

新编临床内科治疗学

曹琳娜 李欣健 张春雷 宋伟慧◎主编



中国原子能出版社
China Atomic Energy Press

新编临床内科治疗学

曹琳娜 李欣健 张春雷 宋伟慧 主编



中国原子能出版社
China Atomic Energy Press

图书在版编目 (CIP) 数据

新编临床内科治疗学 / 曹琳娜等主编. -- 北京 :

中国原子能出版社, 2016.4

ISBN 978-7-5022-7199-2

I. ①新… II. ①曹… III. ①内科-疾病-治疗
疾病-IV. ①R505

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 071492 号

新编临床内科治疗学

出 版 中国原子能出版社 (北京市海淀区阜成路 43 号 100048)

责任编辑 蒋焱兰

特约编辑 罗嫦远

封面设计 中图时代

责任印制 潘玉玲

印 刷 郑州市金汇彩印有限公司

经 销 全国新华书店

开 本 880 mm×1230 mm 1/32

印 张 6.75 字 数 210 千字

版 次 2016 年 4 月第 1 版 2016 年 4 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-5022-7199-2

定 价 29.80 元

网址: www.aep.com.cn E-mail: atomep123@126.com

版权所有, 侵权必究

目 录

第一章 缺血性脑血管病	1
第一节 缺血性脑血管病的分类、分型	1
第二节 缺血性脑血管病的发病机制	8
第三节 动脉血栓性脑梗死	23
第四节 腔隙性脑梗死	27
第五节 心源性脑栓塞	31
第六节 大脑中动脉主干闭塞引起的脑梗死	38
第七节 脑梗死的分型、分期诊治	41
第二章 脑出血	52
第一节 概述	52
第二节 壳核出血	72
第三节 丘脑出血	76
第四节 尾状核出血	79
第五节 脑叶出血	82
第六节 脑干出血	84
第七节 小脑出血	88
第八节 脑室出血	94
第九节 脑出血的分型分期诊治	100
第三章 蛛网膜下腔出血	106
第一节 概述	106
第二节 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛	122
第三节 蛛网膜下腔出血后再出血	130
第四节 蛛网膜下腔出血后脑积水	133
第四章 消化系统疾病	139
第一节 食管癌	139
第二节 胃炎	145
第三节 消化性溃疡	154

第四节 胃癌	166
第五章 泌尿系统疾病	176
第一节 急性肾小球肾炎	176
第二节 急进性肾小球肾炎	180
第三节 慢性肾小球肾炎	184
第四节 无症状性血尿或(和)蛋白尿	188
第五节 肾病综合征	190
第六节 IgA 肾病	203
参考文献	208

第一章 缺血性脑血管病

第一节 缺血性脑血管病的分类、分型

一、临床分类

缺血性脑血管病又称脑梗塞(cerebral infarction),现国内统一译为脑梗死,美国分类(Ⅲ)在“临床疾患”项下按病理机制分为动脉粥样硬化血栓性脑梗死、心源性栓塞性脑梗死、腔隙性脑梗死三大类型。

(一)动脉血栓性脑梗死

“动脉粥样硬化血栓形成性脑梗死(atherothrombotic infarction)”这一名称中的“动脉粥样硬化”按 ICD-9 和 ICD-10 定义是一个广义的概念,它包括动脉粥样硬化、小动脉硬化、变性性或闭塞性动脉内膜炎、老年性动脉炎或动脉内膜炎等。因此,我们建议采用宣武医院同仁意见,把它统一翻译为“动脉血栓性脑梗死”,而不像我国“脑血管疾病分类”(以下简称“中国分类 95”)译为“动脉粥样硬化血栓性脑梗死”,这样可能更符合原意,不致国人误解为只包括动脉粥样硬化引起的血栓性脑梗死,其实也包括其他多种血管病因(如老年性、炎症性、自身免疫性、淀粉样变等)引起的血栓形成性脑梗死。

(二)心源性脑栓塞

在“中国分类 95”中先列一类“脑栓塞”,再细分为心源性、动脉源性、脂肪性、其他共四类。但上述后三类中的“动脉源性”,在美国分类(Ⅲ)中,已归入“动脉血栓性脑梗死”项下,其他二类临床上罕见。因此,我们建议在临床分类中与美国分类(Ⅲ)一样,不再另列“脑栓塞”一项。

(三)腔隙性脑梗死

腔隙(lacunar)原指脑深部穿通动脉闭塞引起的缺血性小梗死灶。

腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LAC)是专指由这些梗死灶引起的、临床主要表现为腔隙综合征(lacunar syndrome, LACS)的一种脑梗死临床类型。影像检查显示最大直径小于1.5cm的小缺血灶或阴性。“腔隙”“腔隙综合征”和“腔隙性脑梗死”三个概念不能混淆。有相应的临床表现和影像检查支持的才可诊断为腔隙性脑梗死。近年国外文献出现腔隙性卒中(lacunar stroke)概念,其实是指临床表现为腔隙综合征,病因包括由小动脉闭塞或微栓塞或其他血管病因引起的腔隙灶、也包括小量出血或其他非血管性病因的小病灶所致的一类小卒中的总称。它只应用在还没有影像检查前的时限内。它包括腔隙性脑梗死,但不是腔隙性脑梗死的同义词。两者不能混淆。

(四)脑分水岭梗死

脑分水岭梗死是指主要由血流动力学因素(低血压、低血容量、低心排出量等)引起、发生在脑内较大动脉供血区之间相邻部位的一种脑梗死。在ICD-9和ICD-10,美国分类(Ⅲ)和“中国分类95”中,都没有把它列入脑梗死的分类中,但国内外一些专著中有列入。我们理解没有列入的主要原因是因为分水岭梗死本身在临床表现上除发病时有血流动力学异常外,缺乏特征,诊断和治疗上无特别理由必须与动脉血栓性脑梗死区分。

(五)出血性梗死

出血性梗死即梗死后出血,是指梗死的基础上再合并出血。只有“中国分类95”列入脑梗死的分类中。美国分类(Ⅲ)和近期文献都没有正式列入分类。可能是:①它们都是在心源性脑栓塞或动脉血栓性脑梗死的基础上发生的,不是独立类型。②临床上除部分症状较原梗死加重外,无其他临床特征,甚至无影像学检查,根本无法区分。现多称为脑梗死出血性转化。

(六)混合性卒中

自从我们报告脑出血合并脑梗死,并提出混合性卒中应单列为一卒中类型以来,国内已有许多临床、影像、尸检病理、动物实验等的系列报告,均证明混合性卒中的客观存在,且认为对进一步研究脑血管病的发病机制、诊断及防治有重要价值。

有关脑梗死分型问题,为了确定和评价适合早期溶栓和脑保护治疗的脑梗死类型,近年国内外文献中主张对早期脑梗死按临床表现再分亚型。我们建议也列入我国新的分类中。

二、脑梗死的分型

(一) 美国分型

1990 年美国神经疾病和卒中研究所,以特别报告形式公布的美国脑血管病分类(Ⅲ)中脑梗死分为:

1.发病机制 ①血栓形成;②栓塞;③血流动力学。

2.临床病因分型 ①动脉粥样硬化血栓形成性;②心源性栓塞腔隙性;③其他。

这是一个病因结合发病机制的分型:临床分型主要根据动脉病变分类:大动脉粥样硬化、动脉栓塞和高血压小动脉硬化及其他动脉病变。而三大发病机制则是长期慢性的大小动脉病变会突然脑梗死的原因。如果没有血液成分、凝血、纤溶机制参与的血栓形成或栓子脱落堵塞动脉,严重的动脉狭窄也不会导致梗死。同样,没有血流动力学的血流减慢、灌注压不足和(或)侧支循环代偿不全等因素配合,单纯动脉病变也不会引起脑梗死。

(二) LSR 分型

瑞士洛桑卒中登记处的缺血性脑血管病分型(Lausanne stroke registry, LSR)更详细(表 1-1)。

表 1-1 LSR 分型

病 因	1978—1987 年 (%)	1988—1994 年 (%)
1.大动脉粥样硬化	43.2	29
2.心源性脑栓塞	20.4	25
3.小动脉病	13.2	21
4.其他病因	16.8	15
不能确定病因或复合病因		

LSR 分型标准:

1. 大动脉粥样硬化 ①动脉腔狭窄 $>50\%$ 或闭塞:指相应的颅外动脉或颅内大动脉(MCA、PCA、BA),而无其他病因。②上述动脉的粥样硬化没有狭窄或 $<50\%$,而无其他病因;至少有以下5个危险因素中的2个: ≥ 50 岁、高血压、糖尿病、吸烟或高胆固醇血症。

2. 心源性栓塞 有心内血栓形成或肿瘤,风湿性二尖瓣狭窄,换瓣术后,心内膜炎,心房颤动,病态窦房结综合征,左室壁瘤或心肌梗死后运动功能不全,急性(<3 个月)心肌梗死,全心运动功能减退或障碍。而无其他病因。

3. 脑小动脉病 高血压患者深穿通支梗死,而无其他病因。

4. 其他病因 动脉夹层分离,纤维肌性发育不良,囊状动脉瘤,动脉畸形,脑静脉血栓形成,脉管炎(动脉造影示多节段动脉狭窄、脑脊液细胞增多),血流病(如红细胞增多症,血小板增多症),偏头痛(有偏头痛史,当偏头痛发作时卒中发生),以及其他病因。

5. 病因未能确定 未能确定为上述病因之一。

(三) TOAST 分型

在低分子肝素样物 ORG 10172 治疗急性脑血管病试验(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST) 采用一种与 LSR 相似的缺血性脑血管病分型,目前已为国际上广泛应用,并出现多个改良版本,其基本分型:

1. 大动脉粥样硬化。

2. 心源性脑栓塞。

3. 小动脉闭塞(腔隙)。

4. 其他病因。

5. 未能确定病因。并要求进行以下检查后确定:临床检查,脑 CT 或 MRI,心脏影像学检查,颅外动脉多普勒超声检查,动脉造影和凝血功能检查。

上述三种的分型方法都不能在发病急性期内,常规 CT、MRI 尚未能显示梗死的情况下迅速准确确定分型。这也是目前大组病例的随机对照时间窗内静脉溶栓研究不进行分型的原因。

近年重视 TOAST 病因分型。但要注意不能把 TOAST 病因分型的 5 种病因类型等同于缺血性卒中的病因。TOAST 病因分型方法的制定原是为临床研究服务的,目的在于将脑梗死的病例,按病因进行分类,为制订相应的治疗用药及二级预防决策提供临床依据。与严格的病因概念不同。

缺血性卒中是复杂疾病,其复杂性不仅在于脑梗死是由多种不同疾病构成的总称,更由于每一例具体的脑梗死都不是单一病因而是多层次的、多个病因协同导致的。不同于由特异病原微生物引起的颅内感染——脑膜脑炎,能确定该病原微生物是脑膜脑炎的单一病因。大多数缺血性卒中虽也可确定基础血管病变的主要病因,但单一血管病因不能单独导致卒中。早在 1856 年德国病理学家 Virchow 就指出:血流变化、血管壁损伤与血液成分改变是血栓形成的三大因素。时至今日,也公认血管壁病变、血液成分和血流动力学改变是引起脑梗死的主要原因。脑梗死不仅有非常复杂病理生理机制、同时有十分复杂的疾病发展变化过程。要认识其病因发病机制。首先要认识其层次结构:脑梗死是脑供血动脉被血栓堵塞,神经组织随即发生缺血梗死,出现神经功能障碍。所以它涉及脑循环和脑神经两大系统的疾病。也可以说前者是因,后者是果。其次要认识其过程结构:动脉狭窄-血流减慢-血栓形成-血管堵塞(侧支循环状况)-神经组织梗死-脑水肿、颅高压-系统并发症-疾病结局(恢复、残废、死亡)。也可以将每一个前过程,视为后过程的因。缺血性卒中就是这样由多个致病因素与自身代偿机制相互作用形成的多个正负反馈因果链、因果环、因果网共同导致的。不能只讲病因不谈或忽略发病机制,两者密切不可分割。

TOAST 分型基本照抄了美国脑血管病分类(Ⅲ)中脑梗死的分型的临床分型,但却省掉了发病机制。如此省略,却易误导人们以为只要有动脉狭窄的影像根据,就可确定是脑梗死的病因,不必再考虑引起血栓形成及(或)血流动力学障碍的各种因素。以为只要解除血管狭窄,同时控制危险因素,按指南、共识抗栓或抗凝就可预防各种缺血性卒中的复发。把缺血性卒中的治疗、预防简单化、公式化。

TOAST 分型虽被认为是当前国际上最广泛使用的缺血性卒中病因分型法,被认为有助于判断预后、指导治疗和选择二级预防措施。其实

TOAST 分型法包括其各国改良版本,都是“一个卒中后稳定期有关病因的全面评估,而并不是针对急性期的病因分型”。过多依赖高级的辅助检查(HR-MRI、TCD、MRA、CTA 或 DSA)等。临床医生在时间窗内做治疗决策时,由于来不及进行而缺乏必要的辅助检查资料,难以确定脑梗死的基础血管病变及血管闭塞的性质、栓子来源,无法准确做 TOAST 病因分型,故该分型法对急性期临床区分病情轻重、病变部位和大小,选择溶栓等治疗方法帮助不大。而主要用于基础与某些临床研究。尤其我国缺血性卒中患者轻症的腔隙性脑梗死多,重症少,过分追求颅内外血管病因鉴别,脱离我国目前大多数医院的实际,并不可取。与之相比,OCSP 分型无须复杂的检查设备、相应的技术人员及不增加医疗开支,在任何中小型医院甚至社区医疗中心即能完成,更符合实际。

(四)OCSP 分型

由于常规 CT、MRI 发病 6~12 小时内难以发现梗死灶,现多寄希望于 MRA、CTA、DSA 或磁共振弥散加权扫描(DWI)甚至 PET。但除设备、技术、人力、经济等条件限制难以推广普及至广大中小医院外,即使大医院,患者要在发病 3~6 小时内到达医院,并完成 CT 及上述任一检查,也存在交通、值班、配合等困难,目前也难以实施。此外,对一些老年患者,CT 常可发现一些陈旧的小或腔隙样的低密度灶,急诊放射科医生有时作为新病灶报告,如经诊医生对重症大片梗死缺乏认识,容易接受 CT 的诊断而满足于腔隙性脑梗死的诊断,有可能延误诊治。英国 Bamford 等在 675 例脑血管病的大规模群体调查中提出脑梗死的 ocsf 分型方法。它是以原发的脑血管疾病所引起的最大功能缺损时的临床表现为依据,将脑梗死分为四个临床亚型:①全前循环梗死(TACI);②部分前循环梗死(PACI);③后循环梗死(POCI);④腔隙性梗死(LACI)。前循环是颈内动脉供血区包括大脑中和大脑前动脉;后循环则为椎基底动脉供血区。

OCSP 临床分型标准:

1.TACI 表现为三联症,即完全 MCA 综合征的表现:①大脑较高级神经活动障碍(意识障碍、失语、失算、空间定向力障碍等);②同向偏盲;③对侧三个部位(面、上与下肢)较严重的运动和(或)感觉障碍。

2.PACI 脑损害没有 TACI 那么广泛,常只有以上三联症两个,或只有高级神经活动障碍,或感觉运动缺损较 TACI 局限。可以为以下任一表现:①运动或感觉缺损+偏盲;②运动或感觉障碍+新的高级大脑功能缺损;③新的高级大脑功能缺损+偏盲;④单纯运动或感觉障碍,但较 LACI 局限(单肢轻瘫);⑤单独的高级大脑功能障碍,当超过其一时,必须损害在同侧半球。与 LACI 不同,在于出现了高级皮质功能障碍,而运动感觉缺损没有那么严格局限。

一些年老患者很难区分 PACI 或 TACI,因不能确定是否有高级大脑功能障碍或视野缺损,如不确定,应视为 PACI,除非患者嗜睡。另外,臂、腿的完全瘫与否是与 LACI 的区别。

3.POCI 表现为各种程度的椎基动脉综合征:①同侧颅神经瘫痪及对侧感觉运动障碍(交叉);②双侧感觉运动障碍;③双眼协同活动及小脑功能障碍,无长束征或视野缺损。

4.LACI 表现为腔隙综合征,即纯运动性轻偏瘫、纯感觉性卒中、共济失调性轻偏瘫、手笨拙-构音不良综合征等。

OCSP 分型法最大优点是不依赖于辅助检查的结果,CT、MRI 尚未能发现病灶时就可根据临床表现(全脑症状和局灶脑损害症状)迅速分出四个亚型,并同时提示闭塞血管和梗死灶的大小和部位:①DTACI:多为 MCA 近段主干,少数为颈内动脉虹吸段闭塞引起的大片脑梗死;②PACI:A.MCA 近段主干闭塞,但皮质支侧支循环良好;B.MCA 远段主干、各级分支或 ACA 及分支闭塞引起的中、小梗死;③POCI:椎基动脉及分支闭塞引起的大小不等的脑干、小脑梗死;④LACI:基底节或脑桥小穿通支病变引起的小腔隙灶。

OCSP 各型比例据欧洲两组作者的研究:545 例中 TACI17%, PACI34%, POCI24%, LACI25%;200 例中 TACI27%, PACI30%, POCI16%, LACI26%。而我院 1993 年 1 月—1994 年 12 月的 193 例急性期入院的脑梗死的构成:血栓性脑梗死 67 例(占 34.71%),其中大梗死 40 例(20.72%),小梗死 27 例(13.98%);心源性脑栓塞 28 例(14.50%);腔隙性脑梗死 98 例(50.77%)。而 1995 年 1 月 1 日—1996 年 12 月 31 日急性期住院的脑梗死患者 202 例中,按 OCSP 临床分型 TACI 20 例(9.9%);PACI 39 例(19.3%);LACI 132 例(65.3%);POCI 11 例

(5.4%)。可见脑梗死中会引致生命危险的急重型脑梗死无论欧洲两组还是我院病例中均占少数,大多数患者的预后比较好,治疗也不用太复杂。我国病例中腔隙性脑梗死的比例比欧洲更高,TACI 比例更低。临床上必须了解和掌握这一基本情况。

可见 TACI 和少数较重的 PACI、POCI 才是需紧急溶栓的亚型。这对指导治疗、评估预后有重要价值。而且复查 CT 或 MRI 即可最后确定分型。OCSP 分型具有明确特征,临床简单易行,可重复性高。据测试,只靠详细的病史与体检,不同医务人员间得出的结论大致相同,无统计学的显著差异。

《中国脑血管病防治指南(第1版)》在各国指南中首先提出:“由于脑梗死的部位及大小、侧支循环代偿能力、继发脑水肿等的差异,可有不同的临床病理类型,其治疗有很大区别,这就要求在急性期,尤其是超早期(3~6小时内)迅速准确分型。牛津郡社区卒中研究分型(OCSP)不依赖影像学结果,常规 CT、MRI 尚未能发现病灶时就可根据临床表现迅速分型,并提示闭塞血管和梗死灶的大小和部位,临床简单易行,对指导治疗、评估预后有重要价值。”《美国卒中指南 2003》也指出:“缺血性卒中患者的评估应立即进行。询问病史、全身和神经系统检查是对疑为缺血性卒中患者紧急评估的基础……脑成像检查是指导早期干预治疗所必需的(A级)。对大多数医疗机构和大多数病例来说,CT 仍然是最重要的脑成像检查手段。”可见,指导缺血性卒中急性期治疗,OCSP 临床分型优于 TOAST 病因分型。

综上所述,缺血性脑血管病的分型是诊断治疗技术发展到目前阶段的必然产物,已是大势所趋,但到目前为止,国际上还没有统一的分型方案。为此我们综合成一个方案供国内同道参考。

第二节 缺血性脑血管病的发病机制

缺血性脑血管病(脑梗死)是脑循环系统病变引起某血管闭塞,导致脑神经系统局灶缺血坏死、功能障碍等连续动态复杂疾病过程。因为它涉及循环与神经两大子系统,我们必须运用血流动力学、血液流变学及血液病学的相关原理、概念和缺血脑损害的临床病理生理演变过程知

识才能系统分析清楚和正确理解。

(一) 脑血管事件(血栓栓塞)原因、机制

缺血性卒中通常由于局部脑血管被血栓或栓塞闭塞,导致供血脑区低灌注而引起。近代血栓形成的发病机制最早由德国的 Rudolph Virchow(1845年)提出,就是著名的血栓形成三大因素:血管壁、血流及血液构成的改变。

1. 血管因素 主要由高血压和血流动力学因素引起的高血压小动脉硬化和大中动脉粥样硬化是脑血管病主要基础病因:①动脉粥样硬化斑块:血压一旦急升,斑块内小血管破裂、出血可导致管腔突然狭窄;②致斑块表面溃疡面扩大,附壁血栓形成、血管腔狭窄、闭塞;③斑块表面血栓脱落形成小或微栓子,闭塞远端小动脉;④高血压小动脉硬化管壁增厚、管腔狭窄,一旦血压降低,流速减慢就可引起血栓形成,管腔闭塞,血流中断。

2. 血流动力学和血液流变学因素 严重动脉硬化管腔狭窄(r 缩小,管腔狭窄 $<75\%$)时,血压 P 是维持血流量 Q 的决定因素。按伯努利方程,当灌注压正常时,因血流不可压缩性,血管狭窄处血流速度反而增快,输送血流量 Q 并不减少。但如灌注压急降,血流减慢,血黏度剧增:按牛顿黏性定律 $\eta = T/\gamma$,切变率 γ 约相当流速 V , V 越慢,黏度 η 越大,至某临界值(即使凝血活性和血小板功能正常,凝血过程必然启动)血液从流体突变为固体的血栓。故当管腔狭窄 $>75\%$,一旦灌注压下降,流速减慢,血流量减少,血黏度增加,更易致血栓形成。

3. 血液因素 ①血小板黏附血管损伤后内皮下组织暴露,血小板通过其膜上黏附受体与内皮下微纤维表面的黏附因子如 vWF 结合,使血小板黏附于内皮下;另一方面,受刺激的内皮细胞膜也表达黏附受体,使未激活的血小板可在其上滚动黏附。②血小板聚集释放血小板黏附到胶原上就被激活,并释放其内 ADP、TXA₂、5-HT、血小板活化因子等使更多的血小板黏附聚集,形成一个不十分牢固的白色栓子。③止血功能激活与血栓形成激活的血小板形态改变,膜磷脂蛋白重新排列,形成一个促凝表面。在损伤血管的组织因子及血小板因子作用下,启动凝血瀑布,经过凝血活酶作用,凝血酶原变为凝血酶,后者使纤维蛋白原变成纤

纤维蛋白,与红细胞一起形成牢固的血栓,堵塞内皮损伤部分并使已狭窄的血管腔更窄甚至闭塞,导致血流减慢及停滞,形成更长的红色血栓,即闭塞性血栓形成。内皮损伤(如作为粥样斑块的结果)与血小板的相互作用形成的白色血栓,成为后来黏附的血小板和纤维蛋白的核心。这白色血栓也可破裂、脱落,作为栓子栓塞远端血管。另外,血小板功能或止血功能亢进;纤维蛋白原浓度增高;纤溶功能减退等,也可以促进血栓形成。

故导致动脉血栓形成有三大基本原因:一是高血压小动脉硬化和大中动脉粥样硬化导致的管腔狭窄及斑块形成;二是启动因素为血流动力学的血压急升或剧降与血容量减少,致血流速度突然增加或减慢;三是血液止血、纤溶因素变化,多为继发的促进因素,除偶见于某些血液病外,局部动脉血栓甚少单由血液因素引起。

(二)脑血管事件导致脑缺血、脑梗死灶形成的机制

1.缺血时间阈值 无论由血栓或栓塞引起的脑血管闭塞,结果都是引起局部脑血流障碍,使脑缺血、缺氧。脑细胞是人体最娇嫩的细胞,血流一旦完全阻断,6秒钟内神经元代谢即受影响;2分钟脑电活动停止;5分钟起能量代谢和离子平衡被破坏,ATP耗尽,膜离子泵功能障碍; K^+ 流出, Na^+ 、 Cl^- 和水大量进入细胞内;持续5~10分钟神经元就发生不可逆损害。可见,要挽救脑组织就必须在不可逆损害发生前的短短时间内恢复血流供应。

2.缺血的血流量阈值 据研究表现为急性脑血管病的局部脑缺血的早期,血流并未完全中断,还有残余灌流,而缺血脑组织的突触传递,离子泵和能量代谢衰竭程度,缺血灶的大小都严格取决于残存血流量多少。当中度或严重脑缺血时,自动调节受损或丧失,以致CBF变化与灌注压成正比,这时可使研究者通过逐渐减少CBF,估计某些功能的临界血流阈值。在人局部脑缺血模型实验中,当血流量在大约 $20\text{mL}/(100\text{g} \cdot \text{min})$ 时,氧摄取分数(OEF)达最大,氧代谢率(CMRO_2)开始下降,脑皮质的正常神经元功能受影响,皮质细胞电活动停止。从局部缺血区得到诱发电位波幅减少。因此,该程度的缺血表示为丧失神经电功能的阈值(即电衰竭)。当血流降至 $15\text{mL}/(100\text{g} \cdot \text{min})$,诱发电位丧

失,脑电变平。随着血流进一步下降,脑电图变为等电位,缺血组织由于细胞泵衰竭,其水和离子浓度改变。细胞不可逆损害的血流临界阈值大约为 $10\text{mL}/(100\text{g} \cdot \text{min})$ 。在短期内,如果灌流能恢复,神经元仍可存活并恢复功能。在这阶段缺氧抑制线粒体代谢,启动糖的不完全的无氧代谢,使局部乳酸产生增加,pH 下降,引起细胞内酸中毒,决定细胞膜功能的维持离子平衡的能量更加不足,细胞内 K^+ 流至细胞外间隙, Na^+ 和水进入胞内(细胞毒性水肿), Ca^{2+} 也进入胞内(引起线粒体功能衰竭和细胞膜控制离子移动的功能受损),迅速的 K^+ 外流和 Ca^{2+} 内流意味着膜功能完全衰竭,这种程度的缺血意味着达到细胞离子平衡能力丧失的阈值(膜衰竭)。两个阈值构成缺血半暗带或半影区(ischaemic penumbra)血流的上下限。一般梗死灶中心区血流处于膜衰竭阈值以下,不可逆损害已发生,但中心区周围还存在一个缺血边缘区,血流量处于两阈值之间,它可以向两个方向发展:如血流马上恢复,功能可恢复正常;如血流再降至膜衰竭阈值以下或持续超过一定时间,则可能成为梗死灶扩大部分。

近来的研究认为,功能和代谢紊乱有更复杂的血流阈值模式:随着血流下降,蛋白合成首先受抑制[大约血流阈值为 $45\text{mL}/(100\text{g} \cdot \text{min})$],刺激无氧代谢[约 $35\text{mL}/(100\text{g} \cdot \text{min})$],兴奋神经介质释放、能量代谢紊乱[约 $20\text{mL}/(100\text{g} \cdot \text{min})$],最后缺氧性去极化[$<15\text{mL}/(100\text{g} \cdot \text{min})$],脑细胞死亡。

除缺血程度外,缺血持续时间也起决定作用(缺血阈值与其交叉)。当脑血流持续减至 $10\text{mL}/(100\text{g} \cdot \text{min})$,细胞传导机制和神经介质系统衰竭,神经毒性介质释放,氧自由基和过氧脂质形成,神经元释放有神经毒性的血小板活化因子,这些均可损害细胞功能,最终导致脑细胞死亡。

3. 缺血半暗带(ischaemic penumbra)概念(图 1-1) 电功能衰竭与膜功能衰竭两个阈值的发现,导致半暗带概念的产生,即在严重缺血的梗死中心(infarct cord)周围还存在无电兴奋性但仍存活的脑细胞。在这区域脑灌流处于“临界”水平,神经元功能由于组织代谢需要不能满足而降低,但细胞仍能维持离子平衡而存活。由于局部灌流储备利用达到最大程度,灌流压任何进一步下降,都可使仍存活的缺血半暗带神经元死亡,但也可因再灌流或脑保护治疗而免于死亡。因此半暗带可定义为:有潜在可救活脑细胞的缺血边缘区。但半暗带并不完全是一个解剖

学区域,更主要是一个血流动力学过程。在任何一个急性脑梗死患者,无法知道其缺血半暗带可能有多宽,会维持多久,以及在血流恢复后有多大程度的复原,但从 PET 的研究证明,在缺血卒中后有相当容积的、潜在存活的脑组织,相对持久地存在。目前还不清楚多长的缺血时间再灌注可以救活脑细胞或者可以从梗死区中挽救神经元。换言之,有效治疗时间窗多长,仍不清楚。半暗带也可变为局部充血带,可能与局部自动调节功能受损、 CO_2 和乳酸等代谢产物堆积、侧支循环开放血流再通等有关。充血带内血流量虽然增加,但平均耗氧量减少,脑损害继续,称为“过度灌注”。此时,增加血流量会加重充血、脑水肿甚至成为“出血性梗死”。

通过近 30 年的研究,缺血半暗带已经从一个纯粹电生理/血流动力学为基础的概念,发展成为一个更广泛意义的代谢-细胞-治疗的医学概念。成为临床和影像诊断的重要靶标、治疗时间窗能否扩大的生物标志物。

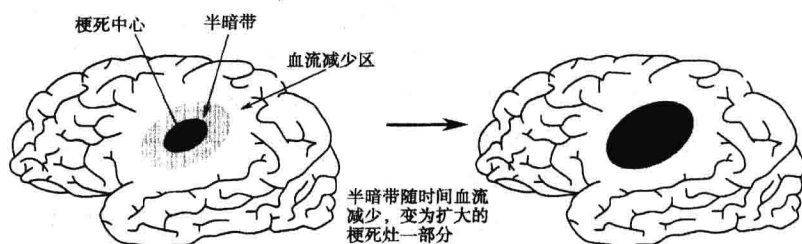


图 1-1 示缺血半暗带

(三) 缺血性脑损害的微观病理机制

脑血流持续减至约 $10\text{mL}/(100\text{g} \cdot \text{min})$ 以下,脑梗死发生,即使血流恢复再通,功能也可能不恢复。缺血引起细胞死亡的具体机制:目前研究认为脑缺血启动称为缺血性级联的一系列神经化学过程。它是一系列在时间和空间中演变的复杂事件,缺血性级联通常持续好几个小时、几天甚至血液循环恢复后。由于级联中的每一个事件可能由一个或由多个其他事件引起,不同程度缺血的细胞也可以通过不同的化学过程导致相同或不同的事件,故缺血性级联实际上是高度异质性现象。一般