

弥漫性轴索损伤远期预后影响因素分析

姚 顺 吴 敏 宋 健 曹成龙 房 莉 何志远 孙荣辉 杜 浩 徐国政

【摘要】目的 探讨弥漫性轴索损伤(DAI)远期预后的影响因素。方法 回顾性分析2010年1月至2015年5月收治的236例DAI的临床资料,伤后6个月,采用GOS评估远期预后。采用多因素Logistic回归分析检验影响因素。结果 236例中,死亡29例(12.3%),植物生存或仅有最小意识反应18例(7.6%),重残42例(17.8%),中残38例(16.1%),恢复良好109例(46.2%)。预后良好(GOS评分4~5分)147例(62.3%),预后不良(GOS评分1~3分)89例(37.7%)。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄、运动评分、瞳孔反应和Levi-CT分级是评估DAI患者远期预后的独立良好指标。结论 年龄>60岁、运动评分1~2分、瞳孔异常和Levi-CT分级Ⅱ~Ⅲ级是DAI患者远期预后不良的独立危险因素。

【关键词】弥漫性轴索损伤;远期预后;影响因素;Logistic回归分析

【文章编号】1009-153X(2016)11-0661-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 651.1*5

Analysis of factor related to prognosis in patients with diffuse axonal injury

YAO Shun¹, WU Min², SONG Jian¹, CAO Chen-long¹, FANG Li¹, HE Yuang-zhi¹, SUN Rong-hui¹, Du Hao¹, Xu Guo-zheng¹. 1. Department of Neurosurgery, Wuhan General Hospital, PLA, Wuhan 430070, China; 2. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital, Medical School, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China

【Abstract】Objective To investigate the independent predictors of long-term outcome in the patients with diffuse axonal injury (DAI). Methods The clinical data of 236 patients with DAI, who were treated in our hospital from January, 2010 to May, 2015, were analyzed retrospectively. The factors related to the prognosis in the patients with DAI were analyzed respectively by univariate analysis and multivariate logistic regression analysis. Results Of 236 patients with DAI, 147 had good prognoses (GOS. 4~5 scores) and 89 poor (GOS 1~3 scores) 6 months after the treatment. The univariate analysis showed that the factors related to the prognosis included age, GCS, motor score, pupillary reactivity, Levi CT Scoring, Babinski's sign, body temperature and blood glucose level in the patients with DAI. The multivariate logistic regression analysis showed that the independent factors influencing the prognosis included age, motor score, pupillary reactivity and Levi CT scoring in the patients with DAI. Conclusions Age >60 years, motor score <3 points, abnormal pupillary reactivity and Levi CT scoring ≥ grade 2 are independent risk factors related to the poor prognosis in the patients with DAI.

【Key words】Diffuse axonal injury; Prognosis; Factors; Statistical analysis

弥漫性轴索损伤(diffuse axonal injury, DAI)指头部受外力作用后,主要弥漫分布于脑白质,以轴索为主要改变的原发性脑实质的损伤,为颅脑损伤的特殊类型,早期主要造成意识障碍;伤晚期,轻则遗留情感、注意、记忆和执行等认知功能障碍,重则会长期处于最小意识状态、植物生存状态,甚至死亡^[1]。因此,探讨DAI早期各项临床指标和影像学特征对其远期预后的影响,寻找可靠的预测因素,对指导

临床救治具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例纳入标准:符合DAI诊断标准^[2],排除以下情况:伤后>48 h入院;既往有颅脑损伤、颅脑疾病史;临床资料记录不全;随访不足6个月(死亡除外);严重多发伤、多器官功能衰竭等。2010年1月至2015年5月收治DAI 284例,根据以上标准剔除48例,最终236例入选本研究,其中男186例,女50例;平均年龄(37±17)岁。入院后行气管切开放置122例,发生肺部感染129例,平均住院时间40 d。

1.2 治疗方法 3例因开放性损伤急诊行清创术;17例因合并颅内血肿伴意识障碍加深,急诊行开颅血肿清除+去骨瓣减压术;19例因合并颅内血肿但未形成脑疝,行立体定向颅内血肿外引流术;其余在神经外科重症监护室行保守治疗,给予脱水、抑酸、预

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.11.003
基金项目:全军医学科技“十二五”重点项目(BWS11J066)
作者单位:430070 武汉,中国人民解放军武汉总医院神经外科(姚顺、宋健、曹成龙(南方医科大学在读研究生)、房莉、何志远、孙荣辉、杜浩、徐国政;310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院神经内科(吴敏(浙江大学医学院在读研究生))
通讯作者:徐国政,Email: xu-gz@163.com

防感染等,维持水电解质平衡,加强全身营养支持和基础护理,积极预防并发症,早期高压氧治疗。针对中枢性高热,给予亚低温治疗;昏迷时间较长患者,早期行气管切开术。

1.3 研究指标选择 将患者年龄、入院时GCS评分、运动评分、瞳孔反应、CT特征、受伤机制、病理征、早期血压、血糖、体温和凝血功能等作为研究指标。根据患者头颅CT特征将DAI分为三级^[9]:Ⅰ级,损伤仅限于大脑半球皮质及脑灰白交界处;Ⅱ级,损伤累及胼胝体等中线结构;Ⅲ级,损伤深达脑干部位。

1.4 远期预后评估 伤后6个月,采用GOS评分评估患者远期预后,GOS评分1~3分为预后不良,4~5分为预后良好。

1.5 统计学分析 应用SPSS 16.0软件进行分析;计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用Cochran-Mantel-Haenszel检验。采用多因素Logistic回归分析检验DAI远期预后的影响因素; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DAI患者远期预后 236例中,死亡29例(12.3%),植物生存或仅有最小反应18例(7.6%),重残42例(17.8%),中残38例(16.1%),恢复良好109例(46.2%)。预后良好147例(62.3%),预后不良89例(37.7%)。

2.2 DAI患者远期预后影响因素 多因素分析结果显示年龄、入院时GCS评分、运动评分、瞳孔反应、CT特征、病理征、发热、血糖增高与远期预后有关,而性别、受伤机制、早期血压及凝血功能与远期预后无关,见表1。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄 >60 岁、运动评分1~2分、瞳孔异常和CT分级Ⅲ级是DAI患者远期预后不良的独立影响因素,见表2。

3 讨论

75%的中、重型颅脑损伤幸存者具有不同程度DAI^[4]。DAI是颅脑损伤不良预后的影响因素之一,发生机制和病理生理机制复杂,主要导致不同程度的意识障碍,致残率和病死率较高^[2]。

人类在不同的年龄阶段,机体新陈代谢存在差异,神经元的自我修复更新能力,随着年龄的增加而降低^[5,6]。研究表明,年龄越大,颅脑损伤不良预后的发生率越高^[6-8]。本研究表明年龄 >60 岁是DAI患者预后不良的独立影响因素。性别对颅脑损伤患者的预后影响仍存在争议。尽管有关性别的生物学研究

表明,雌激素在抑制细胞凋亡、调节机体免疫和减轻炎症反应等方面具有一定的作用^[9]。但本研究并没

表1 弥漫性轴索损伤远期预后影响因素的单因素分析结果(例)

| 影响因素 | | 预后良好组 | 预后不良组 |
|-------------|--------|------------|-----------|
| 性别 | 男 | 121(65.1%) | 65(34.9%) |
| | 女 | 26(52.0%) | 24(48.0%) |
| 年龄(岁)* | <16 | 19(76.0%) | 6(24.0%) |
| | 16~35 | 68(73.1%) | 25(26.9%) |
| | 36~60 | 51(54.8%) | 42(45.2%) |
| | >60 | 9(36.0%) | 16(64.0%) |
| GCS评分(分)* | 3~8 | 107(56.0%) | 84(44.0%) |
| | 9~12 | 34(87.2%) | 5(36.4%) |
| | 13~15 | 6(100.0%) | 0(0%) |
| 运动评分(分)* | 1~2 | 3(10.7%) | 25(89.3%) |
| | 3~4 | 96(63.6%) | 55(36.4%) |
| | 5~6 | 48(84.2%) | 9(15.8%) |
| 瞳孔反应* | 正常 | 129(72.1%) | 50(27.9%) |
| | 单侧异常 | 12(32.4%) | 25(67.6%) |
| | 双侧异常 | 6(30.0%) | 14(70.0%) |
| Levi CT分级/* | Ⅰ级 | 80(80.8%) | 19(19.2%) |
| | Ⅱ级 | 53(52.0%) | 49(48.0%) |
| | Ⅲ级 | 14(40.0%) | 21(60.0%) |
| 受伤机制 | 交通事故伤 | 105(70.0%) | 72(30.0%) |
| | 高处坠落伤 | 27(73.0%) | 10(27.0%) |
| | 水平坠落伤 | 13(68.4%) | 6(31.6%) |
| | 其他 | 2(66.7%) | 1(33.3%) |
| 病理征* | 双侧正常 | 103(70.1%) | 44(29.9%) |
| | 一侧阳性 | 8(61.5%) | 5(38.5%) |
| | 双侧阳性 | 36(47.4%) | 40(52.6%) |
| 收缩压(mmHg) | <90 | 0(0%) | 2(100%) |
| | 90~139 | 10(14.5%) | 59(85.5%) |
| | >140 | 41(59.4%) | 28(40.6%) |
| 体温* | 正常 | 103(72.0%) | 40(28.0%) |
| | 增高 | 44(47.3%) | 49(52.7%) |
| 血糖水平* | 正常 | 126(65.3%) | 67(34.7%) |
| | 增高 | 21(48.8%) | 22(51.2%) |
| 凝血功能 | 正常 | 93(64.6%) | 51(35.4%) |
| | 异常 | 54(58.7%) | 38(41.3%) |

注:影响因素不同水平之间比,* $P<0.05$

表 2 弥漫性轴索损伤远期预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析结果

| 影响因素 | P 值 | 优势比 | 95%可信区间 |
|------------|-------|-------|-------------|
| 年龄 | 0.001 | 2.150 | 1.361~3.397 |
| 运动评分 | 0.010 | 1.057 | 1.286~6.435 |
| 瞳孔反应 | 0.009 | 2.046 | 1.176~3.559 |
| Levi CT 分级 | 0.018 | 1.739 | 1.088~2.779 |

发现性别对 DAI 远期预后具有显著性影响。

许多 DAI 患者急诊入院后,便行气管插管或药物镇静等处理,这会影响患者意识状态的评估,从而降低 GCS 的评估效能。因此,有学者提出用简易运动评分替代 GCS 评分,而且准确性和可靠性较高^[7,10-12]。本研究结果显示,对于预测 DAI 患者伤后 6 个月的生存结局,运动评分要优于 GCS 评分。除此之外,与入院时运动评分相比,DAI 患者在受伤急救地点(院外)的运动评分对患者 6 个月的远期预后更具有预测价值^[10]。除了 GCS 评分之外,瞳孔异常也是预测 DAI 患者远期预后不良的独立危险因素。在颅脑损伤急性期,瞳孔散大和对光反射异常往往提示创伤性脑水肿或颅内血肿占位性效应导致海马沟回疝而压迫动眼神经,或是脑干部位的血流减低导致动眼神经核麻痹引起瞳孔异常^[13]。由于 DAI 患者瞳孔异常并非皆由海马沟回疝或脑干损伤而引起,也可由动眼神经、视神经或视觉传导通路损伤引起,所以双侧瞳孔异常提示颅内压更高,颅内损伤更严重。病理征异常提示大脑皮质脊髓束传导通路的轴索受损。本研究显示早期病理征异常与远期预后存在一定相关性,但并不是其预后不良的独立危险因素。

MRI,尤其 DTI,对 DAI 患者的临床诊断和预后评估具有较高的准确性和辨别能力^[14],但在急诊情况下很难开展。相比之下,CT 检查可以较好的对 DAI 患者进行初步筛查和诊断。Levi 等^[3]根据患者头颅 CT 表现,将 DAI 分为三个等级。尽管该系统存在局限性,但仍具有一定的临床指导意义,尤其当该评分系统加入一些临床变量后,如 GCS 评分、瞳孔反应、脑室和脑池出血或蛛网膜下腔出血等^[15,16]。因此,除了胼胝体实质性出血外,本研究亦将侧脑室出血定义为损伤已达胼胝体结构(Levi II 级);除了脑干实质性出血外,亦将环池和鞍上池局部出血定义为损伤已达脑干部位(Levi III 级);结果发现,结合以上 CT 特征,改良 Levi CT 分级是 DAI 患者远期预后不良的独立危险因素。

临床表现为高热的 DAI 患者预后多不良。丘脑损伤后会导致机体散热功能障碍,出现中枢性高热,

皮肤温度分布不均匀,四肢低于躯干。DAI 患者出现中枢性高热时,即使 CT 显示丘脑无异常,仍然高度警示丘脑损伤。有关意识障碍的“中央环路模型”认为,脑干上行网状激活系统主要维持意识的觉醒状态,大脑皮层负责意识内容的加工,而丘脑则是重要的中继站^[17,18],该模型中丘脑-皮层环路损伤是 DAI 患者意识障碍的主要原因^[19]。所以,中枢性高热患者往往会出现严重的意识障碍,甚至长期处于植物生存状态^[20]。

研究表明,颅脑损伤后的二次损伤(高血糖、低血压和低血氧)也是颅脑损伤患者远期预后的不良危险因素^[7,21]。高血糖是颅脑损伤患者机体应激反应的结果,如激活交感-肾上腺素系统、损伤下丘脑或脑干的交感神经系统,使血液中儿茶酚胺水平升高^[21]。本研究也发现,DAI 患者入院首次血糖水平升高与远期预后存在相关性。低血压会使大脑血流灌注不足,使大脑缺血缺氧,加重脑水肿从而影响预后^[7]。但本研究并没发现血压对 DAI 患者远期预后的影响,可能与低血压病例数较少有关(入组排除标准、急诊早期补液等)。此外,还有研究指出,凝血功能异常对颅脑损伤患者远期预后有一定预测价值^[21];控制年龄因素后,受伤机制与远期预后也没有相关性。这些都与本研究的结果基本一致。

综上所述,DAI 患者入院时运动评分由于其简易性和准确性,在一定程度上可以替代入院时 GCS 评分。运动评分 1~2 分、年龄>60 岁、瞳孔异常和 Levi CT 分级 II~III 级是 DAI 患者远期生存预后不良的独立危险因素。

【参考文献】

[1] 姚 顺,徐国政. 弥漫性轴索损伤的神经网络研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志,2015,20(1):52-54.

[2] 贺晓生,章 翔,易声禹. 弥漫性轴索损伤[J]. 中华神经外科杂志,1999,15(1):61-63.

[3] Levi L, Guilburd JN, Lemberger A, et al. Diffuse axonal injury: analysis of 100 patients with radiological signs [J]. Neurosurgery, 1990, 27(3): 429-432.

[4] Skandsen T, Kvistad KA, Solheim O, et al. Prevalence and impact of diffuse axonal injury in patients with moderate and severe head injury: a cohort study of early magnetic resonance imaging findings and 1-year outcome [J]. J Neurosurg, 2010, 113(3): 556-563.

(上接第 663 页)

- [5] Jennett B, Teasdale G, Braakman R, *et al.* Predicting outcome in individual patients after severe head injury [J]. *Lancet*, 1976, 1(7968): 1031–1034.
- [6] Mushkudiani NA, Hukkelhoven CW, Hernandez AV, *et al.* A systematic review finds methodological improvements necessary for prognostic models in determining traumatic brain injury outcomes [J]. *J Clin Epidemiol*, 2008, 61(4): 331–343.
- [7] Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, *et al.* Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics [J]. *PLoS Med*, 2008, 5(8): 1251–1261.
- [8] Panczykowski DM, Puccio AM, Scruggs BJ, *et al.* Prospective independent validation of IMPACT modeling as a prognostic tool in severe traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(1): 47–52.
- [9] Schouten JW. Neuroprotection in traumatic brain injury: a complex struggle against the biology of nature [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2007, 13(2): 134–142.
- [10] Majdan M, Steyerberg EW, Nieboer D, *et al.* GCS motor score and pupillary reaction to predict six month mortality in patients with TBI: comparison of field and admission assessment [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 32(2): 101–108.
- [11] Hoffmann M, Lefering R, Rueger JM, *et al.* Pupil evaluation in addition to Glasgow Coma Scale components in prediction of traumatic brain injury and mortality [J]. *Br J Surg*, 2012, 99(1): 122–130.
- [12] Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Habbema JD, *et al.* Predicting outcome after traumatic brain injury: development and validation of a prognostic score based on admission characteristics [J]. *J Neurotrauma*, 2005, 22(10): 1025–1039.
- [13] Marshman LA. Brain stem blood flow, pupillary response, and outcome in patients with severe head injuries [J]. *Neurosurgery*, 2002, 51(3): 848–849.
- [14] Mallouhi A. Craniocerebral trauma: magnetic resonance imaging of diffuse axonal injury [J]. *Radiologe*, 2014, 54(9): 907–915.
- [15] Mata-Mbemba D, Mugikura S, Nakagawa A, *et al.* Intraventricular hemorrhage on initial computed tomography as marker of diffuse axonal injury after traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(5): 359–365.
- [16] 孙奎胜, 孙涛, 高攀, 等. 弥漫性轴索损伤早期 CT 表现与预后[J]. *中华神经外科杂志*, 2013, 29(9): 927–930.
- [17] Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis [J]. *Trends Neurosci*, 2010, 33(1): 1–9.
- [18] 姚顺, 宋健, 黄河, 等. 弥漫性轴索损伤意识障碍患者的脑默认网络研究[J]. *中华神经外科杂志*, 2013, 31(11): 1135–1140.
- [19] Yao S, Song J, Gao LC, *et al.* Thalamocortical sensorimotor circuit damage associated with disorder of consciousness for diffuse axonal injury patients [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 356(1–2): 168–174.
- [20] Maxwell WL, Mackinnon MA, Smith DH, *et al.* Thalamic nuclei after human blunt head injury [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, 65(5): 478–488.
- [21] Van Beek JG, Mushkudiani NA, Steyerberg WE, *et al.* Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study [J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24(2): 315–328.

(2016-07-04 收稿, 2016-10-21 修回)