

非药物治疗 神经保护新思路

首都医科大学宣武医院脑血管病研究室教授 吉训明

日前举行的首届“盘古会议”——华人卒中精英论坛，通过回顾世界脑卒中研究的发展史、分析中国脑卒中的研究现状，提出了现阶段临床和基础研究中存在的最迫切需要解决的问题，为脑卒中的转化医学研究指明了方向。

随着今年8月份最后一个神经保护药物临床试验结果的失败，国际上所有136个神经保护药物的临床试验全部以失败告终。考虑到高额的临床试验投入（每个临床试验超过10亿美元），人们对神经保护药物的临床研究已望而止步。因此，非药物神经保护治疗手段逐渐受到国际的广泛关注。

卒中急性期的非药物治疗包括常压高浓度氧治疗、亚低温治疗、缺血适应治疗、取栓治疗和超声溶栓治疗等。恢复期的非药物治疗已经广泛应用于临床，包括刺激支持治疗（功能电刺激FES、重复经颅磁刺激rTMS、迷走神经刺激VNS、经颅低能光疗TLT、经颅电刺激tDCS）和功能恢复锻炼（辅助运动增强感觉AMES、脑计算机接口BCI）等。

高浓度氧疗

经济易得且副作用小

常压高浓度氧治疗是在常压下，通过专用装置让患者吸入高浓度高流量的氧气，以达到提高缺血区域组织氧供、改善缺血半暗带细胞能量代谢、促进神经血管网络的微循环的目的，进而发挥神经保护作用。目前，美国和中国在该领域的研究走在世界前列。常压高浓度氧治疗具有经济、易得和无明显副作用的优势。其不足之处是临床试验规模过小和缺乏对长期预后的观察研究。其未来研究的方向一方面应扩大临床样本量，加强对缺血、出血卒中患者长期预后的评估；另一方面应深入对其机制的研究。

血管内低温治疗

神经保护起效更快

亚低温治疗采用体表全身、血管内全身低温以及头局部或病变区域血管内低温等手段降低脑缺血组织温度，从而降低脑代谢率，保护血脑屏障，减轻脑水肿，起到神经保护作用。

研究发现，低温时机、低温持续时间和低温方式对低温治疗效果非常重要。缺血发生后，低温施行越早，持续时间越长，保护效果越佳。宣武医院脑血管病研究所系列研究发现，与全身低温和头局部低温比较，血管内区域性低温具有使脑组织低温速度更迅速、体温影响小的优点，可明显减少全身低温的副作用。目前我们已开始进行相关临床试验研究。中国政府组织了国家自然科学基金项目、“863”项目和支撑项目，在该领域的水平走在国际前列。今后需要加强对非人灵长类动物研究并进行大规模的多中心临床试验，以建立对于人体安全有效的低温治疗方案。

远隔缺血适应

激发内源性保护机制

缺血适应是另一种非药物保护治疗方法。缺血适应是通过器官反复、短暂性、可逆性的缺血训练，激发机体产生内源性保护机制，实现肌体对随后发生致命缺血打击的保护作用。按照训练部位，可分为原位适应及远隔适应。其中，远隔缺血适应是指肢体等非生命重要器官短暂缺血训练后产生对远隔大脑等重要器官的保护作用，与原位适应相比，具有有效、简便、安全的优势。

目前，我们研究团队进行了系列动物实验及临床应用研究（安全性和有效性研究），临床试验结果在美国权威杂志《Neurology》上发表，展示了令人兴奋的应用前景。下一步将组织多中心

随机对照临床研究。

应该说非药物治疗对人体具多靶点作用，具有副作用小、安全性相对高、相对经济、操作简便等优势。不过其发展仍需开发相关仪器、规范治疗，并进行多中心临床试验。同时也应该认识到，与药物治疗不同的是，非药物治疗是被动的过程，由于内源性保护作用有限，采用非药物和药物联合治疗应该是最理想的。

参会专家观点

四川大学华西医院神经内科刘鸣教授：中国社区卒中流行病学研究较理想的研究方法应具备标准的定义、研究方法和资料报告方法，从而便于不同地区比较。尽管中国卒中临床研究已经形成平台和特色的系列研究，但医院卒中登记研究仍需深入完善。系统评价方法于上世纪 90 年代后期引入中国，如今在卒中临床研究中日益普及。现需注意控制质量，推广动物实验，特别是临床研究前。

美国匹兹堡大学脑血管病研究中心陈俊教授：近些年出现了大量失败的国际脑卒中转化医学研究，其原因与基础研究重复率低、临床试验前的论证不够充分有关。

脑血管病药物治疗靶点的新进展主要有：**第一**，与神经细胞坏死、凋亡、自噬相关的信号通路，主要是以神经元为主要研究对象的单一治疗靶点的发现与机制的研究。**第二**，神经血管保护、重塑和恢复，是神经保护治疗的全方位靶点。即神经血管单元血管神经网络细胞间的相互作用，外周免疫系统对血管神经损伤的影响。**第三**，血管再通治疗，tPA 静脉溶栓的血管再灌注率不理想，可联合动脉药物溶栓或介入再通。

美国密歇根大学神经外科奚国华教授：脑出血损伤有 4 个病理进程——血肿扩大、脑水肿形成、细胞坏死凋亡和自噬、脑萎缩。脑水肿的高峰期是出血后 1~2 周，而细胞坏死比细胞凋亡现象更普遍，研究中应注意这两个特点。脑出血后的病理改变包括血肿扩大、血栓形成、红细胞破裂导致铁毒性、血脑屏障破坏导致脑水肿、缺血、补体激活和炎症反应，其相应的治疗方法有降压、移除血块、抑制补体激活的炎症等。研究显示，铁离子螯合剂对脑出血治疗有重要作用，去铁胺可减轻猪脑出血后的血肿和脑白质损伤，铁离子螯合剂的一期临床试验已经结束。

第二炮兵总医院神经内科姜卫剑教授：**血管再通治疗要实现有效性再通、安全性再通。**有效性再通需要精确半暗带测定，安全性再通需要建立在完整的缺血/再灌注损伤机制基础之上，从而确立个体化综合治疗原则。（赵海苹 陈凡 罗玉敏整理）