

脑缺血再灌注损伤与脑复苏

上海中医药大学附属龙华医院急诊科、ICU

上海市医学会急诊医学分会

上海市中医药学会急诊分会

方邦江 教授

脑复苏

定义:

脑组织受缺血缺氧损害后，所采取的一系列减轻中枢神经系统功能障碍的措施。

脑组织的特点

- ✓ 脑组织有**100亿**个神经元细胞。
- ✓ 成人脑质量仅占体质量的**2%**，但静止时却接受心排血量的**15%**，耗氧量占全身总耗氧量的**20%**。
- ✓ 小婴儿脑质量约占体质量的**10%**，耗量占全身总耗氧量的**50%**。

脑组织的特点

- 脑组织内基本没有氧和营养底物储备，是对缺氧缺血最敏感的器官。
- 脑血流一旦停止：
 - 10s内可利用氧储备；
 - 15s氧储备耗竭昏迷；
 - 2—4min无氧代谢也停止，不再有ATP产生；
 - 4—5minATP耗尽所有需能反应停止；
 - 4—6min后脑组织发生不可逆损伤。

脑缺血再灌注损伤

定义

缺血存在一定时间的组织器官，在重新得到血液灌注后，其功能不仅未能恢复，结构损伤和功能障碍反而加重。

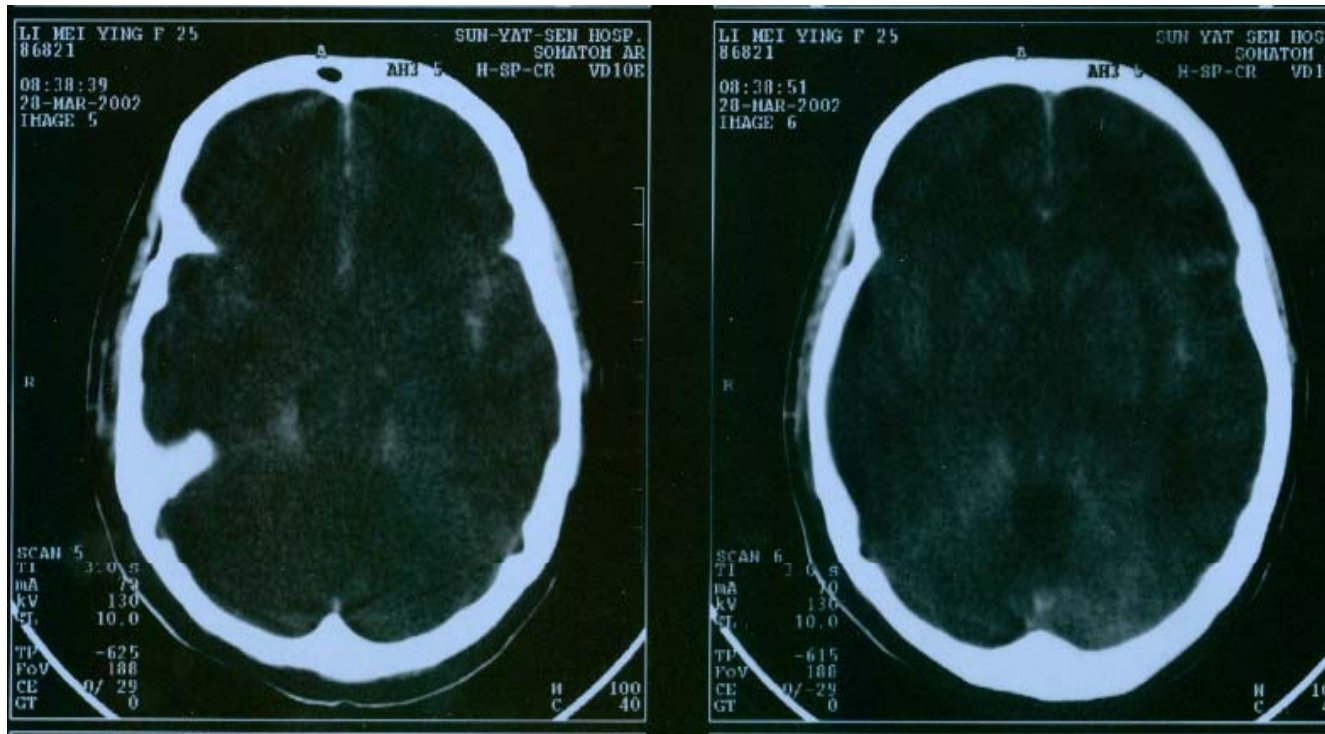
脑缺血再灌注损伤

自主循环恢复后脑血流灌注经历阶段：

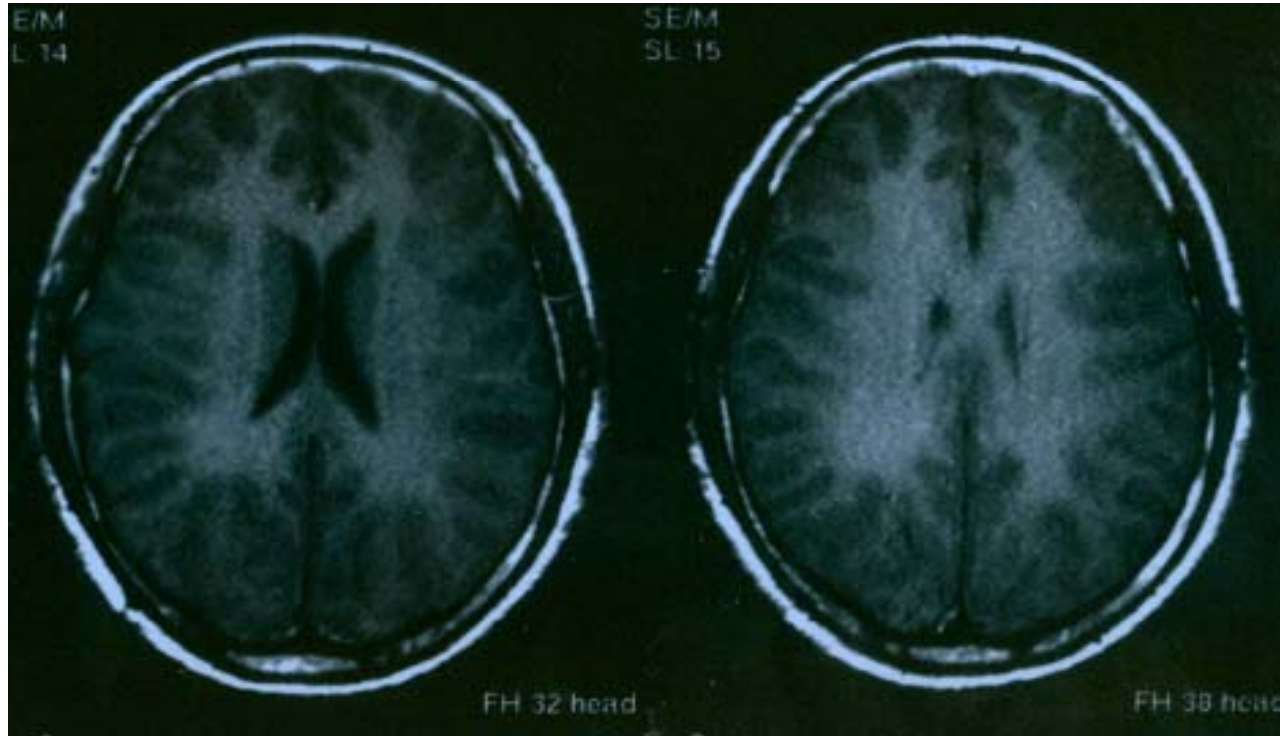
- 多灶性无灌注期
- 一过性全脑充血期
- 迟发性全脑或多灶性低灌注期
- 持续低灌注或继发性脑充血状态

脑缺血-再灌注损伤的病理生理基础

- 氧自由基与再灌注损伤
- 细胞内钙超载
- 兴奋氨基酸的神经毒性作用
- 脑组织延迟性低灌流状态或无再流现象
- 其它假说:



弥漫性脑水肿的CT改变



弥漫性脑水肿的MR改变

氧自由基与再灌注损伤

- 脑缺血及再灌注的过程中产生大量的自由基，氧自由基的损害主要在于：诱发脂质过氧化，损伤脂质膜结构，加重细胞毒性水肿，甚至导致细胞结构解体；攻击蛋白质，使蛋白质或酶的活性丧失；降解透明支酸；诱发细胞发生凋亡。

细胞内钙超载

- 正常状态下， Ca^{++} 在调节细胞功能方面主要具有介导释放神经介质、激活酶类（如蛋白激酶、磷脂酶、磷酸二酯酶）等反应的“第二信使”的作用。维持 Ca^{++} 跨膜浓度主要依赖于 Ca^{++} 通道的存在及 Ca^{++} -ATP酶依赖泵的完整，而调节细胞内 Ca^{++} 功能主要通过内质网和线粒体的摄钙作用、调钙蛋白和钙结合蛋白。再灌注过程中能量耗竭引起上述调节因素的紊乱，引起细胞内 Ca^{++} 超载及细胞内 Ca^{++} 功能失常。

兴奋性氨基酸的神经毒性作用

- 研究发现脑缺血缺氧后，能量代谢障碍， $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性降低，谷氨酸爆发性释放，重摄取障碍，天门冬氨酸合成代谢旺盛，导致组织间隙中大量的兴奋性氨基酸堆积，其积聚的速度及量与神经细胞的损伤程度密切相关。
- 兴奋性氨基酸受体过度激活，突触后神经元过度兴奋，产生所谓的“兴奋毒性”，导致细胞的变性坏死。

脑组织延迟性低灌流状态或无再流现象

- 在全身循环阻断后短时间（**5min**）内，心肺复苏成功后，脑组织仍进行性受损。一方面是因为此时细胞内钙超载、自由基触发的损害瀑布仍在继续；另一方面，与脑组织缺血后再灌注过程中出现的延迟性低灌流状态或无再流现象关系密切。

脑组织延迟性低灌注状态或无再流现象

- ① 血管平滑肌细胞内钙超载，血管舒缩功能障碍；
- ② 在缺氧情况下及自由基作用下，脑组织花生四烯酸经环氧化酶途径生成前列环素（ PGI_2 ）减少，生成血栓素 A_2 （ TXA_2 ）增加，引起血小板在血管壁的粘附、聚集，同时还可能引起血管痉挛；
- ③ 再灌注过程中血管内皮细胞内粘附因子（ICAMs）增加，促使中性粒细胞粘附在血管内皮细胞表面，启动及加重微循环障碍；
- ④ 再灌注过程中，血管内皮细胞产生超氧化物，使其表面的抗凝素转化成促凝素，亦可加重微循环障碍。

其它假说：

- ① 白细胞作用；
- ② 再灌注衰竭；
- ③ 内源性脑损害因子；
- ④ 炎性细胞因子及粘附分子等免疫分子学说及神经细胞
凋亡学说

脑缺血再灌注损伤

经颅多普勒超声技术（**TCD**）可无创动态监测脑血流动力学的变化。通过测定颅底大血管的血流速度、脉动参数和频谱形态，间接反映脑灌注情况、颅高压、脑血管痉挛等。

有利于有针对性的治疗。

脑缺血再灌注损伤

再灌注损伤是救治的必然代价

复苏要点和具体措施

- 核心是尽快恢复病人的自主循环
- 尽快恢复与稳定血流动力学，确保脑的有效灌注
 - 1、灌注压 (**MAP > ICP 50mmHg**)
 - 2、改善脑组织局部微循环
 - 3、降颅压

复苏要点和具体措施

- 降低脑细胞代谢
 - 1、镇静
 - 2、防止惊厥
 - 3、低温
- 尽快恢复内环境稳定
 - 1、控制血糖
 - 2、水电解质

复苏要点和具体措施

- 试验性药物治疗
 - 1、皮质激素
 - 2、巴比妥疗法
 - 3、其它如钙通道阻滞剂、自由基清除剂、毒性介质清除剂、**ATP**替代物、阿片受体拮抗剂等等

复苏要点和具体措施

- 其它研究进展
 - 1、启动内源性保护机制：缺血预处理
 - 2、经外周静动脉心肺转流

一、亚低温疗法

可能机制：

- 1、降低脑代谢率：温度每降低**1度**，脑代谢率降低**5-7%**。
- 2、抑制兴奋性氨基酸的合成释放和摄取，减轻其对神经元的毒性作用。
- 3、减轻氧自由基造成的脂质过氧化反应。
- 4、阻止细胞外钙离子大量内流。
- 5、增加细胞内泛素的合成，稳定神经细胞的结构和功能。
- 6、抑制缺血后热休克蛋白的产生。

亚低温疗法

低温的时机及持续时间：

损伤神经元坏死往往需要经历数小时到数天的时间，在神经元坏死前某个时间给予低温治疗，就有可能防止坏死的发生。

低温开始时间越早，脑复苏效果越好。

脑复苏后低温应持续**48—72**小时。但低温持续时间过长，其不良反应也必然增加。

亚低温疗法

- 低温脑保护的效果随低温程度的加深而增强。
- 亚低温治疗实施推荐方案：中度低温的脑复苏效果并不比浅低温好，但心肌损害却远远大于浅低温。深低温反而加重脑组织损害。

亚低温疗法

亚低温概念：目前国际上将低温划分为：轻度低温（**33—35**），中度（**28—32**），深度（**17—27**），超深（**2—16**）。1993年始将**28—35**轻中度低温称之为亚低温。

亚低温治疗实施推荐方案：**33—35**的低温治疗即可显著降低**ICP**、**CMRO₂**、**CBF**，预后明显改善，而凝血机制不受影响，也极少发生心血管功能障碍。

降温的具体措施

- 降温方法：常用的方法是物理降温+肌松冬眠合剂+呼吸机辅助呼吸
- 通常需要**3—8h**才能达到**32—34℃**
- 单纯使用物理降温难以达至亚低温水平，临床必须使用肌松剂和冬眠镇静药物，从而达到减少产热、降低体温目的

降温的具体措施

- 必须使用呼吸机辅助或控制呼吸
- 避免忽高忽低
- 低温过程中给予镇静药和肌松剂，以避免引起寒颤
- 复温速度要慢，一般在**12h**内使温度升至**37 °C**

低温的并发症

- 复温休克：在复温过程中，由于血管扩张，回心血量减少，有效循环血量减少，发生低血容量性休克。
- 复温时颅内压突然升高
- 心律失常
- 凝血功能障碍，引发出血倾向
- 免疫功能抑制，易并发呼吸系统及泌尿系统感染
- 电解质紊乱：低血钾、高血钾等

二、高压氧疗法

可能机制:

- 血中物理溶解氧量增加，提高血氧含量
- 减轻红细胞、血小板聚集，减少微血栓形成
- 降低白细胞与血管内皮细胞的相互作用
- 减少钙离子内流
- 增强机体清除自由基能力
- 提高缺氧线粒体和细胞器中的酶合成功能，增强细胞功能与活力
- 促进侧支循环的建立和脑细胞的再生修复
- 自动调节缺血或损伤部位的血供

高压氧疗法

- 时机：在循环呼吸稳定的前提下越早进行越好

三、脱水疗法

- 只要循环和肾功能良好，利尿脱水剂就要早用，并持续**5~7**天。常用的药物有脱水剂、利尿剂、糖皮质激素。

脱水疗法

- 注意事项：

- ① 甘露醇和速尿联用，以增加疗效；
- ② 体液负平衡：脱水最初1~2日内脱水剂宜偏大；
- ③ 注意水、电解质平衡，防止血液浓缩；
- ④ 心功能不全或肾功能不全时，禁用甘露醇；
- ⑤ 合并低血压或休克时，改用低分子右旋糖酐和白蛋白等；
- ⑥ 脱水效果以双眼球稍下陷，眼球张力降低、皮肤弹性减低为衡量标准，并保持循环稳定，有条件者监测颅内压。

四、阿片受体拮抗剂

作用机制:

- 逆转内啡肽所介导的心肺脑功能抑制，促进自主呼吸的恢复
- 增加脑缺血区的血流量，减轻脑水肿
- 降低氧自由基损伤
- 降低细胞膜通透性，稳定溶酶体膜

阿片受体拮抗剂

- 纳络酮是特异性阿片受体拮抗剂，与阿片受体的亲和力大于吗啡和脑啡肽，竞争性的抑制内啡肽与阿片受体的结合，从而抑制内源性内啡肽的病理效应
- 临床常用剂量为**10 μ g/kg**，皮下静脉气管内给药均可，必要时还可重复应用

五、其它药物

- ✓ 钙拮抗剂：尼莫地平
- ✓ 自由基清除剂：依达拉奉、维生素C，维生素E、
- ✓ 中药制剂（如丹参、川芎嗪）等。
- ✓ 镁剂：
- ✓ 莨菪类药物：山莨菪碱
- ✓ 脑细胞活性药物：能量合剂、脑活素、胞二磷胆碱、二磷酸果糖、神经节苷脂、乌司他丁。

六、转基因治疗

- 目前，缺血缺氧性脑损伤的基因治疗日益受到重视研究方向主要包括拮抗炎症反应，抑制细胞凋亡的发生，促进损伤区侧支循环的建立，增加神经保护性因子的生成等
- 研究发现Bcl-2原癌基因的表达能阻止由自由基兴奋性氨基酸等所导致的神经细胞死亡，将携带HSP72基因的HSV载体注入大鼠脑内，HSP72过度表达，可明显增强神经元对于缺血的耐受性

七、脑保护的基础支持性措施

- ①控制过度通气。
- ②控制躁动与抽搐：硫贲妥钠。
- ③能量补充及营养支持。
- ④维持呼吸及循环功能稳定，积极防治并发症。

影响脑复苏效果的因素

- 心脏停跳前缺氧的时间和程度
- 停跳前体温
- 停跳后开始**CPR**时间
- 实施**CPR**但无自主循环时间
- 复苏后循环不充分的时间
- 有无高血糖及电解质失衡

心肺复苏成功后转归的预测

- 心跳骤停后**72**小时对痛觉无体动反应预示存在缺血缺氧性脑病
- 躯体感觉诱发电位**N20**双向缺失及**N70**平台大于**130ms**预示不良预后
- 影像学对脑损伤的评估
- **NSE**(神经元特异性烯醇化酶)及**S-100**(星形神经胶质蛋白)特异性的反应脑损伤程度

心肺复苏成功后转归的预测

- 其它重要器官的缺氧性损害是影响预后的独立因素
- **vWF(Von Willebrand factor)抗原及sICAM-1(soluble intracellular adhesion molecule)**反应内皮损伤和激活程度;
若**vWF>166%**及**sICAM>500ng/ml**预示预后不良

脑复苏的转归

可分**5级**：

- 1级**：脑和机体情况良好；
- 2级**：轻度脑和机体残疾；
- 3级**：中度脑和机体残疾；
- 4级**：持续性植物状态（大脑死亡）；
- 5级**：脑死亡。

展望：

- 关于基础医学的进一步研究：神经元缺血再灌注损害的机理
- 可能发生的奇迹—要充分相信综合措施之下会有突破性的结果
- 临床处理上以最少的停跳时间和最优化的脑保护为目的

八、中医治疗

- 参脉注射液
- 川芎嗪
- β -七叶皂甙钠
- 安宫牛黄丸、苏合香丸、至宝丹、醒脑静注射液、独参汤以及针灸理疗等

安宫牛黄丸

- 源于清代著名医家吴鞠通的《温病条辩》。
- 安宫牛黄丸与紫雪丹、至宝丹被誉为“中药三宝”、“瘟病三宝”。自古以来就有“救急症于即时，挽垂危于顷刻”的美称。
- 安宫牛黄丸是传统中药急救药品，尤其适用于中风、偏瘫，伴有高热昏迷的病人，也广泛应用于颅脑损伤意识障碍、幼儿重症肺炎、高热惊厥、中毒性痢疾、大脑发育不全等伴有高热、神昏、抽搐等危象的急救。

安宫牛黄丸

《国家基本药物目录（基层医疗卫生机构配备使用部分）》

（2009版）（中华人民共和国卫生部令第69号）

国家医保甲类



“安宫牛黄丸”的神奇功效—— 从刘海若恢复神志谈



- 刘海若在台湾土生土长。**87年**台湾中国文化大学史学系毕业，**93-94年**在加州柏克莱大学主修商业管理。**96年**加入**TVBS**任晚间新闻主播及财经组副组长。**2000年**加盟凤凰卫视担任中文台黄金档节目“时事直通车”主持，资讯台财经节目主编兼主播。

安宫牛黄丸组方特点

- ✓ 君药—牛黄：开窍而醒神，熄风化痰而定惊。
- ✓ 臣药—黄连、黄芩、栀子：苦寒清热之品。
 - 郁金：理气舒肝。
 - 朱砂、珍珠：镇静安神通心窍。
 - 水牛角浓缩粉：清热凉血。
 - 雄黄：解毒辟秽。
- ✓ 佐使—麝香、冰片：芳香开窍之品。
 - 蜂蜜：和胃调中。
 - 具有清热解毒、镇惊开窍之功。
 - 用于热病，邪入心包，高热惊厥，神昏谵语等症。
 - 其特点是：善能清解高热神昏之效，而无寒凉泄下之弊。

中药“促醒”深度昏迷患者

本报讯 (记者 顾泳)近日,上海中医大附属龙华医院传出消息:该院急诊科收治一名深度昏迷患者,通过中医辨证诊疗,应用中药安宫牛黄丸后,患者成功苏醒,生命体征趋于稳定,不日将出院。专家表示,中药介入脑复苏治疗,为救治昏迷患者提供了新思路。

患者汤女士因术中突发心脏骤停,经心肺复苏后恢复心跳,但意识丧失,深度昏迷。送至龙华医院急诊科时,汤女士已持续昏迷十天,必须争分夺秒进行促醒治疗,否则很可能进入植物人状态。急诊科主任方邦江教授诊断患者属于中医领域的“痰热蒙窍”,随即用传统中药安宫牛黄丸,并配合西药促醒、高压氧等措施。持续治疗三天后,患者症状明显好转,眼睛可以睁开,并有不自主的肢体活动。一周后,患者渐渐恢复正常体征,并可行走和进食。这样的病例并非偶然。在龙华急诊科,一名来自唐山的患者昏迷达半个月,应用安宫牛黄丸等中药后,也奇迹般地出现眨眼等反应,意识渐渐复苏。

据介绍,对损伤大脑进行复苏,长期以来是世界公认的难题。龙华医院大胆采用中药治疗,为脑复苏提供了新途径。专家解释,安宫牛黄丸是中医急症用药,广泛应用在高热昏迷、颅脑损伤、幼儿重症肺炎、惊厥等;采用中西医结合方式进行脑复苏的成功经验,日后还可能运用在儿童脑瘫、成人脑外伤等领域。



心肺复苏后、MODS

安宫牛黄丸的药理作用

- 安宫牛黄丸主要由牛黄、犀角、黄连、黄芩、生栀子、朱砂、珍珠、麝香、冰片、明雄黄、郁金等组成,有清热开窍、镇心安神作用。现代研究表明,天然牛黄对离体蛙心、豚鼠或家兔心脏均表现强心作用。能对抗由咖啡因、樟脑和印防己毒素等引起的小鼠中枢兴奋症状,并且具有显著镇痛作用,同时有利胆、保肝、抗炎等作用。麝香含各种甾醇,具有兴奋中枢神经和苏醒作用,可兴奋呼吸,加速心搏,升高血压,能使大多数蟾蜍心脏心缩增强,表现有强心作用。冰片含右旋龙脑,对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌有抑制作用。朱砂能抑制中枢神经系统兴奋,起镇静和催眠作用,黄连所含多种生物碱,主要为小檗碱,用于湿热、呕吐、泻痢、黄疸及高热神昏。黄芩含的类黄酮成分可显著地抑制淋巴细胞增殖。故安宫牛黄丸为一种集强心、镇静、苏醒、抑制细胞代谢和抗真菌感染等复合作用的中成药。



谢谢!