, Grojean S, Daval J L. Combined neuronal toxicity of bilirubin and hypoxia. Study of cultured rat neurons[J]. Bull Acad Natl Med, 2001, 185(8):1417 - 1426.
[13] Grojean S, Lievre V, Koziel V, *et al*. Bilirubin exerts additional toxic effects in hypoxic cultured neurons from the developing rat brain by recruitment of glutamate neurotoxicity[J]. Pediatr Res, 2001, 49(4):507 - 513.
[14] Falcao A S, Silva R F, Fernandes A, *et al*. Influence of hypoxia and ischemia preconditioning on bilirubin damage to astrocytes[J]. Brain Res, 2007, 1149:191 - 199.
[15] Hansen T W. Mechanisms of bilirubin toxicity: clinical implications[J]. Clin Perinatol, 2002, 29(4):765 - 778.
[16] 戈平,姜毅. 常压高浓度氧对正常新生大鼠脑组织的影响[J]. 中华儿科杂志,2000,38(6):390 - 391.
[17] 谷献芳,华子瑜. 高压氧对胆红素脑病新生鼠海马神经细胞凋亡和学习记忆的影响[J]. 第三军医大学学报,2009,31(18):1770 - 1773.
[18] Basuroy S, Bhattacharya S, Tcheranova D, *et al*. HO-2 provides endogenous protection against oxidative stress and apoptosis caused by TNF-alpha in cerebral vascular endothelial cells[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2006, 291(5):C897 - C908.
[19] Zhang T J, Hang J, Wen D X, *et al*. Hippocampus bcl-2 and bax expression and neuronal apoptosis after moderate hypothermic cardiopulmonary bypass in rats[J]. Anesth Analg, 2006, 102(4):1018 - 1025.
[20] Gordo A C, Falcao A S, Fernandes A, *et al*. Unconjugated bilirubin activates and damages microglia[J]. J Neurosci Res, 2006, 84(1):194 - 201.
[21] 王少雯,华子瑜. 细胞外信号调节蛋白激酶/核转录因子-κB 调控胆红素诱导的海马神经细胞凋亡[J]. 第三军医大学学报,2010,32(16):1754 - 1757.
[22] Dawson T M, Snyder S H. Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain[J]. J Neurosci. 1994, 14(5):5147 - 5159.
[23] 彭斌,李舜伟,谭会兵. 慢性间断性缺氧诱导一氧化氮合酶表达的研究[J]. 脑与神经疾病杂志,2004,12(2):88 - 90.

(收稿:2010-11-11 修回:2010-12-20)
(编辑 龙 亮)

(上接 1122 页)

查时的注意事项。嘱患者用棉花堵上耳朵。将患者身体位置摆放合适,嘱保持头部不动。定位后,将患者送回观察室休息等待下步治疗。

1.3.2.2 术中阶段 调换靶点时动作宜轻,避免不必要的搬动。严格执行治疗计划和查对制度,应将患者放置于舒适的位置,认真调整好伽玛角避开重要结构。通过对讲机与其保持联系,并密切监视屏幕,随时观察了解患者反应、肢体活动等情况变化。一旦出现意外,紧急终止治疗。

1.3.2.3 术后阶段 在头架室拆除头架,消毒创口局部,覆盖无菌纱布,并进行加压包扎。告知患者 3 d 后拆除纱布绷带,5 ~ 7 d 不要洗头,务必保持创口表面清洁。观察 3 ~ 5 min 后,送回病房休息。密切监测患者生命体征,观察意识状态和瞳孔变化。患者出现头痛、恶心、呕吐等症状,立即报告医师及时处理。同时,注意做好出院指导。

1.3.3 并发症护理

1.3.3.1 疼痛 在拆除头架后,会感到钉眼部位疼痛,需要做好解释工作。若疼痛较重,可口服止痛药予以处置。

1.3.3.2 急性放射性反应 本组有 4% 患者出现不同程度急性放射性反应,基本发生在治疗后 12 ~ 24 h 内。有头痛、恶心、呕吐、眩晕等,反应明显者给脱水、激素治疗及对症治疗,多可迅速缓解[2]。

1.3.3.3 脑水肿 可给予脱水、激素等治疗,并注意维持水、电解质的平衡,尤其注意补钾。密切观察患者生命体征、瞳孔和意识变化,预防颅内高压、脑疝。瘤周脑水肿是脑转移瘤的常见表现,多见于较大肿瘤[3]。

2 讨论

由于大多数脑转移瘤组织来源于外胚层,对放射线敏感,边界较清楚,因而应用伽玛刀治疗有很好的效果,已成为目前比较普遍的治疗手段。

1996 年 9 月我院安装了国内第 1 台 OUR 旋转式伽玛刀。至 2008 年 6 月间,我中心共治疗脑转移瘤 1 205 例,肿瘤局部控制率达到 95% 以上,临床神经症状明显改善,平均生存期 1 年 4 个月。伽玛刀安全性高、定位准确、治疗简便省时,治疗后症状缓解快,[4]。同时,做好患者的围治疗期护理工作非常重要,术前,注重宣传解答,做好释疑工作;术中,严格落实护理操作常规,配合好医师治疗;术后,始终细心观察,科学搞好并发症护理;出院后,认真开展对患者的定期随访,适时给予相关指导,有助于提高脑转移瘤的治疗效果。

参考文献:

[1] 陈广鑫,邹咏文,沈光健. 立体定向伽玛刀治疗脑转移瘤临床分析[J]. 第三军医大学学报,2000,22(8):793,796.
[2] 朱利峰,王宏伟,张国荣,等. 伽玛刀治疗肺癌多发脑转移瘤 70 例的护理体会[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志,2009,22(1):50 - 51.
[3] 刘宗惠. 颅脑伽玛刀治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:302 - 309.
[4] 郭冬玲,张 颖,王宏伟. 心理干预对脑转移瘤 γ - 刀病人的影响[J]. 内蒙古医学院学报,2009,31(1):223 - 225.

(收稿:2011-02-15 修回:2011-04-06)
(编辑 王小宴)