

持续脑电监测用于评估缺血性脑卒中患者血管内治疗后脑灌注

王长玉 张兆辉

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)02-0256-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.02.030

随着脑血管内介入治疗的普及,缺血性脑卒中患者病死率、致残率有所降低,许多患者院外生活质量得到很大改善;但并非所有患者均能从中获益;其中一个重要因素就是术后相关并发症影响预后,因此围手术期对患者病情变化的监测至关重要。虽然各种各样的影像学检查手段成为临床上监测的可靠实用工具,但仍各有所短。持续脑电监测是一种实时、动态、及时的监测工具,在缺血性脑卒中领域得到长足发展。

1 持续脑电监测的临床应用与意义

脑电图(electroencephalogram EEG)能够实时捕获大脑皮层脑电活动,当大脑组织因缺血缺氧、代谢异常、炎症等原因出现神经功能缺损时 EEG 能够敏感地获取脑功能变化信息。临床上常用于辅助诊断癫痫、脑卒中、颅内感染、脑代谢障碍等疾病;随着神经重症监护病房的发展,脑电图在神经重症病房中的应用越来越广泛,而不仅仅限于疾病的诊断,还能够用于监测病情变化、评估重症患者病情转归及疗效判断^[1]。与普通脑电图相比,持续脑电图监测(continuous electroencephalogram monitoring cEEG)因监测时长较长,其收获的信息更全面可靠。cEEG 是一种无创、实时、动态、简便的监测工具。因为通常在影像学上病灶显现之前,脑电活动率先出现改变^[2-3],而 cEEG 能够动态及时捕捉脑电活动变化,较为客观地反映脑功能变化,所以 cEEG 在临床上早期发现病情变化有更大前景。但与临床的影像学检查比较,因 cEEG 有以下几点缺点而有所限制:(1)采集数据过程中数据丢失;(2)其他电子仪器或患者生理状况的干扰;(3)数据解释的误差;(4)定位诊断不如影像学精准^[3]。

2 血管内治疗方法的普及及术后常见几种并发症

根据流行病学资料显示,脑卒中已成为我国第一死亡原因,因其较高发生率、致残率、致死率,已受到高度关注。2015 年发表于《新英格兰医学杂志》的 5 项国际多中心 RCT 研究(MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, EXTEND IA)结果均显示对于经过合理筛选的急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者早期行以支架取栓为主的血管内治疗(endovascular treatment, ET)可

明显获益^[4-8]。因此,基于各种大型临床试验结果,中国 2018 年《中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南》及 AHA/ASH《2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke》建议 AIS 患者完善术前评估后尽早进行合适的血管内治疗^[9-10]。虽然循证医学支持急性缺血性脑卒中血管内治疗的有效性及其安全性,但并非使所有患者均能从中获益,术中及术后相关并发症是其预后不良的主要原因。血管内治疗术后常见并发症包括症状性颅内出血(sICH)、高灌注综合征(CHS)、栓塞事件、血管再狭窄和再闭塞、操作并发症、全身多器官并发症等,其中脑缺血事件再发及高灌注综合征与 ET 术后脑灌注变化相关。

3 脑组织再发缺血事件

AIS 患者经血管内治疗后达到血管再通,但仍有部分患者虽然成功缓解血管狭窄所致的脑组织缺血,但会出现时间不等的再发缺血事件。SAMMPRIS 研究围术期并发症结果显示, AIS 患者血管内治疗术后常见缺血性并发症有穿支动脉闭塞、支架内血栓形成、血管痉挛、残余狭窄及再狭窄等;其中因为穿支动脉闭塞(12/19)再发缺血性脑卒中占大部分^[11]。支架内血栓形成可能与围手术期末使用抗血小板聚集药物或者出现血小板抵抗相关。术后狭窄和再狭窄与再发缺血性脑卒中相关。低灌注可能也是缺血事件再发原因之一。因此,血管内治疗围手术期应定期复查,控制危险因素及规范药物治疗,以利于早期发现再发脑缺血事件。

4 脑过度灌注综合征(CHS)

脑过度灌注综合征(cerebral hyperperfusion syndrome, CHS)是一种少见但病死率较高的脑血管内治疗术后并发症。最早由 Sundt 等^[12]1981 年报道,最初常见于颈动脉内膜切除术(CEA)后;后随着神经介入技术的发展,颈动脉或颅内动脉支架成形术及其他血管内治疗术后也可出现脑过度灌注综合征;2001 年 Liu 等^[13]报道首例大脑中动脉支架成形术后 CHS 患者。随着颈内动脉或颅内动脉支架成形术的普及,CHS 得到高度关注。患者闭塞的脑动脉行 ET 再通后缺血脑组织重新获得血液灌注,同侧脑血流量显著增加,脑组织代谢状态改变,从而导致颅内出血及脑水肿等严重并发症发生。目前 CHS 发生的机制考虑以下几种共同作用的结果。首先由于脑血管狭窄使脑缺血而导致脑血管自身调节能力障碍,当血管再通后血流量突然增加,血管自身调节功能失调而不能收缩血管以保护毛细血管床,从而导致颅内

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81671051)资助

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[王长玉 张兆辉(通信作者)]

出血发生;再者高血压是引起 CHS 的一个重要因素,术前颈内动脉或颅内动脉重度狭窄患者通常合并高血压病,长期高血压损伤血管内皮细胞,破坏血-脑屏障;术后高血压增加 CHS 发生风险;Willis 环的完整性可能是其 1 个保护因素^[14]。CHS 发生后通常表现为突发同侧头痛、意识障碍、认知功能障碍、癫痫发作、局灶性神经功能缺损等为主要临床表现的综合征,有时伴有恶心、呕吐、血压升高等颅内压升高等症状。然而,虽然已经高度重视 CHS 并在其发生后立即予以全面处理方案,但其治疗效果并不尽人意。有相关报道指出其中 1 个主要原因是目前为止并没有针对血管内治疗术后发生 CHS 的高敏感的早期诊断方法。因此,就目前而言严格控制围手术期血压可有效预防高灌注综合征发生。

5 血管治疗术后各种常用监测脑灌注变化的方法

目前针对血管内治疗术后并发症的监测、评估及管理尚无明确建议。ET 治疗后的患者虽血管达到再通,脑组织得到再灌注,但发生的相关并发症却可导致不良预后,因此针对行 ET 治疗后的患者需要有一种方便、有效的监测系统,在血管开通治疗后对脑灌注变化进行连续的监测,对于及早发现灌注不足、高灌注或再灌注损伤具有重要价值。目前对于 ET 术后患者脑灌注的常用评估方法包括脑血管造影(DSA)、CT 灌注(CTP)、经颅多普勒超声(TCD)、磁共振(MRI)应用弥散灌注图像(PWI)、脑电图(EEG)。其中经颅多普勒超声(transcranial doppler sonography, TCD)因其方便快捷、操作简单等优势,已在临床广泛用于预测颈动脉血栓内膜剥离术或颅内动脉支架置入术后 CHS 的发生情况^[15]。DSA 因其操作相对复杂、费用较高且造影剂损害等原因一般不作考虑。CTP 及 PWI 能够较准确检测脑血流变化,但针对生命体征不稳或无法外出进行检查的患者其有一定局限性。TCD 监测能够及时、有效监测血管再通情况及脑灌注改变,但因其对专业人士技术要求且不能长时间动态监测局限了其实用性。虽然神经成像能够反映事件发生后脑实质的损伤,但动态脑电图可以更早、更及时捕捉早于神经结构变化的脑功能状态变化^[3]。

6 持续脑电监测应用于缺血性脑血管病

虽然 cEEG 对于脑细胞缺血缺氧时功能变化较为敏感,但是 cEEG 用于急性脑血管病的研究仍在起步阶段^[16-17]。然而这并不能否定其在缺血性脑血管病中的角色,尤其在经过脑血管治疗术后的患者,因其不宜随意移动,床边持续脑电监测成为一种可能,通过动态监测脑血流改变引起的脑电活动改变,从而监测脑灌注恢复状况及一些无症状性脑功能异常。有研究 cEEG 改变与脑血流(Cerebral Blood Flow CBF)相关性发现,当脑血流 CBF 减少,cEEG 可在几秒钟出现变化^[20],所以 cEEG 用于缺血灶脑卒中的临床意义较大。缺血性脑卒中患者中当 CBF 降至 $25 \sim 30 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,cEEG 首先出现快波减少,然后慢波显著增加;若 CBF 减少到 $8 \sim 10 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,cEEG 上所有频段脑波明显受到抑制,提示脑细胞不可逆性损伤^[17]。脑血管内治疗

术后患者 CBF 恢复时 cEEG 显示慢波活动抑制,甚至出现较多快波活动,提示脑高灌注,脑组织代谢活跃。因此,较于通过观察 CBF 的改变来评估脑灌注恢复,cEEG 脑电活动提示更能准确反映脑功能变化^[16-19]。

7 反思与展望

脑电图用于颈内动脉介入治疗术中监测已有多年的历史,但用于监测及评估 ET 术后患者继发性脑损伤少有研究。但是随着计算机技术的进步,脑电图于临床中的应用也取得长足发展;由最初的 EEG 到目前应用广泛的 cEEG、定量 EEG(Quantity EEG)等。脑电图也不仅仅用于某些疾病的诊断,对于重症监护室的重症患者及介入术后患者 cEEG 实时、动态监测脑功能改变,帮助临床医生达到早期诊断、早期干预。

随着科学技术进步,临床检查手段也日新月异。脑电图的应用也从门诊辅助诊断扩展至临床监测患者病情变化;虽然 cEEG 应用于急性脑血管病的研究面临不少的问题和挑战,但随着计算机技术的发展及临床技术的进步,脑电图一定能够在急性脑血管病的诊疗领域中发挥应有的作用。

参 考 文 献

- [1] 王晓锋. 脑电监护在神经监护病房的应用及意义[D]. 广州:南方医科大学,2007.
- [2] Gollwitzer S, Groemer T, Rampp S. Early prediction of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage based on quantitative EEG: A prospective study in adults[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2015, 126(8): 1514-1523.
- [3] Gandee R, Miller C. Multimodality monitoring: toward improved outcomes[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2017, 38(6): 785-792.
- [4] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(1): 11-20.
- [5] Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-Retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(24): 2285-2295.
- [6] Bmce CV, Peter J, Timothy J. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection[J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372(11): 1009-1018.
- [7] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke[J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372(11): 1019-1030.
- [8] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(24): 2296-2306.
- [9] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 1006-7876.
- [10] Furie K L, Jayaraman M V. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2018; STROKEAHA. 118. 020176.
- [11] Fiorella D, Derdeyn CP, Lynn MJ, et al. Detailed analysis of

periprocedural strokes in patients undergoing intracranial stenting in stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis (SAMM-PRIS)[J]. *Stroke*, 2012, 43(10):2682.

- [12] Leslie-Mazwi T, Chen M, Yi J, et al. Post-thrombectomy management of the ELVO patient: Guidelines from the Society of NeuroInterventional Surgery [J]. *Neurointerv Surg*, 2017, 9(12):1258-1266.
- [13] 张广, 朱仕逸, 季智勇, 等. 脑过度灌注综合征研究进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17(12):869-873.
- [14] 邵江, 刘昌伟, 刘昌伟, 等. 经颅多普勒超声预警颈动脉内膜切除术后面高灌注综合征[J]. *中华外科杂志*, 2013, 51(6):504.
- [15] Di Giuliano F, Picchi E, Sallustio FA, et al. Accuracy of advanced CT imaging in prediction of functional outcome after endovascular treatment in patients with large-vessel occlusion

[J]. *Neuroradiol J*, 2019, 32(1):62-70.

- [16] 李晶. 中风病重症急性期脑功能监测与预后的研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2009.
- [17] 王大明, 胡浩宇. 急性脑血管病的连续脑电图监测[J]. *国际脑血管病杂志*, 2007, 15(10):767-770.
- [18] 罗忠, 梁涛, 徐祖才. 连续脑电监测对神经系统重症疾病评价的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34(9):862-864.
- [19] 刘菁菁. 连续动态脑电图监测在神经内科重症监护病房的应用[J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2010, 19(3):184-186.
- [20] Finnigan SP, Walsh M, Rose SE, et al. Quantitative EEG indices of sub-acute ischaemic stroke correlate with clinical outcomes[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2007, 118(11):2525-2532.

(2019-07-21 收稿)

(上接第 246 页)

- [14] Morioka T, Sakabe M, Loka T, et al. An important role of endothelial hairy-related transcription factors in mouse vascular development[J]. *Genesis*, 2014, 52(11):897-906.
- [15] Brose K, Bland KS, Wang KH, et al. Slit proteins bind Robo receptors and have an evolutionarily conserved role in repulsive axon guidance[J]. *Cell*, 1999, 96(6):795-806.
- [16] Wu JY, Feng LL, Park HT, et al. The neuronal repellent Slit inhibits leukocyte chemotaxis induced by chemotactic factors[J]. *Nature*, 2001, 410(6831):948-952.
- [17] Chen JH, Wen L, Dupuis S, et al. The N-terminal Leucine-Rich Regions in Slit Are Sufficient To Repel Olfactory Bulb Axons and Subventricular Zone Neurons[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2001, 21(5):1548-1556.
- [18] Park KW, Morrison CM, Sorensen LK, et al. Robo4 is a vascular-specific receptor that inhibits endothelial migration[J]. *Dev Biol*, 2003, 261(1):251-267.
- [19] Suchting S, Heal P, Tahtis K, et al. Soluble Robo4 receptor inhibits in vivo angiogenesis and endothelial cell migration[J]. *FASEB Journal*, 2005, 19(1):121-123.
- [20] Chen CY, Tsai CH, Chen CY, et al. Human placental multipotent mesenchymal stromal cells modulate placenta angiogenesis through Slit2-Robo signaling[J]. *Cell Adh Migr*, 2016, 10(1/2, SI):66-76.
- [21] Jones CA, London NR, Chen HY, et al. Robo4 stabilizes the vascular network by inhibiting pathologic angiogenesis and endothelial hyperpermeability[J]. *Nat Med*, 2008, 14(4):448-453.
- [22] Jones CA, Nishiya N, London NR, et al. Slit2-Robo4 signalling promotes vascular stability by blocking Arf6 activity[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(11):U146-1325.

- [23] Qiu H, Xiao W, Yue J, et al. Heparan sulfate modulates Slit3-induced endothelial cell migration[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1229:549-555.
- [24] Zhang B, Xiao WY, Qiu H, et al. Heparan sulfate deficiency disrupts developmental angiogenesis and causes congenital diaphragmatic hernia[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2014, 124(1):209-221.
- [25] Paul JD, Coulombe KL, Toth PT, et al. SLIT3-ROBO4 activation promotes vascular network formation in human engineered tissue and angiogenesis in vivo[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 64:124-131.
- [26] Koch AW, Mathivet T, Larrivee B, et al. Robo4 maintains vessel integrity and inhibits angiogenesis by interacting with UNC5B[J]. *Dev Cell*, 2011, 20(1):33-46.
- [27] Zhang F, Prahst C, Mathivet TA, et al. The Robo4 cytoplasmic domain is dispensable for vascular permeability and neovascularization[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13517.
- [28] Li W, Chen Z, Yuan J, et al. Annexin A2 is a Robo4 ligand that modulates ARF6 activation-associated cerebral trans-endothelial permeability[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2018:0271678X1877791.
- [29] Sherchan P, Huang L, Akyol O, et al. Recombinant slit2 reduces surgical brain injury induced blood brain barrier disruption via Robo4 dependent Rac1 activation in a rodent model[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):746-756.
- [30] Abdelsaid M, Coucha M, Hafez S, et al. Enhanced VEGF signalling mediates cerebral neovascularisation via downregulation of guidance protein ROBO4 in a rat model of diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(4):740-750.

(2019-09-08 收稿)