

• 综 述 General review •

脑动静脉畸形栓塞治疗中正常灌注压突破防治的研究进展

张 雷, 赵 卫, 姜永能, 罗 罡

【摘要】 正常灌注压突破综合征(NPPB)是脑动静脉畸形栓塞术中或术后的严重并发症。因 NPPB 的高致残率和病死率,近年来各国学者逐渐重视并研究其防治方法。本文就 NPPB 的研究进展进行综述,主要从发病机制、预测和预防进行探讨。

【关键词】 脑动静脉畸形; 正常灌注压突破综合征; 防治

中图分类号:R743 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-06-0524-05

The prevention and treatment of normal perfusion pressure breakthrough syndrome occurred during embolization therapy for cerebral arteriovenous malformations; recent progress in clinical research

ZHANG Lei, ZHAO Wei, JIANG Yong-neng, LUO Gang. Imaging Center, No.1 Affiliated Hospital, Kunming Medical College, Kunming 650032, China

Corresponding author: ZHAO Wei, E-mail: kyyyzhaowei@vip.km169.net

【Abstract】 Normal perfusion pressure breakthrough syndrome (NPPB) is a serious complication that may occur either during or after embolization treatment of cerebral arteriovenous malformations. For recent years particular attention has been paid to the prevention and treatment of NPPB in all countries as NPPB carries high morbidity and mortality. This article aims to make a comprehensive review concerning the recent progress in NPPB research, focusing on its mechanism, prognosis and prevention.(J Intervent Radiol, 2012, 21: 524-528)

【Key words】 cerebral arteriovenous malformation; normal perfusion pressure breakthrough syndrome; prevention and treatment

随着神经介入放射学的快速发展和血管内栓塞材料的不断改进,使血管内栓塞治疗脑动静脉畸形(AVM)技术趋于成熟^[1],但脑 AVM 栓塞术中或术后可能发生一种严重的并发症,表现为病灶周围脑组织大面积水肿和灶性出血,造成患者严重偏瘫甚至死亡。Spetzler 等^[2]1978 年首先提出正常灌注压突破理论(normal perfusion pressure breakthrough, NPPB)解释以上现象。NPPB 的发生率为 3%~4%,由于其致残率极高(1.4%~18%)^[3-5],有报道巨大的脑 AVM(>6 cm)术后 NPPB 发生率可高达 40%,由于临床上一度缺乏有效的治疗手段,因而引起了人们的广泛关注,并对此进行了大量研究。本文就 NPPB 发病机制、预测和防治作一综述。

1 NPPB 的发病机制

1.1 Spetzler 理论

1978 年 Spetzler^[2]提出因 AVM 病变相关血管对血流阻力很小,血流的短路形成“盗血”,造成病变周围脑组织呈缺血状态。缺血使 AVM 周围脑组织的供血动脉长期处于极度扩张状态,逐渐丧失自动调节功能。栓塞后,脑组织灌注压恢复正常,然而这些病变的脑血管自动调节能力并未恢复,由于不能承受原来被盗取血液的重新注入,这些毛细血管系统突破损伤,从而导致 AVM 附近脑组织脑水肿、毛细血管破裂和脑实质出血。

Marin-Padilla 等^[6]认为长时间缺氧可引起脑内毛细血管增生,但增生的毛细血管缺少星形胶质细胞终足包绕或存在血管基膜发育不良。Sekhon 等^[7]认为慢性脑缺血可诱导周围星形胶质细胞足突层消失的新生血管形成,影响血脑屏障的完整性,易于导致 NPPB。Meyer 等^[8]研究表明,AVM 术后在原来

严重缺氧的皮质区域检测到的毛细血管血氧饱和度和明显增高,说明原来的缺血区域血流重新灌注,这符合 Spetzler 理论。王硕等^[9]通过对 60 例脑 AVM 周边脑组织进行电镜观察,发现了 AVM 周围脑组织内构成正常血脑屏障的 3 层结构均有不同程度的变性和破坏,构成手术后脑组织异常水肿病理基础。以上研究证实,脑缺血缺氧区血脑屏障超微结构受到病理破坏,当治疗后病变区突然恢复正常血流灌注压时,病变毛细血管不能承受灌注压力发生崩裂,造成体液渗出和出血。

盛希忠和刘作勤^[10]制作猪脑 AVM 模型,观察到血流动力学的改变也是诱发毛细血管在正常灌注压条件下突破的原因之一。因为栓塞 AVM 血管团后将病灶的供血动脉及引流静脉同时阻断,使周边邻近脑组织内供血动脉的血流量突然加大及血管后方的阻力增加,导致血管内滤过压力加大,使本已受损的血管壁难以承受突然增加的灌注压力,造成液体外渗形成水肿,甚至血管破裂发生出血,这些情况多发生在高流量的脑 AVM。

海舰和丁美修^[11]通过研究慢性脑低灌注及再灌注不同时间点脑组织中髓过氧化物酶(MPO)活性、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平变化,认为 NPPB 与急性脑缺血再灌注损伤具有相似的病理特征,认为再灌注损伤可能参与了 NPPB 的病理发生过程。

NPPB 的发生即治疗后发生出血、脑水肿或肿胀的原因是结构异常,还是血流动力学改变,抑或是两者共存,目前尚无准确定论,仍需进一步研究和讨论。

1.2 静脉阻塞性充血理论

A1-Rhodan 等提出了“阻塞性充血”的理论,他们强调引流 AVM 静脉同时引流其周围的脑组织血流,不慎将其栓塞产生充血,随后出现脑水肿和出血。或者是因为供血动脉和脑内分支阻断使原来已经存在的低灌注、缺血和水肿加剧^[12-13]。

Ujiie 等^[14]提出 NPPB 理论和静脉阻塞性理论这两种机制共同作用造成巨大 AVMs 术后脑水肿和出血。

2 NPPB 的预测

早在 1977 年 Kato 等^[15]就提出发生 NPPB 的高风险因素有:大型 AVM 和高流速,病变周围正常脑组织血管灌注不足,基底动脉系统和对侧颈内动脉系统存在窃血现象,颈外动脉参与供血。

Nagasawa 等^[16]认为手术或栓塞后,随着血流量的急剧增加,血管壁垂直应力增大,并超过壁厚与内径比值(T/Ri)的相应变化,导致超负荷,从而导致 NPPB,因此提出监测壁应力的变化可早期发现 NPPB。

经颅多普勒(TCD)目前已在临床广泛应用,有学者应用 TCD 预测 NPPB 的发生,并提出了具体的参数和方法^[17-18]。于兰冰等^[19]认为,供血动脉平均血流速度(Vm) > 120 cm/s 或 PI < 0.5 者,属高流量 AVM,在 AVM 被切除或栓塞后极易出现 NPPB。许伟等^[20]通过 70 例不同部位 AVM 研究指出,由颈内动脉系统单纯或优势供血的大型和巨大型 AVM,如术前大脑前动脉(ACA)和大脑中动脉(MCA)Vm > 125 cm/s、PI < 0.5 者,应警惕 NPPB 的发生,两者研究基本一致,但与 Kato 等^[15]提出的 NPPB 高风险因素颈外动脉参与供血不符。

赵继宗等^[21]采用一次手术完成栓塞和切除直径大于 6 cm 的巨大 AVM,经过对 63 例患者 AVM 切除手术前、后的皮质血流灌注变化研究,发现夹闭供血动脉后,皮质血流灌注压增高可达 210 mmHg,中、小型 AVM 一般 4 ~ 6 h 恢复正常,巨大 AVM 最长 48 h 仍维持较高水平,持续时间窗为 2 ~ 72 h,提出这个时间窗应该是 NPPB 发生的最危险时间^[22-23]。

单光子发射体层摄影(SPECT)可定量检测脑血流量(CBF)和血流动力学储备能力(CVR)。而脑血管对 CO₂ 或乙酰唑胺的反应性可反映 CVR,从而预测 NPPB 发生的可能性。如果盗血区血管反应性较弱,提示血管已极度扩张而处于麻痹状态,自动调节功能受损,术后易发生 NPPB。及时行 SPECT 检查是发现术后 NPPB 最有效的检查手段^[24-25]。Kato 等^[26]比较了增强 CT、MRI、¹²³I-IMP SPECT、术中激光多普勒血流检测和血管造影结果,认为术前和术中 SPECT,尤其术后第 1 天动态 SPECT 是发现术后 NBBP 最有价值的检查手段。Ogasawara 等^[27]对 1 例左额叶中等 AVM 患者术前行乙酰唑胺激发 ¹²³I-IMP 核素灌注成像也发现,SPECT 灌注显像能预测发生 NPPB 的可能性,两者研究基本一致。

Morgan 等^[28]将 112 例 AVM 按直径大小进行分组,并进行逻辑回归分析,认为 AVM 的大小是影响 NPPB 发生的最重要因素。AVM 越大,盗血越严重,虹吸作用越强,供血动脉的流速就越大,越容易导致 NPPB^[29-30]。

有学者认为 AVM 的部位与 NPPB 的发生有

关, Rolandic 区, 边缘叶和岛叶 AVM 经切除或栓塞后易出现 NPPB。同时有深部动脉供血的 AVM, 术后 NPPB 的发生率也明显增高。深部引流静脉经 Galen 静脉回流者, 其引流静脉越多, 扩张性静脉越多, 引流范围越广泛, 出现 NPPB 的可能越大。

3 预防 NPPB 的措施

NPPB 的预防应采取综合措施, 关键在于尽可能缩小 AVM 动静脉分流体系治疗前后的灌注压差, 尽可能使治疗前后的灌注压变化缓慢出现。

3.1 控制性低血压可起到降低栓塞后灌注压的作用

术前到手术后 48 ~ 72 h, 将全身血压控制在低于基线时的 20 ~ 30 mm 水平, 能有效降低 NPPB 风险。特别是术后 24 ~ 72 h 严格控制低血压, 停止降压前缓慢减药, 防止血压快速波动^[31-33]。

3.2 术后减低代谢消耗可有效预防 NPPB

术后 24 h 给予镇静或继续保持全麻状态^[34], 控制体温, 延长麻醉苏醒时间, 减低代谢消耗, 可有效预防 NPPB^[21]。

3.3 分次栓塞减少 NPPB 出现的可能

对较大的 AVM 分次栓塞使灌注压差得到逐步疏导, 以减少 NPPB 出现的可能, 每次栓塞一般不超过 AVM 的 1/3, 栓塞间隔时间不超过 6 周, 以免新的血供形成^[35-37]。晁仰九等^[38]认为对于直径较大 (> 4 cm) 的畸形团可部分栓塞病灶, 每次栓塞体积 < 50%, 2 周后再进行第 2 次栓塞或其他治疗。对合并有动脉瘤的 AVM, 应先栓塞动脉瘤及载瘤动脉, 以防止术中出血^[39]。

3.4 合理选择和使用栓塞材料

术前对 DSA 影像中 AVM 的位置、大小、血流动力学特点等进行综合分析, 据此合理选择和使用栓塞材料^[40-41]。

3.5 合理药物治疗

①有学者认为采用高渗性晶体液和白蛋白等进行血液稀释预处理, 能明显减轻再灌注早期和后期广泛性血脑屏障的破坏程度和脑水肿反应, 因此血液稀释预处理对 NPPB 有一定程度的干预作用。②单纯使用高渗性脱水药降低颅内压, 可使血容量暂时性增多而增加脑组织灌流量, 加重血管源性脑水肿, 所以最好联合使用利尿脱水药和高渗性脱水药^[31]。③肾上腺素能阻滞剂对防止和治疗 NPPB 也有一定作用, 因为 AVM 切除后经常出现的急性高血压与血浆肾素和去甲肾上腺素水平较高有关。④

癫痫发作会明显加重脑水肿, 甚至造成出血, 故应酌情给予抗癫痫药物。⑤必要时可采用巴比妥昏迷疗法, 巴比妥盐可降低 CBF 和脑容量, 还可降低全身血压^[38]。Wilson^[42]认为术后减少液体入量和使用脱水药物以减轻脑水肿, 但可能增加静脉血栓形成, 甚至提出在术后立即应用小剂量肝素。

3.6 密切监测生命体征及影像表现

术后 3 d 内于重症监护病房 (ICU) 24 h 监测各项生命体征, 每天行头部 CT 检查, 术后 1 周和 2 周时再查头部 CT^[43], 根据 CT 表现调整用药剂量, 用药时在条件许可的情况下, 可在术后第 1 天行 SPECT 或 TCD 检查, 并与术前血流灌注和 CBF 等参数进行比较, 有助于早期发现 NPPB。

3.7 大型 AVM 的处理

因大型 AVM 治疗中 NPPB 的发生率较高, 因此对于大型 AVM 的临床治疗, 存在争议。Han 等^[44]对一组 Spetzler-Martin IV ~ V 级、无出血史的 AVM 患者进行随访, 发现姑息治疗的年出血率为 10.4%, 而对照组, 即未经治疗的患者年出血率仅为 1.5%。认为对于无出血症状的大型 AVM, 应常规采取保守观察而不应积极干预。而 Hernesniemi^[45]等对 238 例未经治疗的颅内 AVM 患者进行了最长达 53.1 年的随访观察, 发现颅内 AVM 的自然出血率为 2.4%。由于颅内 AVM 发病的高峰年龄在 20 ~ 40 岁, 就诊时距预期寿命尚有数十年, 很难保证在以后的时间内不发生出血, 实际上其累积出血的风险远小于 2% ~ 4%。因此, 他们主张给予颅内 AVM 积极治疗^[44-45]。对于无出血症状的大型 AVM, 是否进行干预或干预到何种程度, 应视患者的具体情况而定。术前应个体化、认真地评估患者的治疗风险和自然出血风险。陈光忠等^[46]认为, 大型 AVM 如伴有出血的高风险因素, 均需进行积极的干预治疗; 对无症状的颅内大型或巨大型 AVM, 在消除出血危险因素后可保守观察; 对于一些体积较大, 但具有明确的畸形血管团块者, 可积极进行血管内治疗。治疗目的依然是彻底栓塞畸形血管团而非姑息性治疗。

4 结语

NPPB 是脑 AVM 栓塞治疗中的一种严重并发症, 应予高度重视。虽然目前的 NPPB 理论还不能解释全部的 AVM 术中或术后脑水肿和出血, 但是人们对它的了解已经越来越深入。大型 AVM (特别是直径大于 6 cm) 和高流量 AVM ($V_m > 125 \text{ cm/s}$)、由颈内动脉单纯供血、深静脉引流的 AVM 是 NPPB

发生的高风险因素; 栓塞术后 2 ~ 72 h 为 NPPB 发生的时间窗, 此时应严密观察患者, 积极采取预防措施。TCD 和 SPECT 对预测和早期发现 NPPB 的发生具有重要价值。预防和治疗 NPPB 应采取综合治疗措施, 关键在于尽可能缩小治疗前后的灌注压差(控制性低血压和大型 AVM 分次栓塞)及一些药物的合理使用。大型 AVM 是否治疗应视患者的具体情况而定。总之, 随着术前和术中监测技术的发展和各种治疗手段的综合应用, NPPB 的发生率正在逐渐降低。

[参 考 文 献]

- [1] 温玉东, 魏建军. Onyx 在脑动静脉畸形中应用进展[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 921 - 924.
- [2] Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P, et al. Normal perfusion pressure breakthrough theory [J]. Clin Neurosurg, 1978, 25: 651 - 672.
- [3] 李朝晖, 杜超, 赵兴利. 脑动静脉畸形治疗中正常灌注压突破的防治[J]. 国际脑血管病杂志, 2009, 17: 918 - 921.
- [4] Hashimoto N, Nozaki K, Takagi Y, et al. Surgery of cerebral arteriovenous malformations [J]. Neurosurgery, 2007, 61: 375 - 389.
- [5] 周盛轩, 诸葛启钊. 正常灌注压突破综合征[J]. 国外医学: 脑血管疾病分册, 2005, 13: 378 - 381.
- [6] Marin-Padilla M. Early vascularization of the embryonic cerebral cortex; Golgi and electron microscopic studies [J]. J Comp Neurol, 1985, 241: 237 - 249.
- [7] Sekhon LH, Morgan MK, Spence I. Normal perfusion pressure breakthrough: the role of capillaries [J]. J Neurosurg, 1997, 86: 519 - 524.
- [8] Meyer B, Schaller C, Frenkel C, et al. Distributions of local Oxygen saturation and its response to changes of mean arterial blood pressure in the cerebral cortex adjacent to arteriovenous malformations[J]. Stroke, 1999, 30: 2623 - 2630.
- [9] 王 硕, 赵继宗, 孙异临. 脑动静脉畸形病变周围脑组织内血脑屏障的超微结构改变 [J]. 中国实用外科杂志, 2001, 21: 370 - 371.
- [10] 盛希忠, 刘作勤. 利用猪制作脑动静脉畸形模型及其应用[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 122 - 125.
- [11] 海 舰, 丁美修. 脑缺血再灌注时血脑屏障损伤的炎性机制研究进展[J]. 国外医学: 脑血管疾病分册, 2001, 9: 15 - 18.
- [12] Nakagawa I, Kawaguchi S, Iida J, et al. Postoperative hyperperfusion associated with steal phenomenon caused by a small arteriovenous malformation [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2005, 45: 363 - 366.
- [13] Schaller C, Urbach H, Schramm J, et al. Role of venous drainage in cerebral arteriovenous malformation surgery, as related to the development of postoperative hyperperfusion injury [J]. Neurosurgery, 2002, 51: 921 - 927.
- [14] Ujiie H, Tamano Y, Xiuling L, et al. Haemorrhagic complication after total extirpation of huge arteriovenous malformations [J]. J Clin Neurosci, 2000, 7 Suppl 1: 73 - 77.
- [15] Kato Y, Sano H, Nonomura K, et al. Normal perfusion pressure breakthrough syndrome in giant arteriovenous malformations [J]. Neurol Res, 1997, 19: 117 - 123.
- [16] Nagasawa S, Kawanishi M, Yamaguchi K, et al. Hemodynamic simulation study of cerebral arteriovenous malformations: changes of wall stress and early detection of NPPB [J]. No Shinkei Geka, 1996, 24: 897 - 903.
- [17] Smith JL, Garg B. Treatment of arteriovenous malformations of the brain [J]. Curt Neurol Neurosci Rep, 2002, 2: 44 - 49.
- [18] Dempsey RJ, Moftakhar R, Pozniak M. Intraoperative doppler to measure cerebrovascular resistance as a guide to complete resection of arteriovenous malformations [J]. Neurosurgery, 2004, 55: 155 - 160.
- [19] 于兰冰, 王 硕, 何 文, 等. 彩色多普勒超声辅助全切除颅内动静脉畸形的临床观察[J]. 北京医学, 2007, 29: 7 - 9.
- [20] 许 伟, 石玉良, 邹友权. 经颅多普勒预判正常灌注压突破综合征的应用研究[J]. 中华神经医学杂志, 2007, 6: 75 - 79.
- [21] 赵继宗, 施立海. 手术切除巨大脑动静脉畸形及其正常灌注压突破的防治[J]. 首都医科大学学报, 2007, 28: 551 - 554.
- [22] Shi G, Zhao J, Wang S, et al. Pre- and postoperative changes of regional cortical cerebral blood flow in patients with cerebral arteriovenous malformation [J]. Chin Med J (Engl), 2003, 116: 1273 - 1275.
- [23] 石广志, 赵继宗, 王 硕, 等. 脑 AVMs 手术前后局部脑皮血流的变化[J]. 首都医科大学学报, 2004, 25: 201 - 204.
- [24] Asgari S, Röhrborn HJ, Engelhorn T, et al. Intraoperative measurement of cortical Oxygen saturation and blood volume adjacent to cerebral arteriovenous malformations using near-infrared spectroscopy [J]. Neurosurgery, 2003, 52: 1298 - 1304.
- [25] 王慧晓, 白如林, 尚玉琨. SPECT 脑血流灌注显像在脑动静脉畸形中的应用 [J]. 国外医学: 脑血管疾病分册, 2004, 12: 829 - 832.
- [26] Kato Y, Sano H, Nonomura K, et al. Normal perfusion pressure breakthrough syndrome in giant arteriovenous malformations [J]. Neurol Res, 1997, 19: 117 - 123.
- [27] Ogasawara K, Yoshida K, Otawara Y, et al. Cerebral blood flow imaging in arteriovenous malformation complicated by normal perfusion pressure breakthrough [J]. Surg Neurol, 2001, 56: 380 - 384.
- [28] Morgan MK, Johnston IH, Hallinan JM, et al. Complications of surgery for arteriovenous malformations of the brain [J]. J Neurosurg, 1993, 78: 176 - 182.
- [29] Haw CS, terBrugge K, Willinsky R, et al. Complications of embolization of arteriovenous malformations of the brain [J]. J Neurosurg, 2006, 104: 226 - 232.
- [30] Bakaya M, Jea A, Heros R. Complications of surgical treatment of arteriovenous malformations [J]. Operat Tech Neurosurg, 2003, 6: 100 - 104.

- [31] 孙玲芳, 孙 鸽. 巨大脑动静脉畸形分次栓塞术并发症的原因分析及护理干预 [J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 417 - 419.
- [32] 丹金秀. 脑动静脉畸形栓塞治疗后控制性低血压护理 [J]. 介入放射学杂志, 2001, 10: 244 - 245.
- [33] Kumar S, Kato Y, Sano H, et al. Normal perfusion pressure breakthrough in arteriovenous malformation surgery: the concept revisited with a case report [J]. Neurol India, 2004, 52: 111 - 115.
- [34] 郭宏磊, 朱 杰, 何 波, 等. Onyx-18 栓塞治疗脑动静脉畸形 28 例临床分析 [J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 145 - 148.
- [35] Weber W, Kis B, Siekmann R, et al. Preoperative embolization of intracranial arteriovenous malformation with Onyx [J]. Neurosurgery, 2007, 61: 244 - 254.
- [36] Fiorella D, Albuquerque FC, Woo HH, et al. The role of neuroendovascular therapy for the treatment of brain arteriovenous malformations [J]. Neurosurgery, 2006, 59: S163 - S177.
- [37] Mounayer C, Hammami N, Piotin M, et al. Nidal embolization of brain arteriovenous malformations using Onyx in 94 patients [J]. Am J Neuroradiol, 2007, 28: 518 - 523.
- [38] 晁迎九, 傅先明, 张 扬, 等. Onyx 栓塞治疗脑中央区动静脉畸形 [J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 3 - 5.
- [39] 唐 军, 明德国, 刘作勤, 等. 脑动静脉畸形的血管内栓塞治疗 [J]. 介入放射学杂志, 2000, 9: 144 - 148.
- [40] Natarajan SK, Ghodke B, Britz GW, et al. Multimodality treatment of brain arteriovenous malformations with microsurgery after embolization with onyx: single-center experience and technical nuances [J]. Neurosurgery, 2008, 62: 1213 - 1225.
- [41] Krivoschapkin AL, Melidy EG. Microsurgery for cerebral arteriovenous malformation management: a Siberian experience [J]. Neurosurg Rev, 2005, 28: 124 - 130.
- [42] Wilson CB, Hieshima G. Occlusive hyperemia: a new way to think about an old problem [J]. J Neurosurg, 1993, 78: 165 - 166.
- [43] 尹绍成, 石文健. 脑动静脉畸形栓塞治疗中正常灌注压突破的预防 [J]. 华北煤炭医学院学报, 2008, 10: 486 - 487.
- [44] Han PP, Ponce FA, Spetzler RF. Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm [J]. J Neurosurg, 2003, 98: 3 - 7.
- [45] Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients [J]. Neurosurgery, 2008, 63: 823 - 829.
- [46] 陈光忠, 李铁林. 对无出血症状或大型颅内动静脉畸形治疗决策的思考 [J]. 中国脑血管病杂志, 2009, 6: 169 - 171.

(收稿日期: 2011-12-02)

(本文编辑: 侯虹鲁)