



## 弥漫性轴索损伤的诊治进展

俞佳佳, 夏大勇, 陈三送, 狄广福, 徐宗华, 戴易

(皖南医学院第一附属弋矶山医院神经外科, 安徽 芜湖 241000)

**摘要:** 颅脑外伤(traumatic brain injury, TBI)是外伤患者致残或致死的一种常见疾病。其中,弥漫性轴索损伤(diffuse axonal injury, DAI)是闭合性、弥漫性重型TBI常见的类型。但DAI在临床上存在明显漏诊、误诊现象,常常耽误患者的治疗,影响患者的预后。因此,DAI一直是众多学者关注的焦点,本文就近年来DAI诊断和治疗研究进展做一阐述。

**关键词:** 弥漫性轴索损伤; 诊断; 治疗

**中图分类号:** R651.15

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-5817(2020)02-0236-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-5817.2020.02.023

弥漫性轴索损伤(diffuse axonal injury, DAI)是1982年由Adams JH等<sup>[1]</sup>正式命名,划定为闭合性颅脑外伤(traumatic brain injury, TBI)中一种常见的临床病理类型,约占三分之一<sup>[2]</sup>,可引起脑功能的严重损害,甚至导致死亡。DAI多见于交通事故、高处坠落伤,受伤后常立即出现意识障碍或长期出现意识障碍,而常规CT等检查结果与患者症状不符。DAI三联征主要包括大脑半球灰白质交界区神经轴索的损伤、胼胝体及脑干上端背外侧损伤。根据损伤的部位将DAI分为三级:Ⅰ级:损伤部位仅位于灰白质交界区;Ⅱ级:除Ⅰ级外还包括胼胝体受损;Ⅲ级:在Ⅱ级的基础上脑干出现损伤<sup>[3]</sup>。本文对DAI的诊治进展综述如下。

### 1 DAI的发病机制

DAI的发病机制主要分为两个阶段:原发性轴索损伤和继发性级联反应。

**1.1 原发性轴索损伤** 突发的加速、减速或旋转外力作用于颅脑,产生瞬间剪切力,使脑内不同密度的组织发生相对移位,从而导致神经轴索牵拉、扭曲而断裂和小血管破裂。其中,脑白质及灰质交界区、胼胝体及脑干上端背外侧是承受剪切力较大的区域。脑外伤后轴索肿胀导致远端轴突与胞体运输中断,发生“沃勒变形”,轴突运输的物质堆积,导致轴索局部进一步肿胀,形成轴索回缩球<sup>[4]</sup>。

**1.2 继发性级联反应** TBI导致轴索膜通透性增加, Ca<sup>2+</sup>大量内流,激活Ca<sup>2+</sup>依赖的酶促反应,引起轴索继发性级联损伤。Huang TQ等<sup>[5]</sup>研究发现FK506

(他克莫司)通过抑制外伤后钙调磷酸酶减轻继发性级联损伤,从而保护轴索,促进脑外伤后神经功能的恢复。

### 2 DAI的诊断

既往DAI诊断依赖于患者死后行病理检查,目前主要通过患者的受伤经过、临床表现、影像学结果及生物标记物综合诊断,其中,患者的受伤经过对诊断DAI有着重要作用,DAI患者多有明确的加速旋转暴力作用于颅脑,伤后多立即出现昏迷。近年来影像学、生物学技术快速发展,在DAI的诊断及病情评估方面发挥了重要作用。

#### 2.1 影像学诊断

**2.1.1 CT** CT是TBI患者首选的检查方式,但对于DAI患者,CT仅能反映出脑灰白质交界区、胼胝体、脑干少量散在点状出血灶,CT可通过显示出血灶数量间接反映DAI的严重程度<sup>[6]</sup>。但由于大多病灶检出结果为阴性,反映的结果常常和患者的临床症状不符,导致患者的漏诊、误诊,耽误患者的治疗,影响患者预后。

**2.1.2 MRI** 鉴于CT检查的局限性,近年来,MRI技术作为一种辅助成像技术,在DAI患者中得到了广泛的应用,各种MRI序列在诊断和评估患者预后方面具有重要作用。需要指出的是,由于MRI检查相对费时,必须在患者病情稳定,确保患者安全的基础上进行,因此限制了危重症患者的早期应用。

**基金项目:**安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2018A0253)

**第一作者简介:**俞佳佳(1994-),女,在读硕士研究生,研究方向:脑外伤及肿瘤临床研究,E-mail:yujiajia940917@163.com

**通讯作者简介:**戴易(1969-),男,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:脑外伤及肿瘤临床研究,E-mail:yjsyy0775@163.com

2.1.2.1 磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI) SWI是一种利用不同组织之间磁敏感的差异性而形成的高分辨三维梯度回波成像。TBI出血后的血红蛋白代谢产物如脱氧血红蛋白、正铁血蛋白及含铁血黄素均为顺磁性物质,而含氧血红蛋白为逆磁性物质,致局部磁场分布不均,因SWI具有极高的磁敏感性,故SWI对微出血十分敏感,从而大大提高DAI微小病灶的检出率,新型的成像序列SWI比常规序列更易检测出微小病灶<sup>[7]</sup>。SWI可以清楚的显示脑内散在、大小不等的点状、斑片状低信号灶,主要位于灰白质交界区、白质、基底节、胼胝体、脑干等区域<sup>[8]</sup>。

2.1.2.2 弥散张量成像技术(diffusion tensor imaging, DTI)和弥散纤维示踪技术(diffusion tensor tractography, DTT) 由于DAI病理改变主要位于神经轴索等微小结构,常规CT及MRI检查技术对其微小病灶检出率低,且常不能与患者的临床症状相佐证,因此,对DAI的诊断及预后评估存在局限性<sup>[9]</sup>。DTI和DTT技术可以直观、非侵袭性反映相应部位的神经纤维束形态,及时发现患者纤维束损伤的程度和范围<sup>[10-11]</sup>。Haber M等<sup>[12]</sup>将DTI检查结果和组织病理学结果进行综合分析发现DTI能够检出受损病灶,其准确性几乎与组织病理学结果相同,但由于样本量较少,还有待进一步验证。DTT是DTI信息的三维可视化技术,能无创、准确、直观反映相应部位的神经纤维束分布及走行<sup>[13]</sup>。

2.2 神经电生理学检查 DAI患者常伴有伤后即刻昏迷,甚至长期昏迷,给家庭带来巨大的心理及经济负担,持续昏迷消耗大量的社会医疗资源,因此,及早地判断患者病情的严重程度对DAI患者来说至关重要。神经电生理学检查能够快速反映脑功能方面的改变,而影像学检查仅能反映DAI脑形态学方面的改变。神经电生理学检查中以脑干听觉诱发电位和体感诱发电位最为常用,该检查能客观反映出脑干及皮质传入通路的功能状况,病情较轻时表现为潜伏期及峰间期延长,病情较重时可出现主波分化不良或者消失。具有快速、价廉、安全、稳定、能实时动态监测,并且不受意识的控制和药物、麻醉的影响等优点<sup>[14]</sup>。

2.3 生物学标志物 近年来,研究相继发现了一些与DAI发生、发展关系密切的生物学标志物,能为DAI早期病情评估及治疗指导、预后评价提供相应的参考依据。

2.3.1  $\beta$ 淀粉样前体蛋白质( $\beta$ -amyloid precursor protein,  $\beta$ -APP)  $\beta$ -APP曾被认为是早期诊断DAI敏感标志物。但随着研究的深入,学者发现只要疾病存在轴索损伤,如:缺氧性脑损伤、阿尔兹海默等, $\beta$ -APP

就会聚集,因此,将其作为DAI生物学标志物缺乏专一性<sup>[15]</sup>。

2.3.2 Tau蛋白 Tau蛋白是微管中含量最高的蛋白质,研究表明Tau蛋白是早期诊断DAI的一种有用的生物学标志物,是维持轴突细胞骨架的重要结构<sup>[16]</sup>。过度磷酸化的Tau蛋白失去了正常转运功能,促进微管的解体,最终引起轴突破损,但Tau蛋白与 $\beta$ -APP一样,都存在类似缺乏专一性的情况。

2.3.3 甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)和血凝素(Hpx) DAI患者轴突损伤的发病机制涉及生物学过程的多个阶段,Zhang P等<sup>[17]</sup>通过建立DAI大鼠模型,采用相对和绝对定量同位素标志法(ITRAQ)联合纳米-液相色谱-串联质谱技术(nano-LC-MS/MS)分析和鉴定差异表达蛋白的生物信息学,采用生物信息学对差异蛋白进行分析,发现其中有两种明显改变的蛋白质:GAPDH和Hpx,被鉴定为潜在的具有诊断价值的生物标志物,并进一步通过Western Blot分析,成功证实了其在蛋白组中差异性表达。目前,尚未发现能确诊DAI的特异性生物学标记物,大多数观点认为单一的生物学标记物对DAI诊断的准确率较低,多种生物学标记物联合检测有助于提高DAI诊断的准确率。

2.4 神经心理康复评估 神经心理评估虽然无法直接证实DAI的存在,但是它提供了一个间接反映DAI存在及严重度的方法。DAI患者伤后常伴有认知障碍,关于伤后认知功能恢复轨迹的研究也越来越被重视。有学者<sup>[18]</sup>对DAI患者伤后3个月、6个月、12个月行神经心理学评估和DTI检查,分析外伤后关于处事速度、执行功能以及语言学习能力三个认知领域的恢复轨迹,发现这三个认知领域随着时间的推移显示出明显的变化,DAI的严重程度对早期处事速度有较强的影响,特定认知障碍在一定程度上与损伤部位具有相关性。

### 3 DAI的治疗

目前在临床上尚无特效治疗DAI的方法,联合使用多种治疗措施以保障患者安全度过急性期,病情稳定后行康复治疗,提高患者预后。

3.1 一般治疗 入院后积极完善相关检查,保持呼吸道通畅,予以吸氧、降颅压、纠正水电解质平衡,维持生命体征平稳、预防应激性溃疡、营养神经等对症支持治疗。

#### 3.2 药物治疗

3.2.1 钙调磷酸酶抑制剂 钙调磷酸酶抑制剂(如:环孢素A、他克莫司)能阻止 $Ca^{2+}$ 进入到线粒体从而维持线粒体正常的通透性,减少 $Ca^{2+}$ 依赖的酶促反应,减轻钙超载引起的轴索肿胀,防止轴索继发性级联损伤,减少细胞凋亡或神经元坏死,保护脑功能,改善

预后<sup>[19]</sup>。

3.2.2 镁制剂  $Mg^{2+}$ 已经在许多脑损伤模型中被证实具有神经保护作用。 $Mg^{2+}$ 神经保护机制:作为非特异性电压敏感钙通道拮抗剂,可阻断谷氨酸受体,同时 $Mg^{2+}$ 刺激内皮细胞合成前列环素,作用于血管上皮扩张血管,对脑部血流量发挥调节作用,促进缺血后细胞能量代谢的恢复,有助于改善认知,减少脑继发性损伤。镁制剂应采取个体化的治疗,在服药期间应监测血清 $Mg^{2+}$ 浓度避免抑制神经肌肉电活动,当镁离子浓度不足时,应通过补充镁离子维持正常生理需要量,Zhao L 等<sup>[20]</sup>研究发现 DAI 患者入院早期予以硫酸镁治疗,虽不能改善患者出院时 GCS 评分,但能改善患者 3 个月后 GCS 评分,改善患者远期预后。早期行腰大池持续引流联合硫酸镁对于治疗 DAI 有重要作用,早期行腰大池持续能够降低颅内压,同时释放有害物质,加速脑脊液循环,降低蛛网膜下腔的粘连,一定程度上延缓病情发展,早期行腰大池持续引流联合硫酸镁治疗 DAI,更有利于改善患者预后,提高患者生活质量和精神状态<sup>[21]</sup>。

3.2.3 孕激素(孕酮) 孕激素(孕酮)是一种由外周组织和中枢神经系统合成的神经类固醇,其受体遍布整个中枢神经系统,在脑损伤模型中被证明具有广泛的神经保护作用。孕激素能通过降低脂质过氧化反应来维持血脑屏障的完整性和稳定性,通过抑制细胞因子的释放和免疫细胞的活化和迁移来调节继发性炎症反应,有研究表明孕激素通过抗炎、抗氧化过程减少脑水肿和神经元损伤,改善患者预后<sup>[22]</sup>。中、重度 DAI 患者入院后早期予以孕酮,损伤后 6 个月扩展格拉斯哥预后评分(extended-Glasgow Outcome Scale, GOS-E)、功能独立量表(functional independence measure, FIM)评分高于未服用孕酮的患者<sup>[23]</sup>。

3.2.4 其他药物治疗 纳洛酮、神经节苷脂、依达拉奉等神经营养类药物通过维持细胞膜的完整性,清除自由基,保护神经,降低脑水肿等机制改善脑功能。

### 3.3 促进功能康复的辅助治疗

3.3.1 高压氧 高压氧可以通过提高脑组织及脑脊液氧分压改善脑缺血状态,减少外伤后炎症反应,降低自由基,维持细胞稳定性,促进神经再生,有利于休眠细胞复活,恢复神经功能。早期高压氧治疗能促进可逆性细胞恢复,晚期促进毛细血管形成和侧支循环建立,增加脑干-网状激活系统供血和建立新的轴突联系。高压氧能够缩短患者昏迷时间及改善患者预后<sup>[24]</sup>。患者病情稳定后可尽早行高压氧治疗促进功能恢复。

3.3.2 亚低温 亚低温治疗通过调节多种机制保护脑组织,如:减少细胞代谢,提高脑细胞对缺氧的耐受

性和防止继发性脑损伤,降低自由基的产生维持血脑屏障的正常通透性从而减少脑水肿。Jing G 等<sup>[25]</sup>将 DAI 患者随机分为常温治疗组和亚低温 Mild hypothermia (32℃~35℃)治疗组,采用 DTI 技术和改良 Rankin 量表(主要用于评估患者功能恢复)评估发现亚低温治疗能改善 DAI 患者预后。神经功能的预后受原发性和继发性脑损伤的影响,早期行亚低温治疗能够明显减少继发性脑损害,伤后 72 h 内及时行亚低温治疗效果更佳。

3.3.3 光生物调节(photobimodulation, PBM) 使用红外光或近红外光刺激组织再生被称为光生物调节。研究发现红外光(波长 600 纳米)和近红外光(波长 800~900 纳米)发光二极管能够穿透头皮和颅骨,具有改善受损脑组织细胞活动的潜力,DAI 患者常伴有认知障碍和神经心理障碍,如:记忆力减退、思维集中困难、注意力持续时间短,智力下降、失眠、易怒等,临床研究发现 PBM 能改善患者记忆、减少抑郁、头痛、焦虑和失眠等症状,提高患者的认知和生活质量<sup>[26-27]</sup>。还有研究表明光生物调节能增强注意力和短期记忆<sup>[28]</sup>。这一新技术虽很具前途,但需进一步研究及改善以获得更适合于患者的治疗规范。

3.3.4 反复经颅电刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) DAI 患者常伴有高级功能障碍,rTMS 是一种通过提高大脑皮质兴奋性,加快脑内代谢,促进脑网络重塑,从而改善脑功能的非侵袭性治疗方法。不同的刺激频率对大脑皮质活动有不同的效果:高频(>5 Hz)刺激(HF-rTMS)能促进局部神经元生长,而低频(<1 Hz)刺激(HF-rTMS)具有抑制神经元生长的作用。有研究发现对 DAI 患者进行 HF-rTMS 和强化康复治疗,患者心理状态能得到改善<sup>[29]</sup>。Hara T 等<sup>[30]</sup>临床研究评估和确定了对额叶皮层行 HF-rTMS 治疗能有效改善 DAI 患者认知。

## 4 小结

综上所述,尽管近年来对 DAI 发病机制及早期诊断方面的研究取得了明显进展,但目前临床上仍无诊治 DAI 的特异性方法,患者预后欠理想。随着人们对生活质量的高度期望,功能康复越来越被重视,今后我们要以改善患者预后,提高患者生活质量为目标,进一步探索有效的特异性诊断和治疗方法。

### 参考文献:

- [1] Adams JH, Graham DI, Murray LS, et al. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases[J]. *Annals of Neurology*, 1982, 12(6): 557-563.
- [2] Vieira RC, Paiva WS, de Oliveira DV, et al. Diffuse axonal injury: epidemiology, outcome and associated risk factors

- [J]. *Frontiers in Neurology*,2016(7):178.
- [3] 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.
- [4] Smith DH,Meaney DF. Axonal damage in traumatic brain injury[J]. *The Neuroscientist*,2000,6(6):483-495.
- [5] Huang TQ,Song JN,Zheng FW,et al. Protection of FK506 against neuronal apoptosis and axonal injury following experimental diffuse axonal injury[J]. *Molecular Medicine Reports*,2017,15(5):3001-3010.
- [6] 张丽君,周昊,邱妮妮. 早期弥漫性轴索损伤患者 CT 影像特点与预后危险因素分析[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*,2017,15(9):25-27,50.
- [7] Bansal M,Sinha VD,Bansal J. Diagnostic and prognostic capability of newer magnetic resonance imaging brain sequences in diffuse axonal injury patient[J]. *Asian Journal of Neurosurgery*,2018,13(2):348-356.
- [8] 周福庆,龚洪翰,陈琪,等. 磁敏感加权成像在弥漫性轴索损伤诊断和分级中的临床应用[J]. *临床放射学杂志*,2012,31(3):326-331.
- [9] Tu TW,Williams RA,Lescher JD,et al. Radiological - pathological correlation of diffusion tensor and magnetization transfer imaging in a closed head traumatic brain injury model[J]. *Annals of Neurology*,2016,79(6):907-920.
- [10] Grassi DC,Conceição DMD,Leite CDC,et al. Current contribution of diffusion tensor imaging in the evaluation of diffuse axonal injury[J]. *Arquivos De Neuro-psiquiatria*,2018,76(3):189-199.
- [11] Tavanti F,Coppola V,Romano A,et al. Diffuse Axonal Injury with Selective Involvement of the Corticospinal Tract:A Diffusion Tensor Imaging Case Study[J]. *The Neuroradiology Journal*,2014,27(4):397-399.
- [12] Haber M,Hutchinson EB,Sadeghi N,et al. Defining an Analytic Framework to Evaluate Quantitative MRI Markers of Traumatic Axonal Injury: Preliminary Results in a Mouse Closed Head Injury Model[J]. *eNeuro*,2017,4(5):10.1523.
- [13] Mori S, Van Zijl PC. Fiber tracking: principles and strategies-a technical review[J]. *NMR in Biomedicine*,2002,15(7-8):468-480.
- [14] 张福生,闫长祥,张文彬,等. 应用神经电生理检测评估弥漫性轴索损伤患者脑功能状态及其预后[J]. *中国临床康复*,2004,8(7):1222-1223.
- [15] 陈庆,白洁,张文芳. 应用 iTRAQ-LC-MS/MS 方法筛选大鼠 DAI 后脑组织差异表达蛋白质[J]. *法医学杂志*,2017,33(4):348-352.
- [16] Tomita K,Nakada T,Oshima T,et al. Tau protein as a diagnostic marker for diffuse axonal injury[J]. *PLoS One*,2019,14(3):e0214381.
- [17] Zhang P,Zhu S,Zhao M,et al. Identification of plasma biomarkers for diffuse axonal injury in rats by iTRAQ-coupled LC-MS/MS and bioinformatics analysis [J]. *Brain Research Bulletin*,2018(142):224-232.
- [18] Rabinowitz AR,Hart T,Whyte J,et al. Neuropsychological recovery trajectories in moderate to severe traumatic brain injury: influence of patient characteristics and diffuse axonal injury[J]. *Journal of the International Neuropsychological Society*,2018,24(3):237-246.
- [19] Aminmansour B,Fard SA,Habibabadi MR,et al. The efficacy of cyclosporine-A on diffuse axonal injury after traumatic brain injury[J]. *Advanced Biomedical Research*,2014(3):35.
- [20] Zhao L,Wang W,Zhong J,et al. The effects of magnesium sulfate therapy after severe diffuse axonal injury[J]. *Therapeutics and Clinical Risk Management*,2016(12):1481-1486.
- [21] 杨子才,周忠义,李平雨,等. 早期腰大池持续引流联合硫酸镁治疗弥漫性轴索损伤的效果及安全性[J]. *中国当代医药*,2018,25(25):91-93.
- [22] Mofid B,Soltani Z,Khaksari M,et al. What are the progesterone-induced changes of the outcome and the serum markers of injury, oxidant activity and inflammation in diffuse axonal injury patients? [J]. *International Immunopharmacology*,2016(32):103-110.
- [23] Soltani Z,Shahrokhi N,Karamouzian S,et al. Does progesterone improve outcome in diffuse axonal injury? [J]. *Brain Injury*,2017,31(1):16-23.
- [24] 顾翔,陈水钰,郑巧璞,等. 高压氧在弥漫性轴索损伤治疗中的应用[D]. *当代医学*,2012,18(1):46.
- [25] Jing G,Yao X,Li Y,et al. Mild hypothermia for treatment of diffuse axonal injury: a quantitative analysis of diffusion tensor imaging[J]. *Neural Regeneration Research*,2014,9(2):190-197.
- [26] Santos JGRP,Zaninotto ALC,Zângaro RA,et al. Effects of transcranial LED therapy on the cognitive rehabilitation for diffuse axonal injury due to severe acute traumatic brain injury: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*,2018,19(1):249.
- [27] Dos Santos JGRP,Paiva WS,Teixeira MJ. Transcranial light-emitting diode therapy for neuropsychological improvement after traumatic brain injury: a new perspective for diffuse axonal lesion management[J]. *Medical Devices (Auckland, NZ)*,2018(11):139-146.
- [28] Barrett D W,Gonzalez-Lima F. Transcranial infrared laser stimulation produces beneficial cognitive and emotional effects in humans[J]. *Neuroscience*,2013(230):13-23.
- [29] Neville IS,Hayashi CK,El Hajj SA,et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the cognitive rehabilitation of traumatic brain injury (TBI) victims: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*,2015,16(1):440.
- [30] Hara T,Abo M,Sasaki N,et al. Improvement of higher brain dysfunction after brain injury by repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive rehabilitation therapy: a case report[J]. *NeuroReport*,2017,28(13):800-807.

收稿日期:2019-05-23;修回日期:2019-07-01