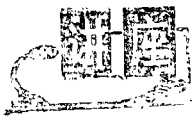
DOI:10.16016/j.1000-5404.1979.01.022



脑缺氧病理及临床治疗探讨

第一附属医院　冯　刚

神经细胞对缺氧十分敏感。生理学测定，缺氧十秒钟，即有脑电位变化。90秒钟以上，可以完全丧失一切电活动。曾在临床上测定昏迷病人的脑内氧耗量①；可逆性昏迷，脑氧耗量降为正常的一半，最低值在2.5CC/100克脑／1分钟以上。此时大脑皮层功能抑制，但能恢复。氧耗量降为正常的1／3，1.3—2.0CC/100克脑／1分钟，抑制向下扩散到脑干网状结构，呈植物神经状态。氧耗量继续下降0.6—1.4CC/100克脑/1分钟。可引起不可逆昏迷，自动呼吸停止，血压下降。再下降0.48—0.6CC/100克脑／1分钟，为正常的20%以下，脑内生命活动停止，脑干反射消失，（脊髓反射不做“脑死亡”的绝对指标②）瞳孔散大，固定，完全丧失一切电活动，脑电图呈等电点，即所谓临床上“脑死亡”。在中毒，窒息、心肺骤停复苏抢救中，常可因“脑死亡”而失败。在临床上判断有否“脑死亡”；脑细胞缺氧能否恢复，耐受力如何，又如何保护和促进脑细胞功能恢复等问题，已提到临床工作者的面前。

脑缺氧的病理，涉及脑细胞代谢，脑内血循环和脑水肿诸问题，结合近年文献复习，综合如后。

（一）脑缺氧的病理和病理生理：

脑细胞的氧供应主要通过脑血流输送。因此在缺氧的同时常有缺血。缺血又促进缺氧。故病理上往往混称缺氧缺血性脑细胞改变。当然也可以缺氧或缺血为主。

肉眼观：脑缺氧早期，脑大小正常或稍小。用灌注法固定，脑呈一致性硬度。晚期为不可逆改变，表面水肿，呈粘着状态，难从颅腔取出，脑回变宽，脑沟变浅，常有脑疝形成。

早在1926年即有报导脑缺氧缺血性病理，所谓“Spilmeyer”氏缺氧缺血性神经元病变（Cerebral"anoxic-ischemic neuronal diseaseof spielmeyer）。主要为神经元细胞体萎缩伴染色淡的胞浆，及薄而长的树突，和核固缩。目前认为这些病理变化属于血管性质的不可逆细胞病理，不是直接由缺氧引起，常续发于脑缺血的诸因素造成。其中也包含伪迹，如暗细胞，即由组织固定和切片的损伤结果，水细胞由于固定液引起。采用生物体内灌注固定染色，即可消除。估计其中染色较淡的肿胀神经元细胞变化，是由于缺氧的细胞③，④。

近年用不少动物实验模型研究脑缺氧；主要为1960年的Levine氏标本和以后改良的Levine氏标本④。这些标本所见到的病理变化；光学显微镜观察：早期神经元细胞内小空泡形成，随后星状胶质细胞肿胀，最后细胞破裂消失。电子显微镜观察：早期神经元细胞内小空泡是膨胀的线粒体，其嵴紊乱，稍后神经胶质细胞及足突肿胀，包裹和压迫神经元细胞及微血管。神经元细胞电子密度增加，被压的血管内有2—3个很小的“疱疹”，逐渐胞体萎缩，尼氏小体分散，

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

细胞呈三角形，核靠边暗染，胞浆更为浓缩，高尔基器及内网质肿胀，终于细胞膜破裂，留下核及垢状物。Levy氏等[5]按缺氧缺血时间观察其病理衍进；认为神经元细胞病理早于血管改变。神经元病理可按时间分为四期：早期是小空泡形成；二期为典型的Spiejmeyer氏缺氧缺血性改变；三期细胞破裂伴垢状物。晚期神经元细胞缺失及神经胶质中胚层细胞反应，伴丝状分裂（即神经胶质细胞及微血管增生）。这类病理也可见于人的脑缺氧。

至于脑缺氧损害的病理部位，也十分繁什，视实验动物、实验方法或致病原因，甚至年龄性别均有关。缺氧抑或缺血为主也不同。但不可忽视中枢神经系统某些结构对缺氧特别敏感，如新皮层3、5、6层细胞，海马，尤其Ammon氏角、杏仁综合体。小脑普京森细胞及脑干某些结构等。

若以缺血性变化为主，往往在各支脑动脉分布的边缘区明显，近年特别注意到脑缺氧恢复后的血循环“无再流”现象，亦多见于这些边缘区。这些损害有时较弥漫，有的较局限。与缺氧缺血时间长短有关。Myer氏等[6]认为病理损害部位也与缺氧缺血程度有关。在窒息缺氧（anoxic anoxia)或血流停止（Stasis of circulafory）情况下，神经元细胞完全中断能量物质的供应，常影响平时血供多，代谢旺盛的部位，如脑干网状结构，运动核、小脑普京森细胞及丘脑、丘脑下部等处。而氧供不足（Hypoxic anoxia）或供血不足（ischemia），则表现细胞能量物质供应不足，影响神经胶质细胞肿胀为主，对富含神经胶质细胞的组织，如新皮层、等底节，中央白质等处病理明显。

脑缺氧病理的临床表现：

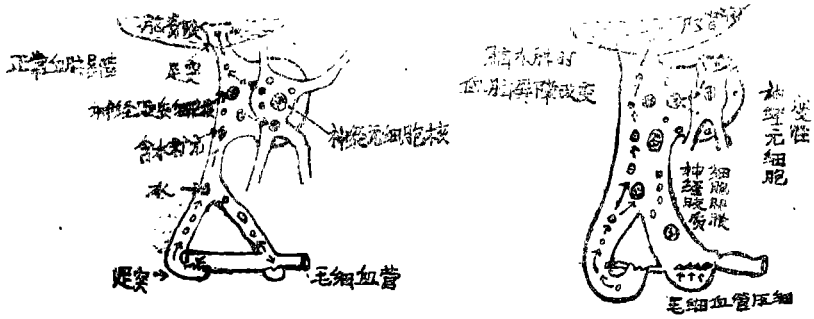
循环骤停，病人立时出现昏迷，抽搐等。待心肺复苏抢救成功，随病人心跳呼吸恢复，脑缺氧昏迷也逐渐恢复，往往出现长时间不说话，眼球会转动，睁眼凝视，四肢肌张力高，锥体束征，刺激他会有反应，主要仅限于原始姿势，非特异性植物神经活动（如呼吸增快，有时有流泪表情）及反射性动作。有时还在一个时间内出现自发的或刺激引起的强直性抽搐。可持续几天到几年不等。这个症状群现在命名也很乱，有名持久性植物神经状态，去大脑或去皮层状态，无皮层综合征，运动不能性缄默症，及闭锁综合征等。（有人从精神病学角度命名为器质性木僵）。其病理定位也极复杂，从大脑皮层到脑干桥脑平面损伤均可引起，有时属弥漫性，有时较局限。其中大多属皮层损害为主。但皮层下损害往往予后优于皮层。因此，通过临床观察这些症状，判断病人予后有一定关系。凡缺乏表情，刺激很少反应，有吸吮、强握、掌颌等反射阳性。往往由于皮层弥漫性损害，病程往往较长，恢复不易，常后遗痴呆或一些神经后遗症状。Alleu[32]统计284例，无神经后遗症状者仅占30%，其余病人均死亡或留有严重神经后遗症。另外表现嗜睡，可能叫醒，醒后张眼不能说话，不能动，面无表情，但上睑活动及眼球垂直方向运动保持完好，能通过睁眼或眼球随刺激转动与外界发生联系；在言语要求，患者能睁眼及动眼球，对疼痛刺激有微弱表情反应，随后反应逐渐增多者主要病变为皮层下，尤其脑干病灶，虽然这些病人可以迅速死亡，但不少病人能够恢复。

除了上述提出神经细胞易受缺氧损害外，也有缺氧缺血性白质性脑病。Ginsberg氏等[7]报道3例临床病理，并复习文献，这些病人临床表现也是昏迷、四肢瘫痪、抽搐，不随意运动及器质性木僵，尸检病理像脱髓鞘改变。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

从病理生理角度来看，缺氧早期影响神经元细胞内糖元酵解及能量代谢。使细胞内贮存能量物质的线粒体膨胀，其后供应能量的星状胶质细胞水肿，最后神经元细胞终于破坏⑧⑨。这些变化与决定正常脑内物质代谢交换的血脑屏障有关，下面谈一下血脑屏障的生理解剖概念：

由于脑内细胞间的细胞外隙很小（电镜观察只占整个脑贮水量4—5%左右）。而神经胶质细胞足突遍布于毛细血管壁，紧密相贴这么一个事实。中枢神经系统功能活动的主要细胞—神经元细胞，就不能像其他脏器的主细胞那样，直接从毛细血管经细胞外隙吸取养分和排出废物。中间需要经过神经胶质细胞的转运。有人从组织培养的大白鼠胼胝体星状细胞中，观察到这种细胞有一种节律性，摆动样收缩，使其胞浆向一个方向流动，也说明了神经胶质细胞参与血脑间的物质交换。这样血管—神经胶质细胞—神经元细胞联成一个生理整体，即构成所谓“血脑屏障”。用以屏障神经元细胞，保持其内环境的恒定，免受血浆成分及理化性质波动的影响，并防止受毒害物质的侵害，从而使中枢神经系统活动得以正常。如下图所示：



对血脑屏障的详细解剖生理结构，有多种学说。但根据通过血脑屏障进行血脑间物质交换的情况，既是通过弥散过程的移动运动，也是按物质的质和量需要进行主动运动。与近端肾小管上皮相似。这种屏障对每一种化合物的理化特性具有特异性；分子量越大转移到脑和脊液越受限，水溶性化合物很难进入脑和脊液，而脂溶性化合物则容易些。脉络膜的转移系统从脑脊液，即从脑的细胞外液中将各种有机酸、碱、离子和代谢物移向血液中，这样脑脊液才是纯净的。故目前多认为属于多层结构的细胞生物膜活动。这些带电荷的半透膜能选择性通过物质。近年不仅注意到细胞膜本身的活动，而且特别重视两个细胞间“紧密”连接部（"tight junction"）的非常特殊的细胞膜结构，这些结构功能不是静止的连接作用，而随着相连的两个细胞的胞浆收缩等变化，忽松忽紧的运动着，阻制相邻内皮细胞间大分子化合物的转移，它对糖、氨基酸、有机酸和离子也具有高度的特异性定向转移系统。起了重要的屏障作用。根据murphy氏⑩在电镜下观察血脑屏障包括六层膜结构（如图）：

（Ⅰ）毛细血管内皮细胞膜间“紧密”连接部；

（Ⅱ）毛细血管内皮细胞膜；

（Ⅲ）毛细血管内皮细胞内的空泡转运；

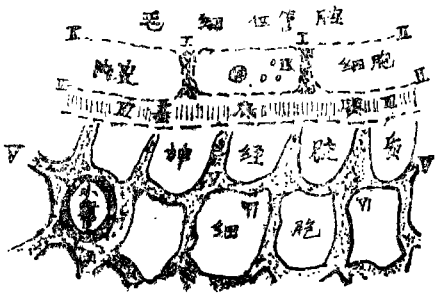
（Ⅳ）基底膜；

（Ⅴ）星状胶质细胞膜及其足突膜间

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

"紧密"连接部；

（Ⅵ）星状胶质细胞膜及其足突膜。



神经胶质细胞的分化发育比神经元细胞低，细胞内氧耗值仅神经元细胞的1／5，较小的细胞甚至仅1／10。故对缺氧的耐力较强。在低氧状态，乳酸中毒，可抑制神经元细胞代谢活动，而胶质细胞却不受影响，仍从血液中吸收大量肝糖元等多糖物质，却不能及时转运给神经元细胞利用，积存于胶质细胞内，增加渗透压，同时又因缺乏高能物质（如ATP）影响细胞膜的钠泵作用，使细胞内Na^+堆积起来，吸收水分，神经胶质细胞水肿。反转来压迫神经元胞细胞及微血管，加重缺氧。

（二）缺氧时的脑代谢改变和"脑死亡"

脑缺氧首先影响神经元细胞的糖元酵解及氧化代谢与酶的变化[20]。表现无氧糖元耗解，乳酸堆积，细胞内贮存糖元及能量物质的消耗，线粒体内呼吸功能抑制。乳酸中毒也抑制了细胞功能活动，干挠糖元物质及能量外源供应，进而产生电解质、酶、旦白质等一系列代谢紊乱。

单纯脑缺氧时，随着动脉血氧张力（Pao_2）下降，无氧糖元酵解，细胞内外乳酸值增高，刺激血管扩张，增加脑血流（CBF）。此时，已影响能量物质磷酸肌酐（pcr）的下降，但还不能说已有能量不足。人脑pao_2下降到35mmHg，CBF增加70%，细胞内仍可获得足够氧，代谢率不降低。若降为$Pao_2$20mmHg或Pvo_2 100mmHg，CBF可代偿增加很快，细胞内外乳酸堆积，乳酸中毒增加，出现能量代谢障碍。

若缺氧伴有缺血，脑不能获得外源能量物质，仅依赖细胞内贮存的葡萄糖及高能物质（主要为Pcr及ATP）维持无氧糖元酵解，因此很快消耗，缺氧缺血30～60秒钟，脑内葡萄糖浓度降低很低，ATP及Pcr亦不能测出。3分钟后腺苷能量释放值近于零，说明这些物质消耗与缺氧时间成比例。Salford氏等[21]用结扎一侧颈动脉，同时降低Pao_2，测定对比两半球乳酸值及乳—焦比值，做了极好对比。

	测定部位	脑乳酸值	乳酸：焦葡酸	结果
正常	正常侧半球	1.69±0.10	15.8±0.4	正常
	缺血侧半球	1.69±0.10	15.8±0.4	无增高
	正常侧半球	5.86±0.69	24.5±2.7	增高
	缺血侧半球	12.86±1.25	51.6±3.04	明显增高
	正常侧半球	14.33±0.92	48.3± 3.6	明显增高
	缺血侧半球	20.79±0.85	94.6±11.0	极度增高

1973年Drewes等（8）专门论讨动物实验性缺氧脑细胞糖元代谢及能量氧化情况；归纳列表如下：

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

缺氧分期	糖元酵解	能量氧化代谢
早期（脑缺氧2分钟以内）	1.糖元酵解率增快，为正常5倍。主要为无氧酵解，产生大量乳酸。 2.细胞内糖元酵解酶（已糖激酶、磷酸果糖激酶，肝糖元磷酸化酶等）被激活。 3.大量葡糖被消耗；少部分为内源性（贮存细胞内）大部分为外源性（血糖）、血糖降低、血内纯葡糖吸取率增高。	1.ATP及能量总值正常① 2.腺苷化物能量释放值仍在0.80以上⑤
中间期（缺氧6～10分钟）	1.细胞内糖元贮存缺乏，但糖元酵解率仍控制正常，及时补充给氧可很快充实。 2.乳酸产生变慢。 3.未定型葡萄糖转运速度降低，葡萄糖在血中转变亦降低	1.ATP消耗 2.ATP及腺苷化物分解缓慢，AMP.增加② 3.腺苷化物能量释放值0.39③
晚期（缺氧10分钟以上）。	1.失去糖元代谢控制，缓慢的乳酸增高补充给氧，也不能完全恢复。 2.内源性糖元缺乏，糖元酵解仍有，主要外源性。 3.大多糖元酵解中间产物（如磷酸—6—葡萄糖，丙铜酸、焦葡酸，谷氨酸外平果酸盐，柠檬酸盐等）的比值均低于正常的30～50%。乳酸焦葡酸比值上升。 4.对糖元酵解酶激活不能增强。	1.ATP值降低5%。 2.总腺苷化物仅正常38%② 3.腺苷化物能量释放值0.25③
缺氧恢复期（10分钟以内缺氧很快完全恢复，故主要是晚期恢复）。	1.乳酸值缓慢下降，焦葡酸缓慢上升。乳酸：焦葡酸比值上升。	1.总腺苷化物②及腺苷化物能量释放值③在短时内难以恢复，有时须2～3小时。 2.线粒体氧化磷酸化作用下降，内呼吸Na-Dr产生不足④ 3.细胞氧吸收能力低，仅正常70%。

（注）：（1）脑细胞的能量供应主要来源于高能磷化物⑫，如磷酸肌酐（P-cr）及腺苷化合物等。这些物质小量贮存于脑细胞内线粒体中，而主要通过血糖氧化糖元酵解（三羟基循环）不断供应。能量供应可以按下述公式表示之。

～P（总能量）=2.△ATP+△ADP÷△.Pcr+2.△葡萄糖+2.9△.肝糖元

或 =2.△ATP+△.ADP+△PC+2.△葡萄糖+1.45(△.乳酸-2.△葡萄糖)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

（2）腺苷化合物包括ATP，ADP，及AMP，其合成反应如下：

$$AMP + 有机磷 \rightleftharpoons^{ADP酶} ADP + 有机磷 \rightleftharpoons^{ATP酶} ATP$$

总腺苷化合物值＝ATP＋ADP＋AMP

（3）腺苷化合物的供应能量主要来源于ATP及$\frac{1}{2}$ADP

故腺苷化合物能量释放值（ECP）

$$= \frac{ATP + \frac{1}{2}ADP}{ATP+ADP+AMP}$$ 正常值为0.89。

（4）细胞内线粒体中富含细胞色素氧化酶系统，为内呼吸主要场所。也是能量的产生，贮存及消耗场所。细胞内呼吸主要为细胞内有机物的电离状态，电子转移产生氧化和还原反应；从一个物质中把一个电子交给为一个物质曰氧化反应，反之一个物质中接受一个电子曰还原反应。

还原物质（电子输送者）⇌电子＋氧化物质（电子接受者）。

在细胞内呼吸常以NAD^+（菸酰胺双核苷酸）及$NADP^+$（磷酸菸酰胺双核苷酸）为其媒介：

$$还原物质 \overset{电子}{\curvearrowright} + NAD^+ = = 氧化物质 + NADH + H^+$$

$$还原物质 \overset{电子}{\curvearrowright} + NADP^+ = = 氧化物质 + NADPH + H^+$$

故欲计算细胞内呼吸仅测定$\frac{NAD^+}{NADH}$比值即可。正常为100:1。脑缺氧8分钟后$\frac{NAD^+}{NADH}$下降，NAD^+不足NADH增加，比值为正常3～4倍。

“脑死亡”的概念与临床诊断

“脑死亡”首先在1959年Mollarett及Goulon提出。不少心肺复苏病人，始终昏迷，终于死亡，故对心肺骤停复苏病人，能否有脑功能恢复，这种予后准确判断已成为神经科医生一种重要任务，其次判断有否脑死亡，在脏器移植工作也有重要意义[32]。“脑死亡”的定义，乃发生于大脑半球及脑干的不可逆损害，是那么严重，以致神经系统不再维持内在的各种功能平衡，如自动呼吸调节，循环及体温管制等，虽然应用了人工呼吸等维持周围循环脏器的呼吸，但在几天，最多几星期内不可免的会发生循环衰竭，随着心跳停止死亡。证明这些病人的脑已经较长时间死亡，可以从尸检看到脑已经不可免的广泛自溶现象。[33]

对於这个名词，我们认为脑细胞代谢物质消耗，不能获得补充，以致在生命期中死亡。这当然会影响复苏抢救效果。但是我们还认为这个概念仅表示生命趋向死亡过程中，某个脏器由於严重破坏，首先死亡，随后全身各脏器活动停止，达到完全死亡。仅作协助判断予后的作用，决不能因为可能是“脑死亡”现象，产生失望情绪，松懈抢救信念，我们应该发挥救死扶伤精神，只要病人有一分钟生命，都还要尽最大努力去挽救。

“脑死亡的临床相[33][34]：复苏后窦性心律，自动呼吸或人工呼吸器辅助呼吸，但一直深昏迷瞳孔双侧散大、固定、无反应、逐渐停止自动呼吸1小时以上，或停止人工呼吸器3分钟，仍不能有呼吸（虽然此时血血氧分析Pao_2仍可正常）[35]。眼球不自主运动消失。各种脑干反射消失，脊髓反射仍存，有时仍有自发性巴彬土奇症原伴有吐咖啡色液也停止等，多见于复苏1～7天内。

“脑死亡”实验诊断[36][37]，报导也多，兹择主要几项如下：

（1）脑电图是诊断脑死亡重要依据。主

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

要表现等电点电位，脑波平直成直线，加大增益也无波，光声刺激无反应。必须注意在脑缺氧早期（如心停跳时），也可出现等电点电位或低波幅慢波，或偶见对光声等刺激无反应的α波；但随着复苏抢救好转，逐渐出现波幅增高的慢波及正常的α波。若一直为平直波或转向低波幅慢波，平直波侧为脑死亡现象。

（2）脑超声波检查：无进出波及中线波。

（3）阿刀平试验：静注2mg阿刀平，听诊或心电图观察5—15分钟心跳不增快。

（4）眼球前庭功能检查：以0℃冷水灌外耳道做温热试验，没有见到有眼球震颤，若以眼颤电图描绘见平直波。

（5）颈内动脉或推动脉血管造影；造影剂停留颅底血管，不能进入颅腔内血管中。

（6）脊液生化检查：脑内细胞代谢也反映于脊液某些生化的改变。故近年通过脊液生化诊断脑死亡：

（A）乳酸值测定：Yashon氏[16]测定心脏停止10分钟后乳酸增高情况；脑内为正常值的4—5倍，血液内为正常值3.75倍，脊液为正常的1.5倍。乳酸正常在脊液中不能测出，它本身不易通过血脑屏障，故脊液中乳酸可能由脑细胞弥散的结果。Paulsou氏在死亡不久尸体及临床"脑死亡"病人中，亦测到脊液中乳酸值增高及PH降下，认为可做脑死亡诊断。

（B）酶的改变：Voisin等[17]脑死亡早期脊液中谷草转氨酶及乳酸脱氢酶值明显增高，而且出现脊液中正常没有的碱性磷酸酶。在脊液无旦白细胞增高条件下，可做早期诊断。同时乳酸脱氢酶同功酶V因子增高，I因子减少。

神经元细胞的恢复过程：

复苏抢救有效，病人昏迷好转，平直脑电图波幅增高，出现慢波，恢复γ波。神经元细胞的恢复须经过一个脑内细胞高能物质再积聚阶段。ATP浓度低于0.8nanomols/1克脑/分钟，能量释放值低于0.5时，脑电图仍属等电点电位。临床复苏抢救中，我们也曾主观上希望早日恢复，早期应用A.E.T之类兴奋剂，加多能量消耗，不利积聚，延长抢救，甚至发展了脑死亡。这种欲速而不达沉痛教训，应引为戒。

（三）脑内血流与缺氧的关系

脑缺氧造成脑损害的程度，能否恢复的关键之一，在于脑内能否及时重建脑血流。脑细胞内糖元及能量物质的贮存都很少，不能维持长久的缺血缺氧。过去曾认为4分钟是脑缺氧缺血的"临界期限"，超过4分钟即有不可逆的脑损害，随着复苏临床及实验的进展，早已打破这个"临界期限"。但在8～10分钟完全脑缺氧缺血往往可造成不可逆损害。心跳停止14分钟或维持1/7左右血流量可避免脑细胞不可逆损害。1973年Hoosman等[18]报导猫和猿实验循环中断60分钟，仍有相当脑细胞可以恢复。这是值得鼓午的现象。不过若不能及时重建脑血流，尤以微循环，会使脑细胞损害进一步发展，出现脑水肿。脑损害不可逆，故脑缺氧抢救仍是分秒必争的。

影响脑血流重建有那些因素呢？

（1）"无再流"现象（"no-reflow" phenomonon）[19]

一定时间的脑缺氧后，虽然血流恢复再供氧，仍有一定范围的脑组织不能灌注血液，特名"无再流"现象。随着缺氧时间的延长，这种血管无灌注范围由小而大，由轻变重。以碳黑浮悬液灌注颈内动脉，常见散在

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

聚粒大小，直径几个毫米的灰白色区。15分钟完全性缺氧有51—95%脑组织产生这种微血管不灌注区。这是脑内血流不能重建的一个重要因素。Brierly氏认为严重的缺氧产生大片的“无再流”区，可认为脑死亡的同义词。神经元细胞在生活期自溶。这些“无再流”区多见于两条脑动脉分布的边缘区开始、脑干、小脑、基底节、丘脑等处均有，甚至较大脑皮层严重。1975年Hart氏等[18]报导自己3例临床病理和文献2例。这些复苏病人尸检脑组织沿血管周围有缺血性坏死，血管内皮细胞肿胀。没有证明血管内血栓及Dic现象，血管外隙水肿也不显著。主要分布于大脑前动脉和大脑中动脉分布的边缘区。他们认为是“无再流”现象的表现。

“无再流”现象与灌注压力，灌注液体及血液成分有关。Safar等[19]进行心脏人工室颤12分钟，造成犬实验性缺氧，分组对比，观察各种改进血流的办法防止“无再流”的效果；他们应用（1）6小时内静注去甲肾上腺素，使平均血压上升为150—180毫米汞柱，增加脑内灌注压力。（2）静注肝素150单位（即1.5单位/公斤体重），使血液肝素化，防止血凝。（3）快速静注低分子右旋糖酐（10毫升/公斤体重），增加脑内血流量，使脑动脉“充血”。（4）应用等渗葡萄糖，使血液等容量稀释，维持红血球压积在25%—80%之间。经过各类处理的全部动物在不同时间内均获救，对照组全部死亡。故认为脑缺氧的神经元细胞损害，祇少部分由于“无再流”现象未及时克服[20]。

（2）血液成分种重建脑血流的影响

血液粘稠度和有形成分对重建脑内微循环有很大关系，也是引起“无再流”现象的重要因素。

缺氧可造成血液粘稠度增高，主要由于电解质交换障碍，细胞内渗透压增高，大量细胞外液流入细胞内，使细胞外液浓缩。血液中血浆蛋白元增高，血小板及红血球麕集的结果。使血流变慢，血管阻力增加，又加重缺氧。

在缺氧的脑组织血管中没有证明弥漫性血管内凝血（Dic）。

（3）血管因素对重建脑血流的影响

Wade氏[21]等动物实验证实缺氧2分钟后，即有脑血管阻力增加正常的一半。8—16分钟缺氧有严重的脑血管阻力增加，出现“无再流”现象。此种血管阻力增加对重建脑血流有一定影响。但通过缺氧前后脑血管造影对比，颅骨开窗直接观察等均没有证明阻力增加是由于血管痉挛，对血管活性药物应用也不会改善。

电镜下观察，这种血管阻力增加有一些器质因素：（甲）血管周围的星状细胞足突肿胀，压迫微血管。（乙）血管内皮细胞产生“疱疹”（“blebs”），在光学显微镜下疱疹呈半月形，电镜下观察乃园形结构，周围有膜及空隙。可大于红血球。有些疱疹从内皮细胞壁突出于管腔，有脱落于管腔中。（丙）血管内皮细胞弥漫肿胀或/和线粒体肿胀。

另外，考虑主要是功能影响造成，因为脑血管平滑肌浸于细胞外液中，细胞外液的成分改变，如H^+浓度改变，K^+浓度改变。均会使平滑肌收缩，造成阻力增加。

（四）、脑缺氧与脑水肿

脑缺氧损害不可避免的都伴有脑水肿。这种脑水肿大多没有明显体积增大，主要是脑内细胞成分（神经元细胞、神经胶质细胞和血管内皮细胞）的肿胀，细胞外隙正常或相对减少。严重脑缺氧可引起血管周围坏死，血管

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

渗透性增加，脑肿大、颅内增高、脑疝形成等改变。脑水肿在缺氧后3—4小时到几天达最高峰，以后逐渐减退。Rymer等[9]认为脑内积水是昏迷和木僵的重要机制。随着积水减少，意识也逐渐恢复。

目前认为有二型不同机制的脑水肿；脑缺氧早期[10]常属细胞毒型，以后发展也混有血管型。

（1）细胞毒型脑水肿，主要脑内细胞肿胀。细胞外隙变小，整个脑包括灰质和白质体积均不增大。血管渗透性无改变，但毛细管腔可能关闭，引起灌注阻力增加（“无再流”）。无明显颅内压增高，腰穿脊液压力正常，且白不增高。脑扫描正常。临床上主要因为脑细胞功能抑制生产昏迷、木僵及弥漫性脑电图慢波，甚至等电点电位。

本型脑水肿机制是由于脑内细胞能量消耗、酶系紊乱、依赖ATP为动力的钠泵机能衰竭，钠离子很快积聚在细胞内，还有细胞内代谢紊乱、糖元堆积、K^+丢失等，为了维持渗透压，水随之大量流入细胞内。此型水肿除见于早期脑缺氧外，还可见于急性低渗透压性低血钠症（水中毒）。

近年应用化学毒物（如最有名三乙基铅），或代谢抑制剂（如二硝基酸，三醋吡啶。6—氨烟酰胺等）进行细胞毒型脑水肿实验模型，未证明这型脑水肿与代谢性脑病之间有恒定关系，与临床上像尿毒症，维生素缺乏，肝性脑病等脑代谢障碍疾病很少发生这型脑水肿相一致。虽然在实验性细胞毒型脑水肿也具有脑血管渗透压无明显改变，糖元转运增加的特点，但却也发现与病人脑水肿不同，有时侵犯白质重于灰质，髓鞘分裂，鞘内空泡形成等变化。故两者是否完全相同仍有争论。

治疗此型水肿应用脱水剂无效。主要为维持脑血流的物质条件下，加强钠泵作用，使钠从细胞内向外排出。可应用ATP或促使体内ADP减少、增加ATP的治疗。精氨酸可以增加钠从细胞内外排的速度，可以配合应用。

（2）血管型脑水肿，主要因为血管内皮细胞渗透性增加，血脑屏障改变引起。水肿偏重于脑白质组织。细胞外隙增大，富含从血浆中漏出的血浆且白的液体。脑表面肿胀，体积增大，颅内压高。脊液压力高。眼底可见视乳头水肿，甚至可发生大脑半球移位。脑疝形成。脑电图有局灶的或弥漫的慢波。临床上表现头痛，喷射性呕吐及意识障碍等全脑症状，比其原发疾病局灶症状更明显。

本型多见于脑损伤，脑外伤等，严重脑缺氧也会引发。其机制是血脑屏障破坏，血管渗透性增高，血液中大分子物质如且白质等，透过毛细管壁，渗入扩大的细胞外隙，使细胞外液渗透压增高，吸收大量水分，同时也与脑内的生物胺（如组织胺、五羟色胺等），水电解质紊乱，Co_2堆积，PH降低等机制亦有关。治疗可用高渗脱水剂及地塞米松。

（五） 脑缺氧治疗探讨

即然脑缺氧的机理涉及脑内氧和血流的再供应，脑血管自动调节，及脑细胞代谢、脑水肿诸问题。因此，治疗措施应针对这些方面提出。Cohen（1976）[3]提出脑缺氧治疗六点原则：

（a）防止进一步缺氧发生。

（b）脑缺氧区域增加O_2供应及利用。

（c）减少脑水肿。

（d）降低脑细胞代谢。

（e）增加脑细胞能量供应和利用。

（f）防止和减少脑组织损害。

根据以上原则，我们把它归纳为三方面：防止再缺氧，增加病症范围的氧供应

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

和利用及改善脑细胞代谢，防止脑组织损害。分别叙述于后：

（一）防止再缺氧发生

为了防止再缺氧，首先应尽快除去其致病原因，维持心肺功能及血压正常，保持呼吸道通畅，维持血氧饱和度，防止肺部感染等综合措施是必要的。例如及时心肺复苏，心血管药物应用，气管切开，给氧或高压氧治疗，防止呼吸道感染等都很重要。

（二）增加脑病理区的氧供应和利用

为了增加脑病理区的氧供应和利用，除了增加脑氧量的措施外，还要及时消除脑氧利用的不利因素，如脑水肿，两者肯定是统一的，有时却也有矛盾。

增加脑氧供应和利用，可采用增加脑灌注量，提高脑内单位时间的血氧浓度，以及增快脑血流速度等方法。

甲、灌注与脱水的关系

脑细胞本身贮氧量少，须依赖血循环供氧。因此增加脑氧供应和利用的关键在于及时灌注。事实也上证明超过10分钟的脑缺氧，可产生不可逆的脑组织损害，若能早期从颈内动脉灌注液体，能增加脑对缺氧的耐力，在显微镜下看不见脑组织严重损害。故在脑缺氧早期，尽快建立静脉通道，静脉输液，提高灌注压力，以利脑内微循环的恢复和建立，克服“无再流”现象，都是很重要。

灌注液的选择，并无限制，各种糖水，盐水，血和血浆等等均可用。

脑缺氧的同时，脑内有代偿性血流增快的代偿现象，可产生脑水肿这种合并症，转而脑水肿却可使血流量减少减慢，不利于氧利用。故在心肺复苏后，必须及时采用甘露醇，山梨醇等脱水剂，明显改善临床症状。近年报导应用10%甘油注射更好。因为它本身属能量物质。

但是灌注与脱水两种措施，有时有一定矛盾，灌注过多会增加脑水肿，脱水过度，降低血溶量与灌注压。因此，须及时掌握病情，分析处理。

低分子右旋糖酐（分子量40000以下）、除了本身是灌注液外，还能分散血小板、红血球麕集，减少纤维蛋白元转变纤维蛋白，降低血粘稠度，减少血液滞，利于再灌注，防止“无再流”现象及防止产生脑水肿均有效。Crowell氏[23]发现注射低分子糖酐的的脑，是干燥无水肿现象。

乙、高压氧治疗

高压氧治疗是增加单位时间内脑氧供应的好方法。高压氧不但增加血色素带氧的饱和度同时也增加血浆氧溶解度，因此组织细胞水平的氧分压明显增高，加多送氧到组织细胞中去，在高血氧治疗下，脑血管收循，减轻脑水肿，也利于治疗脑缺氧，尤其对Co中毒疗效卓著。但因为高压氧需一定设备，也不能长期不间断治疗，以及有氧中毒等反应，是其不足之处。

有报导[9]高压氧引起脑血管收缩仅限于颈内动脉系统，对椎基底动脉系统血管扩张，改进脑干血循环，促进脑干网状结构醒觉机制活动，促进昏迷清醒。在临床治疗中复苏昏迷病人前几次治疗中，往往治疗中迅速意识好转。出舱后意识障碍又加重。逐渐随治疗次数加多而复恢意识。

丙、调整脑内血循环的速度

也是增加脑内氧应供和利用的方法。脑内循环的速度调整是通过血管扩张和收缩的自动调节来成完，血管扩大，血流速度加快，反之血管收缩则缓慢，因此也有报导用血管扩张剂—如Co_2等来治疗。但因为扩张血管易增重脑水肿现象，是有矛盾的。

（三）改善脑细胞代谢、减少和防止脑细胞损害：

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

脑缺氧引起脑细胞代谢紊乱，进而引起细胞损坏。同时脑细胞缺氧的功能恢复，也必须脑细胞内能量的积聚。因此改善脑细胞代谢是脑缺氧防治的重要手段。改善代谢可用下述方式：（1）降低脑代谢，增强脑细胞对缺氧的耐受力。（2）供应足够的能量物质，增加能量物质的利用，（3）及时补充细胞内代谢物质，保护脑细胞损坏。

（甲）降低脑代谢

低温治疗，是常用降低脑细胞代谢的方法。早在1954年Rosonoff，Holeday将犬降温到35°～26°脑细胞代谢下降均为60%，所以低温下脑内能量消耗降低，提高了对缺氧耐受，并能消除脑水肿。广泛应用于复苏抢救，增加存活率，减少脑细胞损害的后遗症。低温治疗应尽早开始。一般常在心肺复苏后3～6小时。

低温深度：一定范围的低温本身不会引起脑组织损伤。故较深低温对脑组织保护比浅低温好。但深低温有较多心肺合并症。故主张以23度—28度为宜。肛表比脑温高4度降温32度即可达脑温28度。

低温时间：长短不一，一般主张一星期左右即可，时间长短取决于脑损害严重程度。为了便于观察，有人应用每隔2星期有2～3小时上升体温35度。可长达三四星期降温，自然复温。

头部局部降温与全身降温各有利弊。有主张全身浅低温（34～35）度，加头部深低温。

降温中冬眠药物应用。由于能影响血压下降。加深对脑细胞抑制ATP活动。均不利于脑缺氧。但由于应用冬眠药后控制体温较好。避免肌肉震颤等合并症。往往不用该药达不到深低温。因此初期诱导中应用。以后视其需要，尽量争取不用。

其次应用巴比妥类药物能降低脑细胞能量需要，同时口服后形成高浓度的富含磷酸盐的高能物质，(Cohen及Heade 1960)，实验动物证实应用后对缺氧耐受时间延长。(Secher及Wilhjelm 1968，Colen1973)这方面还缺乏临床观察。

（乙）增加能量物质的供应和利用

实验小动物的脑缺氧生存率与糖元酵解代谢有很大关系，因此应用糖及糖代谢环节中各种酶均有好处。如Peutonifyllin抑制3～5AMP Phosphodicteraze的分裂的，可以增加能量供应。

直接应用能量物质，如ATP，辅酶A等等。不但脑内代谢所必需。而且矫正脑水肿也需要。应及时给予输高渗葡萄糖液。同时加入促进糖元酵解的激素（如补充胰岛素及钾盐）。对脑压恢复，减轻脑水肿必需。

10%葡萄糖	500ml	静滴一日数次
正规胰岛素	8～16单位	
能量合剂	20～40mg	
10%氯化钾	10ml	
维生素B_6	100mg	

有些酶制剂可促进被抑制的神经元细胞功能活动。对恢复昏迷有治疗作用。故用于复苏治疗；其中常用者有：细胞色素丙为线粒体内呼吸酶。在脑缺氧中有线粒体细胞色素氧化酶系统的制抑。故利用帮助病人清醒。但从整个缺氧过程中线粒体功能仅限于抑制。不会受破坏。脑氧浓度达“危险境界”以下，线粒体内细胞色素氧化酶仍有97%进行氧化功能活动[6]。因此，本品是否一定需要补充值得论讨。本品付作用多如过敏反应。低血压、旋晕等。抗利通(AE.T)。含有游离的硫氨基。释放后有强的氧化能力。可帮助恢复昏迷。鉴于脑缺氧恢复有一个能量积聚时期。过早应用不宜。

其次，肾上腺皮质激素可促进糖元酵

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

解、及时补充能量，也可减轻脑水肿，曾普遍应用于脑缺氧。其机制仍未清楚，归纳有几个方面（1）对培养的星状细胞、激素能防止水肿及空泡形成。增强其细胞渗透，打断脑缺氧脑水肿环节。（2）增加细胞膜的溶酶体酶稳定性，保持细胞膜功能完整。（3）促进钙代谢，加强血管内皮细胞及神经胶质细胞间的"紧密"连接部的螯合作用（Chelation）、加强血脑屏障，降低毛细胞血管渗透性。

（丙）保护脑细胞损害

保护脑细胞损害，除维持一定量脑血循环及时供应能量物质外，血液中的电解质及酸碱平衡亦有重要影响。1962年Nordin及Lundholm认为酸中毒是伴发脑缺O_2的重要症状，增加组织乳酸浓度是最早的脑缺氧引起代谢紊乱，增加了脑细胞死亡。早在1964年Dawes等应用碱性剂来治疗，近年来提出以下方法：

机械性过度换气治疗：过度换气使血中PH增高。呼吸性碱中毒缓和脑内乳酸积有好作用。过度换气后。$PaCo_2$降低，脑血管收缩，减轻脑水肿。增加血流量于血管麻痹区，减少"无再流"。常用于脑缺氧昏迷病人。人工呼吸器下呼吸，加快机械性过度换气，直到自然呼吸。

脊腔内注射碳酸氢钠：可中和脊液及脑内乳酸堆积，减轻酸中毒。因为静注碳酸氢钠仅中和血内酸中毒。很少影响脑内及脊液，且注射后血管扩张，增重脑水肿。故可采取脊腔内注射初量3～4毫当量一般10毫当量即可矫正，注射宜缓慢。注意付作用。

参考文献

1、Shalit M.N.Etc.: Clinical equivalents of cerebral o_2 Comsumption in Coma Neurology 22:155 1972.

2、Ivan, L.P.: Spiual reflexes in Cerebral death Neurology 23:150, 1973

3、Cammermeyer J.: "Ischemic Neuronal diseasc" of Spielmeyer. Arch. Neurol. 29:391, 1973

4、Brierly J.B.Etc.: The threshold & Neuropethlogy of Cerabral "anoxic—Ischemic" cell damage Arch. Neurol. 29:367,1973

5、Levy, D.E.Etc: Brief Hypoxia—ischemia inifially damages Cerebral Arch. Neurol. 32"450 1975

6、Myer,R.E.: Two classes of Dys—ergic Brain Abnormality and their Condition. Arch. Neurol 29:394 1973

7、Ginsberg. M.D. Etc: Hypoxic—Ischemic Leuko— encephalopathy in man. Arch. Neurol.33:519,1976

8、Drewes, L.R.Etc: metabolic alteration in Brain during anoxica-noxia and subseqnent Recovery Arch. Heurol. 29-355,1973

9、Siesjo B.K.: Cerebral energy Reserves after prolonged Hypoxia and ischemia Arch. Neurol 29:400, 1973

10、Murphy, D,T: Cerebra—vascular Permeability after meglumine isothalamate administration Neurology 23:926 1975

11、Salford、L、G、Etc.:Graded Hypoxic oligemia in Rat Brain Arch Neurol. 29:227,1973

12、Hoosman,K.A.Etc: Reversibility of Ishemic Brain damage Arch.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Neurol. 29:375,1973
13、Schultz H. etc: Brain mitochondrial Function after Ischemia and Hypoxia arch. Neurol. 29:408,1973
14、Robin, E.D.Etc.: Extrapulmonary manifestation of Respiratory disease with emphasis in abnormal Electron (Radox) metabolism Med. Clin. North Amer. 57:563, 1973
15、Ouokmine, G. E.: Bedside proceduces in the diagnosis of Brain death Resuscitation 4:159, 1975
16、Yashon, D. Etc. : Cerebra and Spinal fluid anaerobism during ciculatory arrest Neurology 22:221, 1972
17、Voisin, C. Etc.: Enzymes in the cerebrospinal fluid in diagnosis of Brain death Resuscitation 4:61, 1975
18、Fisher, E. G.: Jmpaired Perfusion follorwing cerebrovascula stasis Arch. Neurol. 29:361, 1973
19、Hart, M. N. Etc.: Perivascular anoxia-ischemia lesion in human Brain Neurology 25:477, 1975
20、Safar, P. Etc.: Amelioration of Brain damage after 12 mimtes cardiac arrest in dog Arch. Neurol. 33:91,1976
21、Osburne, R. G. Etc. : Cerebral Blood flow-a predictor of Recovery from ischemia in the Gerbil Arch. Neurol. 32:457, 1975
22、Wade, J. G. etc.: No-flow state following cerebral ischemia Arch.Neurol.32:387, 1975
23、Rymer, M. M. Etc. : Protcctive adaption of Brain to water intoxicatiou Arch. Neurol. 28:49:1973
24、Klatzo. I. : Pathophysiology aspect ot Brain edema steroid and Brain Edema P.1-8, 1972
25、Gwan G. K. Etc.: Water in Brain edema Arch. Neurol. 32. 462. 1975
26、Fishman, R. A. : Brain Edema Nero. England J. 203:705, 1975
27、Gilston, A. Etc. : Cardiorespiratory Resuscitation p. 201-217 1971
28、Crowell R. M. Etc. : Impaired microvascular filling after focal cerebral ischemia in the monkey -modification by treatment Neurology 22:500, 1972
29、Nobuhiro Kanai Etc.: Blood flow changes in carotid and vertebral arteries by hyperbaric oxygenation Neurology 23:159, 1972
30、plum, F. Etc. : Persistant vegatative state after Brain damage Lancet 1:734, 1972
31、MacMillen, F. Etc. : Cerebral Energy metabolism, Scientific foundations of Neurology (critchley M. Ect.) 1972 P. 21-32
32、Neurology Guest editorial : Life or death of the brain after cardiac arrest Neurology 27:905, 1977
33、Plum, F. Etc. : Contemperary Neurology series. Diagnosis of stupor and coma 1976 P. 224-225
34、Brierley, J. B. : Prognosis in coma and the diagnosis of brain death scientific foundations of Neurology (critchley M. Etc.) 1972, P 199-201
35、Schaefer, J. Etc. : Duration of apnea neded to confirm Brain death. Neurology 27:367, 1977
36、Cohon, M. M. : Clinical aspects of cerebral anoxia.Handbook of clinical Neurology part I 27 vol. (vinken, P. J. Etc.) 1976, P39-51

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net