

Clinical Treatment of Post Traumatic Cerebral Ischemia and its Progress

Lei Chen Yongjun Gao

The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, 650000, China

Abstract

Post traumatic cerebral ischemia is a common concomitant disease in the clinical work of neurosurgery, which is likely to lead to disability, death and other serious consequences. Timely and effective treatment and inhibition of cerebral ischemic damage is an important part of clinical work. In recent years, with the progress of science, the therapeutic effect of post-traumatic cerebral ischemia has been greatly improved. This paper reviews the clinical diagnosis and treatment methods and related research progress.

Keywords

traumatic brain injury, cerebral ischemia, treatment of nervous system

临床中创伤后脑缺血的相关治疗方法及进展

陈磊 高永军

昆明医科大学第二附属医院, 中国·云南 昆明 650000

摘要

创伤后脑缺血是神经外科临床工作中常见的一种伴发性疾病, 其极可能带来致残、致死等严重后果, 及时有效治疗抑制脑缺血性损害是临床工作的一项重要内容。近年来, 随着科学的进步, 创伤后脑缺血的治疗效果已有极大进步, 论文针对其临床中的诊断和治疗方法及相关研究进展进行综述。

关键词

颅脑创伤; 脑缺血; 治疗; 神经系统

1 引言

在神经外科疾病治疗过程中, 创伤后脑缺血是一种常见却极可能带来严重后果的伴发性疾病。重型颅脑损伤后患者, 超过 90% 会出现早期脑缺血^[1]。动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 及大型颅脑手术后患者容易发生脑血管痉挛, 引起局部脑组织缺血、脑梗死, 导致颅神经功能受损, 进而可能致残、致死^[2]。及时进行有效治疗可以抑制脑缺血性损害, 对改善神经外科疾病预后具有至关重要的作用。

2 创伤后脑缺血的界定

人体颅内循环供血丰富、颅内血管走行复杂且异变率高, 颅脑创伤后不能单纯依靠脑血流量判断是否存在缺血, 需按照 Frick 公式计算:

$$\text{脑氧代谢率 (CMRO}_2\text{)} = \text{脑血流量 (CBF)} \times \text{动静脉氧差 (AVDO}_2\text{)}$$

其中, 灰质 CMRO₂ 的参考值为 259mol/(100g·min), 白质为 80mol/(100g·min), 当脑血流量难以维持正常脑氧代谢率时, 则认为脑组织存在缺血。

3 损伤机制

颅脑损伤后, 脑血流的自动调节功能受损, 脑组织的受伤程度决定了伤后脑血流代谢情况, 尽管颅脑损伤后脑灌注压可能会大于、等于或小于正常灌注压, 但局部的缺血缺氧总是存在的, 而外伤后缺血缺氧是造成继发脑损害的重要原因。神经外科临床中常见的创伤后脑缺血损伤机制主要包括以下几点:

- (1) 脑血管原发性机械损伤, 创伤区血管遭到破坏、

血管壁塌陷、血管腔内红细胞阻塞,引发供血区域脑组织缺血。

(2) 创伤后出现弥漫性脑肿胀,继而颅内压升高,造成全脑低灌注。

(3) 血肿类占位病变造成局部脑组织缺血。

(4) 创伤后发生微血管病变,造成血管通透性及血脑屏障异常,加重脑外伤继发性损害。

(5) 不合理用药、手术等其他医源性因素造成缺血性脑损伤。

(6) 脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)。

(7) 创伤致局部体循环改变和脑血流改变^[3-55]。

4 辅助诊断方法

创伤后脑缺血的临床表现缺乏特异性,且症状出现有一定延后,单纯依靠临床表现难以鉴别,需结合辅助检查进行诊断和鉴别。临床中主要应用的辅助检查方法及其优缺点列举如下。

4.1 CT

CT头颅平扫是神经外科临床最常用的影像学检查方法,也是颅脑创伤患者的首选辅助检查方法,其优点是无创,耗时短,操作较简单,价格较便宜,可发现创伤后出血等占位性病变及弥漫性脑肿胀。缺点是早期头颅CT显示出低密度灶,提示可能是脑缺血或者脑水肿,不能对其明确诊断;对于CT下可疑的脑缺血病灶需要运用CT灌注成像、CT血管成像及MRI检查明确诊断。

4.2 CT灌注成像

CT灌注成像(CT perfusion imaging, CTPI)能有效获得脑组织的血流灌注信息,CT血管成像(CT angiography, CTA)可以清晰显示出患者颅内动脉的形态学变化,CTPI联合CTA可有效提高外伤性脑缺血的早期诊断率,且在评价血液灌注情况的同时还可以了解缺血区脑供血动脉的情况^[6]。

4.3 MRI

常规MRI可在脑组织缺血发生后2h发现长T2信号改变;弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)对早期缺血检测非常灵敏,缺血区表现为高信号改变;灌注加权成像(perfusion-weighted imaging, PWI)可以显示出脑组织的血流灌注情况,这两种功能性磁共振成像方法对于判定缺血半暗带的存在及定位有重要意义;

4.4 经颅多普勒

经颅多普勒英文Transcranial Doppler,简称TCD。TCD可显示出受检部位的血流状态,优点是无创性,操作较简单,可于床边开展,但检查干扰因素较多且其对颞窗等常用声窗有一定要求;

4.5 数字减影血管造影

数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)是目前最有效的显影颅内大中血管的检查方式。DSA属于有创操作,需使用造影剂,可能出现的不良反应及风险包括血管痉挛、动脉夹层、血管穿孔、血栓形成或栓塞等。

4.6 单光子发射计算机断层扫描

单光子发射计算机断层扫描(SPECT),氙增强CT(Xe-CT)、正电子发射计算机断层扫描(PET)等均可用于检测颅脑损伤患者的脑血流量情况,缺点是检查耗时长、对患者配合程度要求高、检查费用高、检查时需吸入麻醉氙气等。

4.7 经颅近红外线光谱法

近红外线光谱(NIRS)可无创、实时地监测脑组织氧饱和度、血红蛋白量,进而评估脑血容量^[7]。NIRS的缺点是仅能反映局部脑组织血流状况,且不能用于检测有皮下血肿、硬膜下和硬膜外血肿的患者。

4.8 颈静脉氧饱和度测定

颈静脉氧饱和度测定(jugular venous oxygen saturation, S_{jvO₂}):颈静脉氧饱和度的数值可以反应脑血流和代谢情况,缺点是属于有创操作,且操作复杂。

4.9 微透析技术

微透析技术是一种新型生物采样技术,还未能能在临床广泛应用,它可以进行动态微量生化取样,具有活体连续取样、动态观察、定量分析、采样量小、组织损伤轻等特点^[8]。借助微透析技术持续监测脑组织间生化介质动态变化,分析脑组织代谢变化、脑细胞损伤及脑缺血程度。乳酸/丙酮酸比值(LPR)升高及葡萄糖水平降低提示脑组织缺血,能比CTPI提前18h得出诊断。对于脑缺血患者使用微透析技术最可靠的观测指标是谷氨酸和乳酸,在脑缺血症状出现前24h即可观测到其波动变化;其次的检测指标是甘油,可以早于症状12h即出现变化^[9-10]。

5 治疗方法、进展及不足

5.1 呼吸辅助

部分重型脑缺血患者可能出现呼吸功能障碍,加重脑缺氧性损伤,此时需采用呼吸机帮助患者进行呼吸。治疗过程中,应密切监测患者动脉氧分压变化情况。

5.2 维持有效循环血量

研究资料表明,对于颅脑创伤合并脑水肿患者采用过度通气治疗和脱水治疗会造成脑缺血加剧;而有部分研究者认为液体和钠摄入量对颅内压患者预后无明显影响。因此,在对患者进行利尿、脱水治疗时,为确保患者脑灌注压、血压平衡,不需要降低液体和钠的摄入量^[11]。

5.3 药物治疗

5.3.1 脱水药

对于颅内压升高患者可给予脱水药进行治疗,常用药物有甘露醇、高渗盐溶液等。研究表明,甘露醇降低颅内压机制与高渗性脱水、降低血液黏滞度、改善脑组织灌注、扩大脑血流量及氧合等因素密切相关^[12]。甘露醇治疗还可以明显降低颅内压,改善患者神经系统症状。

5.3.2 镇静药物

临床最早使用的镇静药物是巴比妥类药物,其能有效起到降低脑代谢,控制颅内压的脑保护作用^[13]。此外,苯二氮卓类药物咪达唑仑也可以缓解患者焦虑、惊厥,镇静催眠,从而保护脑神经。异丙酚能降低脑代谢、颅内压,从而起到改善患者脑电生理的作用^[14]。镇静类药物还可辅助亚低温治疗颅脑损伤患者,然而其作用机制尚不清楚,对于其辅助治疗效果尚待研究。

5.3.3 他汀类药物

他汀类药物是目前最有效的降脂药物,主要用于降低胆固醇尤其是低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C),治疗动脉粥样硬化。其具有的稳定斑块、抑制血栓形成、调节炎症反应等作用,可降低脑血管痉挛及脑缺血的发生率,但其对患者神经功能恢复无明显作用^[15]。

5.3.4 尼莫地平

尼莫地平在神经外科中作为预防、缓解脑血管痉挛常规药物使用。其作为双氢吡啶类钙离子拮抗剂,可以选择性的作用于脑血管平滑肌与特异受体结合阻断钙离子异常内流,缓解脑血管痉挛,扩张脑血管,增加脑血流量,且对神经元

有直接作用,具有神经和精神药理活性。增量使用时,可增加冠脉血流量,降低血压,同时脑血流量不降低。尼莫地平在aSAH治疗中的标准用法用量是口服或鼻饲60mg/4h持续3周。研究表明尼莫地平对aSAH患者神经功能损伤有改善作用,但其并没有降低脑血管痉挛发生率^[16]。

5.3.5 糖皮质激素

糖皮质激素具有提高患者对创伤适应能力、促进血脑屏障(BBB)结构与功能快速恢复、降低血管通透性、保护神经细胞、恢复脑功能等积极作用。糖皮质激素对脑缺血神经细胞损伤的保护作用的机制之一可能是通过抑制NMDA受体的反应而发挥作用的^[17]。但其对脑缺血患者预后的影响还缺乏足够的临床证据。

5.3.6 镁剂

研究证实硫酸镁具有舒张血管及保护神经的功能,对防治脑血管痉挛及脑缺血有一定的作用^[18]。但目前尚无充分临床证据证明静脉滴注硫酸镁对aSAH患者愈合的确切影响。

5.4 高压氧治疗

缺氧属于脑缺血病理生理过程的中心环节,氧供应和患者预后效果具有显著相关性。高压氧可以提高机体氧含量,增加血氧弥散距离,改善细胞供氧状态,同时具有 α -肾上腺素样的作用可以使血管收缩,减少局部的血容量,利于减轻脑水肿,促进侧支循环形成。

5.5 外科治疗

aSAH、严重颅脑外伤及大型颅脑手术后患者容易发生脑血管痉挛,其脑血管痉挛严重程度与蛛网膜下腔积血有很大关系。脑室引流术和腰大池引流术通过释放脑脊液,改善脑脊液循环,加速积血清除,减少脑血管痉挛发生,同时可以降低颅内压,降低脑积水发生率,防止脑疝发生,对于治疗颅内感染也有一定帮助。对于伴发颅内出血的重型脑损伤患者,需要尽快解除血肿占位压迫。给予患者有效的骨瓣减压术可以降低创伤后脑缺血现象,提高临床疗效,而且控制性减压对于早期脑缺血等具有显著的预防效果。

5.6 介入溶栓治疗

对出现急性脑栓塞或脑血栓形成的患者可施行早期动脉内溶栓术。通过使用DSA可直观地观察血管情况,确定血管堵塞情况,进行实时溶栓。溶栓治疗有其时间窗,应在发病后6小时内施行。溶栓治疗会增加出血风险,创伤后脑梗塞

患者应慎重选择。

5.7 亚低温治疗

低温治疗是一种十分古老的治疗方法,对其最早的记载可以追溯到公元前3500年。深低温治疗(体温 28°C 以下)因为常会发生心律失常、凝血机制障碍等严重并发症而不再被医学界主流使用。80年代末期研究发现亚低温($30\sim 35^{\circ}\text{C}$)时既可以达到对缺血性脑损伤的保护作用,又不会出现深低温时的各种严重并发症,因而在神经外科及心外科引起广泛研究和应用^[19]。目前临床上通常是使用冰毯表面降温来应用亚低温疗法。需要注意的是,在予患者进行亚低温治疗后需要进行缓慢复温,如果复温速度过快会导致颅内压反弹性升高,加重患者脑组织肿胀程度,加剧患者病情,从而恶化预后^[20]。亚低温治疗在临床应用中还有许多问题未明确,低温治疗的持续时间、降温速度以及复温速度等因素对颅脑创伤后低温治疗效果的影响尚未完全清楚,需要更多的研究实践进行证实^[21]。

5.8 基因治疗

中枢神经系统损伤基因治疗是一种治疗脑缺血的前沿治疗方向。脑缺血发生时有多种基因表达参与,主要分两类,即神经营养因子及诱导或抑制神经元损伤的基因。例如神经营养家族中的神经生长因子(NGF)可促进神经细胞的生长和发育,阻止损伤所致的神经细胞死亡,同时可以诱导轴突生长^[22]。脑源性神经营养因子(BDNF)具有维持多种神经元存活、促进神经元修复再生及直接促进轴突生长的作用,对缺血缺氧的神经元具有保护作用,并和其他营养因子有协同作用^{[23][24]}。基因治疗即是通过向缺血半暗带注入外源性基因或改变神经细胞的基因表达,使脑组织血流动力学改善或改变特殊的分子、细胞学和生物学机制,从而治疗或抑制神经元的损伤^[25]。目前基因治疗还有许多难题未解决,离临床应用尚有一定距离。

6 结论

临床中创伤后脑缺血常见且极可能带来严重后果。近年来随着对创伤后脑缺血的不断深入研究、探索实践治疗方法、研制改进监测及治疗设备,创伤后脑缺血的治疗效果已有极大进步。然而一些创伤后脑缺血的治疗方法目前还处于试验研究阶段,临床对其具体疗效仍存在巨大争议,并且对各种

疗法的联合应用尚在探索阶段。接下来还需要更进一步的临床研究、更多的临床实践论证,证实各种治疗方法的真实疗效,制定更系统性的治疗方案,提高创伤后脑缺血的治疗效果。

参考文献

- [1] 丁利静,李菲,石京山,等.淫羊藿苷对大脑中动脉阻塞诱导的缺血性脑卒中模型大鼠的保护作用.遵义医学院学报,2015(02):137-145.
- [2] Treggiari-Venzi M M, Suter P M, Romand J A. Review of Medical Prevention of Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Problem of Neurointensive Care[J]. Neurosurgery, 2001(02):249-262.
- [3] 冯华,朱刚,林江凯.颅脑创伤基础与临床(第1版)[M].北京:人民军医出版社,2011.
- [4] 胡亚梅,李书剑,李刚,等.骨髓单个核细胞对急性脑缺血小鼠模型的保护作用及机制[J].中华医学杂志,2015(29):2382-2386.
- [5] Andreasen N, Simeoni M, Ostlund H, et al. First Administration of the Fc-Attenuated Anti- β Amyloid Antibody GSK933776 to Patients with Mild Alzheimer's Disease: A Randomized, Placebo-Controlled Study[J]. PLoS One, 2015(03):e0098153.
- [6] 郭献忠,许方洪,陈伟建,等.多层螺旋CT脑血管成像及灌注成像评价外伤性脑梗死[J].浙江医学,2008(07):784-786.
- [7] MENG L, SETTECASE F, XIAO J, YU Z, FLEXMAN A M, HIGASHIDA R T. Initial clinical experience with near-infrared spectroscopy in assessing cerebral tissue oxygen saturation in cerebral vasospasm before and after intra-arterial verapamil injection[J]. J Clin Neurosci, 2016(26):63-69.
- [8] 韩慧婉,舒鸿钧,刘国诠.微透析技术及其应用[J].化学通报,2000(12):52-56.
- [9] PATET C, QUINTARD H, ZERLAUTH J B, MAIBACH T, CARTERON L, SUYS T, et al. Bedside cerebral microdialysis monitoring of delayed cerebral hypoperfusion in comatose patients with poor grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017(88):332-338.
- [10] PAPAPOPOULOS D, FILIPPIDIS A, KROMMIDAS G, VRETZAKIS G, PATERAKIS K, KOMNOS A, et al. Regional cerebral blood flow and cellular environment in subarachnoid hemorrhage: a thermal doppler flowmetry and microdialysis study[J].

- Neurol Neurochir Pol, 2017(51): 66–71.
- [11] 李锐, 张黎, 于炎冰, 等. 抑制腺苷酸活化蛋白激酶活性对MCAO大鼠血脑屏障的保护作用及机制研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2015(09):910–917.
- [12] 刘洪良, 王彤宇, 刘振林, 等. 亚低温对脑缺血大鼠海马神经元中类泛素蛋白表达的调控 [J]. 中华神经外科杂志, 2015(03):294–298.
- [13] 孙文珊, 李军荣, 李永坤, 等. 对氧磷酶 1Q192R 和 L55M 基因多态性与缺血性卒中再发的相关性研究 [J]. 中华神经科杂志, 2015(01):13–17.
- [14] 徐进步, 施青山, 许鹏程, 等. 咪达唑仑与丙泊酚对局灶缺血再灌注大鼠脑水肿影响的对照研究 [J]. 检验医学与临床, 2015(13):1834–1836.
- [15] Su S H, Xu W, Hai J, et al. Effects of statins—use for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Scientific Reports, 2014(04):32–33.
- [16] Dorhout Mees, Rinkel GJE, Feigin VL, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (Review)[J]. Stroke, 2008(02):514–515.
- [17] 郭岩, 于向民, 周燕. 探讨糖皮质激素对脑缺血神经细胞损伤的保护作用 [J]. 中医临床研究, 2010(02):33.
- [18] Sanne M, Dorhout Mees, Ale, Algra, W Peter, Vandertop, Fop, van Kooten, Hans A J M, Kuijsten, Jelis, Boiten, Robert J, van Oostenbrugge, Rustam, Al-Shahi Salman, Pablo M, Lavados, Gabriel J E, Rinkel, Walter M, van den Bergh. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet (London, England), 2012(9836):44–49.
- [19] 杨俊, 陈麒麟, 赖晓东, 等. 亚低温治疗对心肺复苏患者免疫功能及获得性肺炎的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016(01):58–60
- [20] 蔡小军, 宋惠珠, 陈艳, 等. 莫诺昔对脑缺血后神经保护作用的分子机制的实验研究进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2015(05):532–534.
- [21] 刘宇, 李振. 亚低温治疗创伤性脑损伤的研究进展 [J]. 中国医师进修杂志, 2018(06):572–576.
- [22] Kawamorita N, Yoshikawa S, Kashyap M, et al. Liposome-based Intravesical Therapy targeting Nerve Growth Factor (NGF) ameliorates Bladder Hypersensitivity in Rats with Experimental Colitis[J]. J Urol, 2016(21):1920–1926.
- [23] Ben Simon Guy J, Hovda David A, Harris Neil G, et al. Traumatic brain injury induced neuroprotection of retinal ganglion cells to optic nerve crush[J]. Journal of Neurotrauma, 2006(07):1072–1082.
- [24] 江东, 于建云. 脑源性神经营养因子临床研究进展 [J]. 神经解剖学杂志, 2011(02):221–225.
- [25] 曾现伟, 沈建康, 孙青芳, 等. 脑缺血的基因表达和基因治疗 [J]. 国外医学: 脑血管疾病分册, 2003(04):283–286.