

人工脑脊液的临床应用现状与最新进展

朱 强 综述 于书卿 审校

【关键词】人工脑脊液;临床应用;现状;进展
【文章编号】1009-153X(2018)06-0439-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 651

颅脑手术中需要大量的冲洗液,以保持脑组织表面的湿润,更好地止血,维持视野清晰以及减少双极对脑组织的损伤,置换脑脊液等。冲洗液长时间与脑组织直接接触,对脑组织可能产生新的损伤。人工脑脊液和正常人脑脊液有着相似的理化性质与生理功能。近年来,有学者使用人工脑脊液进行术中冲洗。本文就人工脑脊液的发展、应用以及最新进展做一简单的综述。

1 正常人脑脊液的组成成分与生理功能

脑脊液主要由脑室内脉络丛组织产生,分布于侧脑室底部和第三、四脑室顶部,是一簇毛细血管,被覆一层室管膜上皮,向脑室腔和蛛网膜下腔分泌无色透明的脑脊液,产生速率为0.3 ml/min,日分泌量在400~500 ml^[1]。正常人脑脊液离子种类复杂,具有相对恒定的理化性质与功能。脑脊液、人工脑脊液和生理盐水成分见表1。

正常人脑脊液具有的生理功能:对中枢神经系统起物理性支持与保护作用,能缓冲脑和脊髓内压力;为神经系统运输神经介质、营养物质,排出代谢产物,同时消除炎性渗出物、毒素等,与身体其他部位淋巴液所起的作用相似,维持神经系统内环境稳定;脑脊液对颅内压起一个保护性调节作用。正常人体体位变动、呼吸、活动时,会产生颅内动静脉压改变,通过脑脊液及脑血流量的改变,颅内压进行自我调节,波动于正常范围^[1,2]。至今,各种神经系统疾病脑脊液理化指标的改变,仍不甚了解。

2 人工脑脊液的研究进展与应用

颅脑手术中使用生理盐水进行冲洗的危害以及

人工脑脊液的使用已不是一个新颖的话题。目前,临床使用的术中冲洗液有乳酸林格液、生理盐水、人工脑脊液。虽然,有文献报道生理盐水对神经组织有毒性作用,人工脑脊液对脑组织有保护作用;但生理盐水仍是使用最广泛的术中冲洗液。

早在20世纪40、50年代,有研究报道术中使用生理盐水冲洗对脑组织有毒性作用,与术后脑水肿有一定关系;而人工脑脊液各项反应均较生理盐水轻^[3,4]。但由于纳入病例较少、缺乏有效的对照等,当时并没有得到神经外科医生的重视。20世纪80年代初,有学者通过脑细胞培养、动物模型研究发现,人工脑脊液对神经细胞的活性没有影响,同时对血脑屏障和脑实质没有损害作用,而生理盐水对血脑屏障有较大的损伤,并证实其损伤在于硬脑膜内面和蛛网膜表面间皮细胞的完整性的丧失,这也可能正是术后硬脑膜下粘连的主要原因之一;同时,他们认为人工脑脊液能够有效缓解术后脑血管痉挛^[5-7]。

1990年,Griffith等^[8]报道,在23例小儿脑积水中,内镜下电凝脑室脉络丛组织后用人工脑脊液替代空气进行灌注,12例(52%)成功治愈,没有死亡。

表1 脑脊液、人工脑脊液和生理盐水成分

成分	脑脊液	人工脑脊液	生理盐水
Na ⁺ (mmol/L)	145.5	145.4	154.0
K ⁺ (mmol/L)	2.8	2.8	-
Mg ²⁺ (mmol/L)	2.2	2.2	-
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.5	2.3	-
Cl ⁻ (mmol/L)	111.9	128.5	154.0
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	23.1	23.1	-
乳酸根离子(mmol/L)	1.7	-	-
磷酸(mmol/L)	1.1	1.1	-
葡萄糖(g/L)	0.61	0.61	-
渗透压(mOsm/L)	289.0	289.0	308.0
酸碱度	7.31	7.3	6.4

注:表格资料引自参考文献[2]

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.06.021
作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京天坛医院神经外科
(朱 强、于书卿)

这也是人工脑脊液在临床运用中的一次重要尝试。1996 年, Oka 等^[9]报道, 在脑积水神经内镜手术中, 使用生理盐水进行灌注后, 病人均出现头痛、高热和颈项强直以及脑脊液细胞数明显升高等反应; 而使用人工脑脊液的 5 例中仅有 1 例出现类似不良反应 ($P < 0.05$)。同年, 美国 FDA 许可人工脑脊液进入临床。这是人工脑脊液发展的里程碑, 标志着人工脑脊液可以正式投入临床使用。

进入 21 世纪, 有学者通过更加完善的实验方法和更加精准的检测手段, 证实神经元和星形细胞在不同冲洗液的培养下, 生理盐水对于神经细胞的细胞形态和线粒体功能有不良的影响, 而人工脑脊液组则没有相应的不良表现^[2, 10]。2006 年, Doi 等^[11]建立模拟神经外科手术创伤的大鼠模型, 证实人工脑脊液的冲洗能明显减轻术后区脑水肿, 以及对血脑屏障和神经细胞的损伤; 人工脑脊液相较于生理盐水, 能最大程度的维持线粒体活性, 保证 ATP 的合成, 进而保证 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的功能, 维持细胞膜的稳定, 减轻神经细胞水肿, 从而减轻术区的脑水肿。2010 年, Fujita 等^[12]在显微镜下直接观察, 人为在小鼠脑表面制造伤口, 然后分别用生理盐水和人工脑脊液进行冲洗, 结果显示人工脑脊液相较于生理盐水更能减少术区脑表面的出血。如果在生理盐水中加入适当量的 Ca^{2+} 、 K^+ 后, 也能有相似的止血效果。2014 年, Adachi 等^[13]历时 5.5 年, 对慢性硬膜下血肿的病人术中持续使用生理盐水与人工脑脊液冲洗, 人工脑脊液组仅有 2 例 (3.3%) 需要再次手术, 而生理盐水冲洗组有 9 例 (15%) 需要再次手术。2017 年, Kuwabara 等^[14]通过 234 例慢性硬膜下血肿病人的钻孔引流术, 再次证明人工脑脊液可降低硬膜下血肿的复发率。

除了在颅脑手术中直接充当冲洗液以及替代脑脊液, 人工脑脊液在临床方面, 还有着更广泛的应用范围。1992 年, Liu 等^[15]观察在豚鼠脑室内持续灌注人工脑脊液时的心血管反应, 结果显示人工脑脊液携带一定药物持续低流量灌入脑池, 对心率与血压没有负作用。2013 年, Mori 等^[16]通过犬实验证明人工脑脊液中合适浓度的 Mg^{2+} 能缓解蛛网膜下腔出血后的血管痉挛, 而对其血压和心率没有任何影响。2016 年, Yamamoto 等^[17]将动脉瘤性蛛网膜下腔出血病人分为标准治疗组以及标准治疗配合硫酸镁持续灌注对照组; 发现对照组能有效减少血管痉挛, 但对神经功能预后却没有明显改善。2016 年, Kanda 等^[18]认为脊髓缺血与脑脊液中氧分压的下降之间有一定

的联系; 通过建立脊髓缺血的动物模型, 创新性使用氧气纳米气泡来提高人工脑脊液氧的溶解度, 来与脑脊液进行置换, 能有效减轻脊髓缺血性损伤的程度, 起到保护作用。近年来, 有学者提出 Zn^{2+} 在人工脑脊液中的重要性, 认为合适浓度的 Zn^{2+} 能有效的避免突触功能低下^[19, 20], 但对于细胞内外 Zn^{2+} 浓度变化, 以及该变化在突触活性中的作用仍然缺少了解, 需要我们继续深入的研究。

国内, 对于人工脑脊液的研究相对稍晚。有学者在蛛网膜下腔出血、高血压性脑室出血以及颅内感染等领域使用人工脑脊液进行灌洗进行相应的研究^[21, 22]。2007 年至今, 刘运生团队通过建立大鼠脑损伤模型, 人工脑脊液在减轻脑组织损伤后的水肿, 以及对血管内皮生长因子和低氧诱导因子表达的影响和颅脑外伤中对 ERK 通路的传导等方面做了相关研究, 为人工脑脊液在国内的运用提供了相应的理论支持^[23, 24]。

总的来说, 人工脑脊液在临床中主要有以下功能: 颅脑手术中冲洗液; 小儿交通性脑积水; 蛛网膜下腔出血; 中枢神经系统感染等。

综上所述, 人工脑脊液与正常人脑脊液有着相似的离子种类、浓度, pH 值以及渗透压, 可以避免生理盐水在术中给脑组织带来新的损伤。同时, 人工脑脊液在携带治疗药物等方面有着良好的应用前景, 如在蛛网膜下腔出血中减轻脑血管痉挛、颅内感染中脑脊液置换, 但由于人工脑脊液的研制、神经科医师个人习惯、地区的医疗政策等因素, 人工脑脊液仅在几个发达国家的几个神经外科中心使用。国内也没有关于临床使用人工脑脊液的大样本报道。总的来说, 国内临床中人工脑脊液的应用仍没有普及, 关于人工脑脊液的其他研究大多仍旧停留在实验室阶段, 缺乏高质量的临床研究数据, 急需多临床中心随机对照的前瞻性研究来为人工脑脊液的临床运用提供有力的依据。

【参考文献】

- [1] Lorenzo AV, Page LK, Watters GV. Relationship between cerebrospinal fluid formation, absorption and pressure in human hydrocephalus [J]. Brain, 1970, 93(4): 679-692.
- [2] Uchida K, Yamada M, Hayashi T, et al. Possible harmful effects on central nervous system cells in the use of physiological saline as an irrigant during neurosurgical procedures [J]. Surg Neurol, 2004, 62(2): 96-105.

- [3] Elliott KA, Jasper HH. Physiological salt solutions for brain surgery; studies of local pH and pial vessel reactions to buffered and unbuffered isotonic solutions [J]. J Neurosurg, 1949, 6(2): 140-152.
- [4] Elliott KA, Lewis RC. Clinical uses of an artificial cerebrospinal fluid [J]. J Neurosurg, 1950, 7(3): 256-260.
- [5] Hansson E, Vållfors B. A study of irrigation fluids for neurosurgery on brain primary cell culture [J]. Cell Mol Life Sci, 1980, 36(1): 64-65.
- [6] Vållfors B, Persson L. I: Exposure of the cat brain surface to neurosurgical irrigation fluids, hydrogen peroxide and air: quantitative assay of blood-brain dysfunction [J]. Acta Neurochir (Wien), 1982, 64(3-4): 225-232.
- [7] Vållfors B, Hansson HA, Belghmaidi M. Mesothelial cell integrity of the subdural and arachnoid surfaces of the cat brain after exposure to neurosurgical irrigation fluids and air: a scanning electron microscopic study [J]. Neurosurgery, 1983, 12(1): 35-39.
- [8] Griffith HB, Jamjoom AB. The treatment of childhood hydrocephalus by choroid plexus coagulation and artificial cerebrospinal fluid perfusion [J]. Br J Neurosurg, 1990, 4(2): 95-100.
- [9] Oka K, Yamamoto M, Nonaka T, *et al.* The significance of artificial cerebrospinal fluid as perfusate and endoneurosurgery [J]. Neurosurgery, 1996, 38(4): 733-736.
- [10] Enomoto R, Tatsuoka H, Komai T, *et al.* Involvement of histone phosphorylation in apoptosis of human astrocytes after exposure to saline solution [J]. Neurochem Int, 2004, 44(6): 459-467.
- [11] Doi K, Kawano T, Morioka Y, *et al.* Various irrigation fluids affect postoperative brain edema and cellular damage during experimental neurosurgery in rats [J]. Surg Neurol, 2006, 66(6): 565-571.
- [12] Fujita Y, Doi K, Harada D, *et al.* Modulation of physiological hemostasis by irrigation solution: comparison of various irrigation solutions using a mouse brain surface bleeding model [J]. J Neurosurg, 2010, 112(4): 824-828.
- [13] Adachi A, Higuchi Y, Fujikawa A, *et al.* Risk factors in chronic subdural hematoma: comparison of irrigation with artificial cerebrospinal fluid and normal saline in a cohort analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e103703.
- [14] Kuwabara M, Sadatomo T, Yuki K, *et al.* The effect of irrigation solutions on recurrence of chronic subdural hematoma: a consecutive cohort study of 234 patients [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2017, 57(5): 210-216.
- [15] Liu CT, Guo ZM. Cardiovascular responses to intracerebroventricular infusion of artificial cerebrospinal fluid in anesthetized strain 13 guinea pigs [J]. Lab Anim Sci, 1992, 42(3): 275-279.
- [16] Mori K, Yamamoto T, Miyazaki M, *et al.* Potential risk of artificial cerebrospinal fluid solution without magnesium ion for cerebral irrigation and perfusion in neurosurgical practice [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2013, 53(9): 596-600.
- [17] Yamamoto T, Mori K, Esaki T, *et al.* Preventive effect of continuous cisternal irrigation with magnesium sulfate solution on angiographic cerebral vasospasms associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhages: a randomized controlled trial [J]. J Neurosurg, 2016, 124(1): 18-26.
- [18] Kanda K, Adachi O, Kawatsu S, *et al.* Oxygenation of the cerebrospinal fluid with artificial cerebrospinal fluid can ameliorate a spinal cord ischemic injury in a rabbit model [J]. J Thorac Cardiovas Surg, 2016, 152(5): 1401-1409.
- [19] Takeda A, Tamano H. Significance of low nanomolar concentration of Zn^{2+} in artificial cerebrospinal fluid [J]. Mol Neurobiol, 2016, 54(4): 2477-2482.
- [20] Tamano H, Nishio R, Shakushi Y, *et al.* In vitro and in vivo physiology of low nanomolar concentrations of Zn^{2+} in artificial cerebrospinal fluid [J]. Sci Rep, 2017, 7: 42897.
- [21] 王建林, 李成华, 曹兰芳, 等. 人工脑脊液置换装置治疗犬感染性脑膜炎[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2002, 28(6): 450-451.
- [22] 杨 斌, 倪铭孔. 人工脑脊液置换配合治疗重症感染性脑膜炎28例观察[J]. 福建医药杂志, 1999, 21(1): 13-15.
- [23] 李创华, 刘运生, 刘宏伟, 等. 人工脑脊液冲洗治疗对实验性大鼠脑外伤后低氧诱导因子表达的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2012, 20(3): 206-209.
- [24] 姜交德, 刘运生, 方文华. 鼠脑外伤后人工脑脊液灌洗对ERK通路和神经细胞凋亡的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2014, 39(11): 1111-1117.

(2017-07-22收稿, 2017-10-06修回)