

创伤性脑损伤后脑灌注压治疗进展

庄步峰 马延斌

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是由外伤引起脑组织的原发性损害,是导致创伤患者伤残及死亡的主要原因。TBI 后低血压、低氧血症等因素,可造成二次脑损伤 (secondary brain injury, SBI),明显加重原发性脑损伤,导致重度 TBI 患者病死率增加 150%^[1]。研究表明超过 90% 的重型 TBI 患者存在缺血性脑损害^[2]。由此可见维持足够的脑血流量及适当的脑灌注压,避免发生 SBI,是 TBI 患者救治成功的关键。

一、概述

脑血流量 (cerebral blood flow, CBF) 取决于脑灌注压和脑血管阻力。脑灌注压 (cerebral perfusion pressure, CPP) 是平均动脉压与颅内压的差值,其正常值为 70 ~ 90 mmHg。脑血管阻力主要受动脉血 PCO₂、脑代谢等因素的影响。TBI 后, CPP 水平与患者预后密切相关,这一点已经得到神经外科学界的公认。然而, TBI 患者 CPP 应该维持在多高水平为最佳,一直存在较大的争议。最初的研究表明,提高 CPP 有利于改善 TBI 患者预后,美国颅脑创伤基金会将 70 mmHg 作为目标 CPP 引入 1996 年指南,然而,对于 TBI 患者,这一目标 CPP 并未表现出明显的益处,且相关并发症有所增加,因此,学者们随后提出 60 mmHg 为目标 CPP;最近,关于 TBI 可致患者脑血管自动调节受损证据的出现,表明统一的 CPP 标准并不能适合每一个 TBI 患者,因此,一些学者提出对 TBI 患者 CPP 进行个体化管理的观点。Jaeger 等^[3]研究验证了以脑血管自动调节反应为基础的最佳 CPP 管理的观点。此外,随着高端的神经系统监测技术的出现,临床医生对 TBI 患者血流动力学监测更为关注,使 CPP 个体化管理成为可能。

二、TBI 后影响脑灌注压的病理生理学因素

1. 高热:高热是导致 SBI 的一个重要因素,常由外伤后中枢性发热、炎症反应、感染等因素引起。在高热环境下,脑神经元兴奋性显著增加,氧耗随之增

加,能量供需失衡,大量乳酸等内源性有害因子聚集,引起细胞毒性脑水肿。同时,高热还可导致血脑屏障通透性增加,引起血管源性脑水肿。脑水肿引起 ICP 升高而使 CPP 降低。Rossi 等^[4]发现在发热过程中,患者 ICP 伴随体温升高而显著性升高;而在退热过程中, ICP 随着脑温的降低而降低。一些临床研究已证实,适度的降低严重 TBI 患者脑温,对其预后产生积极的作用^[5~7]。

2. 低氧血症:低氧血症是导致 SBI 最常见的病理学因素。重型 TBI 患者常伴有呼吸中枢的原发性损伤或误吸、肺不张、神经源性肺水肿等继发性损害,出现呼吸功能不全,引起低氧血症。神经细胞不能进行无氧酵解,因此对缺氧性损害非常敏感。TBI 患者缺氧后数分钟,神经细胞的 ATP 生成即明显减少,依赖 ATP 工作的钠钾泵出现功能失常,钠将在细胞内滞留,细胞内渗透压升高,细胞外间隙的水分子将进入细胞内,从而造成细胞肿胀,即细胞毒性脑水肿。缺氧也可致血脑屏障结构完整性遭到破坏,引起血管源性脑水肿。脑水肿导致 ICP 升高、CPP 降低。最近,有研究发现^[8],在低氧血症情况下,脑血管动态调节功能受损,导致脑组织易受 CPP 过高或过低引起的损害。因此,及时避免 TBI 患者缺氧性损害,是脑灌注压治疗的重要部分。

3. 脑血管自动调节障碍:正常生理条件下, CPP 在 60 ~ 150 mmHg 范围内,通过脑血管阻力的变化调节,可维持 CBF 的相对稳定,这就是所谓的脑血管自动调节,它是决定 CPP/CBF 关系的基本生理学前提^[9]。脑血管自身调节由两个主要部分组成:静态调节和动态调节。静态调节通过改变 CBF 使 CPP 发生渐进性的变化;而动态调节对 CBF 进行快速调节,以适应短暂的动脉血压变化^[10]。49% ~ 87% 的严重 TBI 患者伴有脑血管自动调节障碍^[11]。脑血管自动调节能力受损,是严重 TBI 患者预后不良的独立危险因素^[12]。对严重 TBI 患者利用近红外光谱技术连续无创监测 TBI 脑血管压力反应,了解脑血管自动调节状态,有助于评估个体患者最佳脑灌注压^[13]。缺乏

脑血管自动调节功能的大脑易受 CPP 升高或降低引起损害,当维持 CPP 在较高水平时,易出现脑组织恶性充血;反之,易加重缺血性脑损害。Johnson 等^[14]研究发现,对脑血管自动调节受损的 TBI 患者,维持较低 CPP(CPP < 50mmHg 和 CPP < 60mmHg)水平具有良好预后的比例明显高于维持较高 CPP(CPP > 70mmHg 和 CPP > 80mmHg)者;而对脑血管自动调节未受损的 TBI 患者,维持不同水平 CPP,其预后没有显著差别。因此,对于脑血管自动调节能力受损的 TBI 患者,应该维持较低 CPP 为宜。此外,严重 TBI 患者脑血管自动调节能力恢复时间延长,伤后 2 周大多数不能恢复,因此,对于这类 TBI 患者,维持最佳 CPP 时间至少也要持续 2 周以上^[15]。

4. 动脉血 CO₂ 分压改变:脑血流量及其分布对动脉血 CO₂ 分压变化高度敏感,这一生理反应过程称为脑血管对 CO₂ 反应性,它在 CBF 的调节中起重要作用。CO₂ 是易透过血脑屏障的脂溶性物质,当 CO₂ 分压增加时,CO₂ 透过血脑屏障可以引起脑组织 H⁺ 浓度升高,升高的 H⁺ 浓度激活脑血管内皮细胞,后者合成一种舒血管物质 NO,从而导致脑血管舒张。相反,当 CO₂ 分压降低时,脑血管收缩。当重型 TBI 患者伴有呼吸中枢的原发性损伤或误吸、肺不张、神经源性肺水肿等继发性损害时,可出现呼吸功能不全,引起低氧血症和高碳酸血症而导致脑血管扩张、脑容量增加,促进 ICP 升高,进而引起 CPP 降低。Grubb 等^[16]证实脑 CBF 与动脉血 CO₂ 分压呈线性相关。有研究表明,在体位性低血压患者,动脉血 CO₂ 分压减少约 8mmHg 引起脑血流速度至少减少 25%^[17]。

5. 血脑屏障破坏:血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是存在于脑组织和血液之间的一个特殊复杂的细胞系统,它主要由内皮细胞、紧密连接、星形细胞、周皮细胞和血管周围的小胶质细胞以及基膜等结构构成,它能控制血液循环中的某些物质向中枢组织转运,从而保证中枢组织内环境的稳定。在正常个体,由于 BBB 的存在,脑组织与血管腔内形成一个渗透梯度,调节液体跨膜运动,维持脑容量相对稳定。当脑组织受到机械外力、缺血缺氧、细胞毒性等损害时,BBB 结构的完整性遭到破坏,通透性增加,晶体物质甚至胶体物质可直接通过受损的 BBB,引起血管源性脑水肿。同样,当严重 TBI 患者 BBB 广泛破坏时,如果 CPP 过高和脑静脉流出阻力增加,均可使毛细血管静水压升高而加重血管源性脑水肿,使 ICP 进

一步升高和脑顺应性降低,而增高的 ICP 又使脑静脉流出阻力增加,形成恶性循环。

三、维持最佳 CPP 的治疗措施

对严重 TBI 患者,维持 TBI 患者 CPP 超过最佳水平,并不能改善其脑组织氧,且相关并发症发生率增加;而 CPP 低于最佳水平者,可致脑组织缺血性损害^[3]。因此,个体化管理严重 TBI 患者 CPP,维持适合于其自身的 CPP,避免发生 SBI 是其获得良好预后的必要前提。要获得 TBI 个体最佳 CPP,必须采取综合性治疗措施,包括抬高头位、液体疗法、甘露醇、巴比妥类药物应用、亚低温、过度换气及去骨瓣减压术等。以下重点对亚低温应用、过度换气及去骨瓣减压治疗 CPP 进展做一表述。

1. 亚低温治疗:亚低温是目前重要的脑保护措施之一,有显著的降 ICP、增加 CPP 的作用。亚低温主要通过以下几方面起脑保护作用:①降低 TBI 患者脑温,从而降低其氧代谢及氧需求,减轻因 ATP 不足引起的细胞毒性脑水肿;②降低 BBB 的通透性,减少晶体物质甚至胶体物质通过 BBB 所致的血管源性脑水肿;③降低 TBI 后兴奋性氨基酸谷氨酸的产生,减轻谷氨酸对脑组织的兴奋毒性;④减少白介素-1 β 、肿瘤坏死因子 α 等炎症介质的产生。2000 年, Jiang 等^[18]对 87 名严重 TBI 患者进行了长时间(3~14 天)亚低温(33~35℃)治疗,发现亚低温可使 ICP 显著降低,且亚低温组并发症发生率相对于正常体温组并没有显著增加。但在亚低温治疗过程中应注意以下几方面:①持续时间:短时间的亚低温只能对易损神经元起短暂的保护作用;相反,长时间的低体温可以起到长期保护作用并改善行为学预后^[19]。在这一方面, Jiang 等^[7]评估了亚低温持续时间对严重 TBI 患者行为学预后影响的重要性,发现与持续 3 天亚低温治疗患者相比,持续 5 天者行为学预后较佳;②时间窗:是指从 TBI 到实施亚低温治疗的时间间隔。不同时间窗对 TBI 的疗效及相应的临床预后不同,重型 TBI 患者亚低温治疗实施越早越好;③复温速度:复温要缓慢进行,速度过快导致脑血管迅速扩张、ICP 反跳性升高,而逆转了亚低温的疗效。与亚低温持续时间长、复温缓慢者相比,那些持续时间较短、复温较快者这种异常脑血管扩张反应更显著^[7]。

2. 过度通气:严重 TBI 患者往往伴有呼吸中枢的原发性损伤或误吸、肺不张、神经源性肺水肿等,应用呼吸机辅助呼吸,可改善其呼吸状况,纠正低氧血症,减轻缺氧状态所致的脑水肿。同时,对 TBI 患者行适

度过度通气,降低 PaCO_2 ,引起脑血管收缩,降低脑血容量,有助于降低 TBI 患者 ICP。因此,临床上常对 TBI 患者使用过度通气,降低动脉血 CO_2 分压来降低 ICP。同时,低碳酸血症还可提高脑血管动态调节能力,减轻 CPP 过低或过高引起的脑损害^[20]。但 Curley 等^[21]回顾性研究发现,持续低碳酸血症可加重脑组织缺血性损害。他们认为,由于缓冲作用,持续的低碳酸血症可引起 CBF 渐进性地降低、ICP 下降,但随后动脉血 CO_2 分压恢复正常时,可致脑组织反跳性充血、ICP 升高。因此,对于严重 TBI 患者,过度通气时间不宜过长。Christina 等对 30 名 GCS < 12 的 TBI 患者采取短暂的 (30min) 适当过度通气 (PaCO_2 为 $33.00 \pm 2.25\text{mmHg}$),发现 ICP 显著下降, CPP 轻度升高,且可显著提高患者最佳 CPP 检出率。当然,TBI 后,高潮气量通气会导致急性呼吸窘迫综合征的发病率升高^[22]。因此,对 TBI 患者行通气治疗,为避免发生相关并发症,我们应选择最佳的通气策略。但是由于目前缺乏关于“最佳通气策略”的随机对照研究,我们只能根据患者肺功能、脑血管对 CO_2 反应性等具体生理状况,采取折中的通气策略。

3. 去骨瓣减压术:对于严重 TBI 患者,采取包括抬高头位、液体疗法、甘露醇、巴比妥类药物应用、亚低温、过度换气等综合性治疗措施后,如仍不能够控制 ICP 和 CPP,去骨瓣减压术则为唯一有效措施。然而,如何把握手术时机仍是临床医生们一直争论的问题。目前,对严重 TBI 患者的治疗,大多数临床医生首先倾向于保守治疗,将去骨瓣减压术作为第二选择,但保守治疗无效后再行去骨瓣减压术往往导致 TBI 患者失去手术治疗的最佳时机。受伤后 4h 以内行去骨瓣减压术的严重 TBI 患者病死率为 30%,而超过 4h 者病死率则高达 90%。Akyuz 等研究也表明,早期行去骨瓣减压术的严重 TBI 患者预后明显较首先选择保守治疗的 TBI 患者好,且前者 ICP 水平低于后者。可见,对于严重 TBI 患者,我们应该把去骨瓣减压术作为第一选择。正确的选择手术方式也是治疗成功的关键。严重 TBI 患者往往既有着力部位的脑损伤,同时还有对冲性脑损伤,如果仅对一侧病灶行减压,往往由于压力填塞效应消除,引起对侧受损的血管因压力差或牵拉破裂出血,形成脑内、硬膜下或硬膜外血肿。因此,对于双侧额颞严重脑挫裂伤、严重脑挫裂伤合并对侧血肿、术中严重脑膨出、严重弥漫性脑肿胀等的 TBI 患者应该采用双侧去骨瓣减压术。有研究表明^[23],对严重 TBI 患者(尤其

GCS6~8 分),尽早双侧去大骨瓣减压术降低 ICP 的效果明显优于任何减压手术。而 CT 扫描显示脑肿胀主要位于一侧大脑半球、中线结构向对侧偏移者,宜采取单侧去骨瓣减压术。

总之,在重型 TBI 患者的抢救治疗中, CPP 治疗已受到广泛的重视,它的最佳水平应是既能保证满足脑代谢所需的足够血流量,又能使毛细血管静水压控制在较低水平以利脑水肿液的吸收。但是临床上重型 TBI 患者病理生理状况不一,就不可能存在适合所有患者的统一 CPP 治疗标准,这需要临床医生对严重 TBI 患者生理状况有一个全面的了解,在高端的神经系统监测技术的支持下,根据其自身病理生理学特点采取综合性、个体化 CPP 治疗。

参考文献

- 1 Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, *et al.* The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury [J]. J Trauma, 1993, 34(2):216-222
- 2 Graham DI, Ford I, Adams JH, *et al.* Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989, 52(3):346-350
- 3 Jaeger M, Dengl M, Meixensberger J, *et al.* Effects of cerebrovascular pressure reactivity-guided optimization of cerebral perfusion pressure on brain tissue oxygenation after traumatic brain injury [J]. Crit Care Med, 2010, 38(5):1343-1347
- 4 Rossi S, Zanier ER, Mauri I, *et al.* Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. J Neurol Neurosurg Psychiatry [J]. 2001, 71(4):448-454
- 5 Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries [J]. Lancet, 2008, 371(9628):1955-1969
- 6 Qiu W, Zhang Y, Sheng H, *et al.* Effects of therapeutic mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury after craniotomy [J]. J Crit Care, 2007, 22(3):229-235
- 7 Jiang JY, Xu W, Li WP, *et al.* Effect of long-term mild hypothermia or short-term mild hypothermia on outcome of patients with severe traumatic brain injury [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2006, 26(6):771-776
- 8 Ogoh S, Nakahara H, Ainslie PN, *et al.* The effect of oxygen on dynamic cerebral autoregulation: critical role of hypocapnia [J]. J Appl Physiol, 2010, 108(3):538-543
- 9 Steiner LA, Andrews PJ. Monitoring the injured brain: ICP and CBF [J]. Br J Anaesth, 2006, 97(1):26-38
- 10 Dineen NE, Brodie FG, Robinson TG, *et al.* Continuous estimates of dynamic cerebral autoregulation during transient hypocapnia and hypercapnia [J]. J Appl Physiol, 2010, 108(3):604-613
- 11 Hlatky R, Furuya Y, Valadka AB, *et al.* Dynamic autoregulatory response after severe head injury [J]. J Neurosurg. 2002, 97(5):1054-1061

(下转第 154 页)