

重复经颅磁刺激对创伤性颅脑损伤患者脑脊液中兴奋性氨基酸含量的影响

沈永锋¹ 李娟² 刘群杰¹

(杭州市第一人民医院吴山院区, 1 神经外科, 2 干部科 浙江 杭州 310002)

摘要 目的:探讨重复经颅磁刺激(rTMS)对急性颅脑损伤患者脑脊液中兴奋性氨基酸(EAA)含量的影响。方法:30例创伤性颅脑损伤(TBI)病人按格拉斯哥昏迷评分分为轻型组(rTMS3)、中型组(rTMS2)、重型组(rTMS1),每组10例,各组病人分别随机分为rTMS对照组(A组)及治疗组(B组),每组5例。于TBI后第15天行腰椎穿刺采集脑脊液,采用高效液相色谱法测定脑脊液中谷氨酸(ASP)及门冬氨酸(GLU)含量。结果:脑脊液ASP和GLU水平随着脑损伤程度的加重而升高,各rTMS治疗组与相应各对照组的EAA相比,rTMS治疗组EAA的水平均低于相应对照组。结论:rTMS可通过降低TBI后脑脊液EAA水平发挥脑保护作用。脑脊液EAA的含量变化可作为TBI严重程度的生化指标。

关键词:重复经颅刺激;急性颅脑损伤;兴奋性氨基酸

中图分类号:Q64, R651 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)02-267-02

Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on excitatory amino acids in cerebrospinal fluid of traumatic cerebral injury patients

SHEN Yong-feng¹, LI Juan², LIU Qun-jie¹

(Hangzhou First People's Hospital, Hospital District Wushan, Zhejiang, Hangzhou, 310002)

ABSTRACT Objective: To observe the excitatory amino acids (glutamate and aspartate) in cerebrospinal fluid with the method of rTMS in traumatic cerebral injury patients. **Methods:** 30 patients with TBI were divided into 3 groups according to Glasgow score, those were mild (rTMS3), moderate (rTMS2), and severe (rTMS1) group, 10 patients every group. Every group was randomized into treatment subgroup (subgroup B, with rTMS treatment,) and control subgroup (subgroup A, with traditional treatment), 5 patients each subgroup. Cerebrospinal fluid samples were collected by lumbar puncture 15 days after TBI. Concentration of glutamate (GLU) and aspartate (ASP) were measured by means of high-performance liquid chromatography. **Results:** GLU and ASP in spinal fluid were higher correlate with the severity of TBI. ASP and GLU in rTMS treatment subgroup in every group were lower than those in control subgroup in every group. **Conclusions:** rTMS treatments may protect brain through decreasing EAA concentration in CSF. Concentration of EAA in CSF maybe biochemical parameters to evaluate the severity of TBI.

Key words: Repetitive transcranial magnetic stimulation; Acute Brain Injury; Excitatory amino acids

Chinese Library Classification(CLC): Q64, R651 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)02-267-02

前言

重复经颅磁刺激(rTMS)是在经颅磁刺激(TMS)基础上发展起来的新的神经电生理技术。国内外近期已有报道用rTMS观察运动诱发电位、定位癫痫患者语言中枢、评价认知障碍、提高帕金森病患者的反应能力、缓解慢性痛、治疗抑郁症及减少癫痫发作^[1]。最近的研究显示,对脑卒中患者行rTMS治疗后,患者的运动功能得到了显著改善^[2-3]。然而,rTMS对急性创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury,TBI)患者的治疗性研究目前在国内外尚少见报道。本科室在急性TBI患者常规治疗的基础上行经颅磁刺激,观察其对急性TBI患者脑脊液中EAA的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院急性TBI病人30例,其中男24例,女6例。年龄

18~50岁,平均35岁。根据格拉斯哥昏迷评分(GCS)分为3组,重型组(rTMS1组)(3~8分)10例,中型组(rTMS2组)(9~12分)10例,轻型(rTMS3组)(13~15分)10例。其中重型组、中型组及轻型组分别随机分为治疗组(B组)及对照组(A组)各5例。

1.2 方法

rTMS治疗前均征得患者及其家属的同意并签署知情同意书。治疗组采用经颅刺激法,对照组只采用常规综合治疗。本法治疗期间同时进行常规综合治疗。

rTMS方法:磁刺激器和线圈均出自Medtronic公司。Maglite Pro 30 magnetic stimulator最大磁场强度为2.5 Tesla。采用MC-B70 Butterfly"8"字形线圈,单侧内径为10 mm,外径为50 mm。于TBI后6小时予0.3Hz低频rTMS刺激患者损伤侧大脑皮层运动区,磁场强度为100%静息阈值,每序列20次脉冲,序列间隔5S,每天40个序列,共800个脉冲,连续刺激2周。磁刺激过程中,注意确保线圈位置固定。

标本的采集:于伤后第15天腰椎穿刺获得脑脊液5ml,于

作者简介:沈永锋(1979-),男,住院医师,E-mail: baby618@china.com

(收稿日期:2010-10-18 接受日期:2010-11-13)

-20℃冰箱保存。待标本收集齐后统一测定。

氨基酸的定量测定采用高效液相色谱法,仪器使用贝克曼公司生产的氨基酸自动分析仪,利用离子交换色谱法将各氨基酸混合液的各个组份分离,从层析柱中被分别洗脱后与茚三酮试剂进行柱后反应,测定其光密度值。

1.3 统计学分析

计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{X} \pm S$) 表示。由 SPSS11.5 统计分析软件包进行统计学分析。各组间内亚组间比较采用 t 检验,方差不齐时采用 t' 检验,不同组 A 亚组间比较采用方差分

析,方差齐采用 SNK-Q 检验,方差不齐采用 Tamhane 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 rTMS 对脑脊液 Glu 与 Asp 含量的影响

数据显示:颅脑损伤程度越严重,脑脊液谷氨酸及门冬氨酸水平也越高($p < 0.01$);不同严重程度的颅脑外伤组间,rTMS 治疗亚组均较对照亚组脑脊液谷氨酸及门冬氨酸水平高 ($p < 0.01$)。

Table 1 Concentration of GLU and ASP in CSF after acute cerebral injury

Group		GLU(μ mol/ L)	ASP(μ mol/ L)
Group rTMS1	Subgroup A(n=5)	12.15 $\pm$ 0.18	8.17 $\pm$ 0.12
	Subgroup B(n=5)	9.30 $\pm$ 0.41 [*]	6.56 $\pm$ 0.13 [*]
Group rTMS2	Subgroup A(n=5)	8.85 $\pm$ 0.10 [#]	5.38 $\pm$ 1.00 [#]
	Subgroup B(n=5)	7.11 $\pm$ 0.03 [*]	4.27 $\pm$ 0.68 [*]
Group rTMS3	Subgroup A(n=5)	7.19 $\pm$ 0.02 ^{#△}	4.58 $\pm$ 0.50 ^{#△}
	Subgroup B(n=5)	6.36 $\pm$ 0.59 [*]	3.61 $\pm$ 0.57 [*]

NOTE:compared with group rTMS1 subgroup A, [#] $p < 0.01$;compared with group rTMS2 subgroup A,[△] $p < 0.01$;compared with subgroup A in every groups, ^{*} $P < 0.01$

3 讨论

众所周知,脑内正常水平的兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA) 对中枢神经系统的活动非常重要。EAA 以谷氨酸(GLU) 和门冬氨酸(ASP)是哺乳动物中枢神经系统内重要的兴奋性神经递质,也是脑内含量最高的氨基酸,其中 GLU 含量最丰富,以大脑皮层和海马含量最高。EAA 储存于神经突触前末梢及胞内其他部位,与脑损伤的程度呈正相关^[4]。

TBI 后,继发脑水肿及后续的病理生理过程是继发性脑损伤的基础。损伤引起神经元广泛去极化,EAA 尤其 GLU 是大量释放,GLU 主要作用于细胞膜上的 α -氨基羟甲基基恶唑丙酸(AMPA) 和红藻氨酸(KA) 受体,GLU 的过度兴奋可引起 Na^+ 的通透性增加, Na^+ 大量内流,膜电位发生变化, Cl^- 顺着电位差大量内流,导致 H_2O 大量内流,造成神经元急性肿胀,甚至死亡^[5]。GLU 还可作用于细胞膜上的 NMDA 受体,使膜对 Ca^{2+} 、 Na^+ 通透性增加,引起 Ca^{2+} 大量内流。此外,细胞内 Na^+ 增高,通过 Na^+ - Ca^{2+} 交换系统也可进一步引起细胞内 Ca^{2+} 增高,从而造成细胞内 Ca^{2+} 超荷, Ca^{2+} 超载导致膜磷脂酸激活,进而引起级联反应,促使花生四烯酸释放积聚,导致脂质过氧化和自由基产生。膜磷脂降解可直接导致细胞膜破坏,也引起神经元损伤,最终导致迟发性神经元坏死。因此,我们假设,在 TBI 后,可以应用某种方法使膜电位向着超极化的方向发展,减少兴奋性中毒而致的神经细胞变性,减轻脑水肿,从而减轻病理生理效应,起到脑保护作用。

rTMS 是在 TMS 基础上发展起来的新的神经电生理技术。人体组织对磁场几乎是透明的,脉冲磁场可以几乎无衰减地穿透人体到达大脑深处刺激中枢神经系统。外加线圈内电流引起的一个快速变动的磁场可以在脑和神经组织引起一个诱发感应电流。通过调整刺激频率,rTMS 可兴奋或抑制脑内目标区域的脑活动:当其刺激频率等于或低于 1Hz 时,皮质下脑组织兴

奋性下降,但高频率的刺激反而可引起兴奋性的增加^[6-7]。

本实验研究表明:1)、各对照组 EAA 的水平随着脑损伤程度的加重而升高,因此,脑脊液内兴奋性氨基酸的含量变化可以作为脑损伤后衡量脑损伤严重程度的一个评价指标;2)、各 rTMS 治疗组(B 组)与相应各对照组(A 组)的相比,rTMS 治疗组 EAA 的水平均低于相应对照组,可能与 rTMS 降低 TBI 后脑内 EAA 水平而起到脑保护作用有关。本临床研究表明 rTMS 可为临床治疗急性脑损伤提供新的临床思路与方法,然而其具体应用尚有待大量临床研究证实。

参考文献(References)

- [1] Williams JA, Imamura M, Fregni F. Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine [J]. Rehabil Med, 2009, 41(5): 305-311
- [2] Slevin JT, Gash DM, Smith CD, et al. Unilateral intraputamin glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson disease: response to 1 year each of treatment and withdrawal [J]. Neurosurg Focus, 2006, 20 (5): E1
- [3] Lefaucheur JP. Methods of therapeutic cortical stimulation [J]. Neurophysiology Clinique/Clinical, 2009, 39(1), 1-14
- [4] Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann Em, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex [J]. Brain, 1994, 117 (Pt 4): 847-858
- [5] Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation [J]. Neurology, 1997, 48(5): 1398-1403
- [6] Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann Em, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex [J]. Brain, 1994; 117 (Pt 4): 847-858
- [7] Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation [J]. Neurology 1997; 48(5): 1398-1403