

脑微透析监测在动脉瘤性蛛网膜下腔出血中的应用进展

李朝晖¹, 魏君¹ 综述 李庆伟² 审校

1. 吉林大学中日联谊医院神经外科, 吉林 长春 130031

2. 黑龙江省人民医院神经外科, 黑龙江 哈尔滨 150036

摘要: 脑微透析 (cerebral microdialysis, CMD) 监测技术可连续监测活体脑细胞外液中的生化物质浓度, 现已逐渐应用到动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 患者的临床监测中。通过对 aSAH 患者脑细胞外液葡萄糖、乳酸、丙酮酸、谷氨酸浓度以及乳酸/丙酮酸比值进行监测和分析, 可初步判断 aSAH 患者的预后, 对脑血管痉挛、迟发性脑缺血等继发性脑损伤进行预警, 并可指导 aSAH 患者的个体化及目标化治疗。CMD 监测已成为重症 aSAH 多模式监护的一个关键组成部分。本文对 CMD 在 aSAH 中的应用情况进行综述。

关键词: 自发性蛛网膜下腔出血; 脑微透析; 脑代谢; 脑血管痉挛; 迟发性脑缺血

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.01.021

颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 是严重损伤中枢神经系统并对全身多个器官产生病理影响的急性脑血管疾病, 其中高分级 (Hunt-Hess 分级 IV、V 级) aSAH 的致死、致残率极高。aSAH 发生后, 会导致颅内高压、脑积水等急性脑损伤和脑血管痉挛 (cerebral vasospasm, CVS)、迟发性脑缺血 (delayed cerebral ischemia, DCI) 等继发性损伤。如何尽早发现和持续监测这些病理改变并及时采取治疗措施是临床医师面临的重大挑战^[1, 2]。脑微透析 (cerebral microdialysis, CMD) 技术是一种连续对活体脑细胞外液进行采集分析的技术。2002 年美国 FDA 批准将 CMD 应用于颅脑创伤和 aSAH 患者的临床监测。CMD 从分子水平连续地观察脑细胞的代谢改变, 对于早期发现和治疗 aSAH 后的脑损伤具有重要意义^[3, 4]。本文对目前 CMD 在 aSAH 中的应用情况进行综述。

1 CMD 的原理

CMD 利用的是小分子物质顺浓度梯度通过半透膜进行自由扩散的原理。CMD 装置主要由微透析导管、微透析泵、透析液以及微透析分析仪组成。微透析导管由两个同心管组成, 外管连接输送透析液的微量泵, 透析液通过外管向下流到尖端, 其中尖端的导管由半透性透析膜组成。当透析液通过半透膜的探针时, 细胞外液中的相对分子量的

物质会顺浓度梯度通过半透膜进入透析液中。通过内导管提取透析液, 利用微透析分析仪进行分析^[4]。微透析物质的浓度与半透膜的面积成正比、与灌注液的流速成反比。目前临床上最常使用的是 20 kDa 或 100 kDa 分子量导管, 商品化的生理灌注液以 0.3 $\mu\text{l}/\text{min}$ 的速度持续泵入。通常, 使用 20 kDa 导管进行床旁监测的数值准确性更高, 而使用 100 kDa 导管可以监测更大分子量的生化标记物。以 0.3 $\mu\text{l}/\text{min}$ 的速度输注透析液, 可以做到在床旁每小时收集标本, 这一速度正好顾及到了适当的透析液通量和可接受的回收率之间的平衡^[5, 6]。

2 CMD 导管的放置

关于 aSAH 患者微透析导管如何放置的问题, 大家就推荐方法已经达成了共识。微透析导管常放置在 aSAH 后最有可能被 CVS 影响的区域, 一般选择载瘤动脉供应的脑组织内, 例如前交通动脉瘤患者将导管置入额叶。注意避免将微透析导管置入血肿内。微透析导管有一个金属所制的尖端, 可以在 CT 扫描下确认其位置。微透析导管可通过单腔或多腔螺栓放置, 也可经颅骨钻孔放置, 或者在颅骨切开后直视下放置, 后者导管穿过皮下隧道然后固定于缝合处^[4, 7]。

3 aSAH 患者 CMD 监测常见生物标志物的改变

目前已经商品化的可用于床旁监测的指标有:

基金项目: 吉林省卫生计生青年科研课题 (2015Q005)

收稿日期: 2017-09-18; 修回日期: 2018-01-04

作者简介: 李朝晖 (1982-); 男, 博士, 副主任医师, 主要从事神经重症和胶质瘤的研究。

通信作者: 李庆伟, 男, 副主任医师, 主要从事神经重症的临床研究。E-mail: liqingweisw@126.com

葡萄糖、乳酸、丙酮酸、甘油和谷氨酸。这些指标的正常值目前没有统一的标准,一般参考 Reinstrup 的研究。Reinstrup 等^[8]将 CMD 导管置入良性后颅窝占位性病变手术后患者的额叶,收集透析液标本,以确定来自于未受损人脑组织代谢物基线浓度值。该研究测得的正常参考值为:葡萄糖 $1.7 \pm 0.9 \text{ mmol/L}$,乳酸 $2.9 \pm 0.9 \text{ mmol/L}$,丙酮酸 $166 \pm 4 \mu\text{mol/L}$,乳酸/丙酮酸比值 23 ± 4 ,甘油 $82 \pm 44 \mu\text{mol/L}$,谷氨酸盐 $16 \pm 16 \mu\text{mol/L}$ 。葡萄糖是脑能量代谢主要的代谢底物,研究发现,aSAH 后脑葡萄糖浓度大多呈快速大幅度下降,脑葡萄糖浓度低于 0.2 mmol/L 与不良预后密切相关。脑葡萄糖水平升高也可发生于 aSAH 患者,并且也可导致不良预后。脑葡萄糖的浓度应该维持在一个合适的范围,但这个范围的具体阈值目前尚未确定。乳酸和丙酮酸为糖代谢的中间产物,其水平受到多种因素的影响,因此,乳酸和丙酮酸作为单一指标的诊断意义不大,一般分析乳酸/丙酮酸比值 (Lactate pyruvated ratio, LPR)。LPR 反映的是脑组织的无氧糖代谢,LPR 升高可由脑组织缺血缺氧引起,也可由非缺血因素如线粒体功能障碍等引起。在 aSAH 患者中,LPR 常不同程度的升高^[4,6,9]。谷氨酸是一种重要的兴奋性神经递质,在 aSAH 后观察到谷氨酸的升高,并且高谷氨酸水平已经被证明与缺氧、缺血和低灌注等有关。甘油是细胞膜磷脂的降解产物,是细胞膜损伤的重要标记物。甘油在 aSAH 患者脑细胞外液的水平表现为不同程度的升高,并且甘油水平升高被认为是进行性脑细胞受损的重要标志之一^[10,11]。

对于 CMD 数据的解读,LTC (level, trend, and comparison) 原则可作为重要的参考。首先,看 CMD 参数的绝对值有没有超出正常范围;其次,要看 CMD 参数的变化趋势,变化趋势往往比绝对值更能反映病情的严重程度;最后,CMD 监测只是众多监测方法中的一种,主要反映的是脑代谢的变化。因此,CMD 参数需要和其他监测指标如颅内压 (intracranial pressure, ICP)、脑灌注压 (cerebral perfusion pressure, CPP)、脑组织氧分压 (brain tissue oxygen partial pressure, PbtO_2) 等相结合,才能综合反映病情的严重程度和变化趋势^[4,6]。

4 CMD 在判断 aSAH 患者预后中的作用

研究发现,CMD 监测指标的异常与 aSAH 患者的预后密切相关,并可初步判断 aSAH 患者的预

后。Sarrafzadeh 等^[12]对 149 例 aSAH 患者进行前瞻性研究,分析 CMD 参数与 aSAH 患者预后的关系,其中低分级 aSAH 89 例,高分级 aSAH 60 例,动脉瘤均采用手术夹闭的方法处理,CMD 探头置于载瘤血管供应的脑组织内,每小时采集一次微透析液,测量脑葡萄糖、乳酸、谷氨酸、甘油及 LPR。结果发现,高分级 aSAH 患者中,脑乳酸、谷氨酸及 LPR 均明显高于低分级 aSAH 患者。多因素回归分析显示,谷氨酸和 LPR 与 aSAH 患者的预后密切相关。Nagel 等^[13]对 182 例 aSAH 患者的 CMD 监测结果和预后进行分析,得出了相似的结论:明显增高的谷氨酸和 LPR 与 aSAH 患者不良预后相关。Tholance 等^[14]比较 CMD 监测和逆行颈静脉穿刺术监测颈静脉球血氧饱和度在判断高分级 aSAH 患者预后中的价值。18 例高分级 aSAH 患者同时接受 CMD 监测和逆行颈静脉穿刺术。结果发现,CMD LPR 是预测不良预后最敏感的指标,但特异性较差。逆行颈静脉穿刺术测得的脑葡萄糖代谢率预测不良预后的特异性高,但敏感性不够。CMD 监测和逆行颈静脉穿刺术相结合,对高分级 aSAH 患者预后判断的价值大大提高,敏感性为 90%,特异性为 71%。

5 CMD 对 aSAH 患者继发性损伤的早期预警作用

CVS 和 DCI 是 aSAH 的严重并发症,如何早期预测 CVS 和 DCI 一直是 aSAH 患者管理中的难点。有学者尝试研究 CMD 监测对 aSAH 患者 CVS 和 DCI 的预测价值^[15-18]。Sarrafzadeh 等^[15]开展的一项前瞻性研究中,他们对 97 例 aSAH 患者进行 CMD 监测,结果发现,发生 DCI 的患者与无缺血症状的患者相比较,CMD 乳酸和 LPR 明显增高。在出现 DCI 的 18 例患者中,83% 的患者 CMD 乳酸和 LPR 的增高明显早于 CVS 症状的出现。Rostami 等^[16]对 30 例重症 aSAH 患者同时进行脑血流监测和 CMD 监测,在 9 例出现 DCI 的患者中,均出现早期脑血流下降和 CMD 乳酸及 LPR 的增高,结果提示脑血流下降和 CMD 乳酸及 LPR 的增高是 DCI 发生的危险信号。Patel 等^[17]对 20 例高分级的 SAH 患者进行前瞻性的双盲研究,分析 CMD 早期预测 aSAH 患者 DCI 的诊断价值。DCI 的诊断标准依据 CT 灌注成像 (CT perfusion, CTP),CTP 测得脑血流量 $< 32.5 \text{ ml/100g/min}$ 并且平均通过时间 $> 5.7 \text{ s}$ 定义为 DCI。结果发现,在出现 DCI 的患者中,CMD LPR 明显升高并且葡萄糖水平明显下降,而在未发生 DCI 的患者

中,CMD 参数没有明显改变。CMD 监测 LPR 和葡萄糖的明显变化比 CTP 显示的脑缺血平均早 18 个小时出现。以上研究表明,CMD 监测到的乳酸和 LPR 值的增高以及葡萄糖浓度的降低可以早期预测 aSAH 患者 CVS 和 DCI 的发生。但具体有意义的阈值还需进一步前瞻性的研究确定^[19]。

6 CMD 监测在 aSAH 患者治疗中的应用

6.1 CMD 监测对 aSAH 患者血糖控制的指导作用

血糖的管理在 aSAH 患者的治疗中至关重要,血糖水平过高或过低均能影响 aSAH 患者的预后。然而,对于 aSAH 患者,血糖控制在什么水平是最佳的,目前尚未完全阐明^[20-22]。CMD 可动态监测脑组织糖代谢,分析血糖水平对脑糖代谢的影响。Schlenk 等^[23]对 24 例血糖水平超过 140 mg/dL 的 aSAH 患者应用胰岛素持续输注控制血糖在正常范围,利用 CMD 监测胰岛素对脑组织糖代谢的影响。结果发现,输注胰岛素后,CMD 脑葡萄糖水平下降,谷氨酸水平下降,LPR 值保持稳定,无代谢危象发生,然而,CMD 甘油水平升高。研究表明持续应用胰岛素控制血糖至正常范围虽未导致代谢危象,但有潜在引起脑细胞代谢紊乱的风险。Helbok 等^[24]利用 CMD 监测观察血糖水平对高分级 aSAH 患者脑代谢的影响,28 例高分级 aSAH 患者的血糖从 8.2 ± 1.8 mmol/L 下降到 6.9 ± 1.9 mmol/L 时,LPR 增加 25% 以上,脑代谢危象(CMD LPR > 40 并且葡萄糖 ≤ 0.7 mmol/L)的发生率也明显增加。对于 aSAH 患者血糖的管理,还需更多的大宗的前瞻性研究来确定血糖的最佳水平,而在开展这些研究时,CMD 是一项必不可少的监测手段。

6.2 CMD 监测对 aSAH 患者脑灌注压管理的指导作用

重症 aSAH 治疗指南中所推荐的 CPP 应维持在 50 ~ 70 mmHg,然而,这个 CPP 水平并不能适用于所有重症 aSAH 患者^[1,2]。Schmidt 等^[25]对 30 例高分级 aSAH 患者进行 CMD 监测和 PbtO₂ 监测。观察 CPP 对 aSAH 患者 CMD 参数、PbtO₂ 以及预后的影响,结果发现,当 CPP 下降到 70 mmHg 以下时,脑代谢危象(CMD LPR > 40 并且葡萄糖 ≤ 0.7 mmol/L)和脑组织缺氧(PbtO₂ < 20 mmHg)的发生率明显增加,并与 3 个月的死亡率及重残率显著相关。Chen 等^[26]对高分级 aSAH 患者同时进行 ICP、CPP、PbtO₂ 和 CMD 监测,在治疗过程中发现,部分 ICP、CPP 和 PbtO₂ 均在正常范围的 aSAH 患者,LPR 明显高于正

常值,通过提高平均动脉压增加 CPP 后,LPR 恢复至正常。他们指出,CMD 监测是 ICP 和 CPP 监测的重要补充。CMD 监测结合其他监测如 ICP、CPP、PbtO₂ 等,能够优化 aSAH 患者 CPP 的管理,实现治疗的个体化和目标化。

7 结语

CMD 是目前在床旁获得可测量的脑组织生化信息的唯一方法,使 aSAH 患者的监测从脑结构性损伤的宏观观察发展到脑代谢水平的监测。CMD 在 aSAH 中的应用已经积累了一定的经验,逐渐成为神经重症多模态监护的一个关键组成部分。然而,仍有很多问题需要进一步探讨,如 CMD 生化指标有临床意义的异常阈值尚未确定,CMD 如何与其他监测方法联合应用指导 aSAH 患者的个体化治疗等。未来仍需要精心设计的前瞻性研究来确定其在 aSAH 患者中的应用价值。

参 考 文 献

- [1] Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*, 2017, 377(3):257-266.
- [2] Jaschinski U. Intensive care treatment after aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Anaesthesist*, 2016, 65(12):951-970.
- [3] Jones S, Schwartzbauer G, Jia X. Brain monitoring in critically neurologically impaired patients. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1):43-60.
- [4] Yong B, Kalanuria A, Kumar M, et al. Cerebral microdialysis. *Crit Care Nurs Clin N Am*, 2016, 28(1):109-124.
- [5] Hutchinson PJ, Jalloh I, Helmy A, et al. Consensus statement from the 2014 International Microdialysis Forum. *Intensive Care Med*, 2015, 41(9):1517-1528.
- [6] De Lima Oliveira M, Kairalla AC, Fonoff ET, et al. Cerebral microdialysis in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage: state of the art. *Neurocrit Care*, 2014, 21(1):152-162.
- [7] Tholance Y, Barcelos GK, Perret-Liaudet A, et al. Placing intracerebral probes to optimise detection of delayed cerebral ischemia and allow for the prediction of patient outcome in aneurismal subarachnoid haemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(8):2820-2832.
- [8] Reinstrup P, Stahl N, Møllergaard P, et al. Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. *Neurosurgery*, 2000, 47(3):701-709.
- [9] Oddo M, Levine JM, Frangos S, et al. Brain lactate metab-

- olism in humans with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2012, 43(5):1418-1421.
- [10] Samuelsson C, Hillered L, Zetterling M, et al. Cerebral glutamine and glutamate levels in relation to compromised energy metabolism: a microdialysis study in subarachnoid hemorrhage patients. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(7):1309-1317.
- [11] Samuelsson C, Hillered L, Enblad P, et al. Microdialysis patterns in subarachnoid hemorrhage patients with focus on ischemic events and brain interstitial glutamine levels. *Acta Neurochir (Wien)*, 2009, 151(5):437-446.
- [12] Sarrafzadeh A, Haux D, Kuchler I, et al. Poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship of cerebral metabolism to outcome. *J Neurosurg*, 2004, 100(3):400-406.
- [13] Nagel A, Graetz D, Schink T, et al. Relevance of intracranial hypertension for cerebral metabolism in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clinical article. J Neurosurg*, 2009, 111(1):94-101.
- [14] Tholance Y, Barcelos GK, Dailler F, et al. Biochemical neuromonitoring of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: comparative analysis of metabolic events detected by cerebral microdialysis and by retrograde jugular vein catheterization. *Neurol Res*, 2015, 37(7):578-587.
- [15] Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Kiening KL, et al. Bedside microdialysis: a tool to monitor cerebral metabolism in subarachnoid hemorrhage patients? *Crit Care Med*, 2002, 30(5):1062-1070.
- [16] Rostami E, Engquist H, Howells T, et al. Early low cerebral blood flow and high cerebral lactate: prediction of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 2017, 111(2):1-9.
- [17] Patet C, Quintard H, Zerlauth JB, et al. Bedside cerebral microdialysis monitoring of delayed cerebral hypoperfusion in comatose patients with poor grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(4):332-338.
- [18] Kolias AG, Sen J, Belli A, et al. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res*, 2009, 87(1):1-11.
- [19] Tholance Y, Barcelos G, Dailler F, et al. Clinical neurochemistry of subarachnoid hemorrhage: toward predicting individual outcomes via biomarkers of brain energy metabolism. *ACS Chem Neurosci*, 2015, 6(12):1902-1905.
- [20] Barcelos GK, Tholance Y, Grousseau S, et al. Outcome of poor-grade subarachnoid hemorrhage as determined by biomarkers of glucose cerebral metabolism. *Neurocrit Care*, 2013, 18(2):234-244.
- [21] Kurtz P, Claassen J, Helbok R, et al. Systemic glucose variability predicts cerebral metabolic distress and mortality after subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational study. *Crit Care*, 2014, 18(3):89-94.
- [22] Zetterling M, Hillered L, Enblad P, et al. Relation between brain interstitial and systemic glucose concentrations after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 2011, 115(1):66-74.
- [23] Schlenk F, Sarrafzadeh AS. Is continuous insulin treatment safe in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4(4):885-891.
- [24] Helbok R, Schmidt JM, Kurtz P, et al. Systemic glucose and brain energy metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2010, 12(3):317-323.
- [25] Schmidt JM, Ko SB, Helbok R, et al. Cerebral perfusion pressure thresholds for brain tissue hypoxia and metabolic crisis after poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2011, 42(5):1351-1356.
- [26] Chen HI, Stiefel MF, Oddo M, et al. Detection of cerebral compromise with multimodality monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2011, 69(1):53-63.