

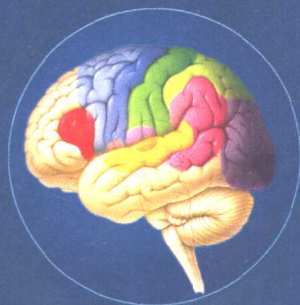
山西大学百年校庆学术著作丛书

植物人

临床与基础研究

ZHIWUREN LINCHUANG YU JICHU YANJIU

乔德才 刘晓莉〔著〕



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PUBLISHER

R741

山西大学百年校庆学术著作丛书

植物人

临床与基础研究

ZHIWU REN LINCHUANG YU JICHU YANJIU

乔德才



人民军医出版社

People's Military Medical Publisher

北 京

图书在版编目(CIP)数据

植物人临床与基础研究/乔德才,刘晓莉著. —北京:人民军医出版社,2002. 5

ISBN 7-80157-462-1

I. 植… II. ①乔… ②. 刘… III. 神经病学 IV. R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 014554 号

人民军医出版社出版

(北京市复兴路23号甲3号)

(邮政编码:100841 电话:68222916)

人民军医出版社激光照排中心排版

德恒印刷厂印刷

德达装订厂装订

新华书店总店北京发行所发行

开本:850×1168mm 1/32·印张:4.875·字数:119千字

2002年5月第1版 (北京)第1次印刷

印数:0001~3000 定价:15.00元

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

本书共分十二章,分别介绍了持续性植物状态的神经解剖学基础、病因、临床表现及诊断标准、治疗方法、预后及预期寿命、持续性植物状态动物模型的建立、相关生理及病理指标检测、组织学观察、动物模型与临床特征的对比分析等。即突出了最新基础理论研究成果,又密切结合临床,总结了国内外学者的诊治经验。可供相关专业研究人员和临床医师以及医学院校学生参考阅读。

责任编辑 姚 磊 于 哲

序

山西大学百年校庆之际，我们决定出版这套“山西大学百年校庆学术丛书”。

100年前，在欧风东渐、风雨如晦的清代末年，山西大学作为最早的三所国立大学之一诞生于中国。从此，伴随着祖国发展的命运和时代前进的步伐，山西大学不断发展壮大。世纪百年，沧海桑田。如今山西大学已成为一所文、理、工、管、艺术、体育专业齐全，基础学科与应用学科协调发展的、三晋大地惟一的实力雄厚的综合大学。山西大学以其悠久的历史 and 百年来的快速发展赢得了社会各界的广泛赞誉。

每一所学校都有自己的学术传统。自清末张之洞、杨深秀开办“令德堂”书院以来，李提摩太(Timothy Richard)、岑春煊创立山西大学堂，设中斋、西斋，并附设译书院，山西大学从创办伊始就体现着中西互补、弘扬学术的科学精神。继承山西大学百年传统的优良校风，为神圣的科学教育事业不懈奋斗，为祖国的社会主义现代化事业贡献力量，就是我们出版这套丛书的宗旨。

《山西大学百年校庆学术丛书》由社科处组织，将我校近年来科学研究的优秀成果，尤其是中青年学者的科学成果集中筛选，辑作丛书，予以出版。我们把她作为一份生日礼物奉献给滋养我们成长的百年母校及所有校友。

愿山西大学在新世纪继往开来，再创辉煌。

山西大学校长 郭贵春

2001年3月

Apr 4 2001

编者简介

乔德才,男,1957年2月生,山西省中阳县人。1982年山西大学毕业,留校任教。1994年考取华东师范大学生物系,1997年获理学博士学位。现为山西大学体育学院副院长,教授,运动人体科学专业硕士生导师,山西省中青年骨干教师,校学科带头人,中国神经科学学会会员。从1994年起开始从事植物人的研究,先后在《中华医学杂志》、《心理科学》等学术刊物上发表论文30余篇,主编和参编各类书籍5部,主持或参与完成的省部级科研课题6项。

刘晓莉,女,1958年生,山西省榆次市人。1982年毕业于山西大学,1995年赴美国学习1年。现为山西大学体育学院副教授,运动人体科学教研室副主任,校中青年骨干教师。先后在《中国运动医学杂志》、《中国体育科技》等学术刊物上发表论文20余篇,主编、参编书籍各1部,主持和参与省部级科研课题4项。

前言

1972年,Jennett B首次提出持续性植物状态(persistent vegetative state,PVS)的概念,这一概念是指完全失去对自身和周围环境的认识,失去了语言、思维、情感、感觉与主动运动的生理功能,但有睡眠—觉醒周期,并完全或部分保存着脑干及以下的自主功能。20余年来,尽管持续性植物状态日益引起世界医学界的广泛关注,但迄今尚未了解其病理机制,更缺乏有效的治疗方法和手段。随着社会文明程度的提高与科学技术的发展,对植物状态病人的治疗与监护的耗资却日益增多。据近年不完全的统计,美国现在患植物状态的成人和儿童约为15 000~35 000人,日本全国也有近万名,在我国可能达到50 000~70 000人之多。仅美国每年耗资就达10亿~70亿美元,给社会及家庭带来沉重的负担。

目前对植物状态的研究多停留在对于PVS的定义和临床表现的讨论上,而且局限于对植物状态病人的临床观察,对于治疗方法和形成机制的推测仅有少量的报道。从总体上看,目前国内外对于持续性植物状态的研究还处于起始阶段。临床上,对植物状态病人大多采用保守治疗,预后一般欠佳,由于伦理学上的原因,在病人身上无法进行试验性研究,所以,急需建立一种实验动物模型,以对此种病症展开全面的科学研究。本书编者正是出于这一目的,将近年来的有关研究整理成册,并希望能够起到抛砖引玉的作用。

本书在编写过程中,得到了山西省自然科学基金委和山西大学社会科学处的大力资助,在实验过程中得到了封茂滋、杨莉、和孙坚原等老师的许多帮助,在此表示衷心的感谢。另外,在这里

我要特别感谢我的两位恩师：华东师范大学生物系周绍慈教授和原环科系主任翁恩琪教授，他们在我学习过程中曾给予了悉心的指导，使我受益匪浅，他们严谨的学风和精益求精的工作态度给我留下了深刻的印象，对我后来的教学和科研工作产生了很大的影响，令我终身难忘。

由于我们水平有限，经验不足，加之时间仓促，粗、漏和错误之处在所难免，竭诚希望有关学科的前辈、同道和广大读者不吝指正。

作 者 2001 年 2 月 于山西大学

目 录

第一章 绪论	(1)
一、引言	(1)
二、持续性植物状态及有关的几种状态	(3)
第二章 人类意识及有关的神经解剖学基础	(9)
一、认知	(11)
二、唤醒	(12)
三、边缘系统、认知和唤醒	(13)
四、注意力	(14)
第三章 持续性植物状态的临床表现及诊断标准	(19)
一、临床表现	(19)
二、诊断标准	(20)
第四章 持续性植物状态的病因及其神经病理学	(24)
一、急性创伤和非创伤性脑损伤	(24)
二、退行性和代谢性脑疾病	(25)
三、神经系统发育畸形	(26)
第五章 持续性植物状态的辅助性诊断研究	(29)
一、脑电图描记	(29)
二、诱发电位的研究	(30)
三、脑造影	(31)
四、脑代谢的研究	(31)

五、脑血流的研究.....	(32)
第六章 持续性植物状态的治疗	(35)
一、概述.....	(35)
二、高压氧治疗	(36)
三、电刺激治疗.....	(41)
四、药物治疗.....	(47)
五、并发症的处理.....	(53)
第七章 持续性植物状态的预后及预期寿命	(59)
一、持续性植物状态病人的预后.....	(59)
二、持续性植物状态病人的预期寿命.....	(63)
三、结束语.....	(65)
第八章 持续性植物状态动物模型的建立	(70)
一、利用一氧化碳染毒建立持续性植物状态模型.....	(70)
二、利用损毁法建立持续性植物状态模型.....	(79)
第九章 持续性植物状态动物模型的一些生理及病理指标 检测	(89)
一、有关生理指标的测试.....	(89)
二、脑电活动的记录.....	(95)
三、活动—静息周期.....	(98)
四、行为学观察	(103)
五、讨论	(109)
第十章 动物模型病理组织学的观察.....	(112)
一、实验方法	(112)
二、病理解剖观察结果	(113)

三、讨论	(114)
第十一章 动物模型与临床症状的对比分析	(116)
一、PVS 动物模型与临床症状的对比	(116)
二、两种动物模型的比较	(117)
三、植物状态的恢复	(119)
四、持续性植物状态可能的机制	(120)
五、结束语	(121)
第十二章 持续性植物状态的有关论述	(127)
一、神经病病人持续性植物状态临床诊断标准的探讨	(127)
二、植物人研究中的一些神经心理学问题	(129)
三、建立操作式条件反射动物模型的实验性研究	(136)
四、简易建立瞬膜条件反射动物模型的实验研究	(139)

第一章 绪 论

一、引 言

1972 年 Jennett 等首次倡用“持续性植物状态”(persistent vegetative state, PVS, 我国亦称之为“植物人”)这一术语,用以描述那些经历过严重大脑损伤,3 个月之后仍然缺乏意识活动,不言语而反应仅仅限于原始姿态和肢体运动反射的病人。据 Child 等人的报道,美国大约有 PVS 病人 5 000~15 000 人,随着急救和护理条件的改善,这种病例将会逐渐增加。中沃省三报道,日本 PVS 病例总数约为 7 000,并且实际上要大于此数。在我国,粗略估计 PVS 病人可能 50 000~70 000 人。由于 PVS 病人完全丧失了意识和自理能力,因而给家庭和社会带来了十分沉重的负担。据 Fields 等报道,在美国,治疗和监护这类病人,每年约要耗资 10 亿~70 亿美元,平均每人为 9 万美元,这还不包括家庭护理和其他支出。由于导致 PVS 的原因是多方面的,所以目前这一疾病已引起世界各国学者的广泛注意。

临床上关于持续性植物状态病人的治疗及观察的报道不多。国外文献大多限于病例分析、分类、及有限的病理生理指标和如何确定持续性植物状态的讨论。目前还缺乏系统和有效的治疗方法介绍,至于持续性植物状态的实验研究和神经生理及心理学综合考察及机制探讨则更为缺乏。直到 1993 年美国神经学学会(ANA)还停留在强调建立临床诊断标准的重要性的水平上,1994

年美国儿童神经学会、神经科学学会、神经学联合会、儿科学院、神经外科联合会等联合组成了“PVS 专项研究多学科联合会(the multisociety task force on PVS)”，并发表了《关于持续性植物状态的医学现状》的报道。该报道除了介绍了 PVS 的临床症状外，还用了相当篇幅讨论 PVS 的定义以及与昏迷(coma)、意识缺乏(unconscious)和永久性植物状态(permanent vegetative states)的差异，这说明，就国际范围来说，持续性植物状态的研究和治疗目前仍处于起始阶段。

在我国，有关持续性植物状态的研究报道极少，问题不在于缺乏临床病例，而在于未能在概念上将昏迷、意识丧失和持续性植物状态区分开来。李舜伟等人报道了 5 例持续性植物状态病人临床及脑电图的观察。其中 4 例已经死亡，1 例处于深度昏迷。作者将 PVS 看作是由于各种急性或慢性脑疾病导致的特殊意识状态，并且描述道：病人的眼可以睁开，转动，但没有认知或是反应的迹象。病人愁眉苦脸，打哈欠，做一些无目的的动作，对命令或是手势也无反应，如缺乏护理则无法生存。从这样的描述中可以看到其与国际以及 Jennett 等人提出的概念还不尽一致。1994 年，报纸及其他新闻媒介陆续报道了黑龙江、徐州及南通等处均有治疗 PVS 获得良好效果的报道，但是尚未见正式医学杂志刊登临床研究的论文。王传民等人报道，采用高压氧治疗持续性植物状态病人，获得 87% 的显著疗效，作者将 PVS 定义为“是一种特殊的意识障碍，其特点是睁眼、貌似清醒，但无意识活动，有睡眠—觉醒周期，通常由昏迷过渡而来。植物状态与昏迷的区别，就在于后者不睁眼，没有睡眠—觉醒周期。”这种描述似接近国外有关 PVS 定义。从以上情况看来，国内有关持续性植物状态在临床治疗方面取得了一些效果，但是在临床观察实验研究方面依然处于起步阶段。

二、持续性植物状态及有关的几种状态

(一)持续性植物状态

植物状态(vegetative state, VS)为一种临床特殊意识障碍,主要表现为对自身和外界的认知功能完全丧失,能睁眼,有睡眠—觉醒周期,丘脑下部及脑干功能基本保存。如果这种状态持续1个月以上,即可诊断为持续性植物状态。PVS诊断的困难并不在于与一般昏迷症状相区别,而是在于昏迷与植物状态常可以在一个人身上发生并相互转换。临床不乏这样的报道:病人在昏迷症状好转之际,会表现出植物状态;或是具有短期植物状态的病人,在病情发展转向恶化时,发生深度的昏迷。因此,一些临床学者建议将永久性植物状态(permanent vegetative state)和PVS区别开来。此外,一些类似PVS但并不典型的病例也会为诊断带来困难。因此,太田富雄等人又提出过渡性植物症状(transient vegetative syndrome)及不完全性植物症状(incomplete vegetative syndrome)等概念,用于与PVS相区别。前者是指那些对外界语言刺激已经具有某些反应(点头)或是对语言指令具有某种执行能力以及能够发出单音节的病人;而后者则包括那些能够表现出某些情感反应以及具有眼球跟踪意向的病人,但严格地说他们不属于典型的PVS,他们的一些症状可能是病情转化过程中出现的暂时表现。

(二)昏迷

昏迷(coma)是由于脑的结构性或生理损害而引起的严重的或全面的智能减退。昏迷的特征为持续性的激醒能力丧失,潜在的智能表达不能。病人双眼闭合,睡眠—觉醒周期消失,即使是强刺激也不能引起相应的心理反应。昏沉系指一种自发的不能被激醒的状态,而外界强刺激能短暂地恢复觉醒状态。昏沉意味着至少有有限程度的适当的精神活动伴随着激醒,尽管激醒可能是短暂的。

闭眼昏迷总是特异和非特异的间脑及上脑干激醒机制突然抑

制或损害引起急性病变的结果。有四种主要的病理状况能引起这种严重的全面的急性意识减退。①弥漫性或广泛的多灶性双侧大脑皮质功能障碍,皮质灰质受到弥漫的急性损坏或抑制。结果,皮质—皮质下生理反馈回路受损,引致脑干自主觉醒功能严重抑制从而产生了相当于病损以下的网状结构急性休克的状态。②直接损害脑干旁正中部分和后下间脑的上行激活系统阻断了正常的皮质激活。造成这种损害的有中脑梗死和某些特定类型脑炎的炎症损害。从解剖学方面看,受损结构主要位于旁正中灰质,大体上从脑桥被盖的臂旁核水平向前延伸,直至于下丘脑腹后侧和邻近的顶盖前区。③皮质和皮质下激活机制之间广泛失去联系。④弥漫性疾病,通常起源于代谢性疾患(代谢性脑病),虽然对每个人影响程度不同,但均同时影响皮质和皮质下的激活机制。

如上所述,昏迷可以分为急性或亚急性,但总是严重地影响了这四种机制中的一种或几种。分布相似但程度较轻的急性病损会引起谵妄,其特征为注意力和觉醒能力波动不定,并伴有记忆力损害、精神混乱、注意力涣散,有时还出现妄想或幻觉,尤其是视觉性的。较为隐袭发生的慢性持续性皮质和皮质下病变常不累及觉醒机制,却引起认知功能逐渐下降,但不产生意识不清。

几乎所有存活的昏迷病人都会苏醒。从急性损害到睡眠—觉醒周期恢复的间隔时间最长的是广泛性间脑—中脑损害,一旦渡过急性病损期,相关认知能力恢复的程度和质量取决于在大脑皮质区和与边缘系统及联合皮质相互作用的非特异性皮质下核群中还有多少残留的损伤。脑受到代谢性抑制或轻微的结构损伤后,功能会很快地完全或几乎完全恢复。较严重的损伤,特别是大脑皮质或其特异性和非特异性中继核的严重损伤,会遗留下更严重的智力损害。严重缺氧、低血糖或一些闭合性颅脑损伤导致永久性的完全或接近完全的去皮质状态,有可能转变为植物状态。

昏迷意味着濒临脑衰竭的急迫威胁,伴以大脑功能、上脑干功能的广泛丧失。足以引起昏迷的脑功能障碍预后均较差,表现出

严重的原发性或继发性脑干损伤体征病人的预后最差。昏迷持续 12h 以上的非外伤性病人中,完全恢复其机体和智力功能者仅占 15%。因头部外伤持续昏迷的病人中有近 50%死亡,在存活的病人中约有 25%将严重致残。

(三)脑死亡

脑死亡(brain death)是用来描述一种破坏了脑所有整合生理活动、并无恢复希望的极端严重而广泛的脑损伤状态。这种状态的出现乃是医学工程进展的副产物,即有了在脑丧失了所有生命特征以后维持体循环、肺和内脏存活数小时,甚至几天的可能。关于脑死亡作为需要考虑的实体的概念于 1959 年才首次被承认。在表示个体的法医学死亡上,脑死亡占有与心脏死亡相等地位的这一概念已在世界范围内日益被接受。脑死亡标准关键有两点:①完全无反应,昏迷的原因必须是清楚的;这一绝对性限制是基于考虑到多数诊断不明的急性昏迷病例是来自可逆性的药物中毒的事实。②发自脊髓以上水平的神经学功能的临床表现已全部丧失;这一水平是重要的,这是因为脑死亡以后,节段性脊髓反射尚可以维持数小时,或更长时间。

对于脑死亡必须持续多久才能被认为是不可逆的问题尚有争论。评价这一问题的丹麦神经病理学家们发现,如其脑干反射的丧失一旦超过 1h,则受到结构或已知内源性代谢疾病损伤的脑便不能恢复其大脑的和脑干的整合功能。因此所公布的关于确定脑死亡所需要的观察时间范围建议为 1~24h。某些病情必须与脑死亡相区别,有关鉴别要求有经验的专家的专门技能。前面已提到,即使是已确定的结构或代谢疾病,只要还存在脑干功能的任何征象,就不能被诊断为脑死亡。脑死亡与持续性植物状态的区别就在于,后者的脑干功能基本存在

(四)痴呆

痴呆(dementia)是一种继发于中枢神经系统器质性损伤的持续性,多维性认知功能的丧失,但并不伴有在谵妄或觉醒水平降低

时出现的急性神志朦胧状态。痴呆发作可以是突然、严重而且固定的,例如在心跳停止或头部严重外伤后的发病;或者像老年退行性病变那样是进行性发展的。在这两种类型的痴呆中,进行性痴呆造成的麻烦要多得多,并且随着长寿人群的增加,它已经成为西方国家主要的公众健康问题之一。估计 65 岁以上有 6% 以上、80 岁以上有 20% 以上的人,患有在医学上及社会学意义上达到了残疾程度的痴呆症。

大多数痴呆病人,从病史中可发现曾有感情淡漠,定向障碍,人格变化及自我注意的减退等方面的微妙变化。相当轻微的头外伤,间发性疾病或诸如白内障摘除等小手术都可能使痴呆更急剧恶化。病人常可出现记忆及非特异性语言障碍,尤其是语词性遗忘症,以及情绪不稳定,抑郁等症状,有时还会有类妄想狂意念。少数病人有听幻觉及视幻觉。大多引起痴呆的疾病,特别是阿尔茨海默(Alzheimer)病,在早期并不引起运动及感觉功能的异常。其他有一些疾病可引起锥体外系功能失调,上运动神经元及下运动神经元活动异常,大小便失禁,极少数会引起抽搐发作。

在大多数痴呆病人,可见大脑两半球的联合皮质或发出纤维投射至该区域的皮质下各丘脑核团存在着病理损害。神经病理学的变化在不同的疾病中各不相同,有些主要是神经元发生变化,另一些看来是以星状胶质细胞和神经细胞作为靶子,从而使它们都受到严重损伤。

老年性痴呆病人脑组织尸检的特征性变化包括肉眼观察到脑组织中度萎缩,尤以额叶和颞叶为明显。光学显微镜下观察到,在大脑皮质第 3 和第 5 层中皮质间传递的大锥体细胞以及海马和杏仁核的细胞缺损最为严重。出现银染斑块及神经元内神经元纤维缠结是本病的标志,这在病灶区域最为明显。而且其数量与痴呆的程度大致相关。免疫组化研究表明,在上述区域中胆碱乙酰转移酶明显减少,同时皮质第 2、3、5 层和海马及杏仁核中的生长抑素染色神经元明显减少并出现裂解。大脑皮质中的 P 物质减少,