弥漫性轴索损伤的诊断及治疗进展

梁子聪(综述), 肖泉(审校)

作者单位: 535300 广西, 浦北县人民医院神经外科

作者简介: 梁子聪(1968-), 男, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 神经外科疾病诊疗。E-mail: lizico@tom.com

[摘要] 弥漫性轴索损伤(diffuse axonal injury, DAI), 是在特殊的外力作用下, 脑内发生的以神经轴索断裂为特征的一系列病理生理变化, 意识障碍是其典型的临床表现。本文对 DAI 近年来的诊断及治疗进展作一综述。

[关键词] 弥漫性轴索损伤

[中图分类号] R 651.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2010)09-0912-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.09.45

Diagnosis and treatment progress of diffuse axonal injury LIANG Zi-cong, XIAO Quan. Department of Neurosurgery, the People's Hospital of Pubei County, Guangxi 535300, China

[Abstract] Diffuse axonal injury (DAI) is a series pathological changes, which are characterized by nervous axon break in brain, caused by special force. The conscious disturbance is the typical clinical manifestation. This paper summarizes the recent progress of DAI in the diagnosis and treatment.

[Key words] Diffuse axonal injury

弥漫性轴索损伤(diffuse axonal injury, DAI)是由于头部在旋转加/减速运动中, 周围脑组织与中央脑组织之间由于角速度不同而产生剪切力, 作用于神经纤维造成轴索的损伤。这种损伤以轴索断裂、回缩和最后的神经纤维分解为特征, 意识障碍是其典型的临床表现。诊断、治疗困难是本病特点, 患者多预后不良。本文就 DAI 近年的诊断及治疗进展作一综述。

1 诊断进展

由于 DAI 较多的是与脑挫裂伤及脑内血肿并存, 因此, 临床表现无特异性, 多数学者采用以下诊断标准: (1) 创伤后持续昏迷(>6 h); (2) CT 示脑组织撕裂出血或正常; (3) 颅内压正常但临床状况差; (4) CT 或 MRI 检查颅脑无明显异常但伤后持续植物状态; (5) 创伤后弥漫性脑萎缩; (6) 尸检可见 DAI 病理征象。随着对 DAI 病理学特征及影像学特征研究的深入, DAI 诊断标准得到了丰富和完善。

1.1 病理学特征 DAI 早期光镜下看不到病理改变, 仅能在电镜下发现有轴索骨架结构的改变。中晚期组织间隙的血管撕裂性出血灶是 DAI 肉眼所见的病理变化。尸检显示^[1], DAI 典型分布密度顺序为胼胝体、脑干头端背外侧、脑白质、小脑、内囊及基底节。DAI 越重, 损伤部位越趋于脑深部或中线结构。轴缩球是 DAI 光镜下的诊断依据, 其 HE 染色呈粉红色圆或卵圆形小体, 平均直径 5.0~20 μm, 是由轴索断裂后近端轴浆溢出、膨大所致。轴索断裂不是外伤即刻由剪切力造成, 而是伤后病理生理变化的结果, 轴索受牵拉

15 min 内, 朗氏节处由轴浆外突而成膜大泡; 6~12 h 细胞器及神经纤维丝断片在节处轴索内集聚; 12 h 后轴索于该部断裂轴缩球形成并发育。陈仁辉等^[2]在动物试验中电镜下发现伤后 1 h 可观察到部分神经纤维不规则增粗、肿胀、少数断裂, 但是要到 12 h 才观察到较为明显的轴缩球形成。Yamaki 等^[3]对人 DAI 后 1 h 脑组织进行电镜观察, 发现神经轴索髓鞘板层分离, 轴膜外突, 微管、微丝等细胞亚器排列紊乱。实验对猫和猕猴加速旋转致脑弥漫性轴索损伤后, 用透射电镜及扫描电镜观察微血管改变, 发现 DAI 后有广泛的微血管内皮细胞绒毛增多并突向管腔, 内皮细胞气球样变和火山口样缺损及血脑屏障破坏。因此, 了解 DAI 早期病理变化, 在相关颅脑外伤开颅手术中, 若有可能同时进行脑组织病理学检查, 对 DAI 的早期诊断及预后评估具有重要的意义。免疫组化技术也为 DAI 早期诊断提供了可能。β-淀粉样前体蛋白(β-APP)被认为是诊断 DAI 最敏感的指标。潘隆盛等^[4]报道大鼠 DAI 伤后 3 h 即有 β-APP 明确表达, 并呈逐渐增强趋势。Sherriff 等^[5]研究发现在肿胀的轴突中可见 β-APP 阳性反应, 且头部损伤后 β-APP 阳性的轴索部位表现为 DAI 中所描述的轴突回缩球, 提示轴索 β-APP 的免疫反应性可能代表了轴突损伤。然而, Nicss 等^[6]在运用 β-APP 检测 DAI 的发病率时, 发现一部分阳性病例并没有颅脑外伤史, 但是有滥用药物史, 主要是安眠药, 可见颅脑损伤不是唯一的、甚至可能不是主要的导致神经病理改变的原因, 所以运用 β-APP 进行死因鉴定时要注意。

1.2 影像学特征 CT是依靠损伤轴索周围的水肿或出血等间接征象来推断DAI存在的,典型表现为脑肿胀和脑灰白质交界区、胼胝体及其周围、脑干、基底节区等处广泛的、散在的、点状或斑片状的小出血灶^[7]。然而多数DAI为非出血性病损,而且由于存在容积效应,脑干处病灶的诊断准确率较低,因此,CT对DAI的诊断存在很大的局限性。另外,据CT对脑水肿的观察,伤后3h~3d才开始出现水肿,而以12~24h最显著^[8],因此,在颅脑损伤早期,CT检查常常难以诊断。为了弥补CT的不足,目前,常规MRI也较多地应用于DAI检查,它也是靠从间接征象推断DAI的存在,但分辨力更高,能发现更小、更轻微的病灶,影像更清晰,还不受颅骨伪影的干扰。常规MRI中的液体衰减反转恢复序列(FLAIR)通过抑制脑脊液信号,从而避免脑脊液产生的部分容积效应及流动伪影干扰,使FLAIR序列信号呈特征性的显著低信号(部分较大病灶中可见不规则等、稍高信号)^[9],使病变与周围组织的对比度显著提高,因而对病灶检出的敏感性明显高于MRI常规SE序列。一些研究者采用FLAIR对DAI后6个月的患者的受损白质区体积做定量分析,结果表明其对DAI的恢复情况和疗效评估很有帮助^[10]。功能磁共振成像是MRI未来研究的方向,其中,磁共振扩散加权成像(DWI)目前应用较多。DWI反映水分子的布朗运动以及细胞内外水分子跨越细胞膜的转移运动,是目前唯一能在活体内检测水分子扩散运动的方法。Albensi等^[11]建立DAI鼠模型,发现DWI在伤后2h就可发现病灶,其敏感性强于常规SE序列。Ezaki等^[12]研究发现,DWI检测DAI损伤数量仅占损伤总数的32%,但它可显示FLAIR上不能显示的损伤区域。因此,FLAIR和DWI联合运用,可以提高DAI病灶检出率。

2 治疗进展

DAI无特效疗法,临床主要采取综合治疗措施,包括保持血氧饱和度、处理脑肿胀、治疗脑水肿、应用脑细胞保护药、高压氧治疗、冬眠低温治疗以及防治并发症等,但仍未能显著改善患者的临床状况及预后。近年研究多倾向于在继发性轴索断裂时间窗内,采用针对中间环节的治疗措施及药物,许多措施及药物的疗效已在临床或动物实验中得到证实。

2.1 神经节苷脂的应用 神经节苷脂对神经保护作用近几年受到很大关注,研究富有成效。丁素菊等^[13]认为颅脑外伤早期外源性神经节苷脂可透过血脑屏障,模仿内源性神经节苷脂嵌入细胞膜上稳定多种酶的活性,保护细胞膜和线粒体功能。在脑缺血时,可以减轻脑水肿,增强神经细胞对神经保护因子的反应,改善神经功能。赵美玲等^[14]通过对早期重型颅脑损伤患者分组对比研究,发现使用神经节苷脂组患者的颈内静脉球部血清乳酸值明显降低,GCS评分也明显优于对照组,认为在脑损伤早期神经节苷脂能够降低无氧代谢,使血清乳酸生成减少,减轻因脑组织内血清乳酸堆积而导致的酸中毒,改善脑细胞水肿和损害。

2.2 高压氧治疗 高压氧治疗脑损伤的机理为(1)可以改

善血液动力学和血液流变学,保护血脑屏障的完整性,通过收缩脑血管,提高血液、脑组织和脑脊液的氧分压,减轻脑水肿,加速病灶清除和组织修复,改善微循环的组织供氧,从而切断脑缺血、缺氧的恶性循环,最大限度促进脑组织恢复。(2)增加血氧分压和氧的有效弥散面积,纠正脑细胞缺氧,使脑组织有氧代谢增加,有效减少脑组织和脑脊液的乳酸水平,恢复能量供应,减轻细胞毒性脑水肿。(3)可减少脑损伤后有害因子如兴奋性氨基酸、儿茶酚胺、丙二醛等形成与释放,使超氧化物歧化酶水平增高,清除氧自由基能力增强。调节血管内皮素、血管紧张素Ⅱ(AⅡ)、丙二醛的水平,从而减轻继发性脑损伤。(4)促进侧循环形成,促进脑损伤周围的毛细血管再生,从而修复损伤部位不可逆损伤的血脑屏障,促进水肿液的吸收减轻脑损伤患者脑水肿范围降低病死率。高压氧治疗开始越早效果越好已形成共识^[15-17],一般认为3~6h开始是高压氧治疗的有效时间窗^[15],但3个月以内仍可接受高压氧治疗,对促进脑功能恢复,减少病残率是有意义的^[16]。吴红燕^[17]分析了48例脑损伤患者接受高压氧治疗前后脑电图变化,发现在住院期间内脑电图异常从68.7%下降到16.67%,临床症状也较快得到改善。

2.3 细胞移植 中枢神经系统损伤后仅产生微弱的再生反应,神经干细胞或祖细胞移植可增强神经再生能力^[18]。Seledtsov等^[19]应用胚胎神经细胞和造血干细胞移植入蛛网膜下腔的方法对38例重型颅脑创伤急性期昏迷患者进行治疗,其中包括23例弥漫性轴索损伤者,结果显示可促进患者苏醒及神经功能恢复;治疗组与对照组病死率分别为5%和45%,结局良好者各占87%和39%,且无严重并发症。

2.4 免疫疗法 他克莫司(tacrolimus,FK506)和环孢素A(Cyclosporin-A,CSA)是一类属于结合蛋白质家族的免疫抑制剂。Okonkwo等^[20]证实,FK506和CSA在对受损轴索的治疗中主要起轴索保护作用,它们共同的药理机制是抑制钙调神经磷酸酶的激活,从而减轻外伤性轴索损伤后的轴索运输障碍。有研究^[21]发现,在大鼠外伤前30min内静脉注射FK506(3mg/kg)能减轻外伤性轴索损伤,而在伤后3h注射则能显著减轻皮质脊髓束(CSpT)和内侧纵束(MLF)的轴索运输障碍,但不能减轻神经丝密集,这可能是由于CSpT和MLF中缺乏有效的钙蛋白酶介导机理。有学者通过对加速性脑损伤的大鼠在30min鞘内注射CSA证实,伤后给CSA能明显减少76%的CSpT及MLF轴索内钙介导的血钙蛋白水解及神经丝的收缩,这两者都是轴索损伤及裂解的病理变化过程中至关重要的一步,同时还发现脑组织中 β -APP显著减少,这些都证实了30min内给予CSA能显著减少中枢轴突损伤的密度,从而防治随之发生的轴索断裂分离。

2.5 基因治疗 基因治疗是一种新的研究方向,各种神经营养因子对中枢神经系统损伤有治疗作用。基因治疗的基本原理为外伤后血脑屏障暂时开放,为基因转染提供了特异的治疗窗。近年来试图通过脂质体或逆转录病毒将这两种因子的基因转染到脑组织中使之持续表达,且发现阳离子微脂粒介导神经生长因子基因的转移可提高转染效率,具有潜

在的治疗前景^[22]。

3 展望

DAI 作为一种特殊类型的颅脑损伤,已成为颅脑创伤研究的热点之一。目前针对 DAI 的研究,较多的仅是对重型部分进行探讨,但对多种轻型的 DAI 如脑震荡的研究存在欠缺^[23]。随着对 DAI 病理生理过程认识加深以及影像学技术的迅猛发展,DAI 的诊断及治疗研究将会得到可喜的成果。

参考文献

- 1 Han BS, Kim SH, Kim OL, et al. Recovery of corticoepinal tract with diffuse axonal injury: a diffusion tensor image study [J]. *Neuro Rehabilitation*, 2007, 22(2): 151 - 155.
- 2 陈仁辉,李永宏,蔡红星,等.大鼠弥漫性脑损伤后早期病理学及烯醇化酶表达[J]. *中国法医学杂志*, 2005, 20(5): 263 - 265.
- 3 Yamaki T, Murakami IN, Iwamoto Y, et al. Pathological study of diffuse axona injury patients who died shortly after impact [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 1992, 119: 153 - 158.
- 4 潘隆盛,许百男,周定标,等.大鼠弥漫性轴突损伤早期淀粉样前体蛋白(β -APP)表达的实验研究[J]. *解放军医学杂志*, 2006, 31(9): 899 - 900.
- 5 Sherriff FE, Bridges LR, Sivaloganathan S. Early detection of axonal injury after human head trauma using immunocyto chemistry for beta amyloid precursor protein [J]. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1994, 87(1): 55.
- 6 Niess C, Grauel U, Toennes SW, et al. Incidence of axonal injury in human brain tissue[J]. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2002, 104(1): 79 - 84.
- 7 李水晶. 弥漫性轴索损伤的 CT 影像分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2007, 12(9): 543 - 544.
- 8 Schwarcz A, Ursprung Z. In vivo brain edema classification: New insight offered by large b-value diffusion-weighted MR imaging [J]. *Magn Reson Imaging*, 2007, 25(1): 26 - 31.
- 9 Ashwal S, Babikian T, Gardner-Nichols J, et al. Susceptibility-weighted imaging and proton magnetic resonance spectroscopy in assessment of outcome after pediatric traumatic brain injury [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2006, 87(12 Suppl 2): S50 - 58.
- 10 Marquez C, Ardelean A, Koovakkattu D, et al. Magnetic resonance imaging of diffuse axonal injury: quantitative assessment of white matter lesion volume [J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24(4): 591 - 598.

- 11 Albensi BC, Knoblach SM, Chew BC, et al. Diffusion and high resolution MRI of traumatic brain injury in rats: time course and correlation with histology [J]. *Exp Neurol*, 2000, 162(1): 61 - 72.
- 12 Ezaki Y, Tsutsumi K, Morikawa M, et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in diffuse axonal injury [J]. *Acta Radiol*, 2006, 47(7): 733 - 740.
- 13 丁素菊,汪沂,孙晓江,等.单唾液酸四己糖神经节苷脂(GM1)治疗急性脑梗死的多中心临床疗效观察[J]. *中国临床神经科学*, 2005, 13(3): 292 - 293.
- 14 赵美玲,徐道妙,艾宇航,等.单唾液酸四己糖神经节苷脂对重度脑损伤的早期治疗作用[J]. *中国临床神经科学*, 2008, 16(1): 57 - 60.
- 15 姜雪,张志强.立即高压氧治疗对大鼠局灶性脑缺血后脑含水量影响[J]. *山西医药杂志*, 2009, 38(9): 782 - 783.
- 16 刘英.高压氧治疗脑损伤 65 例疗效观察[J]. *医学理论与实践*, 2008, 21(8): 911 - 912.
- 17 吴红燕.脑损伤高压氧治疗前后脑电图分析[J]. *现代电生理学杂志*, 2007, 14(4): 215 - 221.
- 18 Lenzlinger PM, Shimizu S, Marklund N, et al. Delayed inhibition of Nogo-A does not alter injury-induced axonal sprouting but enhances recovery of cognitive function following experiment ultraumatic brain injury in rats [J]. *Neuroscience*, 2005, 134(3): 1047 - 1056.
- 19 Seledtsov VI, Rabinovich SS, Parlyuk OV, et al. Cell transplantation therapy in reanimating severely head-injured patients [J]. *Biomed Pharmacother*, 2005, 59(7): 415 - 420.
- 20 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.
- 21 Li XY, Feng DF. Diffuse axonal injury: novel insights into detection and treatment [J]. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(5): 614 - 619.
- 22 Da Cruz MT, Cardoso AL, De Almeida LP, et al. Tf-lipoplex-mediated NGF gene transfer to the CNS: neuronal protection and recovery in an excitotoxic model of brain injury [J]. *Gene Ther*, 2005, 12(16): 1242 - 1252.
- 23 刘宏建,林泽君,白天峰.50 例弥漫性轴索损伤临床分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2009, 12(19): 39 - 40.

[收稿日期 2010 - 03 - 16][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]

《中国临床新医学》杂志读者、作者联系卡
(本表复印填写后寄回本刊)

姓名	性别	出生年月	职务
职称	学位	专业	
单位	地址		
电话	E-mail	邮编	