

全国临床医学新进展 学术交流会

汇编

2005年9月 于哈尔滨



中华医学会
CHINESE
MEDICAL
ASSOCIATION

digital
digital
digital

10050230

全国临床医学新进展 学术交流会

论文汇编

中华医学会继续教育部

E-mail:cbcmc@public3.bta.net.cn

2005年9月 于哈尔滨

目 录

中西医结合治疗消化性溃疡病 80 例疗效观察	吴辉荣(1)
磷酸奥司他韦 (Oseltamivir) 治疗流行性感胃疗效观察	伍月宏等(3)
终末期肾病血液透析患者死亡分析	黄访英(5)
水通道蛋白-4 与脑水肿	赵永波等(6)
Alzheimer 病多项记忆的初步研究	王晓平(9)
大脑静脉硬脑膜窦血栓	凌振芬等(12)
托吡酯治疗难治性舞蹈病	凌振芬等(13)
325 例慢性结肠炎的治疗体会	陈静英(15)
小剂量胰岛素静滴与胃肠内补液治疗糖尿病酮症酸中毒	何衍高等(16)
COPD 患者意识障碍原因分析	司 斌(17)
浅谈中西医结合治疗尿路感染	林 琳等(19)
真武汤加味合并多巴胺、立其丁治疗糖尿病肾病水肿 23 例临床观察	赵纪生(20)
肝硬化并胸水的治疗体会	保军平(21)
脑出血病人的观察和护理	徐茂琼(22)
急性白血病合并真菌感染的临床研究	卞锦国等(23)
酚妥拉明、多巴胺、蝮蛇抗栓酶治疗肺心病难治性心衰 32 例	李柏林(24)
原发性肺隐球菌肺炎 2 例误诊分析	林劲松等(25)
复方蛭龙制剂治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察	田丁军等(26)
重症肺炎 25 例临床分析	吴江平(27)
部分脾栓塞治疗难治性特发性血小板减少性紫癜 3 例报道	季美华等(28)
中西医结合治疗脑梗塞后偏瘫 57 例疗效观察	吴江平等(29)
芪藻桃黄汤治疗肾病 38 例临床观察	王植深(29)
特发性震颤临床分析	吴云成等(30)
血清神经元特异性烯醇化酶与急性脑梗死患者远期预后的相关性研究	吴云成等(31)
GDNF 基因转染的细胞侧脑室内移植对缺	
血性脑损伤大鼠的神经保护作用	赵永波等(31)
多药耐药蛋白对大鼠皮层细胞外液卡马西平和苯妥英钠影响的研究	赵永波等(32)
一氧化氮在大鼠帕金森病模型中所起作用的实验研究	赵永波等(32)
不同浓度的 A β (25-35) 对原代培养的基底前脑	
胆碱能神经元生长存活及 TrkA 表达的影响	赵永波等(33)
HIV 相关性痴呆临床研究	赵永波等(33)
低分子肝素治疗急性脑梗死的随机对照研究	吴云成等(33)
原发性脊髓萎缩症	郭春妮等(34)

肾移植后急性脊髓炎·····	郭春妮等(34)
药物难治性癫痫患者脑内多药耐药相关蛋白 1 的表达·····	赵永波等(34)
高血压性脑出血患者血浆内皮素水平及其临床意义·····	赵永波等(34)
经皮气管切开技术的临床应用及并发症的防治·····	刘羽翔等(35)
冠状动脉支架术后抗凝药物副作用研究·····	郭晓明等(36)
腕管麻醉在手外科的应用·····	王力群等(37)
食管癌贲门癌术后胸内吻合口瘘的治疗体会·····	张卫东等(38)
大剂量白蛋白治疗重症颅脑损伤脑干功能障碍的临床应用研究·····	孙万凯(40)
胆囊切除术后综合征·····	杨 光等(42)
结、直肠癌围手术期中综合治疗对愈合的影响·····	田建伟等(43)
独一味加局封治疗肋软骨炎 60 例临床观察·····	边祥成(44)
断流术后门脉高压性胃病的药物联合治疗疗效观察·····	朱为群(45)
重型颅脑损伤致呼吸道不畅的原因分析及预防·····	雷珊游(46)
游泳被动操训练对新生儿体重影响的临床和基础研究·····	倪 宏等(47)
重症患儿急性胃肠功能障碍 60 例·····	谢永国(48)
腹腔镜诊治小儿卵巢肿瘤临床分析·····	苏园园等(49)
阿奇霉素及红霉素序贯疗法治疗小儿肺炎支原体感染的疗效比较·····	薛天阳等(51)
上海市长宁地区孕妇 TORCH 感染的临床研究·····	朱重华等(52)
5830 名新生儿听力筛查分析·····	顾曰萍等(53)
米非司酮配伍米索前列醇在稽留流产中的应用观察·····	温庆荣等(54)
降低新生儿死亡率适宜技术的探讨·····	杨江帆等(56)
气袋助产器对新生儿出生状况影响的影响·····	孔方方(57)
44 例子宫肉瘤临床分析·····	孔方方(59)
新生儿呼吸衰竭的病因及防治(附 53 例报告)·····	徐天鹤等(62)
13 例晚发性维生素 K 缺乏症的护理·····	黄小清(63)
近 12 年新生儿出生缺陷的病因变化及干预措施·····	蒋燕敏(64)
新生儿胃肠功能障碍分析(附 28 例报告)·····	潘未未(66)
新生儿脑梗塞的初步探讨·····	漆正常(67)
同侧输卵管妊娠切除术后再次妊娠 1 例·····	陆野燕(68)
生长激素、胰岛素样生长因子在胎儿宫内发育迟缓时变化及意义·····	马立明(69)
脐带绕颈对围产儿的影响·····	范连云(70)
感染手术手术室的消毒及处理·····	刘惠英(71)
气管冲洗治疗小儿人工呼吸机插管后肺不张·····	朱永玉(73)
布地奈德、硫酸特布他林雾化混悬液吸入治疗 小儿毛细支气管炎的疗效观察·····	时鹏玲(73)
小切口髓内固定治疗儿童股骨干骨折·····	汪文英(76)
丝裂霉素 C 联合羊膜移植治疗翼状胬肉·····	李筱芹等(77)

未成年人鼻内镜下鼻中隔矫正术探讨·····	史海旭等(78)
无注气内镜甲状腺手术的疗效探讨·····	盖锡球等(79)
建立规范化药历是临床药师开展药学服务工作的基础·····	马启珍等(80)
203例肺结核合并铜绿假单胞菌感染临床分析·····	李文志等(81)
复方丹参涂膜剂的制备和临床疗效观察·····	虞绍铸等(82)
中药单味颗粒剂与中药水煎剂二者应用的观察·····	柳正春等(84)
42例鼻出血住院病人临床总结·····	吴富东(85)
糖尿病母亲婴儿的代谢紊乱问题·····	郑成中(86)

中西医结合治疗消化性溃疡病 80 例疗效观察

广东省潮州市潮安县人民医院

吴辉荣 515638

消化性溃疡的发病率约为 10-15%，近年来由于 H₂ 受体阻滞剂及胃酸泵抑制剂的临床应用，使溃疡的愈合率明显提高，但治愈后复发率高。笔者自 1997 年 8 月-2002 年 6 月期间，用自拟柴参汤随症加减，配合西药果胶铋、雷尼替丁内服，治疗消化性溃疡 80 例，疗效满意，并设对照组 60 例，内服纯西药治疗作比较，二组疗效显著差异，现总结如下：

一、临床资料

1、一般资料：两组 140 例均为本院门诊或住院病人，有比较典型的消化性溃疡病史，接受治疗前有比较明显的消化性溃疡症状，全部病例经纤维胃镜检查确诊为消化性溃疡。治疗组 80 例，其中男 42 例，女 38 例；年龄 18-68 岁，平均 41.5 ± 15.5 岁；病程 1-5 年者 15 例，6-15 年者 50 例，16 年以上者 15 例；十二指肠溃疡 46 例，胃溃疡 26 例，复合性溃疡 8 例。对照组 60 例，其中男 36 例，女 24 例；年龄 19-69 岁，平均年龄 44.1 ± 5.2 岁；病程 1-5 年者 25 例，6-15 年者 26 例，16 年以上者 9 例；胃溃疡 18 例，十二指肠溃疡 36 例，复合性溃疡 6 例。两组临床资料均随机抽样，经统计学处理，无显著性差异 ($P>0.05$)。

2、诊断标准：西医诊断标准参照高等院校内科教材消化性溃疡章节。中医诊断标准按 1993 年中华人民共和国卫生部《中药新药临床指导原则》。排除胃恶性病变，有明显出血、穿孔、幽门梗阻者不列入观察对象。

二、治疗方法

1、治疗组

(1) 柴参汤组成：柴胡 10-15g、丹参 10-20g、黄连 5-10g、百合 15-30g、海螵蛸 10-15g、白芨 10-20g、川楝子 6-12g、枳实 5-10g、炙甘草 5-15g，随症加减：胃脘嘈杂、热痛喜冷饮者加蒲公英 15-20g、丹皮 10-12g；胃脘冷痛，喜热饮者加高良姜 10g 或炮姜 10g；吞酸明显加浙贝 10-15g；胃痛彻背部者加九香虫 3-9g；便秘加火麻仁；呕吐、暖气加代赭石 15g、旋复花 6-10g；舌质有瘀斑者加桃仁 10g、赤芍 10g。

(2) 服法：常规水煎服，每日 1 剂，早晚分服。

(3) 配合西药：胶态果胶铋胶囊 100mg，口服，每日 3 次；雷尼替丁胶囊 0.15g，睡前服 1 次。

2、对照组：采用纯西药口服：雷尼替丁胶囊 0.15g，口服，早、晚各 1 次，睡前加服 0.15g，胶态果胶铋胶囊 100mg，口服，每日 3 次，阿莫西林胶囊 0.5g，甲硝唑片 0.2g，口服，每日 3 次，吗丁啉片 10mg，饭前服，每日 3 次。以上两组均嘱患者保持情绪稳定，生活起居、饮食规律、劳逸适度。门诊病人定期随访，4 周为一疗程。二组均观察一个疗程后统计疗效。

三、治疗效果

1、疗效标准化：参照中华人民共和国卫生部《新药中药治疗消化性溃疡临床指导原则》拟定。临床治愈：溃疡完全消失，局部轻度发红，无明显水肿，自觉症状全部消失或基本消失；显效：溃疡基本消失，仍有明显的炎症，主要症状消失；有效：溃疡病灶缩小 50% 以上，主要症状明显减轻；无效：溃疡病灶缩小不及 50%，

自觉症状无改善。

2、治疗效果，见下表。

两组治疗结果及疗效比较

组别	n	治愈%	显效%	有效%	无效%	总有效%
治疗组	80	68(85)	6(7.50)	5(6.25)	1(1.25)	79(98.75)
对照组	60	38(63.33)	8(13.33)	8(13.33)	6(10.00)	54(90.00)

注:与对照组比较 $P < 0.05$ 。

四、讨论

消化性溃疡属于祖国医学“胃脘痛”的范畴。早在金元时期，著名医学家李东垣所著的《脾胃论》就十分详细地论述了脾胃病的病因、病机，认为饮食不节、七情、劳倦内伤，导致气机阻滞，脾胃损伤，元气不足。本病可发生于任何年龄，但以青壮年多见，并以男性发病为高。笔者认为主要与繁重劳动、紧张工作，特别是当前社会生活节奏加快，工作压力较大以及不良的生活习惯，嗜好烟酒等有关，这些因素常致使肝失疏泄，中焦气机升降失常，清浊相干，血瘀气滞。胃为多气多血之腑，气为血之帅，血为气之母，气行则血行，气滞则血凝，故肝郁气滞日久，即横逆犯胃，化火伤阴，又能导致瘀血内结，病情至此，则胃病加重，缠绵难愈。柴参汤正是针对上述病因、病机而设，此方主要以四逆散和丹参饮加减而成。方中柴胡疏肝理气散结，枳实宽中下气，二者同用，可以调理气机，为行中焦滞气之要药。现代药理研究：柴胡具有镇静、镇痛作用，柴胡粗皂甙对应激性溃疡和幽门结扎、醋酸、组织胺所致溃疡均有一定的防治作用，且具有抗菌抗炎作用；枳实则能调整胃肠蠕动，使胃肠收缩节律有力，防止胆汁返流；丹参能养血活血化瘀，能增加溃疡局部血流改善循环，丹参所含的丹参素对溃疡部

位的坏死部分有较快的清除功能，对巨噬细胞功能有活跃作用，能促进细胞再生，故对溃疡有促进愈合的作用，且丹参还具有镇静、抗菌等药理作用；海螵收敛止血制酸，配白芨有保护胃粘膜，促进修复作用；川楝子行气中之血带滞，且可清肝泻火，防郁热内盛；黄连苦寒清火，有较好的抗菌消炎，抑制幽门螺旋杆菌作用；百合、炙甘草补脾胃，振奋中焦脾土，使损者益，虚者补之。现代药理研究：甘草煎剂能吸附胃酸，其提取物有保护胃粘膜，增加胃粘膜的“己糖胺”成分，使胃粘膜不再受损，且还具有解痉、镇静、抑菌等作用。综观全方，有疏肝理气和中，养血活血散瘀之功，使散中有收、补而不滞、寒温并用、攻补兼施，因而使气血协调，胃气复原。西药胶态果胶铋囊在胃肠液中能形成胶体性能极好的溶液，与胃肠溃疡面有特殊亲和力，对受损伤细胞产生保护作用，能刺激胃肠粘膜上皮细胞分泌粘液，有利机体对受损伤细胞的自身修复，且对幽门螺旋杆菌有强力杀灭作用；雷尼替丁抑酸，促进溃疡愈合和临床症状消除。通过对比观察，中西结合治疗消化性溃疡，疗效卓著，值得推广应用。

磷酸奥司他韦 (Oseltamivir) 治疗流行性感胃疗效观察

北京市海淀区海淀医院急诊科

伍月宏 董叶子 100080

磷酸奥司他韦是首个口服有效的特异性流感病毒 NA 抑制剂，在 2001 年底引入中国。

本研究旨在观察磷酸奥司他韦对治疗流感的临床疗效。

一、资料和方法

1、研究对象

本研究所选患者为 2003 年 11 月-2004 年 4 月期间于我院急诊就诊并符合中华医学会呼吸病学分会 2002 年推荐的《流行性感胃临床诊断和治疗指南（草案）》中流感诊断的流感样疾病的 100 位患者。

2、方法

根据随机原则进行分组，治疗组服用磷酸奥司他韦 (oseltamivir, 商品名达菲, 上海罗氏制药有限公司生产) 75mg,

2 次/日, 共 5 天; 对照组服用其他减轻症状药物 (如白加黑、感胃清热冲剂、双黄连等)。在研究期间, 由受试者每天记录 2 次体温, 并要求受试者在记录卡中记录流感的症状的严重程度, 以及用于减轻症状的药物名称及每日服用剂量。研究开始后第 6 天和第 10 天患者进行复诊, 记录患者症状及体温、继发疾病等信息。

3、疗效评定

(1) 主要疗效指标: 终末点为发热、咳嗽及鼻卡他/鼻塞此三项症状得到完全缓解的时间、继发性疾病发生率。次要终末点为继发性急病有关的抗生素使用率, 家庭成员流感第二代发病率。

(2) 疗效标准

发热缓解为体温 $<37.2^{\circ}\text{C}$, 且保持 24h 或以上;

症状缓解: 症状小于或等于 1 分 (轻度), 且保持 24h 或以上。

(3) 症状评分标准见下表:

	无症状 (0 分)	轻度 (1 分)	中度 (2 分)	重度 (3 分)
咳嗽	无	间断咳嗽, 不影响日常生活和工作	介于轻度和重度咳嗽之间	昼夜频繁咳嗽, 影响工作和睡眠
肌肉酸痛	无	偶有肌肉关节酸痛	介于轻度和重度之间	严重肌肉关节酸痛
疲劳 (感到累)	无	轻度疲劳, 不影响日常生活和工作	介于轻度和重度之间	严重疲劳, 影响日常生活和工作
头痛	无	偶有头痛	介于轻度和重度之间	严重头痛, 影响日常生活和工作
发冷 / 出汗 (感到发烧)	无	轻度发烧感觉	中度发烧感觉	重度发烧感觉
咽喉痛	无	偶有咽喉痛	介于轻度和重度之间	严重咽喉痛, 影响吞咽
鼻塞	无	一侧鼻腔不通气	双侧鼻腔不通气	双鼻不通气, 张口呼吸, 影响睡眠

4、统计学方法

采用软件 SAS6.12, 正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 进行描述, 并采用卡方检验, 随机设计区组, t 检验比较两组差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P > 0.05$ 为差异无统计学意义。

二、结果

1、入选本研究的 100 例患者中因失访及不符合入选条件予以排除, 最后共有 69 例进一步进行疗效分析, 根据患者服药情况进行分组, 其中治疗组 36 例, 对照组 33 例。

2、两组患者治疗前基础情况无明显差别。

3、两组患者治疗前病史情况无明显差别。

4、两组患者治疗后症状改善情况有明显差别 ($P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。)

5、两组流感患者治疗后, 对照组继发性急病有鼻窦炎、中耳炎、支气管炎、肺炎等 8 例。在治疗过程中分别使用口服或静点抗生素, 抗生素使用为 24.3% (8/33)。而达菲组仅有两例合并咽炎口服抗生素治疗。抗生素使用率为 5.5% (2/36)。两组有明显差异。

6、两组流感患者治疗后的家庭成员流感第二代发病率分别为对照组 36.4% (12/33), 达菲组 5.5% (2/36)。两组有明显差异。

三、讨论

研究表明, 在流感发病 48 小时内单独口服奥司他韦可有效治疗流感, 在缩短疾病持续时间, 缓解流感症状, 如咳嗽、头痛、乏力、咽喉痛等方面与对照组相比较均有明显改善。达菲组症状完全缓解时间缩短约为 26 小时。尤其是发热持

续时间从对照组中位数的 105 小时下降至达菲组的 79 小时 (下降了 24.8%, 差别显著。) 磷酸奥司他韦自 2001 年进入我国后, 据文献记载北京、上海等已应用 595 例, 均显示能缩短病程减轻症状。

本研究结果提示我们在急诊工作中对于流感患者应早期作出诊断, 早期给予有效的抗病毒治疗。同时我们也注意到: 奥司他韦可明显降低流感所致的继发并发症的发生率, 降低为了防止细菌性并发症而给予的抗生素的用量。家庭成员流感第二代发病率也明显降低。

本研究显示磷酸奥司他韦有较好的耐受性, 因样本量较小, 仅出现皮疹、胃肠道反应各 1 例。文献记载常见副作用有局部鼻腔反应、腹泻、恶心、头疼、支气管炎、咳嗽等, 胃肠道反应在进食后可以缓解。另外极少数老年人可出现气管痉挛、呼吸困难、皮疹、荨麻疹、口咽部水肿等严重副作用。

同时, 本研究仍存在缺憾。因条件所限, 本研究未能对入组患者进行流感病毒检测, 仅以中华医学会《流行性感冒临床诊断和治疗指南 (草案)》中流感诊断标准作为入组标准, 存在一定的局限性, 但文献报道接受奥司他韦治疗, 并不需病毒学结果。尽管研究中未对患者进行流感病毒检测, 但从及时控制流感传染源, 切断流感传染链角度, 在流感流行季节, 及时给予疑似病人服用磷酸奥司他韦, 具有实际意义。

终末期肾病血液透析 患者死亡分析

广东医学院第二附属医院内科

黄访英 524003

随着血液净化技术的广泛开展,新技术不断创新,急性肾衰竭的抢救成功率得到明显的提高,但由于慢性肾衰竭尿毒症是一严重疾病且病因不同,虽经血液透析(HD)的“肾脏代替”治疗,其疗效仍不尽人意。本文就我院1998年10月至2003年10月行维持性血透的162例终末期肾病患者进行总结分析,并提出改进的治疗对策。现报导如下:

临床资料

一、资料和方法

1、一般资料:本组162例,患者男性94例,女性68例;年龄13-69岁141例,70-80岁21例。病因为慢性肾小球肾炎67例,梗阻性肾病18例,高血压肾小动脉硬化症28例,糖尿病肾病18例,多囊肾7例,狼疮肾6例,痛风肾4例,病因不明14例。

2、透析方法:均采用瑞典金宝血透机,常规碳酸氢盐透析,每周2-3次,每次14小时,血流量200-220mL/分,应用普通肝素或低分子肝素抗凝,部分病人2周5次或每周1次。血路建立方式动静脉内瘘或开始临时颈内静脉插管过度到动静脉内瘘。

3、统计方法:数据结果采用 $X \pm S$ 表示,组间均数比较用t检验。

二、结果

1、死亡率:5年来长期在本院行HD的ESRD患者162例,死亡109人,总死亡率67.28%。死亡率分析1年死亡率为29.62%,生存率为70.38%,5年死亡率

为67.28%,生存率为32.72%。

2、死亡原因:109例HD患者死亡原因以心脏事件为多,占66.97%。心衰是影响生存率的主要危险因素。

3、死亡与年龄的关系:

终末期肾病HD患者,并发心衰死亡者最多,且多发生于年龄较低者。

4、透析次数对生化及临床指标的影响:在维持血透的162例患者中,其中32例每周血透3次,20例每周血透1次。

5、感染与预后情况:162例中35例患者共发生感染49例次,其中肺感染23例次,泌尿道感染8例次,颈静脉插管感染6例次,胆道感染5例次,急性胃肠炎4例次,腹膜炎3例次,全部患者CRP均增高,其中5例严重肺感染及1例腹膜炎患者几天内死亡。非感染中有6例患者CRP产高而找不到明显感染部位,考虑为隐性感染。

三、讨论

我院自1991年开展血液透析至今患者生存期较短,虽然逐年提高,但与国内大医院报道的仍存在较大差距。本组162例终末期肾病维持性血透患者,1年存活率67.29%,5年存活率为32.72%,死亡较高,存活率较低。除与一些传统的风险因素如高血压、高脂血症和糖尿病、动脉粥样硬化等有关外,考虑与下述因素有关。

1、开始透析时机:多数患者均开始透析时间过晚,多在危及生命才开始透析,来院时已有严重水肿、心衰。从病程上看,透析时间越晚,肾衰竭越严重,心力衰竭发生率较高。透析治疗时机过晚或有严重并发症者,死亡率高,生存期短。

2、透析是否充分:这是一个关键因素,3例存活时间最长者,平均为60.8个病人

月,均为规则透析患者,每周透析 10-12 小时。本组 20 例患者,每周透析 1 次或不足 1 次,透析间隔时间长,透析不充分,每于病情进展或加重时才透析。

3、“加速性血管病变”:心血管病变是导致透析病人死亡的第一位常见病因。慢性肾功衰竭患者的心血管病发生率比普通人群高 10-20 倍,且好发年龄明显提前,因此称为“加速性血管病变”。我院 162 例患者,年龄 40 岁以上者大多数患有动脉硬化或冠心病,他们发病年龄较早(一般为 50 岁以上)。本组死亡者中 66.97% 是死于心血管事件。心血管疾病是慢性维持性血液透析患者的主要并发症,研究表明,慢性肾衰竭血管病变主要病理学改变为动脉粥样硬化,已知动脉粥样硬化是一种与脂质代谢障碍有关的全身性疾病,主要累及大、中型动脉。其重要性在于心脑血管等重要器官的动脉发生粥样硬化,导致这些器官的缺血性改变。近年来研究认为动脉粥样硬化实际是一种炎症性疾病,趋化因子系统的表达和作用在“中速性血管病变”形成的过程中至关重要。

4、慢性炎症状态:感染是 HD 患者的常见合并症,也是导致患者死亡的主要原因之一。由于体液和细胞免疫功能异常以及血管通路的建立,极易导致 HD 患者全身感染和局部隐匿性感染。显性感染易引起临床医生的重视,隐性感染如血管通路、慢性口腔疾病、慢性咽喉炎、中耳炎、胃幽门螺杆菌、无症状的尿路感染、慢性鼻炎等很多时候被临床医生忽略,而导致了慢肾衰患者慢性炎症状态的持续存在。

5、心理社会因素:本组 2 例 HD 患者进入透析不到 1 年即自行终结生命,大部分透析患者都存在不同程度的心理障碍。他们存在着紧张、绝望、焦虑、抑郁

等心理因素。血透患者的生命维持主要靠血透机来部分代替肾功能完成,在人格上是不完整的,且无法阻止原有疾病的恶化,也无法改变由肾衰竭引起的进展,因而死亡的阴影始终笼罩着患者。抑郁现已被认为是透析患者的一项独立的致死因素,社会因素特别是医护人员的言行也是他们心理障碍产生的重要应激来源。家庭支持对 HD 病人的心理健康有关,具有较高家庭支持者,其心理抑郁、焦虑较低。

明确终末期肾病血液透析患者的死亡原因,采取相应的预防和治疗措施,对于延缓和改善终末期肾病的预后具有重要意义。

水通道蛋白-4 与脑水肿

上海交通大学附属第一人民医院神经科临

床神经生化研究 赵永波

陈英辉 200080

脑水肿是中枢神经系统对脑外伤、脑肿瘤、脑卒中等脑损害产生的一种组织病理学反应,可导致脑容积扩大、颅内压增高、脑疝、甚至死亡,危害严重。但目前对脑水肿的治疗仅限于高渗性脱水和外科手术减压,尚没有针对脑水肿分子机制的有效治疗。水通道蛋白(aquaporins,AQPs)是九十年代初发现的存在于动植物细胞膜上具有高度选择性水孔道特异蛋白质家族,它广泛存在于哺乳动物和植物细胞膜上,在水液代谢的调节中起着重要作用。人们发现有些细胞对水的通透性较其它组织细胞高,提示水的转运可能存在着某种主动转运的过程,于是提出了在某些组织细胞膜上可能存在着某种功能性水通道的假说。1988 年,Agre 等发现一种分子量为 28KD 的水通道结合

膜蛋白(CHIP28),并将其成功地转染于非洲爪蟾卵母细胞,结果显示其具有选择性水通透的功能,CHIP28即为后来的AQP1。这一发现证实了某些组织器官的细胞膜表面上确实存在着与水主动转运有关的膜蛋白理论。

目前已在哺乳动物身上已发现了10种aquaporins,分别称AQP0~AQP9。它们均属膜嵌入蛋白家族。根据AQPs对水和其它溶质的通透性,将AQPs家族分为两个亚族:AQP0、AQP1、AQP2、AQP4、AQP5、AQP6和AQP8为一亚族,AQP3、AQP7、AQP9属于另一亚族。前者具有高度选择的水通透性,即除水之外不转运其它小分子溶质;而后者属相对选择的水通透性,AQP3、AQP7对尿素和甘油均具有较高的通透性,而AQP9仅对尿素具有通透性。另一种分类方法是根据AQPs功能能否被汞所抑制而分为汞敏感性蛋白和汞不敏感性蛋白。在已知的十种水通道蛋白中,AQP4和AQP7为汞不敏感性水通道蛋白。

AQPs其主要功能是转运水。它们所介导的水转运通过质膜时存在较高的渗透水通透系数,较低的活化能。因此能在短时间内大量转运水。在生理情况下,水通道基本上处于激活状态,水转运过程很快,一般不需要“门控”调节,不受质膜分子组成及温度等的影响。AQPs在机体的分布较广泛,它们大多选择性地分布在那些与体液吸收或分泌有关的上皮细胞及可能协同跨细胞转运的内皮细胞中,执行着各部位的水分重吸收、液体分泌和细胞内外水平衡功能。其功能障碍会引起水肿、积液等水液潴留或失水的表现。

1994年利用水通道蛋白家族的同源性克隆分离出一种脑内水通道蛋白—

AQP4。其基本结构同其它水通道蛋白一样,为跨越细胞膜6次的单肽链,其氨基和羧基末端均位于细胞内,含3个胞外环(A、C、E)和2个胞内环(B、D)。AQP4的基因由四个外显子组成,分别编码127、55、27、92位氨基酸序列,其间有三个内含子。用原位杂交免疫荧光法观察人类AQP4的基因定位于染色体18q11.2与q12.1之间的连接处。AQP4整个分子呈对称镜像结构,内部结构与其它水通道蛋白同源性最高的是位于B环与E环上的天冬酰胺—脯氨酸—丙氨酸(NPA)基元,NPA为水通道蛋白家族成员共有的特征性结构。AQP4的B环的NPA序列前无半胱氨酸,因此对汞不敏感,故称之为汞不敏感水通道蛋白。AQP4的四级结构是由每个独立的具有活性的约30KDa亚单位组成的四聚体。用免疫金电镜研究大鼠小脑冷冻蚀刻标本证实了34KDa多肽存在于星形胶质细胞与血管相接触的足端。用免疫沉淀分析清洁剂溶解的鼠脑,结果显示32~34KDa多肽存在四聚体内部,此研究也证明AQP4不同四部分形成于两种叠加的多肽,且暗示在34KDa多肽的-N端22位氨基酸序列不影响水通透性,但有助于膜的运动或组装,且每个单体具有独立的水通透活性。

研究发现,分布于中枢神经系统的水通道蛋白主要为AQP4和AQP1。其中尤以AQP4分布最广。原位杂交显示AQP4 mRNA在侧脑室及导水管的室管膜细胞、脉络丛上皮、软脑膜、下丘脑、视上核、海马齿状回和小脑Purkinje细胞均有明显表达。免疫组化发现,AQP4蛋白主要在星形胶质细胞和室管膜细胞内表达,尤其在与毛细血管和软脑膜直接接触的胶质细胞上及血管周表达丰富。而在神经元、少

突胶质细胞、小胶质细胞和脑膜成纤维细胞内均未见表达,在星型胶质细胞瘤内亦未见 AQP4 mRNA 表达。AQP4 高度极化分布显示这些细胞配有特别的选择性水通道的膜区。此膜区在胶质细胞与充满 CSF 的间隙中以及血管之间起调节水运输作用。AQP4 分布特点是胶质细胞与脑脊液以及血管之间的水调节和运输的重要结构基础。与脑脊液重吸收、渗透压调节、脑水肿形成等生理、病理过程密切相关。Wen 等在大鼠生后的发育过程中检测了脑中 AQP4 表达水平及细胞亚群的分布。半定量免疫印迹揭示 AQP4 在生后第一周含量较低,在第二周明显增加,从生后 7 天的 2% 增到生后 14 天 25%。AQP4 表达时间过程及模式显示:从发育的第二周开始, AQP4 已经开始对脑内水和 K^+ 体内平衡起重要作用。研究发现 AQP4 在脑微血管上皮细胞膜及鸡胚视神经干靠脑干处均有表达。同时还发现 AQP4 在从神经干细胞开始分化为胶质细胞的初期和胶质细胞分化周期的 G0、G1 期均有表达,推测 AQP4 参与了血脑屏障的功能,并与脑发育密切相关。

近期大量研究表明, AQP4 与脑水肿密切相关, AQP4 参与了脑创伤、脑肿瘤及脑缺血继发的脑水肿的过程。在大鼠缺血性脑水肿模型发现缺血可以上调脑内 AQP4 蛋白的表达,在缺血周边区表达量高于缺血中心区。表达上调持续 7 天,其中在缺血后第三天达高峰。这与脑水肿的发生、进展和消退在时间上基本一致,提示缺血周边区高表达的 AQP4 在脑水肿的发展过程中起重要作用。在创伤性脑损伤模型中也发现 AQP4 在创伤部位的上调表达。同样在高分级的胶质细胞瘤周围 AQP4 亦表达增高,研究发现,脑肿瘤周

围胶质细胞内的 AQP4 的表达水平可能决定肿瘤内的液体清除率。胶质瘤细胞可以降低胶质细胞 AQP4 的表达,而表达大量减少的 AQP4 可能是导致胶质瘤性脑水肿的重要原因。这提示 AQP4 在脑水肿消退期亦起重要作用,可能参与了水肿部位水的外移。研究发现脑内不同部位的水肿发生进展情况不尽相同,可能与 AQP4 在脑内分布的不均一有关。Verkman 等在急性水中毒脑水肿模型中显示缺乏 AQP4 表达的大鼠比野生型鼠更易存活,且在 AQP4 缺乏的鼠脑内水的容量及星形胶质细胞周围毛细血管水肿明显减轻。在另一个由脑中动脉闭塞所致缺血性脑水肿模型中,缺乏 AQP4 表达的鼠改善了神经病理结果,且 24 小时内经测定大脑半球膨胀百分数下降了 35%。Nicchia 等用 RNA 干扰技术抑制体外培养神经胶质细胞上 AQP4 的表达,发现可以延迟胶质细胞的水中时间。并发现 RNA 干扰 AQP4 的表达与缺血相关基因 GLUT1 和己糖激酶相关,提示 AQP4 可能参与了缺血诱导的水肿过程。另一个关于 AQP4 与脑水肿的体外试验也证实缺乏 AQP4 表达的胶质细胞对水的渗透性大大降低。Kiening 等认为在脑挫伤后 8h 内 AQP4 表达下降是细胞毒性水肿的原因,也反映了机体内在的防御机制,它可减轻胶质细胞水肿;同时指出在脑缺血早期 AQP4 表达也明显下降;72 h 后, AQP4 的表达与水肿成正比上升,而在基因敲除鼠模型中其脑水肿明显减轻。并提示 AQP4 上调表达与血脑屏障的开放密切相关。另有研究表明,在血脑屏障受损的血管源性脑水肿模型中, AQP4 表达减少,而在细胞毒性脑水肿(BBB 完整)模型中, AQP4 的表达无明显变化,这为创伤性脑水肿提供了新的治疗信息。

Amiry-Moghaddam 等研究发现 AQP4 被一个锚定蛋白 α -syntrophin 固定在特定结构域上,在小鼠中将 α -syntrophin 敲除则导致 AQP4 在这些结构域中的分布至少降低 8 倍。用 α -syntrophin 敲除的小鼠模型暂时阻断中脑动脉诱导脑缺血,诱导脑水肿的产生,但大脑水肿的程度比野生型显著减少,因此这也说明通过 AQP4 通道的水流是脑缺血诱导脑水肿的重要调控因子。以上研究显示 AQP4 在脑组织水的运输中起关键性作用,且提示抑制 AQP4 可能为减轻各种脑疾病所致脑水肿提供新的治疗方法。

因为 AQP4 能够介导水流的双向运动,研究者猜想是否能够在脑水肿急性期时抑制 AQP4 介导水流的内流,而在脑水肿形成后加速介导水流的外流,从而减轻脑水肿。这很有治疗上的价值。目前对 AQP4 在脑水肿中的作用仅处于初步阶段,尚不清楚 AQP4 具体在脑水肿形成及消退过程中的作用及机制。其与血脑屏障的关系如何,是否介导了其它一些参与脑水肿的递质或分子都需要进一步研究。水通道的研究有助于人们了解脑水肿发生及消退的病理生理学机制并为其治疗提供有益的探索。因此,研究 AQP4 在脑水肿的分子机制将有助于发现一种全新抗脑水肿的治疗方案。

Alzheimer 病多项记忆的初步研究

上海交通大学附属第一人民医院神经科

王晓平 200080

AD 是一种进行性脑变性疾病,患者在发病早期出现记忆力障碍,最终发展到痴呆、生理功能障碍而致死。传统观点认

为,血管性痴呆为我国最常见的痴呆类型。但近年来的大规模严格质控的流行病学调查发现:我国的血管性痴呆确实高于西方国家,而我国的 AD 的发病率也与西方国家接近。AD 传统上认为属于皮质疾病,但并不局限于皮层和海马,也影响皮层下区域。除少数家族病例外,在该病后期,损伤范围更为广泛,可出现全脑萎缩。神经元纤维缠结(NFT)和淀粉斑是 AD 的特征性病理改变,以临床上(外显)记忆障碍明显、神经病理以海马损害为特征。一些文献认为 AD 隐性记忆功能的相对保留。目前国内记忆障碍的测定以龚耀先的韦氏记忆量表和许淑莲的临床记忆量表为主要测试手段。就内隐记忆的测试尚未在临床上正式常规启用,国外业已采用镜像阅读、人工语法、自由组词、词干补笔、残图识别及程序学习等,朱滢(1989)和杨治良(1991)等及程灶火等(1997)对内隐学习研究做了较深入的系列探索。另一方面,对中晚期患者常规的记忆量表几乎不能应用,而只能使用一些痴呆评定量表如简易智力状态筛查量表(MMSE)、临床痴呆评定量表(CDR)及精神全面衰退量表(GDS)等。笔者就内隐记忆(残图命名)测试在清华中国期刊网查检,未见有对中晚期患者 AD 的测试研究,现就该测试的初步结果并与具外显记忆特征的图画再认任务及 MMSE 相关性分析报告如下。

残图认知命名(模式图:鸟)

一、研究对象与方法:

1、样本:Alzheimer 型痴呆病人确定诊断包括临床病史、内科和神经科检查,系列的神经心理学测试,以及神经影像学(CT/MRI)检查,并排除血管性痴呆、慢性谵妄、慢性酒精中毒、头颅外伤史及

其他精神疾病史。入组标准符合美国精神病学学会《精神病诊断和统计手册》第4版(DMS-IV)诊断标准和美国国立神经病研究所和国际卒中研究协会(NINCDS-ADIRDA)的 Probable 或 possible AD 标准。入选病人在图形识别、人面表情认知能完成等排除(校正)视力障碍,其中男10例,女4例,年龄66-89岁(80.50 ± 5.69 岁),总体简易智力状态筛查量表(MMSE)平均为 7.43 ± 5.80 (0-20),皆 ≤ 20 ,显示都为中重度患者。

2、测试方法与程序.主要测试人员曾接受过中国心理卫生协会心理评估委员会(长沙)的专门资格培训。MMSE采用张明圆等修订的版本,确诊为AD的患者,除了进行MMSE等量表检查,一般在当天或一周内再进行图画再认任务和残图认知测试。测试步骤为:①图画再认任务(Picture Recognition)用动物、物品及自然界物体图片分成(2X30幅图)两大张,让其习记有30幅图的第一大张,拿走该张,在有30幅图的第二大张找出与第一大张中完全一样的图片来,记录受试者的正误数,其中有10幅完全相同的,答对一个判1分,此时并不告诉其将有后来的残图识别任务;②残图识别任务(Degraded Picture Naming, depictur)随后用计算机残化处理过上述60幅中的30幅动物、物品及自然界物体图片,进行残图识别测试(使未看到过的正常人的正确命名率低于10%)。主试每次呈现一幅残图,要求受试看到残图后将想到的第一个名称立即报告出来,尽可能快,十秒无反应呈现下一张残图(用秒表判定),依次呈现30幅图.每正确命名一幅残图计1分,最高30分。

3、统计分析:计量资料采用 $\pm s$ 表示。所有统计资料分析用SPSS 10.2 版本统计软件包进行处理。每位被试各项原始得分进行计算。组与组之间相关分析用Pearson 积距相关系数、Spearman 等级相关系数作相关分析(双尾判定)来判定相关性。

二、结果:

1、14例AD患者的MMSE和残图认知一般材料。

2、受试者的残图识别的得分分布。有5位病人残图识别为0分,而他们的MMSE在0-15分之间(4.14 ± 5.30),而残图识别得分者,MMSE分7-20(10.71 ± 4.42)皆 >6 ,提示残图识别必需有一定的认知能力,但保留有一定的认知能力的患者不一定其残图识别就能相对保持。

3、MMSE评分和残图识别评分相关性分析.分别采用Pearson及Spearman(rs)两种相关分析统计,所得结果为Pearson $r=0.674$;rs=0.692.两种相关统计方法示,本组AD中MMSE评分和残图识别评分两者相关统计非常显著意义的相关。

4、图画再认任务。总体得分为0-5(2.14 ± 2.03)。图画再认任务评分和残图识别评分相关性分析。Pearson及Spearman两种相关分析统计, Pearson $r=0.404$,rs=0.483,本组图画再认任务评分和残图识别评分相关性分析未见统计学意义。但图画再认任务评分和MMSE相关分析示, Pearson $r=0.843$,rs=0.875,显示图画再认任务和MMSE高度明显相关。

三、讨论:

一般而言,内隐记忆是指人们不能回忆其本身却能在行为中证明其事后效应的经验。其操作性定义:是在不需要对特定的过去的经验进行有意识的或外显的回忆的测验中表现出来的对先前获得信息的无意识提取 (Graf & Schacter,1985)。我们试用残图认知来探索 AD 的内隐记忆的保持以及和外显特征的图画再认任务及 MMSE 评分的相关分析及症状分离与否。本组受试者的残图识别不能完成者 MMSE 在 0-15 分之间 (4.14 ± 5.30),而残图识别得分者,MMSE 分 7-20(10.71 ± 4.42)相对较高。MMSE 评分和残图识别评分相关性分析,考虑到本组入选者数量偏少,有非正态分布可能,因而采用了 Pearson 及 Spearman 两种相关分析统计,所得结果为 Pearson $r = 0.674$; $r_s = 0.692$ 。两种相关统计方法示,本组 AD 中残图识别评分和 MMSE 两者评分相关统计非常显著意义。图画再认任务评分和残图识别评分相关性分析。提示本组图画再认任务评分和残图识别评分相关性分析未见统计学意义 (Pearson $r = 0.404$, $r_s = 0.483$)。但图画再认任务评分和 MMSE 相关分析示, Pearson $r = 0.843$, $r_s = 0.875$,显示图画再认任务和 MMSE 高度明显相关。Dorrego MF, et al (1998) 在 AD 患者中使用内隐记忆用的是词汇启动、非图片)残词记忆等,外显记忆用的是词汇学习、Benton 视觉储留测试、重大事件回忆及个人传记记忆等,也发现内隐和外显记忆间评分损害程度无明显相关性 ($r = 0.23$)。我们视图任务研究的材料也初步显示痴呆患者的内隐和外显记忆间无明显相关性,彼此受损可能不成比例。我们曾一度尝试用词汇测试(如自由组词、词干补笔等内隐记忆评估手段)

来评定痴呆病人,一方面中-英文构词差异太大,另一方面发现本组多数的 AD 病人认知缺损较重,对单字的听、识理解能力骤降而难以理解单字本身含义,不过对图片识别能力相对保留。因而只选用了残图识别来作为测试手段,只能放弃自由组词等项测试。MMSE 对痴呆本人简单易行,它反映的认知功能一般属于外显记忆为主,这也认为目前所用的筛查量表的缺陷所在(无内隐项目)。我们的研究证据,提示内隐外显记忆二者还是有明显相关性的。MMSE 和汉诺塔的相关学习等内隐记忆的研究另文报告。我们注意到一些精神心理症状所致的干扰因素,比如一例受试者的确看出一只蝴蝶残图,他竟然把其它剩下的图片都认为是蝴蝶造型。因而不能完全排除 AD 因思维固滞、违拗对立等精神、情绪障碍、(部分性)命名困难等而影响图画再认、残图认知记分。当然和他评心理量表研究不同的是,老年期痴呆病人在接受心理问卷调查或行为测试操作时,由于其合作程度和理解程度等等的限制,耗时较多,却往往给心理学研究带来一些误差。但就心理问卷及测试本身而言,正如 Burns A 等 (Assessment Scales in Old Age Psychiatry 的编著者, 1999) 认为:尽管部分项目有测试人员有主观推断的因素,但往往不影响总体测试的准确性。当然还有一个不容回避的问题是,在测试痴呆患者的一项认知功能时,往往很难完全排除其他认知功能衰退所导致的"污染"影响。笔者认为,对目前有关国际范围应用的内隐记忆的测试方法的信度和效度、各个民族的文化背景的限制等,觉得有进一步探索的必要,尤其是中国的方块象形文字相对于拼音文字的在内隐记忆的脑内认知过程的独特性,值得关注。在

记忆障碍患者的测试显示有知觉学习 (perceptual learning) 也较完好的保留. Fincham J 等 (2002) 设计把 Hanoi 塔程序学习任务, 发现功能磁共振 (fMRI) 的神经解剖学定位主要是在额顶系统. 早期 Squire LR 等假说 (1992) 海马决定两种外显、内隐记忆的形成, 但未得到公认, 一般认为两种记忆有相对独立的神经机制, 当然不排除有部分共同通路, 如杏仁核等神经结构. 我们在老年痴呆如此特殊的病例观察中, 认为内隐和外显记忆二者之间在某个层次上肯定是相关的, 如我们有关内隐的残图识别和外显的图画再认任务无明显相关, 而和 MMSE 量表研究中两者却是分别相关的. 我们除了研究探讨记忆本身的机理外, 研究的目的之一是为了应用. 日常生活记忆从理论上可划归到显性记忆 (目前有争议. 程灶火等, 2003), 但比上述的实验室测评更有 "生态" 意义, 该类指标直接反映病人的 ADL 及康复计划和预后判定上. 那么就有可能训练提高有关内隐记忆的日常生活项目, 从而来改善受损害的外显记忆等认知心理功能. 一个较为典型的例子是哈佛大学心理学系主任 Schacter 教授 (专著记忆七原罪的作者) 等人对失忆综合征患者的训练. 根据失忆症患者被给以字母线索时能表现出对已学过的单词的正常启动效应, 采用逐步减少线索的方法对患者进行训练, 直到患者能在不需要提示的条件下作出正确的反应, 使一些失忆症患者主要依靠他们的内隐记忆学会了各种复杂的作业任务, 一位名叫 Barbara 的患者甚至学会从各种不同的帐单记录进入计算机数据库的非常复杂的操作, 并因此而获得一份全日制工作, 也即完全康复返回社会. 由此, 我们完全相信对 AD 的治疗肯定有另外一

条非药物治疗的道路: "内隐性" 作业训练辅助提高认知能力. 其实日常生活能力 (ADL) 的训练保持和 MMSE 间并非完全线性正相关也说明这一点. 当然我们必需说明的是, 不能期望对 "几乎不可逆" 的中晚期 AD 患者发生如此过于神奇的效果.

大脑静脉硬脑膜窦血栓

上海交通大学附属第一人民医院神经科

凌振芬 赵永波 200080

大脑静脉及静脉窦血栓国外报告少见, 均为个例或几例. 由于其临床症状、体征多变, 诊断较为困难, 临床多因延误诊断而导致严重后果. 本文报道1例结合文献现讨论如下:

一、临床资料:

男性患者 38岁 住院号640241

1997年7月底, 突发右颞部胀痛、跳痛, 头痛剧烈易于夜间、凌晨发作, 痛醒, 伴明显的恶心呕吐. 此后症状有所缓解. 8月3日, 又有类似发作. 8月22日, 又再次发作双颞部胀痛、跳痛, 以右颞为主, 伴呕吐胃内容物数次, 为进一步明确诊断收入院. 入院第五天发现患者左侧卧位, 睁眼, 呼之不应, 双瞳0.45cm, 右瞳对光反应可, 左瞳对光反射稍迟钝, 未见肢体抽搐, 刺激后肢体反应剧烈, 病理征未引出, 持续2~3分钟后, 有尿失禁, 渐呼之能反应, 诉不能回忆所发生的情况. 对答反应较慢, 数分钟后又剧烈头痛.

查体: 神志清, 双眼露白2mm, 对光 (+), 上视、下视略差, 颅N (-), 左下肢肌张力略高, 四肢肌力 V°, 双 Babinski (±). 眼底: 双乳头边缘模糊, 静脉怒张, 中心凹陷消失.