

去骨瓣减压术在重型颅脑损伤中的应用及疗效研究进展

周洲, 钱尧 综述 李巧玉 审校

江苏大学附属人民医院神经外科, 江苏 镇江 212003

摘要: 去骨瓣减压术在重型颅脑外伤的救治中有着重要地位, 但其疗效一直存在争议。随着两项大型随机对照实验的完成, 去骨瓣减压术降低患者死亡率的疗效得到了肯定, 但伴随而来的更多严重伤残再一次引起了广泛的讨论。本文对近年来去骨瓣减压术在重型颅脑损伤中的应用及其治疗效果的研究进展作一综述。

关键词: 重型颅脑损伤; 去骨瓣减压术; 治疗

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.05.021

1 介绍

重型颅脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 仍然是造成患者死亡、致残及全球经济负担的重要原因^[1]。脑损伤发生后, 血肿的扩大、水液潴留、自我调节功能的破坏、局部缺血、挫裂伤扩大等颅内因素和全身因素共同引起了颅内压 (intracranial pressure, ICP) 的升高, 从而会造成脑组织的变形、中线移位甚至形成脑疝。而与 ICP 相关的脑灌注压 (脑灌注压 = 动脉压 - 颅内压) 的降低, 将引起脑组织血供和氧供不足, 局部缺血又将导致细胞毒性水肿及 ICP 的进一步升高, 最终脑灌注压降低和 ICP 升高共同导致了不良预后^[2]。基于 Monro-Kellie 原则——增加颅内空间的大小或体积将降低颅内压, 并在脑水肿恶化的情况下增加顺应性^[3], 去骨瓣减压术 (decompressive craniectomy, DC) 通过移除部分颅骨并打开其覆盖的硬脑膜为肿胀的脑组织提供额外的空间, 从而减少了 ICP 升高和脑疝的风险^[4]。在最新的美国重型颅脑损伤指南^[5]中, DC 首次以 II A 级推荐被纳入。DC 可分为初级和次级治疗^[4,6], 初级 DC 指急性期清除颅内血肿 (包括硬膜外血肿, 硬膜下血肿, 脑出血等) 后进行的 DC, 通常在清除硬膜下血肿后进行, 因为此时患者的脑肿胀已超过颅骨的限制或被认为在未来数天内脑肿胀有恶化的风险。当 DC 作为控制 ICP 升高和保持脑灌注压的分级治疗方案中一部分时, 为次级 DC。患者接受标准治疗过程中, 发生持续在 20 ~ 35 mmHg 的难治性颅高压时, DC 作为最后一级治疗方法挽救患者生命。当前, 关于初级 DC 的随机对照

实验 RESCUE-ASDH 正在进行, 该项实验研究了对急性硬膜下血肿患者行初级 DC 的益处^[1], 而关于次级 DC 的两项随机对照试验 The DECRA^[7] 和 The RESCUEiep^[8] 已经完成, 其结果将在下文中讨论。

2 治疗效果

近年来国内外关于 DC 在 TBI 中治疗效果的研究越来越多, 但其中大部分是小样本量的回顾性研究。随着两项大型多中心前瞻性随机对照实验的完成, DC 降低患者死亡率的疗效得到了肯定, 但伴随而来的更多严重伤残再次引起了广泛的讨论。DECRA^[7] 研究从 2002 年 12 月至 2010 年 4 月随机选择了 155 名严重弥漫性颅脑损伤伴难治性颅高压的成年患者, 将其随机分配到手术组和标准治疗组中, 73 例进行早期 DC, 82 例接受标准治疗 (ICP 阈值设为 20 mmHg for > 15 min in one hour)。研究结果表明, 与标准治疗组相比, 手术组患者 ICP 高于 ICP 阈值的时间更短, 重症监护室的住院时间也更短, 但在扩展格拉斯哥预后评分中, 手术组患者的评分较标准治疗组患者低 (odds ratio, 1.84; 95% CI, 1.05 to 3.24; $P = 0.03$), 且不良结果 (死亡, 植物状态, 严重残疾) 的风险更高 (odds ratio, 2.21; 95% CI, 1.14 to 4.26; $P = 0.02$)。虽然这项研究是一个重要的大型多中心随机对照实验, 但其结果的可靠性引起了学者的质疑^[9], 比如手术组比标准治疗组纳入了更多双侧瞳孔无反应的患者, 实验所选择的 ICP 阈值偏低, 不同中心之间康复护理标准存在差异等。

另一个大型随机对照实验 RESCUEiep^[8] 于

收稿日期: 2017-06-02; 修回日期: 2017-08-02

作者简介: 周洲 (1993-), 男, 研究生在读, 主要从事颅脑创伤、脑肿瘤的临床与基础研究。

通信作者: 李巧玉 (1962-), 男, 神经外科主任医师, 博士学位, 主要从事颅脑创伤、脑肿瘤临床与基础研究。E-mail: liqiaoyu2901@163.com

2016.9 完成。在 2004 年~2014 年期间,20 个国家 52 个中心的 408 名 TBI 伴难治性颅内高压患者被随机分配到两个组,其中手术组 206 名,标准治疗组 202 名(ICP 阈值设为 25 mmHg,1~12 h)。六个月的扩展格拉斯哥预后评分(GOS-E)显示,手术组与标准治疗组相比,死亡率 26.9% 比 48.9%;植物状态 8.5% 比 2.1%;较重的重度残疾(取决于他人照顾)21.9% 比 14.4%;较轻的重度残疾(在家独立生活)15.4% 比 8.0%;中度残疾 23.4% 比 19.7%;良好的恢复 4.0% 比 6.9%。结果表明,DC 在 TBI 伴难治性颅内高压患者治疗中可迅速、持续地降低 ICP,更重要的是,在 6 个和 12 个月时死亡率降低近 20%。但是,DC 造成了较高的植物状态发生率和严重残疾率。

这些研究结果表明,DC 可通过降低难治性颅内高压从而显著降低患者死亡率。然而,手术干预不会逆转原发性神经损伤的病理生理过程,并且死亡率的降低是以严重残疾率的升高为代价的^[10]。DC 术后更多严重残疾和植物状态患者的照料、康复治疗及伴随而来的家庭、社会经济负担成为了新的问题。严重残疾的患者是否能够适应生活质量的下降,需要临床工作者的回访调查;对于植物状态的患者,家庭和社会能否承担起相应的责任,亦亟待考量。显然,在评价 DC 疗效时不可忽视患者术后的心理状态和生存质量。

3 手术时机与患者选择

Alali 等^[11]的研究表明,ICP 监测技术的应用与降低院内死亡率有关。新指南^[5]推荐对于患者 ICP > 22 mmHg 时需进行相应的治疗,超过此阈值死亡率将升高。ICP 监测能够动态反映其变化,为临床医生手术决策提供了参考,但是如何选择 ICP 阈值作为手术指征尚存争议。在 DECRA^[7] 研究中,ICP 阈值定为 20 mmHg for > 15 min in 1 h,该阈值与临床实际情况相比偏低,结果代表性较差。而在 RESCUEiep^[8] 研究中,阈值提高到 25 mmHg,1~12 h。过低阈值进行 DC 可能超过实际病情的需要而增加患者的创伤,过高阈值进行 DC 则可能延误了最佳手术时间^[12]而造成不可逆的脑损伤,所以如何选择合适的 ICP 阈值作为手术指征,需要进一步研究。显然,DC 并非适合所有 TBI 患者。近年来越来越多的研究开始探索 DC 的受益人群。Ucar 等^[14]认为,初始 GCS 和年龄的重要性在患者结局中具有统计学意义,格拉斯哥昏迷评分为 6~8 的

患者是 DC 治疗的最佳候选者。Fujii 等^[13] 研究显示,对于需要手术治疗的 TBI 患者,年纪较轻、入院时格拉斯哥昏迷量表(GCS)较好、术前无凝血功能障碍、无高血钠症、无发热均为独立预测因素。Yumoto 等^[15] 研究表明,院前库欣征和患者意识障碍水平是对神经外科快速干预需求的重要预测因素。此外,颅脑损伤患者预后模型的研究取得了长足发展,国际预防和分析 TBI 临床试验(IMPACT)^[16] 及显著头部损伤后的皮质类固醇随机化研究(CRASH)^[17] 是目前最成熟的预后模型。这些预后模型采用不同的预测因子和结果,包括患者的基本临床资料、生理数据、CT 结果、实验室数据等来预测 TBI 患者的预后,为临床医生和研究人员提供了一系列选择^[18]。而一些与颅脑损伤有关的生物标志物研究,将进一步完善这些预后模型^[19]。随着 DC 可降低死亡率的疗效得到肯定,寻找最佳手术时机,探索 DC 的获益人群,将是未来神经外科医生的工作重点,这些工作需要更多的随机对照实验及循证医学的研究。

4 手术方式

最常用的手术方式包括单侧,双额,双侧去骨瓣减压术,其中半颅去骨瓣减压术(单侧)和双额去骨瓣减压术应用范围较广^[3,20]。

4.1 半颅去骨瓣减压术^[3]

切口起自颧弓上耳屏前 1 cm,在耳轮上弧形向后,在横窦上转向枕骨至枕外隆突,向上向前沿矢状窦旁开正中中线 2 cm 至额部发际线。沿切口线渗透局部麻醉,在以下区域钻孔:颞骨鳞部,顶骨后方靠近切口区域,冠状缝前 2 cm 靠近皮肤切口的额骨区域,额骨颧弓后的关键孔区域。分离硬脑膜,在硬膜外连接钻孔,移除骨瓣,咬除颞骨鳞部至颞骨底及较少部分蝶骨嵴,切开硬脑膜并直线向下延伸至中颅窝基部以减压颞叶和中颅窝。

4.2 双额去骨瓣减压术^[3]

切口起自任意一侧耳屏前,距离冠状缝 2~3 cm 弧形向上,止于另一侧耳屏前。沿切口渗透局部麻醉,切开颞肌,暴露眶上神经并注意保护,在以下区域钻孔:两侧关键孔区域,两侧颞骨鳞部,以及正中线两侧 1 cm,冠状缝后两孔。连接硬膜外所有的钻孔部位,取下骨瓣,咬除颞骨鳞部及较少部分蝶骨嵴,切开硬脑膜并直线向下延伸至中颅窝基部以减压颞叶和中颅窝。将上矢状窦远端平行于前颅窝处硬脑膜作一小切口,沿着骨瓣切除边缘向两侧关键

孔水平延伸;平行于上矢状窦,从上矢状窦的前部两侧大部分区域到两侧的冠状面进行硬脑膜切开。

4.3 注意事项^[4]:

①由于去除骨瓣后减压效果不能缓解颅脑肿胀,硬脑膜的广泛打开被认为是有效的,保持其打开并在脑组织上覆盖止血材料,从而减少关闭时并发症发生。

②去除骨瓣的大小,过小的骨窗可导致肿胀的脑组织通过骨窗向外形成脑疝,最小直径为 11~12 cm。

5 并发症

常见的并发症包括硬膜下积液、脑内出血、对侧硬膜下血肿、脑积水、脑梗塞、切口疝以及感染等,这些并发症在术后的特定时间点相继出现^[21]。Kurland 等^[22]的系统评价审查了 1842 篇论文,最终纳入 142 篇并进行详细分析,使用简单,无偏倚的标准将并发症分为出血性、感染/炎症性、脑脊液循环紊乱三类,通过统计分析得到各个并发症较大样本量的发生率。如在出血性并发症中,12.9% (188/1455) 的病人在 DC 后发生新的同侧血肿,8.6% (63/732) 的病人发生对侧或远端血肿;在感染/炎症性并发症中,颅盖外的感染的发生率为 8.1% (81/1003),而颅盖内的感染的发生率为 5.1% (48/943);在脑脊液循环紊乱的并发症中,脑积水的发生率为 14.8% (290/1966),硬膜下积液发生率为 27.4% (723/2643)。尽管这项研究在纳入文献的数据形式、并发症之间的关联性、偏倚的控制、患者特征的影响等方面存在限制,但其运用循证医学的方法得到的数据具有指导意义,其结果应当引起临床工作者的重视,对患者术后的管理及并发症的防治工作不可疏忽大意。

6 总结与展望

去骨瓣减压术可显著降低 TBI 患者的死亡率,但死亡率的降低是以造成更多植物状态和严重残疾的患者为代价的。总之,死亡率并非评价 DC 的唯一指标,未来关于 DC 的研究还需要考察患者术后的心理状态及其长期生存质量。因此,找到 DC 的最佳时机及获益人群仍然是未来的研究重点,循证医学的研究和颅脑损伤预后模型的发展有望找到答案,从而为外科医生的决策提供帮助,使 DC 的价值最大化。

参 考 文 献

- [1] Stein DM, Feather CB, Napolitano LM. Traumatic brain injury advances [J]. Crit Care Clin, 2017, 33(1):1-13.
- [2] Stocchetti N, Maas AI. Traumatic intracranial hypertension [J]. New Engl J Med, 2014, 370(22):2121-2130.
- [3] Quinn TM, Taylor JJ, Magarik JA, et al. Decompressive craniectomy: technical note [J]. Acta Neurol Scand, 2011, 123(4):239-244.
- [4] Kolias AG, Kirkpatrick PJ, Hutchinson PJ. Decompressive craniectomy: Past, present and future [J]. Nat Rev Neurol, 2013, 9(7):405-415.
- [5] Carney N, Totten AM, O, Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition [J]. Neurosurgery, 2017, 80(1):6-15.
- [6] Kolias AG, Adams H, Timofeev I, et al. Decompressive craniectomy following traumatic brain injury: developing the evidence base [J]. Br J Neurosurg, 2016, 30(2):246-250.
- [7] Marion DW. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury [J]. Lancet Neurol, 2011, 10(6):497-498.
- [8] Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, et al. Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension [J]. New Engl J Med, 2016, 375(12):1119-1130.
- [9] Honeybul S, Ho KM, Lind CR. What can be learned from the decra study [J]. World Neurosurg, 2013, 79(1):159-161.
- [10] Honeybul S, Ho KM, Gillett GR. Reconsidering the role of decompressive craniectomy for neurological emergencies [J]. J Critical Care, 2017, 39:185-189.
- [11] Alali AS, Fowler RA, Mainprize TG, et al. Intracranial pressure monitoring in severe traumatic brain injury: results from the american college of surgeons trauma quality improvement program [J]. J Neurotrau, 2013, 30(20):1737-1746.
- [12] Matsushima K, Inaba K, Siboni S, et al. Emergent operation for isolated severe traumatic brain injury: Does time matter? [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2015, 79(5):838-842.
- [13] Fujii T, Moriel G, Kramer DR, et al. Prognostic factors of early outcome and discharge status in patients undergoing surgical intervention following traumatic intracranial hemorrhage [J]. J Clinical Neurosci, 2016, 31:152-156.
- [14] Ucar T, Akyuz M, Kazan S, et al. Role of decompressive surgery in the management of severe head injuries: Prognostic factors and patient selection [J]. J Neurotrauma, 2005, 22(11):1311.
- [15] Yumoto T, Mitsuhashi T, Yamakawa Y, et al. Impact of cushing's sign in the prehospital setting on predicting the need for immediate neurosurgical intervention in trauma patients: a nationwide retrospective observational study [J].

- Scand J Trauma Resusci Emerg Medi, 2016,24(1):147.
- [16] Maas AI, Marmarou A, Murray GD, et al. Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: The impact study [J]. Neurotrauma, 2007,24(2):232-238.
- [17] MRC CRASH Trial Collaborators, Perel P, Arango M, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: Practical prognostic models based on large cohort of international patients [J]. BMJ, 2008,336(7641):425-429.
- [18] Majdan M, Lingsma HF, Nieboer D, et al. Performance of impact, crash and nijmegen models in predicting six month outcome of patients with severe or moderate tbi: An external validation study [J]. Scand J Trauma, Resus Emerg Med, 2014,22(1):1-10.
- [19] Gao J, Zheng Z. Development of prognostic models for patients with traumatic brain injury: A systematic review [J]. Int J Clin Exp Med, 2015,8(11):19881-19885.
- [20] Timofeev I, Santarius T, Kolias AG, et al. Decompressive craniectomy — operative technique and perioperative care [J]. Adv Tech Stand Neurosurg, 2012,38:115-136.
- [21] Stiver SI. Complications of decompressive craniectomy for traumatic brain injury [J]. Neurosurgical Focus, 2009,26(6):E7.
- [22] Kurland DB, Khaladj-Ghom A, Stokum JA, et al. Complications associated with decompressive craniectomy: a systematic review [J]. Neurocrit Care, 2015,23(2):292-304.

组蛋白修饰在癫痫发病及治疗中的研究进展

毛玲艳 综述 丁晶,汪昕 审校

复旦大学附属中山医院神经内科,上海市 200032

摘要: 癫痫是神经内科常见疾病,近年来表观遗传机制在癫痫中的作用受到关注。组蛋白修饰作为表观遗传控制的重要一环,在癫痫,尤其颞叶癫痫的发生发展起了重要作用。此外,组蛋白修饰可能参与了癫痫认知功能下降等共患病的发生机制。组蛋白去乙酰化酶抑制剂可能成为癫痫防治、异常神经发生和认知缺陷等癫痫共患病的全新治疗靶点。本文就组蛋白修饰在癫痫发病机制及治疗中的作用进行综述。

关键词: 癫痫;组蛋白;表观遗传

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.05.022

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病^[1]。尽管各类新型抗癫痫药(antiepileptic drugs, AEDs)不断研发,仍有20%~30%患者经过长期规范的、多药联合治疗,发作仍不能有效控制,成为难治性癫痫。其中颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)是成人难治性癫痫中最常见的类型,约占所有癫痫类型30%,常合并抑郁、认知功能下降等症状严重影响患者的生活质量^[2]。目前认为,在高热惊厥、脑外伤或各种因素所致癫痫持续状态(epileptic status, SE)等初始损伤后,神经细胞重塑,神经环路改变,可能是癫痫发生发展的基础^[3]。初始损伤所致的基因表达、生长因子、相关的炎症蛋白和神经肽等的改变,可能与导致癫痫发生发展的分子和细

胞机制有关。组蛋白的表观遗传调控在其中发挥重要作用。

1 组蛋白修饰

组蛋白修饰是表观遗传调控的重要形式之一。每个核心组蛋白由一个球形结构域和暴露在核小体表面的N末端尾区组成,其中N端氨基末端会发生多种共价修饰,包括甲基化、乙酰化、磷酸化、腺苷酸化、泛素化和ADP核糖基化等修饰的过程。其中组蛋白乙酰化、甲基化研究较为深入。

组蛋白乙酰化多发生在核心组蛋白N-端碱性氨基酸集中区的特定赖氨酸残基,将乙酰辅酶A的乙酰基转移到赖氨酸的 sNH_3^+ 中和掉1个正电荷。组蛋白乙酰化和去乙酰化是一组可逆的蛋白

基金项目:国家自然科学基金项目(31771184)

收稿日期:2017-05-16;修回日期:2017-09-14

作者简介:毛玲艳(1985-),女,主治医师,博士在读,主要从事癫痫的临床及基础研究。E-mail:mao.lingyan@zs-hospital.sh.cn。

通信作者:汪昕(1962-),男,教授,博士生导师,主要从事癫痫及脑血管病的临床及基础研究。E-mail:wang.xin@zs-hospital.sh.cn。