

脑弥漫性轴索损伤的发病机制与诊疗进展^①

倪泽鹏¹, 李廷阳^{2②}, 祝杰¹, 廖长品¹

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000 E-mail: 498320969@qq.com;

2. 广西百色市人民医院, 右江民族医学院附属西南医院, 广西 百色 533000)

摘要: 脑弥漫性轴索损伤是一种特殊类型的严重闭合性颅脑损伤, 其病死率高、预后差, 且临床上缺乏特异诊疗手段, 是神经外科临床诊治的一大难点。本文拟对脑弥漫性轴索损伤的发病机制、诊断及治疗等方面的研究作一综述。

关键词: 脑; 弥漫性轴索损伤; 诊断; 治疗; 发病机制

中图分类号: R651.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2018)01-0075-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2018.01.021

脑弥漫性轴索损伤(diffuse axonal injury, DAI)的概念于1982年由Adams等正式确立, 是指突发的外力作用于头部, 各脑组织间因质量差异导致惯性作用不同而发生相对移位, 其产生的剪应力造成神经轴索损伤, 是一种特殊类型严重的闭合性颅脑损伤, 在重型颅脑损伤中占28%~50%。DAI患者最突出的临床特点是伤后原发性昏迷, 严重者表现为去脑强直或去皮层强直, 意识恢复较慢^[1]。其病变性质多为挫伤、水肿及出血, 主要出现在大脑中轴的胼胝体、脑干等部位。DAI多见于交通意外、高处坠落伤等, 是脑外伤后造成残疾、植物状态以及死亡的重要原因, 病死率高且预后差, 临床上缺乏特异诊疗手段, 是神经外科临床研究的一大难点。本文就DAI发病机制、诊断及治疗的研究进展作如下综述。

1 病因及发病机制

DAI最常见的病因为交通事故, 其他病因有高处坠落或锤击致伤等。在Adams等^[2]报道的122例DAI尸检病例中, 69%为交通事故致伤, 18%为坠落伤。但其确切发病机制仍未明确, 目前得到众多学者较为认可的包括机械应力学说、沃勒(Waller)变性学说、钙离子内流学说等。

1.1 机械应力学说 20世纪中期, 物理学家Holbourn通过将物理学原理运用在颅脑损伤中发现并提出“脑剪应力伤”的概念。由于脑内各组织密度不同, 在遭受外伤后产生不均等的运动速度可在各组织间产生剪应力, 使脑各组织结构产生相对运动, 导致神经轴索和脑组织微血管受到过度牵拉、扭曲而损伤^[3]。Yassin等^[4]学者研究发现DAI病灶常呈多灶性、散在

性分布于不同脑组织界面, 是该学说有力的佐证。

1.2 沃勒(Waller)变性学说 该学说认为脑外伤后, 轴索局部肿胀、变性, 远端轴突与神经元胞体分离后得不到胞体的营养支持而发生“沃勒变性”, 同时, 轴浆运输障碍, 并回流至胞体进一步加剧轴索肿胀形成回缩球。目前, 轴索回缩球的形成是一个继发的病理过程的观点得到广泛认可, 其发生在伤后6~24h之间^[5]。因此, 学者普遍认为在轴索回缩球形成前是治疗DAI的关键时间窗。

1.3 钙离子内流学说 既往的动物及细胞模型实验表明, 脑外伤后胞浆中钙离子浓度显著升高。外力作用下, 脑内组织间的相对运动使轴索骨架被动牵扯, 致使膜上的多孔结构通透性剧增, 钙离子通道异常启动, Ca^{2+} 大量内流, 多种 Ca^{2+} 依赖的酶促反应被激发, 通过蛋白水解作用降解神经微管、微丝等蛋白, 继而破坏轴索骨架。Abdul-Muneer^[6]指出 Ca^{2+} 超载还可促进释放凋亡前体物质, 将进一步加重脑损伤。曹英等^[7]通过大鼠实验研究表明, 大鼠颅脑损伤后15min出现钙超载, 24h后达到顶峰, 与Mu等^[8]研究结果大致相符, 且钙超载程度与轴索受损程度呈正相关。

2 诊断进展

由于脑弥漫性轴索损伤作为一种病理诊断, 确诊有赖于组织学检查, 并且轴索损伤后缺乏特异性症状和体征, 所以临床对DAI的诊断比较困难。目前, 临床上诊断DAI往往需根据患者的病史、临床表现及结合影像学检查来判断。

2.1 临床表现 DAI患者通常有明确的外伤史, 尤其是损伤机制复杂者, 受伤后即刻出现长时间深度的意

① 基金项目: 百色市科学研究与技术开发计划项目(20161502)

② 通信作者, E-mail: saneli317@sina.com

识障碍是其典型临床征象,极少有中间清醒期,严重者出现植物状态甚至早期死亡。DAI通常无显著的神经系统定位体征,部分伴有程度不一的偏瘫。瞳孔可有多种不同变化。大部分DAI患者的颅内压不升高,或颅内压升高与病情严重程度不相符。严重DAI患者在神志恢复后遗有认知、记忆功能障碍等情况。

2.2 CT表现 脑弥漫性轴索损伤早期的CT扫描常表现为大脑皮髓质交界区、胼胝体、基底节、脑干等区域单个或多个点状及灶性高密度影^[9],直径小于2 cm,伴周围轻度水肿,占位效应及中线结构移位不明显,或CT片中仅见脑组织弥漫性肿胀、蛛网膜下腔出血。后期复查CT可见局部低密度灶和脑实质萎缩等改变。然而CT检查某种程度上受机器自身的分辨率所限,并且CT对于诊断非出血灶和颅后窝病变的准确性不高^[10],因此,临床上常借助于MRI确诊,这是因为MRI能部分弥补CT相关缺陷且检测灵敏度更高^[11]。

2.3 MRI表现 DAI在MRI的表现取决于病灶性质,常见病灶有缺血性病灶、出血性病灶及脑组织弥漫性肿胀。随着MRI检查技术不断发展,MRS、SWI、DWI、DTI等技术的应用,有助于更快、更准确地诊断DAI。尽管MRI提高了DAI的诊断率,但MRI检查时间长,并不适合病情严重患者,特别是有烦躁不安,生命征不稳定的患者。张颖^[12]指出MRI对微小病灶和轻型DAI漏诊率仍相当高。

2.4 目前诊断标准 目前为止,关于DAI的诊断标准临床上尚未达成统一意见,笔者查阅相关文献,归纳总结如下:①有确切头部外伤史,特别是受伤机制复杂的;②受伤后即出现持续超过6 h的昏迷状态;③CT或MRI检查发现大脑灰白质交界区、胼胝体等好发部位存在直径小于20 mm的散发出血灶或非出血灶(包括挫伤灶或脑水肿);④临床表现重而影像学检查改变不明显或颅内压不高;⑤发病后数月或一年复查CT或MRI可见弥漫性脑萎缩、脑积水等表现,遗留明显神经功能障碍或以植物状态生存;⑥病理检查发现弥漫性轴索损伤征象。

3 治疗方法

目前治疗上,针对DAI尚无特异性方法,临床上主要采用综合性治疗,以减轻脑组织水肿降颅压、阻断继发性损害和防治并发症为目的,常见措施包括以下方面。

3.1 保持呼吸道通畅,维持生命征平稳 DAI患者伤后多有长时间昏迷,咳嗽、吞咽等功能受抑制,难以排出呼吸道分泌物,并发肺部感染。因此,一旦患者呼吸

功能进一步恶化,低氧血症难以纠正,应及时行气管切开手术,必要时辅以机械通气。对有血压下降者,及时予升压药治疗,保证脑、心、肾等重要脏器血流灌注,预防多脏器功能障碍的发生。

3.2 严密观察病情变化 对DAI患者,尤其是急性期患者,应行持续心电监护,动态观察意识、瞳孔变化,注意有无新发症状和体征,随时复查头颅CT。DAI病情重、病程长,患者容易出现肺部感染、褥疮、应激性溃疡等并发症,因此,有学者提出在加强护理的基础上,可预防性用药防止并发症的发生。

3.3 控制颅内压,防治脑水肿 通常认为DAI患者不伴有颅内压增高,部分患者外伤后引起脑水肿或合并占位病变,可根据具体病情及颅内压增高程度,合理适当给予脱水降颅内压治疗,常用药物包括20%甘露醇、呋塞米和人血白蛋白等,其中20%甘露醇是最常使用的^[13]。各类脱水药物通过不同作用机制起降颅内压作用,杨伟科^[14]通过临床研究证实联合、交替使用各类药物可取得更好的降颅内压效果,且减少并发症、改善预后。

3.4 钙拮抗药与镁制剂的应用 根据钙离子内流学说,研究者发现,发病早期应用钙离子拮抗剂治疗,有效减少 Ca^{2+} 内流,起到保护神经功能和减轻继发性脑损害的作用。Baker等^[15]指出尼莫地平选择性作用于脑血管,解除脑血管平滑肌痉挛,改善脑组织供血供氧,从而保护脑功能。镁离子作为一种钙离子天然拮抗药物,通过抑制钙离子内流,减少谷氨酸释放,减轻氧自由基损伤和应激反应,达到保护轴索,促使神经功能恢复的作用。杜文俊^[16]发现对DAI者早期使用尼莫地平基础上加用硫酸镁,对改善患者预后积极作用。

3.5 亚低温治疗 亚低温治疗是一种通过物理方法配合使用镇静药物,使机体温度达到预期水平的治疗手段。体温在28~35℃之间称为亚低温^[17]。其作用机制主要是低温使机体处于能量代谢较低的睡眠状态^[18],减少耗氧量,打破脑组织缺氧-水肿-颅内高压的恶性循环。临床中,对DAI患者越早使用亚低温越好,一般在伤后24 h内开始使用,控制直肠温度在31.5~34.9℃,脑温在32.0~35.0℃,治疗时间应视患者病情而定,一般维持在24~72 h,对颅内压增高者,待颅内压降至正常后继续维持24 h,一般持续3~5 d^[19]。

3.6 高压氧治疗 高压氧治疗是指在高压氧舱内,给予1个大气压以上的纯氧,通过血液循环系统携带更多的氧到达脑组织,改善其缺氧状态,是一门极具发展

潜力的临床分支学科。Yang等^[20]指出高压氧既通过增加血氧浓度,提高氧在脑组织间的弥散能力,缓解脑组织缺氧;又通过作用于脑血管,使其通透性降低,渗出减少,减轻脑组织水肿;Tal等^[21]还发现高压氧利用抑制脱髓鞘反应作用,避免神经轴索结构继续受损,为神经轴突修复和纤维再生提供保障;此外,Daly等^[22]认为人体在高压氧舱环境中,椎基底动脉系统的血供明显改善,有利于脑干功能恢复,上行网状结构系统逐步被激活,改善患者意识状态和起促醒作用。因此,临床中对于生命体征稳定的DAI患者,在排除禁忌症后尽早辅以高压氧治疗,但高压氧在DAI方面的具体治疗方案仍未成熟,有待进一步研究。

3.7 神经营养药物 神经营养药物在DAI早期可透过血脑屏障嵌于神经细胞膜,起保护作用,后期对神经元轴索再生、神经细胞修复以及神经功能恢复等方面均有积极意义。如今,临床上神经营养药物可谓种类繁多,其具体作用机制仍未研究清楚,其中神经节苷脂GM1的研究相对成熟,也是临床常用的一种神经营养药物。Harch^[23]研究表明神经节苷脂具有阻断神经细胞的凋亡、促进神经元轴突和树突增生、修复神经组织,恢复神经功能等作用。费毅等^[24]研究发现神经节苷脂能有效降低颅脑损伤患者特异性血清标记物NSE和S100B蛋白浓度,其含量有助于判断颅脑损伤的病情和预后。

3.8 手术治疗 一般情况下,单纯DAI患者不需要手术治疗,当合并颅内大血肿或影像学检查提示脑组织弥漫性肿胀,环池消失,中线结构移位,患者瞳孔改变,出现脑疝,应及时手术治疗。手术时机宜选择在脑疝形成之前进行去骨瓣减压,或脑疝出现后迅速清除血肿、解除压迫。

3.9 治疗新进展 近年来,有关DAI治疗方法的研究不断深入,一些新的药物及治疗手段的应用为DAI的治疗打开了一扇窗。研究发现免疫疗法对DAI治疗有一定的积极作用。环孢素A(CsA)是真菌中分离出的中性环状多肽混合物,具有可逆地抑制T细胞介导的免疫反应的作用。OKONKWO等^[25]通过多种颅脑损伤模型率先发现CsA具有保护轴突作用。宋锦宁^[26]认为CsA通过抑制线粒体通透性转换孔(PTP)的开放,减轻钙离子介导的病理过程,从而保护轴索。凌成明等^[27]将58例弥漫性轴索损伤患者随机分成环孢素A试验组和对照组,对比发现治疗后CsA治疗组患者血清及脑脊液NSE和MBP水平均较对照组显著降低,说明CsA能有效改善DAI患者神经功能。然而,Gajavelli等^[28]试图用CsA减轻PTP的开放后神

经变性并不成功。Aminmansour等^[29]运用CsA改善DAI患者意识和认知功能障碍中发现疗效不明显。因此,有关CsA治疗DAI的研究有待深入。

目前研究结果表明造成中枢神经系统轴突再生障碍的主要原因是存在抑制轴突再生蛋白,其中髓磷脂所表达的Nogo蛋白最为关键。王胜等^[30]通过动物实验发现Nogo受体拮抗剂对弥漫性轴索损伤后大鼠通过阻断细胞因子过度释放和抑制神经细胞凋亡起到神经保护作用。因此,外伤后如何抑制Nogo蛋白表达有可能是治疗DAI的一个重要突破口。

此外,细胞移植和基因治疗也是未来重要的研究方向。研究显示细胞移植可增强中枢神经系统受损后神经再生能力。周洪龙等^[31]通过移植人羊膜间充质干细胞(hAMSCs)于脑出血大鼠中发现其能促进神经功能恢复,其作用机制可能是通过增加神经营养因子表达,促进血管再生和神经再生。由此可见,通过细胞移植增强中枢神经系统受损后神经再生能力,预防或减轻DAI的继发性病理过程同样值得期待。基因治疗则利用外伤后血脑屏障开放的时机,运用转基因技术帮助脑组织中神经生长因子和营养因子达到一定水平而起治疗作用,具有广阔的治疗前景,但当前存在技术和伦理方面的困难有待克服。

4 小结和展望

综上所述,得益于影像技术的向前发展和对DAI的病因、发病机制及疾病演变过程的深入了解,早期诊断DAI的可能性越来越大。然而,目前临床上针对DAI的治疗仍无特殊办法。DAI后如何阻断神经轴索继续损伤及帮助神经轴索的修复仍然是一大难题,有待我们进一步探索研究。伴随着免疫疗法、细胞移植、基因治疗等治疗方法的应用,为DAI患者治疗带来福音,相信随着对以上方法的深入研究和更新的治疗手段的出现,DAI的治疗终将有更大的突破。

参考文献:

- [1] Yan EB, Johnstone VP, Alwis DS, et al. Characterising effects of impact velocity on brain and behaviour in a model of diffuse traumatic axonal injury[J]. *Neuroscience*, 2013,248(38):17-29.
- [2] Adams JH, Doyle D, Ford I, et al. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading [J]. *Histopathology*, 1989, 15(1):49-59.
- [3] Blennow K, Hardy J, Zetterberg H. The neuropathology and neurobiology of traumatic brain injury[J]. *Neuron*, 2012,76(5):886-899.
- [4] Yassin W, Sugihara G, Oishi N, et al. Hypothalamic-

- amygdalar-brainstem volume reduction in a patient with narcolepsy secondary to diffuse axonal injury[J]. *J Clin Sleep Med*,2015, 11(5):581-582.
- [5] 李培建. 弥漫性轴索损伤的诊断和治疗[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*,2017,3(4):251-254
- [6] Abdul-Muneer PM, Long M, Conte AA, et al. High Ca^{2+} Influx During Traumatic Brain Injury Leads to Caspase-1-Dependent Neuroinflammation and Cell Death [J]. *Mol Neurobiol*,2017,54(6):3964-3975.
- [7] 曹英,曹勇. 颅脑创伤后神经细胞钙通道的变化及其机制[J]. *检验医学与临床*,2017,14(14):2073-2074.
- [8] Mu J, Song Y, Zhang J, et al. Calcium signaling is implicated in the diffuse axonal Injury of brain stem[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2015,8(5):4388-4397.
- [9] Evans LR, Fitzgerald MC, Varma D, et al. A novel approach to improving the interpretation of CT brain in trauma[J]. *Injury*,2017,49(1):56-61.
- [10] Rincon S, Gupta R, Ptak T. Imaging of head trauma. [J]. *Handb Clin Neurol*,2016,135:447.
- [11] Currie S, Saleem N, Straiton JA, et al. Imaging assessment of traumatic brain injury[J]. *Postgrad Med J*, 2016,92(1083):41-50.
- [12] 张颖. CT与MRI在弥漫性颅脑轴索损伤诊断中的应用价值[J]. *航空航天医学杂志*, 2017,28(1):41-43.
- [13] 朱敏,李英斌. 高渗盐水与甘露醇治疗高血压脑出血术后颅内高压的临床疗效[J]. *右江民族医学院学报*,2016, 38(4):395-397.
- [14] 杨伟科. 人血白蛋白联合甘露醇及呋塞米治疗重度颅脑损伤疗效分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*,2015,18(3): 107.
- [15] Baker M, Bastin MT, Cook AM, et al. Hypoxemia associated with nimodipine in a patient with an aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2015,72(1):39-43.
- [16] 杜文俊. 脑弥漫性轴索损伤的临床治疗分析[J]. *中国实用医刊*,2016,43(6):22-23.
- [17] 吴隆飞,吴迪,刘向荣,等. 脑动脉选择性亚低温治疗缺血性卒中的研究进展[J]. *中国脑血管病杂志*,2017, 14(3): 155-158.
- [18] Suehiro E, Koizumi H, Kunitsugu I, et al. Survey of brain temperature management in patients with traumatic brain injury in the Japan neurotrauma data bank[J]. *J Neurotrauma*,2014,31(4):315-320.
- [19] 刘裕浩,李维平,宋同均,等. 脑组织氧分压与颅内压变化在重型颅脑损伤亚低温治疗中的意义[J]. *河北医药*, 2016, 38(8):1155-1157.
- [20] Yang Y, Zhang YG, Lin GA, et al. The effects of different hyperbaric oxygen manipulations in rats after traumatic brain injury[J]. *Neurosci Lett*,2014,563(5): 38-43.
- [21] Tal S, Hadanny A, Sasson E, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Can Induce Angiogenesis and Regeneration of Nerve Fibers in Traumatic Brain Injury Patients [J]. *Front Hum Neurosci*, 2017,11:508.
- [22] Daly S, Thorpe M, Rockswold SB, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Acute Severe Traumatic Brain Injury: a Systematic Review [J]. *J Neurotrauma*,2017,35(4):623-629.
- [23] Harch PG. Hyperbaric oxygen in chronic traumatic brain injury: oxygen, pressure, and gene therapy[J]. *Med Gas Res*,2015,5(1):9.
- [24] 费毅,王鹏程,陈宝智,等. 神经节苷脂注射液治疗重症颅脑损伤患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017,33(4):294-296.
- [25] Okonkwo DO, Povlishock JT. An intrathecal bolus of cyclosporin A before injury preserves mitochondrial integrity and attenuates axonal disruption in traumatic brain injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999, 19 (4):443-451.
- [26] 宋锦宁,李宇. 弥漫性轴索损伤后继发性脑损伤与神经保护治疗的研究进展[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2014,35(6):717-725.
- [27] 凌成明,范双民. 环孢霉素A在改善弥漫性轴索损伤患者神经功能及氧代谢中的效果[J]. *西部医学*,2015,27 (6):831-833,836.
- [28] Gajavelli S, Sinha VK, Mazzeo AT, et al. Evidence to support mitochondrial neuroprotection, in severe traumatic brain injury[J]. *J Bioenerg Biomembr*,2015,47(1-2):133-148.
- [29] Aminmansour B, Fard SA, Habibabadi MR, et al. The efficacy of Cyclosporine-A on Diffuse Axonal Injury after Traumatic Brain Injury[J]. *Adv Biomed Res*,2014,3: 35.
- [30] 王胜,李正伟,韩林,等. Nogo受体拮抗剂对大鼠弥漫性轴索损伤神经保护作用及机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2012,29(10):2045-2047.
- [31] 周洪龙,张鸿日,闫中杰,等. 移植人羊膜间充质干细胞促进脑出血大鼠神经功能恢复[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*,2017,3(1):33-39.

收稿日期:2017-09-28;修回日期:2018-02-05