

- [9] Elwan MA, Sakuragawa N. Evidence for synthesis and release of catecholamines by human amniotic epithelial cells [J]. *Neuroreport*, 1997, 8: 3435-3438.
- [10] Kakishita K, Elwan MA, Nakao N, et al. Human amniotic epithelial cells produce dopamine and survive after implantation into the striatum of a rat model of Parkinson disease; a potential source of donor for transplantation therapy [J]. *Exp Neurol*, 2000, 165: 27-34.
- [11] Elwan MA. Synthesis of dopamine from L-3, 4-dihydroxyphenylalanine by human amniotic epithelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 1998, 354(1): R1-2.
- [12] Elwan MA, Ishii T, Sakuragawa N. Evidence of dopamine D1 receptor mRNA and binding sites in cultured human amniotic epithelial cells [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 344: 157-160.
- [13] Elwan MA, Ishii T, Sakuragawa N. Characterization of dopamine D2 receptor gene expression and binding sites in human placenta amniotic epithelial cells [J]. *Placenta*, 2003, 24(6): 658-663.
- [14] Elwan MA, Ishii T, Sakuragawa N. Characterization of the dopamine transporter gene expression and binding sites in cultured human amniotic epithelial cells [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 342(1/2): 61-64.
- [15] Davis GE, Blaker SN, Engvall E, et al. Human amnion membrane serves as a substratum for growing axons in vitro and in vivo [J]. *Science*, 1987, 236 (4805): 1106-1109.
- [16] Colombo J, Napp M, Depaoli JR, et al. Trophic influences of human and rat amniotic fluid on neural tube-derived rat fetal cells [J]. *Dev Neurosci*, 1993, 11(3): 347-355.
- [17] Uchida S, Inanaga Y, Kobayashi M, et al. Neurotrophic function of conditioned medium from human amniotic epithelial cells [J]. *J Neurosci Res*, 2000, 62(4): 585-590.
- [18] Uchida S, Suzuki Y, Araie M, et al. Factors secreted by human amniotic epithelial cells promote the survival of rat retinal ganglion cells [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 341 (1): 1-4.
- [19] Koizumi NJ, Inatomi TJ, Sotozono CJ, et al. Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane [J]. *Curr Eye Res*, 2000, 20(3): 173-177.
- [20] Lindsay RM, Wiegand SJ, Altar CA, et al. Neurotrophic factor from molecule to man [J]. *Trends Neurosci*, 1994, 17: 182-190.
- [21] Venkatachalam S, Palaniappan T, Jayapal PK, et al. Novel neurotrophic factor secreted by amniotic epithelial cells [J]. *Biocell*, 2009, 33(2): 81-89.
- [22] Meng XT, Chen D, Dong ZY, et al. Enhanced neural differentiation of neural stem cells and neurite growth by amniotic epithelial cell co-culture [J]. *Cell Biol Int*, 2007, 31(7): 691-698.
- [23] Yang X, Song L, Wu N, et al. An experimental study on intracerebroventricular transplantation of human amniotic epithelial cells in a rat model of Parkinson's disease [J]. *Neurol Res*, 2010, 32(10): 1054-1059.
- [24] 谢惠芳, 刘天津, 郭礼和. 人羊膜上皮细胞移植及基因治疗帕金森病大鼠 [J]. *细胞生物学杂志*, 2007, 29: 429-433.
- [25] 蔡哲, 周忠蜀, 向青, 等. 人羊膜间充质细胞的神经生物学特性及其治疗帕金森模型小鼠的实验研究 [J]. *中国康复理论与实践*, 2010, 16(4): 318-321.
- [26] Sankar V, Muthusamy R. Role of human amniotic epithelial cell transplantation in spinal cord injury repair research [J]. *Neuroscience*, 2003, 118(1): 11-17.
- [27] Wu ZY, He GZ, Li Y, et al. Transplantation of human amniotic epithelial cells improves hindlimb function in rats with spinal cord injury [J]. *Chinese Med J*, 2006, 119 (24): 2101-2107.
- [28] 李一帆, 陈东, 薛辉, 等. 甲强龙、电针联合羊膜上皮细胞移植对脊髓损伤大鼠轴浆运输功能及 GFAP 表达的影响 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2010, 36(4): 620-624.
- [29] Marcus AJ, Coyne TM, Black IB, et al. Fate of amnion-derived stem cells transplanted to the fetal rat brain: migration, survival and differentiation [J]. *Cell Mol Med*, 2008, 12(4): 1256-1264.
- [30] Okawa H, Okuda O, Arai H, et al. Amniotic epithelial cells transform into neuron-like cells in the ischemic brain [J]. *Neuroreport*, 2001, 12(18): 4003-4007.
- [31] Liu T, Wu J, Huang Q, et al. Human amniotic epithelial cells ameliorate behavioral dysfunction and reduce infarct size in the rat middle cerebral artery occlusion model [J]. *Shock*, 2008, 29(5): 603-611.

(收稿日期: 2011-01-06 修回日期: 2011-06-07)

δ 阿片受体激动剂在脓毒症时脏器保护作用的研究进展

张志坚, 肖娟综述, 彭礼波 审校

(重庆市巴南区人民医院重症监护治疗病房 330012)

关键词: 受体, 阿片样, δ; 多器官功能衰竭; 脓毒症

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.32.044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)32-3317-04

脓毒症(sepsis)是严重创伤、烧伤、休克、大手术后常见的并发症,主要是由病原微生物入侵机体引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),容易

发展成为脓毒性休克(septic shock)、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。机体促炎症反应和抗炎反应间的不平衡、凝血-纤溶系统功能紊乱、神

经-内分泌-免疫网络调节异常和个体遗传学背景的差异等方面是脓毒症发生和发展的病理生理学基础^[1-6]。尽管近年来众多新的抗生素及重症支持技术的应用,在一定程度上降低了病死率,但严重脓毒症和 MODS 的病死率仍高达 50% 以上,成为困扰临床危重病救治的一大难题^[7]。 δ 阿片受体激动剂的器官保护作用近年来阿片受体研究的热点,它对单一组织器官,包括心、脑、肾、肺、肝等都有明显的保护作用。近年来对 δ 阿片受体激动剂在脓毒症时脏器保护作用进行了大量研究,现将该方面进展综述如下。

1 δ 阿片受体激动剂概述

自 1973 年发现脑内有阿片受体存在后,最早是研究其在镇痛、耐受及成瘾机制等方面的作用。进一步研究发现阿片受体广泛分布于人体,具有复杂的生物学效应。各种应激状态下机体内源性阿片肽释放增加而导致机体一系列变化是应用于各种危重症的理论基础。阿片受体主要分为 μ 、 κ 、 δ 3 种受体,其中 δ 阿片受体广泛分布于脑内,属 G 蛋白耦联受体,由 372 个氨基酸组成,存在 7 次跨膜结构,形成 3 个细胞外环和 3 个细胞内环结构。目前 δ 阿片受体激动剂主要分为选择性肽类和非肽类,主要用于 δ 阿片受体药理学研究的包括 DADLE(D-Ala2-D-Leu5-enkephalin)、DSLET(Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-Thr)、DPDPE、SIOM、BW373U86、SNC80、RWJ394674、N-去甲基氯氮平(DMCLZ)及 compd25 系列化合物等。研究发现, δ 阿片受体激动剂对呼吸、体温、胃肠运动及免疫等方面均有调节作用^[8-10]。近年来人们开始关注其在失血性休克、移植器官及脓毒症后脏器功能的保护作用。发现 δ 阿片受体激动剂能改善失血性休克大鼠血流动力学指标,还能够明显延长脓毒症大鼠存活时间^[11-12]。

2 δ 阿片受体激动剂对脓毒症脏器的保护作用

2.1 维持肠道黏膜屏障完整和小肠线粒体能量代谢

临床研究中观察到,约 1/3 脓毒症患者并无明确感染病灶存在。作为人体内最大的细菌及毒素贮存库的肠道则可能是原因不明感染的根源。脓毒症时由于病理性氧供依赖,组织器官的相对缺血、缺氧导致能量代谢障碍,很容易发展为 MODS。而小肠黏膜在缺血再灌注、能量代谢障碍时易造成屏障功能损伤,进而通透性增加,细菌过度生长造成肠道易位、毒素产生增多,加重脓毒症。这种由于肠源性引起的内源性感染使肝、肠白细胞系统处于持续激活状态,释放大量炎性介质,造成肠道及脏器的损伤。

金育德等^[13]采用改良盲肠结扎穿孔法(CLP)建立大鼠脓毒症模型,治疗组用 δ 阿片受体激动剂 DALDE 静脉注射干预,测定小肠黏膜组织中腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)、腺嘌呤核苷二磷酸(ADP)、腺嘌呤核苷一磷酸(AMP)含量。制备肠上皮细胞线粒体,测定线粒体呼吸控制率(RCR),磷氧比(P/O)和肠道氧摄取率(Oext),观察各组小肠黏膜上皮组织病理改变。结果发现对照组大鼠小肠黏膜 ATP、ADP 含量较 DADLE 治疗组明显升高,AMP 含量明显下降;而小肠上皮细胞中线粒体 RCR、P/O 和 Oext 较对照组明显升高;病理学提示治疗组的组织损伤明显轻于对照组。说明 δ 阿片受体激动剂对脓毒症大鼠小肠能量代谢抑制状态具有一定程度改善作用,同时对小肠黏膜屏障具有明显保护作用。

2.2 调控炎症介质,减轻炎症损伤

脓毒症及 MODS 的基本原因是感染因素刺激机体单核-巨噬细胞系统及其他炎症细胞,产生并释放大量的细胞因子和具有广泛生物学活性的炎症介质。而肿瘤坏死因子(TNF)是介导内毒素休克、SIRS、急性

肺损伤(ALD)和 MODS 的重要起始因子。当有害刺激作用于机体后,TNF- α 诱导多种细胞因子的释放,使细胞因子间相互作用形成正反馈,导致炎症“级联效应”,使大量毒性代谢产物广泛破坏机体各组织器官功能,引起脓毒症并发展为 MODS^[14]。

Husted 等^[15]在体外研究中发现, δ 阿片受体激动剂 DADLE 通过激动 δ_2 阿片受体来减轻类毒素(LPS)引起的细胞损害,进一步研究发现该作用是通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 p38(p38-MAPK)激活、减少 TNF- α 和巨噬细胞炎性蛋白-2(MIP-2)释放来实现的。秦连进等^[16]在脓毒症大鼠模型中观察到,给予 δ 阿片受体激动剂 DADLE 干预后,血清 TNF- α 和白细胞介素 6(IL-6)血清尿素氮、肌酐及 β_2 微球蛋白水平均显著低于脓毒症组($P < 0.01$);光镜下肾小管上皮细胞脱落和坏死程度明显轻于脓毒症组,基底膜保持完整。说明 δ 阿片受体激动剂可以通过降低炎症因子水平,减轻肾小管上皮细胞的损害,对脓毒症大鼠肾脏起保护作用。而唐成武等^[17]则发现 δ 阿片受体激动剂 DADLE 可以通过抑制血浆中 TNF- α 和 IL-6 释放对脓毒症大鼠肺脏起保护作用。

2.3 抑制氧自由基产生,抵抗缺血-再灌注损伤

缺血-再灌注是导致 MODS 重要诱因之一。机体在缺血缺氧时产生大量的氧自由基(ROS),引起脂质过氧化,直接导致组织损伤。而大量 ROS 产生又会造成炎症介质进一步释放,形成“恶性循环”。动物实验显示, δ 阿片受体激动剂可以减轻大鼠缺血-再灌注损伤^[18]。而在心肌缺血-再灌注前给予 δ 阿片受体激动剂可降低血浆髓过氧化物酶(MPO)活性、降低缺血性心律失常及再灌注性心律失常发生^[19-21]。但也有学者认为, δ 阿片受体激动剂只介导对缺血-再灌注导致的心肌有保护作用,而对心律失常无保护作用^[22]。唐成武等^[17]在研究中发现,脓毒症大鼠给予 δ 阿片受体激动剂 DADLE 后,其肺组织匀浆中 MPO、丙二醛(MDA)含量明显低于脓毒症组($P < 0.01$),肺组织病理学改变明显减轻,提示 δ 阿片受体激动剂可以降低脂质过氧化反应程度,减少 ROS 产生,从而保护脓毒症大鼠肺脏。

2.4 抑制细胞凋亡通路,减少细胞凋亡

随着对脓毒症病理生理机制研究的深入,人们发现凋亡与脓毒症密切相关^[23]。脓毒症早期存在胃肠道上皮细胞和 B 淋巴细胞大量凋亡,后期相继出现其他脏器细胞大量凋亡。抑制淋巴细胞异常凋亡则可明显改善脓毒症预后^[24]。

Messaris 等^[25]证实,脓毒症造模后 6 h 肾小管细胞出现明显凋亡,Bax 蛋白表达增加,肾功能受损。Buerke 等^[26]发现脓毒症后心功能不全与心肌细胞凋亡相关。胃黏膜上皮细胞在脓毒症时大量凋亡是造成胃黏膜屏障损伤的重要原因^[27]。而血管内皮细胞在脓毒症时大量凋亡导致微血管渗漏在其发病中也占重要地位^[28]。冯文明等^[29]研究结果表明,脓毒症大鼠肝脏组织细胞凋亡指数明显升高,半胱天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)表达增强($P < 0.01$),Bcl-2 蛋白表达减少($P < 0.05$),以 4 h 最显著。经 δ 阿片受体激动剂 DADLE 处理后,大鼠肝组织病理变化减轻,肝细胞凋亡指数及 Caspase-3 表达减少($P < 0.01$),而 Bcl-2 蛋白表达增强($P < 0.05$)。肝组织 Caspase-3 的表达与细胞凋亡指数呈正相关($r = 0.83, P < 0.01$),Bcl-2 的表达与肝细胞凋亡指数呈负相关($r = -0.65, P < 0.01$)。另一研究中发现, DADLE 能明显减轻脓毒症大鼠肺组织病理损害,降低细胞凋亡指数、Caspase-3 表达,提高 Bcl-2 表达^[30]。说明 δ 阿片受体激动剂对脓毒症后肝肺损伤保护作用与下调 Caspase-3、上调 Bcl-2 表达、抑制细胞凋亡有

关。

2.5 维持血流动力学稳定和氧代谢平衡 脓毒症时炎症介质可引起细胞线粒体氧化能力受损,使机体氧利用率下降,引起组织缺氧。由于微循环中氧摄取障碍,一般的扩容、吸氧等增加氧输送措施并不能明显改善组织缺氧状态,反而因增加心血管活动而使机体代谢率明显增加。研究发现 δ 阿片受体激动剂可以在不影响动脉血压的情况下,降低整体代谢率 30%~40%^[9]。而 δ 阿片受体激动剂降低缺血组织的代谢,减少组织能量需求,提高组织的氧利用率,这些作用有利于脓毒症代偿期组织细胞功能的恢复。朱鸣等^[31] 研究发现,对脓毒症大鼠给予 δ 阿片受体激动剂 DADLE 干预后,大鼠平均动脉压(MAP)、左心室收缩压(LVSP)及心室压力最大变化速率等指标较脓毒症组同时点明显升高($P < 0.05$),血清肌钙蛋白 T(cTnT)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)含量则明显降低($P < 0.05$),且心肌纤维束排列整齐,心肌间质无水腫;提示 DADLE 可能通过维持脓毒症大鼠血流动力学稳定及氧代谢平衡等作用减轻脓毒症大鼠心肌损害。

3 结 语

尽管有研究显示阿片类药物可以影响机体特异性和非特异性免疫中多个环节,包括巨噬细胞和 T 淋巴细胞凋亡、T 细胞及 B 细胞免疫的抑制及刺激免疫系统组织中神经递质释放神经递质引起免疫抑制,从而导致机体免疫功能降低^[32-33]。但 δ 阿片受体激动剂的作用包括抑制过度的炎性反应,减少氧自由基产生、组织细胞的损伤,维持肠道黏膜屏障完整,提高氧利用率,维持氧代谢平衡,抑制细胞凋亡通路,减少细胞凋亡等。这些均符合脓毒症的主要治疗原则。因此作者相信经过进一步深入的研究, δ 阿片受体激动剂在脓毒症后 MODS 临床防治中将会占有重要的地位。

参考文献:

- [1] Declue AE, Delgado C, Chanq CH, et al. Clinical and immunologic assessment of sepsis and the systemic inflammatory response syndrome in cats[J]. J Am Vet Assoc, 2011, 238(7): 890-897.
- [2] Madzivhandila M, Adrian PV, Cutland CL, et al. Serotype distribution and invasive potential of group B streptococcus isolates causing disease in infants and colonizing maternal-newborn dyads[J]. PloS One, 2011, 6(3): e17861.
- [3] Weismüller K, Bauer M, Hofer S, et al. The neuroendocrine axis and the pathophysiology of sepsis[J]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2010, 45(9): 574-578.
- [4] White M, Lawless MW, O'Dwyer MJ, et al. Transforming growth factor beta-1 and interleukin-17 gene transcription in peripheral blood mononuclear cells and the human response to infection[J]. Cytokine, 2010, 50(3): 322-327.
- [5] De Winter BY, De Man JG. Interplay between inflammation, immune system and neuronal pathways: effect on gastrointestinal motility[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(44): 5523-5535.
- [6] 王小梅, 魏思东, 李涛, 等. 凝血-纤溶动态图在脓毒症凝血纤溶失衡检测中的应用[J]. 重庆医学, 2008, 37(15): 1706-1708.
- [7] Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, et al. Characteristics

and outcomes of cancer patients in European ICUs[J]. Crit Care, 2009, 13(1): R15.

- [8] Naqase H, Nemoto T, Matsubara A, et al. Design and synthesis of KNT-127, a δ -opioid receptor agonist effective by systemic administration[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2010, 20(21): 6302-6305.
- [9] Cahill CM, Holdridge SV, Morinville A. Trafficking of delta-opioid receptors and other G-protein-coupled receptors: Implications for pain and analgesia[J]. Trends Pharmacol Sci, 2007, 28(1): 23-31.
- [10] Malika B, Claire GR, Ipek Y, et al. Delta-opioid receptors are critical for tricyclic antidepressant treatment of neuropathic allodynia[J]. Biological Psychiatry, 2008, 63(6): 633-636.
- [11] 林小鸿, 黄子通, 王彤, 等. δ 阿片受体激动剂对失血性休克大鼠血流动力学的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(1): 17-20.
- [12] 冯文明, 朱鸣, 鲍鹰, 等. δ 阿片受体激动剂 D-丙 2, D-亮 5 脑啡肽对脓毒症大鼠死亡率的影响[J]. 中华危重症医学杂志, 2009, 2(1): 25-28.
- [13] 金育德, 冯文明, 王耀, 等. δ 阿片受体激动剂对脓毒症大鼠小肠能量代谢作用的研究[J]. 外科理论与实践, 2009, 14(6): 648-651.
- [14] Halbertsma FJ, Vaneker M, Scheffer GJ, et al. Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature[J]. Neth J Med, 2005, 63(10): 382-392.
- [15] Husted TL, Govindaswami M, Oeltgen PR, et al. A delta2-opioid agonist inhibits p38 MAPK and suppresses activation of murine macrophages[J]. J Surg Res, 2005, 128(1): 45-49.
- [16] 秦连进, 冯文明, 鲍鹰, 等. δ 阿片受体激动剂 DADLE 对脓毒症大鼠肾功能的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(2): 140-144.
- [17] 唐成武, 鲍鹰, 朱鸣, 等. δ 阿片受体激动剂对脓毒症大鼠肺功能的保护作用[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2009, 38(6): 796-799.
- [18] Borlongan CV, Hayashi T, Oeltgen PR, et al. Hibernation-like state induced by an opioid peptide protects against experimental stroke[J]. BMC Biol, 2009, 17(7): 31.
- [19] Wong GT, Ling LJ, Irwin MG. Activation of central opioid receptors induces cardioprotection against ischemia-reperfusion injury [J]. Anesth Analg, 2010, 111(1): 24-28.
- [20] 林媛媛, 封巨龙, 刘清华, 等. δ 阿片受体激动剂 SNC162 对大鼠心肌缺血及再灌注性心律失常的抑制作用[J]. 中国心血管病研究, 2009, 7(11): 857-859.
- [21] Chang WL, Lee SS, Su MJ. Attenuation of post-ischemia reperfusion injury by thaliporphine in rat hearts[J]. J Biomed Sci, 2005, 12(4): 611-619.
- [22] Maslov LN, Barzakh EI, Krylatov AV, et al. Opioid peptide deltorphin II simulates the cardioprotective effect of ischemic preconditioning: role of δ -opioid receptors, pro-

- tein kinase C, and K(ATP) channels[J]. Bull Exp Biol Med, 2010, 149(5): 591-593.
- [23] Giamarellos-Bourboulis EJ, van de Veerdonk FL, Moutaroudi M, et al. Inhibition of caspase-1 activation in gram-negative sepsis and experimental endotoxemia[J]. Crit Care, 2011, 15(1): R27.
- [24] Hotchkiss RS, Chang KC, Grayson MH, et al. Adoptive transfer of apoptotic splenocytes worsens survival, whereas adoptive transfer of necrotic splenocytes improves survival in sepsis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(11): 6742-6729.
- [25] Messaris E, Memos N, Chatzigianni E, et al. Apoptotic death of renal tubular cells in experimental sepsis[J]. Surg Infect, 2008, 9(3): 377-388.
- [26] Buerke U, Carter JM, Schlitt A, et al. Apoptosis contributes to septic cardiomyopathy and is improved by simvastatin therapy[J]. Shock, 2008, 29(4): 497-503.
- [27] Chen LW, Chang WJ, Chen PH, et al. TLR ligand decreases mesenteric ischemia and reperfusion injury-induced gut damage through TNF-alpha signaling [J]. Shock, 2008, 30(5): 563-570.
- [28] Gambim MH, do Carmo Ade O, Marti L, et al. Platelet-derived exosomes induce endothelial cell apoptosis through peroxynitrite generation: experimental evidence for a novel mechanism of septic vascular dysfunction[J]. Crit Care, 2007, 11(5): R107.
- [29] 冯文明, 朱鸣, 鲍鹰, 等. δ 阿片受体激动剂对脓毒症大鼠肝细胞凋亡及肝组织 bcl-2 和 caspase-3 表达的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2009, 16(7): 550-554.
- [30] 余欢明, 冯文明, 王耀. δ 阿片受体激动剂对脓毒症大鼠肺组织细胞凋亡及肺组织 bcl-2、caspase-3 表达的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2010, 16(5): 561-564.
- [31] 朱鸣, 冯文明, 鲍鹰, 等. δ 阿片受体激动剂对脓毒症大鼠心肌的保护作用[J]. 浙江医学, 2009, 31(10): 1363-1365.
- [32] Bhat RS, Bhaskaran M, Mongia A, et al. Morphine-induced macrophage apoptosis: oxidative stress and strategies for modulation[J]. Leukoc Biol, 2004, 75(6): 1131-1138.
- [33] Wang J, Barke RA, Charboneau R, et al. Morphine impairs host innate immune response and increases susceptibility to Streptococcus pneumoniae lung infection[J]. J Immunol, 2005, 174(1): 426-434.

(收稿日期: 2010-08-09 修回日期: 2011-05-31)

· 综 述 ·

地中海贫血的神经病学损伤

刘 虎 综述, 李 梅 审校

(重庆医科大学附属儿童医院神经内科 400014)

关键词: 地中海贫血; 神经病学; 诊断

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.32.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)32-3320-02

地中海贫血(以下简称地贫)是一种在 20 世纪 20 年代发现的常见于儿童的遗传溶血性疾病, 在地中海沿岸、东南亚及中国长江以南地区多见。根据不同的珠蛋白基因的缺失或缺陷所致的珠蛋白合成受抑制情况, 将地贫分为 α 、 β 、 γ 、 $\delta\beta$ 类型。其中 β 型地贫根据患者基因类型及临床表现, 又可分为重型、中间型及轻型, 其临床表现为肝大、脾大、发育差、黄疸等进行性溶血性贫血表现, 通常的治疗方式是定期输血以改善生命质量, 但输血治疗又可带来继发的损害。当长期输血并发含铁黄素沉着症时, 可因铁沉积引起心脏、胰腺、肝脏等脏器损害。

近年来, 随着国外的一些研究发现, 在血红蛋白缺陷的血液病如镰状细胞贫血(sickle cell anemia, SCA)患者中, 能观察到继发神经系统损伤。上世纪 80 年代在了一项对 SCA 患儿进行的头颅磁共振成像(MRI)及神经、心理检测发现, 7% 的 SCA 患儿发生过脑卒中, 16% 的 SCA 患儿 MRI 发现有静息性脑梗死(即没有临床症状与体征的脑梗死)的证据, 并且那些有静息性脑梗死的患儿与 MRI 表现正常的该疾病患儿相比, 在数学能力、词汇技巧、运算速度、精细运动协调等认知能力方面均有明显差异^[1]。在镰状细胞贫血儿童中, 发现静息性脑梗死与儿童脑卒中危险相关^[2]。尽管儿童缺血性脑卒中中并不常见^[3], 但缺氧的镰状红细胞及伴随的血液高凝状态被认为是血管闭塞导致卒中的危险因素。

1 临床表现及辅助检查

美国的一项对 21 名儿童及青少年镰状 β 地中海贫血患者进行了 MRI 及血管造影, 头颅多普勒超声(TCD)、诱发电位及 WISCIII 儿童智力检查等神经心理检测后发现, 8 例(38%) 在大脑多部位发现 T₂ 加权高密度影, 即静息性脑梗死, 与那些没有发现脑梗死的患者作统计学比较, 在性别、卒中史、平均年龄、红细胞比容、胎儿血红蛋白、血红蛋白水平方面的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。3 人发现有颅内大血管狭窄或闭塞(分别是大脑中动脉、颈动脉床突上段), 52.94% 受患者中发现 TCD 异常, 主要表现在单侧或双侧大脑中动脉平均血流速度小于 50 cm/s, 或者速度比小于 0.5, 或者双侧血流速度不对称程度大于 15%, 智力评价及诱发电位均只有 1 例异常。该研究认为没有临床脑卒中症状的儿童及青少年 S β 地贫患者中, 确实存在无症状脑梗死^[4]。

在南亚的一项对照研究中, 对 67 名 β 地贫及血红蛋白 E 病(HbE)青少年及成年患者进行了梯度回波 T₂ 加权成像(GRE-T₂)MRI, 轴位 FLAIR 图像及 3DTOF MRA 检查发现, 24% 患者大脑存在异常, 大部分都是深部大脑白质的无症状性腔隙性脑梗死, 除 1 人外, 大多数脑梗死病灶的最大直径小于 10 mm, 皮层和皮层下梗死也有观察到, 还包括颅内血管的狭窄及不规则, 进一步的统计分析显示, 性别、年龄与之相关, 男