

颈动脉内膜剥脱术后脑高灌注综合征研究进展

宋飞志 张丽丽 宋学明

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)02-0230-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.02.031

颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)已被证实是治疗颈动脉狭窄、预防脑卒中的有效方法。CEA经过几十年的发展技术已经比较成熟,但仍然存在许多潜在的并发症,其中最严重的就是脑高灌注综合征(cerebral hyperperfusion syndrome, CHS)。充分认识CHS并给予有效的预防、监测和及时的治疗可有效改善患者的预后。本研究就CEA术后CHS的发病机理、预防、监测及治疗等等问题进行讨论。

1 概述

流行病学调查显示,我国年龄超过65岁的人群中有5%的人颈动脉狭窄程度超过50%。狭窄同侧脑卒中的发生率与狭窄程度呈正相关。狭窄程度>70%的症状性颈动脉狭窄患者2年卒中中发生率可高达26%^[1]。1953年Eastcott等率先开展CEA^[2],并逐步成为治疗颈动脉狭窄最有效的方案之一,CEA通过外科方式将颈动脉颅外段的斑块剥离取出,解除了管腔的狭窄,同时解除了不稳定斑块脱落的风险,能将卒中中5年发病率降低5%~16%^[3],具有明显预防意义。CEA存在的主要并发症有脑卒中、舌下神经损伤、急性心肌梗死、CHS、脑出血、切口内血肿、术后再狭窄等^[4-5]。神经系统的并发症大多为缺血,发生率大约为5.6%(95%CI:4.4~6.9)^[6],而最严重的是CHS。

CHS是指颈动脉狭窄被去除后脑组织血流量(Cerebral blood flow, CBF)发生变化,超出脑组织代谢的需要量而引起的一系列临床症状群。文献报道CEA术后CHS发生率波动在0.4%~14%^[7]。发病时间差异较大,可以在术后立即出现也可延迟到1个月才发病,平均时间为5d^[8-9]。1975年Sundt等首先将CEA术后出现的一种严重头痛归咎于脑血流过度灌注^[10]。1981年Sundt等首次提出了CHS的概念^[8],其临床主要表现为同侧头痛、局部癫痫发作、局灶性神经功能缺失三联征,大多伴有血压升高,少量患者还存在认知功能减退、视觉障碍、颅内出血等症状,甚至发生死亡^[11-12]。

2 诊断

CHS缺乏统一的诊断标准,而目前schaafsma等^[13]提出的诊断标准在临床上应用较广泛,诊断要点主要有以下四

点:(1)血流动力学检测发现同侧(或对侧)大脑中动脉血流速度异常升高。大脑中动脉平均血流速度较术前水平增加量超过100%,这是CHS最早、最敏感的指标。可在CEA术后立即发生,往往先于临床症状;(2)血压急剧升高,可达到恶性高血压水平(收缩压>200 mmHg,舒张压>100 mmHg);(3)头痛。头痛往往发生在手术同侧,特异性较低;(4)局部癫痫发作、局限性神经功能缺失、影像学检查发现颅内水肿和/或颅内出血。临床确诊CHS的标准为符合(1)以及(2)~(4)中的任意一条。

另外,需要注意的是若只符合上述标准(1),而无临床症状及影像学异常的患者,考虑为“高灌注现象(HP hyperperfusion phenomenon)”而不诊断为CHS^[14]。有一部分患者血压正常,大脑中动脉血流仅比术前升高20%~40%,仍出现CHS临床症状及影像学表现,我们也要考虑CHS的可能。

3 病理生理学机制

CHS出现的病理生理学机制十分复杂,目前研究考虑主要与以下几种机制有关,脑血管自动调节功能受损、正常灌注压突破理论、高血压病、颈动脉窦部损伤、术中缺血及再灌注损伤等。

3.1 脑血管自动调节功能受损^[15]

脑血管自动调节功能是指脑血管可以随着动脉血压的变化,自动调节微动脉和毛细血管前括约肌的舒缩来改变脑组织血流阻力,最终维持CBF的稳定。调节的因素除了动脉血压,还有局部组织的内环境如CO₂、pH等都起着重要调节作用。当主要供血动脉严重狭窄时相应供血区脑灌注压明显下降,其微动脉和毛细血管括约肌持续扩张以增加CBF;长时间的血管扩张造成血管平滑肌收缩功能障碍、血管重构,使血管自动调节功能严重受损,受损的程度与缺血持续时间和严重程度成正比。CHS的患者CBF通常在术后3~4d达到最大,7d之后能形成稳定的状态,而自动调节功能的恢复却需要6周甚至更长^[16-17]。在脑血管自动调节功能缺失的情况下血管维持最小阻力状态,CBF受全身血压波动影响巨大。颈动脉的严重狭窄被解除之后CBF急剧增加,进而导致脑水肿、甚至脑出血。

3.2 正常灌注压突破理论

Spetzler等基于脑血管自动调节功能受损提出了正常灌注压突破理论^[18],颈动脉重度狭窄引起持久性脑组织低灌注,导致局部缺血,使CO₂、NO等血管舒张物质长期蓄积而

导致内皮功能障碍、血管结构破坏、毛细血管脆性增加、脑屏障相对脆弱,并且损伤的程度与同侧供血动脉狭窄程度及侧支循环失代偿的程度呈正比,脆弱的脑屏障在再灌注期间更容易被突破,这可以解释为什么有些患者没有严重高血压或 HP 却发生血管源性脑水肿。

3.3 高血压病

高血压病在 CHS 的起病和进展中都起着重要的作用。虽然没有证据表明高血压病会诱发出血,但几乎所有 CHS 患者术后都出现高血压病^[19-20],74% 的患者在 CEA 后 24 h 内出现血压不稳^[21],19%~35% 患者的 CEA 术后出现恶性高血压(收缩压>200 mmHg 或舒张压>100 mmHg)^[22-23]。由于自动调节功能受损,CEA 术后 CBF 急剧增加,高血压又使之进一步恶化,最终导致 CHS 的发生。术前高血压是术后高血压最重要的危险因素^[14]。对于术前高血压的患者我们要高度警惕术后出现 CHS。

3.4 颈动脉窦损伤

CEA 术中可能会损伤颈动脉窦部,由于受体去神经化,导致压力感受器功能受损,从而影响血压调控功能^[24]。当因颈动脉窦受损导致血压降低而应用升压药维持血压时,由于个体敏感性差异,血压监测不严密的情况下患者血压随时可能反弹性恶性升高,不能及时控制而导致 CHS。特别是连续行双侧颈动脉内膜切除术可出现压力反射衰竭综合征^[25],导致术后渐进性难治性的高血压。颈动脉狭窄解除后 CBF 的急剧增加会引起脑水肿、颅内压增高,这又刺激中枢和周围神经去甲肾上腺素的释放,使收缩压进一步升高,形成恶性循环,最终引起 CHS。

Ascher 等^[26]发现 76 例连续行双侧 CEA 的患者,CHS 发生率为 6.6%,而 379 例行单侧 CEA 的患者 CHS 发生率为 1.1%。这表明对侧颈动脉在 3 个月内进行 CEA 是发生术后 CHS 的重要危险因素。

3.5 术中缺血及再灌注损伤

术中缺血以及术后再灌注过程中伴随着氧化剂生成、补体激活和微血管通透性增加也可以导致脑屏障受损,加剧了术后脑组织损伤。有研究表明,围手术期脑缺血的指标如颅内血氧饱和度降低、S-100B 蛋白升高、中心体感诱发电位缺乏是术后 CHS 和神经功能障碍的独立危险因素^[27-28]。CEA 后再灌注产生的氧自由基可能介导了这种效应,应用自由基清除剂可能有助于预防再灌注损伤的发生。

4 CHS 的预测及监测

4.1 发病高危因素

目前为止已报道的发病高危因素汇总如下:高血压病、重度狭窄伴侧支循环差、脑循环阻力下降、峰值流速增加、对侧颈动脉闭塞、3 个月内对侧行 CEA、术中颈动脉远端血压<40 mmHg、术中脑缺血^[14,19]。其他可能的危险因素有年龄>72 岁、脑卒中史、Willis 环不完整、血管反应性和储备下降、大剂量应用含挥发性卤化氢类的麻醉药、抗凝药、抗血小板聚集药等等。临床上遇到上述情况需高度警惕 CHS 的发生。

4.2 经颅多普勒(TCD)

TCD 可以测量大脑中动脉(MCA)的脑血流速度,并能对术前低灌注、脑血管反应性、术后高灌注、脑血管栓塞等提供有效的检测,在两项研究中,术中颈动脉远端低血压(<40 毫米汞柱)、TCD 检测发现颈动脉开放之后峰值血流速度增加、搏动指数>100% 都可以有效地预测术后 HP,HP 患者颅内出血的风险比正常患者高 10 倍,对于临床上有条件的医院我们建议对行 CEA 的患者在围手术期常规行 TCD 监测^[30-31]。发现高危患者应进行更加严密的监护,及时行必要的处理,使其预后得到改善。

4.3 脑血管反应性(CVR)

脑血管对 CO₂ 或乙酰唑胺的反应性可以用来评估脑血流动力学储备功能。正常人服用乙酰唑胺(碳酸酐酶抑制剂可使局部 CO₂ 水平升高)会导致 CBF 迅速增加 20%~80%^[32-33]。通常采用单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、磁共振或 TCD 来检测。慢性脑缺血患者脑血管已经最大限度地扩张,应用乙酰唑胺后 CBF 不会明显增加、脑血管阻力也不会明显下降。术前 CVR 越低的患者术后 CHS 的风险就越高^[9]。

4.4 MRI/CT

临床上有时也采用 MRI/CT 来评价出现 CHS 的风险^[35-36],如果术前存在血管畸形等病变则术后发生 CHS 的概率会明显增加。术后发生 CHS 时 MRI/CT 可见脑水肿、局灶性脑梗死或颅内出血等。不过这些异常与 CHS 症状并不绝对相关,有些 CHS 患者 MRI/CT 检查发现并没有明显异常。总体来说,MRI/CT 对 CHS 预测及诊断的价值不大,但可用于 CHS 脑组织损伤的检查。

5 预防与治疗

5.1 控制血压

预防该病的最重要措施是早期识别高灌注状态并严格控制血压^[38]。即使血压始终不高或已控制在正常范围内,也应考虑延迟高灌注的可能,防止其发展为 CHS^[39]。选择降压药物最好采用不增加 CBF 的药物, α 受体拮抗剂如可乐定可以减少中枢交感冲动传出,降低周围血管阻力,减少儿茶酚胺释放,降低血压、心率和心输出量,同时对于脑灌注压影响不大。 β 受体阻滞剂在降血压同时对颅内压无明显影响,临床常用的拉贝洛尔同时具有 β 受体阻滞剂和 α 受体阻滞剂的作用,它可以降低脑灌注压,不影响脑血流,并且可以把平均动脉压降低 30%,这些为治疗 CHS 的理想药物;不能采用血管紧张素转换酶抑制剂^[40]、钙通道阻滞剂或血管扩张剂如硝普钠和硝酸甘油等增加 CBF 的药物^[41]。除这一结论外,没有明确的证据支持使用其他药物,而且对于控制血压的目标水平,目前也没有明确结论。

5.2 手术时机的选择

脑卒中之后行 CEA 的时机尚有争议。有的研究发现,CT 扫描的证据证明脑卒中后短期内行 CEA 使 CHS 发生的风险增加,建议手术推迟到 3 个月之后进行,但这些研究多是回顾性的,且样本数量十分有限,可信度较低^[42]。有大型

动脉内膜剥脱术试验研究数据表明,CEA在脑卒中后2周内进行患者能获得最大收益,目前的指南推荐在缺血性脑卒中发生2周内完成CEA^[43]。另外,对侧颈动脉在3个月内行CEA是发生CHS的一个危险因素^[44],这在手术决策时也应该考虑到。

5.3 自由基清除剂

缺血再灌注过程中会产生氧自由基。自由基会引起内皮功能障碍、血脑屏障破坏,导致过度灌注、水肿和出血。一项研究表明,依达拉奉(自由基清除剂)可以抑制脂质过氧化,减少血管内皮损伤,降低脑血管阻力,最终降低CEA术后高灌注的发生^[45],结论的可靠性有待进一步验证,但目前不失为一种治疗手段。

5.4 其他治疗

对于CHS时脑水肿的预防和治疗目前没有明确的结论,但多数专家认为如果脑水肿明显,甚至造成颅内压恶性升高时,可应用甘露醇、速尿、高渗盐水、镇静药甚至麻醉药。除非患者有癫痫出现,否则不建议常规预防性使用抗癫痫药。CHS的患者在症状得到控制之前都应该在医院给予严密监护。针对CHS的治疗应持续到脑血管自动调节功能恢复,不同个体恢复时间差异较大。有些只需要几周,而有些患者需要半年甚至更长,临床上可以应用TCD的监测来确定所需时间。

6 预后

预后取决于脑水肿或脑出血发生前对高灌注的及时识别和治疗。一旦发展为脑出血,预后较差,病死率达到36%~63%^[46]。评估未发生脑出血的CHS患者的预后比较困难,因为个体差异很大,但远期预后大多较好,病死率也较低。

7 再灌注综合征

有症状的患者普遍存在高灌注,但也并非一定存在。CHS病理生理过程复杂,部分患者CBF仅少量增加(较术前增加20%~44%),但仍然存在相关临床症状,因此有学者提出“再灌注综合征”的说法^[47]。不仅脑组织,许多其他器官血运重建后也都存在再灌注综合征。例如冠脉溶栓治疗或外科血运重建后发生的再灌注心律失常;胃肠道再灌注损伤导致肠道屏障功能下降;在肾血管性疾病血运重建后明显多尿(5 L/d),鉴于以上情况,有学者建议将CHS改为“脑再灌注综合征”^[14]。

8 结束语

脑高灌注综合征或者说脑再灌注综合征是一种CEA术后罕见但严重的并发症。预后主要取决于临床医师对其早期的识别和恰当的治疗。其应该被神经外科医师的重视,做CEA手术决策时应该考虑到各种风险因素,有条件的医院术前评估其发生风险,围手术期常规使用TCD等来监测CBF,一旦发现CHS严密监护,治疗应该持续到临床症状完全缓解。

参 考 文 献

- [1] 符伟国,王利新,王玉琦. 颅外段颈动脉狭窄治疗指南[J]. 中国实用外科杂志,2008,28(11):913-915.
- [2] Bauer RB, Meyer JS, Fields WS, et al. Joint study of extracranial arterial occlusion. 3. Progress report of controlled study of long-term survival in patients with and without operation[J]. JAMA, 1969, 208(3):509-518.
- [3] Setacci C, Argentero A, Cremonesi A, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of extracranial carotid artery stenosis from the Italian Society for Vascular and Endovascular Surgery [J]. Journal of Cardiovascular Surgery, 2014, 55(1):119-131.
- [4] 李忠耀,朱英杰,夏洪波,等. 颈动脉内膜剥脱术 16 例[J]. 中国心血管病研究杂志,2004,2(6):438-439.
- [5] 李明,孙立忠,常谦,等. 冠状动脉旁路移植同期颈动脉内膜剥脱术[J]. 中国心血管病研究杂志,2004,2(1):14-16.
- [6] Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systematic review of the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis[J]. Stroke, 1996, 27(2):260-265.
- [7] Moulakak IK, Mylonas SN, Sf YG, et al. Hyper perfusion syndrome after carotid revascularization[J]. J Vasc Surg, 2009, 49(4):1060-1068.
- [8] Sundt TJ, Sharbrough FW, Piepgras DG, et al. Ofallon W[J]. M, 1981, 56(9):533-543.
- [9] Ogasawara K, Yukawa H, Kobayashi M, et al. Prediction and monitoring of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy by using single-photon emission computerized tomography scanning[J]. J Neurosurg, 2003, 99(3):504-510.
- [10] Sundt TM, Sandok BA, Whisnant JP. Carotid endarterectomy. Complications and preoperative assessment of risk[J]. Mayo Clinic Proceedings, 1975, 50(6):301-306.
- [11] Okamura A, Nakaoka M, Ohbayashi N, et al. Intraoperative idiopathic subarachnoid hemorrhage during carotid artery stenting; A case report and literature review[J]. Interventional Neuroradiology, 2015, 21(5):592-597.
- [12] Kim DY, Kim BM, Park H, et al. Retinal hemorrhage as an initial sign of cerebral hyperperfusion syndrome after carotid artery stenting[J]. Acta Neurochir (Wien), 2012, 154(1):75-77.
- [13] Schaafsma A, Veen Lv, Vos JP. Three cases of hyperperfusion syndrome identified by daily transcranial Doppler investigation after carotid surgery[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2002, 23(1):17-22.
- [14] Adhiyaman V, Alexander S. Cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy, QJM: An International Journal of Medicine, Volume 100, Issue 4[Z], 1997:141(50):2461-2464.
- [15] Fazekas G, Kasza G, Arató E, et al. Cerebral hyper perfusion syndrome and blood pressure control[J]. Orv Hetil, 2015, 156(26):1049-1053.
- [16] Jorgensen LG, Schroeder TV. Defective cerebrovascular autoregulation after carotid endarterectomy[J]. Eur J Vasc Surg, 1993, 7(4):370-379.
- [17] Naylor AR, Whyman MR, Wildsmith JA, et al. Factors influencing the hyperaemic response after carotid endarterectomy[J]. Br J Surg, 1993, 80(12):1523-1527.
- [18] Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P, et al. Normal perfusion

- pressure breakthrough theory[J]. *Clin Neurosurg*, 1978, 25 (25):651.
- [19] Tehindrazanarivelo AD, Lutz G, Petitjean C, et al. Headache following carotid endarterectomy: a prospective study [J]. *Cephalalgia*, 1992, 12(6):380-382.
- [20] Rippy EE, Wolfe J. Cerebral hyperperfusion syndrome: a case report and literature review[J]. *Vasc and Endovasc Surgery*, 2002, 36(4):291-295.
- [21] Jack MFMD, Eugene SFMD. *Cerebrovascular surgery* [J]. Springer Berlin, 1985, 255(15):2086.
- [22] Bove El FW, Hypertension as Consequences of Baroreceptor Dysfunction Following Carotid Endarterectomy [J]. *Surgery*, 1979, 85(6):633-637.
- [23] Benzel EC, Hoppens KD. Factors associated with postoperative hypertension complicating carotid endarterectomy [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 1991, 112(1/2):8-12.
- [24] Ille O, Woimant F, Pruna A, et al. Hypertensive encephalopathy after bilateral carotid endarterectomy[J]. *Stroke*, 1995, 26 (3):488-491.
- [25] Robertson D, Hollister AS, Biaggioni I, et al. The diagnosis and treatment of baroreflex failure[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329 (20):1449-1455.
- [26] Ascher E, Markevich N, Schutzer RW, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy: predictive factors and haemodynamic changes[J]. *J Vasc Surg*, 2003, 37 (4):769-777.
- [27] Komoribayashi N, Ogasawara K, Kobayashi M, et al. Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy is associated with preoperative hemodynamic impairment and intraoperative cerebral ischaemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(7):878-884.
- [28] Mussack T, Biberthaler P, Geisenberger T, et al. Assessment of early brain damage in carotid endarterectomy: evaluation of S-100B serum levels and somatosensory evoked potentials in a pilot study[J]. *World J Surg*, 2002, 26(10):1251-1255.
- [29] Moulakak IK, Mylonas SN, Sf YG, et al. Hyper perfusion syndrome after carotid revascularization[J]. *J Vasc Surg*, 2009, 49 (4):1060-1068.
- [30] Jansen C, Sprengers AM, Moll FL, et al. Prediction of intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy by clinical-criteria and intraoperative transcranial doppler monitoring-results of 233 operations[J]. *Eur J Vasc Surg*, 1994, 8(2):220-225.
- [31] Yoshimoto T, Shirasaka T, Yoshizumi T, et al. Evaluation of carotid distal pressure for prevention of hyperperfusion after carotid endarterectomy[J]. *Surg Neurol*, 2005, 63(6):554-558.
- [32] Cikrit DF, Burt RW, Dasling MC, et al. Acetazolamide enhanced single photon emission computed tomography(SPECT) valuation of cerebral perfusion before and after carotid endarterectomy[J]. *J Vasc Surg*, 1992, 15(5):747-754.
- [33] Kuroda S, Kamiyama H, Abe H, et al. Acetazolamide test in detecting reduced cerebral perfusion reserve and predicting long-term prognosis in patients with internal carotid artery occlusion[J]. *Neurosurg*, 1993, 32(6):912-919.
- [34] Wu QS, Marescaux C, Wolff V, et al. Tacrolimus-Associated posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation[J]. *Eur Neurol*, 2010, 64(3):169-177.
- [35] 林建虎, 陆川, 蔡建勇, 等. 头颅 MR-FLAIR 增强在颈动脉支架植入术后高灌注综合征中的应用[J]. *温州医科大学学报*, 2013, 43(7):471-474.
- [36] Fujimoto S, Toyoda K, Inoue T, et al. Diagnostic impact of transcranial color-coded real-time sonography with echo contrast agents for hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy[J]. *Stroke*, 2004, 35(8):1852-1856.
- [37] Dalman JE, Beenackers I, Moll FL, et al. Transcranial doppler monitoring during carotid endarterectomy helps to identify patients at risk of post-operative hyperperfusion[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1999, 18(3):222-227.
- [38] Coutts SB, Hill MD, Hu WY, et al. Hyperperfusion syndrome: Towards a stricter definition [J]. *Neurosurg*, 2003, 53 (5):1053-1060.
- [39] Nair AS. Benefits of using dexmedetomidine during carotid endarterectomy: A review[J]. *Saudi J Anaesth*, 2014, 8(2):264-267.
- [40] Moppett IK, Sherman RW, Wild MJ, et al. Effects of norepinephrine and glyceryl trinitrate on cerebral haemodynamics: transcranial Doppler study in healthy volunteers[J]. *Br J Anaesth*, 2008, 100(2):240-244.
- [41] Maas MB, Kwolek CJ, Hirsch JA, et al. Clinical risk predictors for cerebral hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84 (5):569-572.
- [42] Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery [J]. *Lancet*, 2004, 363 (9413):915-924.
- [43] Ascher E, Markevich N, Schutzer RW, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy: predictive factors and haemodynamic changes[J]. *J Vasc Surg*, 2003, 37 (4):769-777.
- [44] Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, et al. Pretreatment with free radical scavenger edaravone prevents cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy[J]. *Neurosurg*, 2004, 55(5):1060-1067.
- [45] Wagner WH, Cossman DV, Farber A, et al. Hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy[J]. *Ann Vasc Surg*, 2005, 19(4):479-486.
- [46] Karapanayiotides T, Meuli R, Devuyst G, et al. Postcarotid endarterectomy hyperperfusion or reperfusion syndrome[J]. *Stroke*, 2005, 17(4):21-26.

(2017-08-10 收稿)