

血管内微血栓与颅脑创伤后脑缺血

✍

李建 刘绍明

✍

【关键词】 微血栓; 颅脑损伤; 脑缺血

【中图分类号】 R329.28 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-8925(2009)01-0101-03

✍

Intravascular microthrombosis and posttraumatic cerebral ischemia LI Jian, LIU Shao-ming

Department of Neurosurgery, Urumuqi General Hospital of Lanzhou Command, Urumuqi 830000, China

【Key words】 Microthrombosis; Craniocerebral injury; Cerebral ischemia

人们通过对颅脑损伤患者脑血流动力学和脑组织氧代谢情况的研究,证实了创伤后脑缺血的存在^[1,2]。后来人们应用微透析技术,从生化角度了解局部脑组织的代谢状况,明确了创伤后的确存在缺血所造成的代谢障碍^[3]。颅脑外伤后缺血的发病机制仍需进一步研究。近期的一些研究表明颅脑创伤后凝血机制紊乱等多种因素导致的微血栓形成,是颅脑外伤后脑缺血发生的重要因素^[4-11]。

✍

一、微血栓的形成

1. 实验研究:众所周知,血管损伤可导致血管内血栓的形成乃至栓塞。许多学者应用不同的动物模型进行实验研究发现颅脑损伤后微血栓的出现是很普遍的。Maeda 等^[9]利用皮层挫裂脑损伤模型,观察到创伤中心区立即出现大量的微血栓,微血栓在创伤后的 6 h 内由创伤中心向创伤周边扩散。Stein 等^[10]通过检查不同的标本,包括大鼠侧位液压损伤脑组织、猪加速旋转损伤脑组织和手术切除人脑挫裂伤组织,均发现上述脑组织中直径在 10~600 μm 的中小血管中存在大量的纤维蛋白血栓。Lu 等^[7]发现脑外伤后微血栓形成在脑组织的分布比较广泛,损伤侧及对侧都受到累及,以损伤区周边及海马 CA3 分布相对集中,同时发现微血栓的形成可以导致随后血管的缺失和神经细胞的缺失。这些有力说明了微血栓形成是颅脑损伤后普遍存在的现象,同时也是导致创伤后缺血发生的重要因素。

2. 临床研究:最初人们认为脑外伤后微血栓形成是严重颅脑损伤后弥漫性血管内凝血(DIC)在脑部的表现^[1],而另外一些研究显示并不是所有的脑外伤后微血栓形成都伴有 DIC 的发生^[8]。在不伴有 DIC 的轻型和中型颅脑损伤中也发现了大量微血栓的出现。Kaufman 等^[8]对 16 例因头外伤 4 d 内死亡患者的脑组织进行过氧化物酶特染时,发现常规染色无法见到的脑内微血栓,且患者并无伴随 DIC,从而说明外伤后血管内微血栓是普遍存在的,只是因为常规染色无法见到,所以一直被人们忽视。Huber 等^[9]对 50 例脑挫伤患者的脑

组织进行研究,结果也发现在脑挫伤区有许多纤维素性微血栓形成。Lafuente 等^[10]对 74 例因颅脑外伤死亡的患者进行尸检,同样发现在脑损伤侧及对侧均有许多微血栓形成,但是以损伤侧严重,年轻人要更明显。他们认为微血栓是导致创伤后二次损害的主要原因。Stein 等^[11]对颅脑外伤后 48 h 内死亡的患者进行研究时,也发现血管内微血栓时普遍存在的,包括没有受到颅脑外伤的脑组织,而且血管内微血栓的密度与周围选择性神经元坏死(selective neuronal necrosis, SNN)的程度密切相关,在伴有重度 SNN 的患者微血栓密度明显高于轻度或者不伴有 SNN 的患者微血栓密度,同时发现微血栓出现的位置与神经元坏死的区域存在高度的相关性。由于血管内血栓和 SNN 之间在出现的位置和密度上存在高度的相关性,他们认为血管内微血栓的形成是颅脑损伤后脑缺血形成的重要因素。

✍

二、微血栓出现的时间和位置

脑外伤后微血栓形成在脑组织的分布比较广泛,损伤侧及对侧都受到累及。Lu 等^[7]研究发现微血栓在损伤区周边及海马 CA3 分布相对集中,脑损伤后微血栓在 1~4 h 开始出现,在 1~3 d 达到高峰,8~15 d 开始消退,而在损伤区以外的皮层、胼胝体、纹状体散在分布。微血栓由血小板、纤维蛋白和 vWF 组成。损伤对侧脑组织比损伤侧的血栓分布密度要少,但也广泛存在。Stein 等^[10]研究也发现伤后 1 h 即可见到大量的微血栓,伤后 48 h 微血栓数量分布更多、更加广泛。Lafuente 等^[10]发现创伤后微血栓数量的增加可以一直持续到伤后第 9 天,脑损伤侧及对侧均有许多微血栓形成。

✍

三、颅脑损伤后微血栓形成机制

脑外伤后微血栓的形成是多种因素共同作用的结果,外伤后脑微血栓形成的机制与其他器官微血栓形成有近似之处,但又有其神经系统的特殊性。目前尚无成熟系统的理论来描述脑外伤后微血栓的形成。

1. 组织因子的释放与微血栓的形成:脑外伤后,颅内血肿、脑水肿、坏死脑组织、炎症反应和血管痉挛均可促使组织因子的大量释放^[12],组织因子通过受损的血脑屏障(BBB)及通透性增加的血管壁进入血液,当血液与组织因子接触后,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2009.01.031

作者单位:830000 乌鲁木齐,兰州军区乌鲁木齐总医院神经外科

外源性凝血机制将被激活,导致纤维蛋白的水平提高,是血管内血栓形成的直接原因^[13]。研究发现外源性凝血途径的终产物纤维蛋白是血栓的组成部分,参与了血栓的形成^[7]。✓

2. 颅脑外伤后脑血管直接损伤与微血栓的形成:脑外伤后由于外力直接震荡,脑组织的相对移位和脑脊液的冲击作用,会造成局部血管断裂和内膜损伤,继发的炎症反应也会引起血管内皮的损伤。Enoch 等^[14]对猫液压脑损伤后 1 h 伤灶软脑膜、脑干、皮质内微动脉进行了形态学观察,扫描电镜显示血管腔表面有 2 种损伤类型,大量壁龛状切迹或缺陷形成,另外还有大量内皮细胞表面圆顶状突出或“气球”形成;透射电镜发现内皮细胞胞浆中有空泡,偶尔空泡突进血管腔内形成胞浆大泡;内皮表面常有凹陷或切迹,这些地方内皮有明显坏死。Dietrich 等^[15]在鼠液压脑损伤 45 min 后注射辣根过氧化物酶(HRP),微血管光镜、电镜检查脑挫裂伤组织显示:BBB 损伤,HRP 覆于软脑膜表面和最浅表皮层上,外侧皮层灰、白质交界处也有局灶性 HRP 渗漏且微静脉点状出血、血小板聚集。刘卫平等^[16]采用自由落体撞击致脑挫伤的方法研究发现脑损伤后 0.5~24 h 大脑皮层微血管减少,并有“无微血管区”,微血管内可见蓝紫色微血栓形成,也有出现在远隔部位;电镜下可见微血栓主要成分为血小板。于如同等^[17]用脑血管铸形、扫描电镜观察的方法观察发现急性脑外伤 3 h 后,微动脉、微静脉及毛细血管直径均有所缩小,行走僵硬如“枯树枝状”,有盲端形成,因此提示脑损伤早期即有不可逆转的血管壁机械损伤。Rodriguez 等^[18]对脑外伤后死亡的患者缺血区行电镜观察,发现缺血区毛细血管呈扁平状,走行紊乱,分支减少,并呈现很多的盲端。他们认为扁平的毛细血管是周围脑组织压迫的结果,盲端的增多和分支的减少则体现了血管闭塞和微血栓的形成。由于微血管形态结构改变,将导致微血管通透性增强、血流量减少,影响微血栓的形成。✓

3. vWF 与微血栓的形成:vWF 和血小板是两个重要的血栓形成物,vWF 是一种由血管内皮细胞和巨噬细胞合成和释放的大分子糖蛋白,贮存在血小板颗粒和内皮细胞的 Weibel-Palade 小体中^[19],参与血小板粘附过程。在正常的血液循环中,vWF 不具有活性,只有在血管壁受损、血管内皮下的胶原暴露,vWF 的结构发生改变并具有结合血小板的功能。vWF 能与血小板糖蛋白 I b-IX 和内皮下胶原结合,成为血小板粘附在内皮下的桥梁,还能与纤维连结蛋白一起与血小板糖蛋白 II b/ III a 结合,诱导血小板聚集,参与血栓的形成。因此当血管内皮损伤后,vWF 有助于血小板粘附到受损的血管壁^[19],介导血小板栓子的形成,该因子在局部脑循环中的内皮细胞表达,可以导致血栓的形成。Lu 等^[7]研究显示该因子水平在 1 h 升高,4 h~1 d 持续升高,高峰出现在创伤性脑损伤后的第 3 天,在 15 d 左右恢复到对照组水平。该因子在时间和空间的分布与微血栓形成的时间和空间分布一致,因此该因子在延迟性血栓的形成中扮演着重要的角色。✓

4. 血小板的活化与微血栓的形成:当血小板粘附于损伤的血管壁后,钙离子由膜外流入胞浆,血小板发生变形,由盘状变为球形,并出现伪足。激活后的血小板释放许多活性物质,活性物质的广泛表达导致表面受体活性的过表达,例如

血小板第四因子(PF4)、vWF、P 物质、5-HT、凝血酶、胶原酶、纤维蛋白原等^[20]。这些物质为随后的小血小板聚集提供了良好的环境和条件。Lu 等^[7]显示一个血小板活化的标记物 PF4 在创伤后持续高表达,在创伤性脑损伤后 1 h 开始表达,持续到第 8 天,可能增加了血栓形成的可能性。Maeda 等^[9]研究发现血小板活化因子抑制剂(依替唑仑)可以明显改善脑挫伤区局部脑血流量的下降和神经元坏死的面积。他们认为创伤后血小板的活化参与了微血栓的形成和局部脑血液动力学的紊乱,而创伤所导致的微血栓的形成和脑血液动力学的紊乱共同促进了损伤区及周边区缺血的发生。因此减低血小板的活性可以减少微血栓的形成,减轻创伤后缺血的发生。在管径 500 μm 的血管内,只需 0.2 mL 血液或 3.1×10^7 个血小板就可以产生闭塞性血栓^[21],而脑微循环是指管径在 300 μm 以内的血管系统,另外微动脉中血栓素 A₂(TXA₂)受体较丰富,所以血小板合成释放的 TXA₂ 可以引起局部血管的收缩而使管腔变窄。以上这一切均有利于微栓子在微循环内停留、聚集形成闭塞性血栓。✓

5. 凝血成分的改变与微血栓的形成:在创伤性脑损伤患者中有 15%~35% 报告有不同程度的凝血机制障碍^[8],在重度创伤性脑损伤中超过 60% 患者存在凝血机制障碍^[22]。创伤后血管内凝血紊乱的严重程度与血管内血栓的密度高度相关^[4]。延迟血栓或许是因为严重外伤后 DIC 导致的,局部持续的高凝状态和促凝血物质的不断释放,导致凝血因子的大量消耗,继发纤维蛋白溶解功能增强,严重者导致 DIC^[4,22,23]。受损的血管内膜下组织暴露可激活内源性凝血。在血液高凝的同时又有纤溶和抗凝成分的相应增高。血液中凝血物质的增高促进了血栓的形成。纤溶及抗凝的成份增高是微血栓形成的体现。✓

✓

四、脑外伤后微血栓防治

微血栓最直接可靠的证据是病理学观察,但在临床工作中不可能对每个脑外伤患者都进行动态病理学观察。因此,一些凝血指标和纤溶指标可以作为微血栓形成的评价标准,如可溶性纤维蛋白、D-二聚体等,这些指标在脑外伤后急性期与微血栓形成的程度密切相关。✓

目前尚无治疗外伤后微血栓系统的方案。应用扩血管、抗血小板凝集、抗细胞粘附和降低损伤血管的通透性的药物,可以缓解脑外伤后的血管痉挛和微血栓的形成。Lu 等^[7]对液压脑外伤后的大鼠每日应用阿伐他汀以观察对微血栓的影响。阿伐他汀是 HMG-CoA 还原酶抑制剂,可以减轻血清 TXA₂ 水平和增加 PGI₂ 水平,从而调整脑外伤后 TXA₂/PGI₂ 的平衡。在他们实验中用给药组和对照组比较后发现可以减低血清的 vWF 水平、血小板活性,并能减少损伤周围区和海马 CA3 区的微血栓的形成。Toshima 等^[24]在研究微血管内皮损伤缺血性损害时,应用法舒地尔对抗微血栓的形成。法舒地尔对抗 Rho-激酶,可以减轻血管痉挛和炎症反应,因此显著减少缺血苍白区的面积和血栓形成的数量。另外,理论上针对脑外伤后血液高凝状态的治疗应该可以减少脑外伤后微血栓的形成,但抗凝药物的使用必须要考虑到用药的时机和产生的副作用。对中重度局灶性脑外伤患者早期

应用抗凝血酶,可以减低脑外伤后的高凝状态,但没有改善预后的证据^[25]。Stutzmann 等^[26]对伴有 DIC 的创伤性脑损伤患者应用新鲜的血浆和肝素可以纠正血管内凝血紊乱,明显改善脑外伤后的预后。Wahl 等^[27]应用依诺肝素—小剂量低分子量肝素可以降低血小板的聚集,从而减少微血栓的产生。✓

五、展望

综上所述,脑外伤后继发脑损伤的一个重要方面是缺血性损害,脑外伤后的微血栓形成在继发性脑损伤中起重要作用而且是普遍存在的,是导致继发性脑缺血的重要因素;微血栓的形成是脑外伤后血管形态改变、通透性改变、凝血成分及局部血管异常多种因素交织作用的结果,其可行的治疗措施也是多方面的,但目前尚无针对微血栓形成的系统的治疗方案提出,治疗效果的确切性、用药时机、是否有加重出血机会的研究也有待进一步研究。✓

参 考 文 献

- [1] Garnett MR, Blamire AM, Corkill, et al. Abnormal cerebral blood volume in regions of contused and normal appearing brain following traumatic brain injury using perfusion magnetic resonance imaging[J]. *J Neurotrauma*, 2001, 18(6): 585-593. ✓
- [2] Von Oettingen G, Bergholt B, Gyldensted c, et al. Blood flow and ischemia within traumatic cerebral contusions [J]. *Neurosurgery*, 2002, 50(4): 781-790. ✓
- [3] Bell MJ, Robertson CS, Kochanek PM, et al. Interstitial brain adenosine and xanthine increase during jugular venous oxygen desaturations in humans after traumatic brain injury [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(2): 399-404. ✓
- [4] Stein SC, Chen XH, Simon GP, et al. Intravascular coagulation: a major secondary insult in nonfatal traumatic brain injury [J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(6): 1373-1377. ✓
- [5] Murshid WR, Gader AG. The coagulopathy in acute head injury: comparison of cerebral versus peripheral measurements of haemostatic activation markers[J]. *Br J Neurosurg*, 2002, 16(4): 362-369. ✓
- [6] Maeda T, Katayama Y, Kawamata T, et al. Hemodynamic depression and microthrombosis in the peripheral areas of cortical contusion in the rat: role of platelet activating factor [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 1997, 70: 102-105. ✓
- [7] Lu D, Mahmood A, Goussev A, et al. Delayed thrombosis after traumatic brain injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2004, 21(12): 1756-1766. ✓
- [8] Kaufmann HH, Hui KS, Mattson JC, et al. Clinicopathological correlations of disseminated intravascular coagulation in patients with head injury[J]. *Neurosurgery*, 1984, 15(1): 34-42. ✓
- [9] Huber A, Dorn A, Witzmann A, et al. Microthrombi formation after severe head trauma [J]. *Int J Legal Med*, 1993, 106 (3): 152-155. ✓
- [10] Lafuente JV, Cervos-Navarro J. Craniocerebral trauma induces hemorheological disturbances[J]. *J Neurotrauma*, 1999, 16(5): 425-430. ✓
- [11] Stein SC, Graham DI, Chen XH, et al. Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury[J]. *Neurosurgery*, 2004, 54(3): 687-691. ✓
- [12] Hoots WK. Coagulation disorders in the head-injured patient[M]// In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT(eds), *Neurotrauma*. New York: McGraw Hill, 1996: 673-688. ✓
- [13] Gando S, Nanzaki S, Kemmotsu O. Coagulofibrinolytic changes after isolated head injury are not different from those in trauma patients without head injury[J]. *J Trauma*, 1999, 46(6): 1070-1076. ✓
- [14] Enoch P, Wei EP, Dietrich WD, et al. Functional, morphological, and metabolic abnormalities of the cerebral microcirculation after concussion, brain injury in cats [J]. *J Circulation Res*, 1980, 46: 37-47. ✓
- [15] Dietrich WD, Alonso O, Halley M. Early microvascular and neuronal consequences of traumatic brain injury: a light and electron microscopic study in rats[J]. *J Neurotrauma*, 1994, 11(3): 289-301. ✓
- [16] 刘卫平, 易声禹, 章翔, 等. 大鼠急性颅脑损伤后脑微循环的变化[J]. *第四军医大学学报*, 2000, 21(12): 1506-1509. ✓
- [17] 于如同, 高立达, 官鹏, 等. 急性颅脑损伤脑血管微血管形态学改变的实验研究[J]. *中国微循环杂志*, 2001, 5(3): 203-207. ✓
- [18] Rodriguez-Baeza A, Reina-de-la-Torre F, Poca A, et al. Morphological features in human cortical brain microvessels after head injury: a three-dimensional and immunocytochemical study [J]. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 2003, 273(1): 583-593. ✓
- [19] Ruggeri ZM. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions[J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(7): 1335-1342. ✓
- [20] Jacoby RC, Owings JT, Holmes J, et al. Platelet activation and function after trauma[J]. *J Trauma*, 2001, 51(4): 639-647. ✓
- [21] Johnson PC, Barker JH. Thrombosis and antithrombotic therapy in microvascular surgery[J]. *Clin Plast Surg*, 1992, 19(4): 799-807. ✓
- [22] Utter GH, Owings JT, Jacoby RC, et al. Injury induces increased monocyte expression of tissue factor: factors associated with head injury attenuate the injury-related monocyte expression of tissue factor[J]. *J Trauma*, 2002, 52(6): 1071-1077. ✓
- [23] Takahashi H, Urano T, Nagai N, et al. Neutrophil elastase may play a key role in developing symptomatic disseminated intravascular coagulation and multiple organ failure in patients with head injury [J]. *J Trauma*, 2000, 49(1): 86-91. ✓
- [24] Toshima Y, Satoh S, Ikegaki I, et al. New model of cerebral microthrombosis in rats and the neuroprotective effect of a Rho-Kinase Inhibitor[J]. *Stroke*, 2000, 31(9): 2245-2250. ✓
- [25] Grenander A, Bredbacka S, Rydval A, et al. Antithrombin treatment in patients with traumatic brain injury: a pilot study[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2001, 13(1): 49-56. ✓
- [26] Stutzmann JM, Mary V, Wahl F, et al. Neuroprotective profile of enoxaparin, a low molecular weight heparin, in vivo models of cerebral ischemia or traumatic brain injury in rats: a review [J]. *CNS Drug Rev*, 2002, 8(1): 1-30. ✓
- [27] Wahl F, Grosjean-Piot O, Bareyre F, et al. Enoxaparin reduces brain edema, cerebral lesions, and improves motor and cognitive impairments induced by a traumatic brain injury in rats [J]. *J Neurotrauma*, 2000, 17(11): 1055-1065. ✓

(收稿日期:2008-04-25)✓

(本文编辑:卢丽玉)✓