

瞳孔观测在颅脑疾病中的应用

铁兴华 综述 荔志云 审校

兰州军区兰州总医院神经外科,甘肃 兰州 730050

摘要: 瞳孔直径变化是反映神经系统的重要体征之一,在神经眼科疾病的诊治过程中,瞳孔改变常常能为临床诊治提供重要线索,同时也为判断病情提供重要依据。瞳孔直径变化易受多种因素的影响,致使临床医生对瞳孔变化的判断产生误差。本文通过综述瞳孔直径变化与光线强度、性别、年龄、情绪、药物等关系,以及其与颅脑疾病的联系,为临床医生精准观测瞳孔直径变化准确判断颅脑疾病的发展与转归提供帮助。

关键词: 瞳孔直径; 精准观测; 颅脑疾病; 病情判断

瞳孔直径变化主要由环绕瞳孔周缘呈环形排列的瞳孔括约肌与瞳孔周围呈放射状排列的瞳孔开大肌控制,它们分别接受副交感神经和交感神经的支配,它们共同调节不同光照环境下进入眼内的光线量。瞳孔对光反射具有无适应性和不受意识控制的特点,能够及时准确地反映出大脑及相关疾病的活动情况。正常人瞳孔变化的特征如下:

1.1 生理特征

瞳孔对光反射是检查瞳孔功能活动的主要手段,有直接和间接对光反射之分。瞳孔直径随光照强度不同而变化,通过调节进入眼内的光线量,使视网膜不因光线过强而受损,也不会因光线过弱使视觉受到影响。当光线刺激感受器视网膜后,产生的神经冲动沿传入纤维经视神经、视交叉、视束、外侧膝状体,在中脑的顶盖前区更换神经元,然后到达双侧 E-W 核,传出纤维主要是动眼神经中的副交感纤维,效应器主要是瞳孔括约肌和睫状肌。瞳孔对光反射具有双侧性效应,即当光照一侧眼时,光照眼和未受光照眼瞳孔都缩小^[1]。

1.2 影响因素

正常人瞳孔直径变化与光线强度、年龄、疾病、情绪、性别、种族、屈光、生理状态、内外环境、光线色泽等因素有关。

1.2.1 与光线强度的联系 程志兴等^[2]研究发现在不同光照条件下,正常人的瞳孔变化亦不同:在暗视(0.04 lx)、低光照度(0.40 lx)和高光照度(4.00 lx)下瞳孔直径的均值逐渐减小分别为

6.14、4.90、3.81 mm。

1.2.2 与年龄的联系 Bitsios 等^[3]报道随着年龄增大蓝斑细胞数目减少、自主神经功能下降,瞳孔逐渐变小,反应速度下降。Piha 和 Halonen^[4]通过检查 81 例 32-60 岁的健康受检者瞳孔直径变化后发现:正常人的瞳孔直径大小、反应幅度、速度与年龄成反比。瞳孔大于 6 mm 为瞳孔病理性扩大,小于 2 mm 为病理性缩小。因此,进行瞳孔直径变化的判断时,应首先判定其是生理性还是病理性变化。

1.2.3 与情绪变化的联系 在基础神经学和临床研究中瞳孔直径变化被作为一项重要的研究对象,国内外研究已普遍将瞳孔直径变化作为情绪状态评价的客观指标^[5-7]。瞳孔直径在不同情绪、精神状态下的变化被应用于精神心理疾病患者的病情和预后的评估,如孤独症和复发性抑郁症等^[8]。在神经认知研究中,已经应用瞳孔直径变化来评估被观察者自主神经系统激活状态^[9]。既往研究结果显示,愉快、一定的心理负荷、急躁等情绪会使交感神经兴奋,引起瞳孔开大肌的收缩,使瞳孔扩大。另一方面,焦虑、疼痛、疲劳会使副交感神经兴奋,引起瞳孔括约肌收缩,造成瞳孔缩小^[9]。

1.2.4 与药物的联系 不同药物对瞳孔直径变化的影响也不同,有机磷类、镇静安眠药中毒时,临床出现双侧瞳孔缩小,对光反应迟钝,后期患者出现呼吸循环衰竭,双侧瞳孔极度散大。应用右美托咪定、毒扁豆碱、新斯的明、毛果芸香碱、杜冷

基金项目:甘肃省科技支撑计划项目(144FKCA090)。

收稿日期:2015-02-05;修回日期:2015-06-09

作者简介:铁兴华(1990-),男,在读硕士研究生,主要从事脑肿瘤与脑血管病的基础与临床研究。

通讯作者:荔志云(1962-),男,教授,主任医师,硕士研究生导师,主要从事颅脑创伤与颅内肿瘤的基础与临床研究;E-mail: lizhiyun456@163.com。

丁、吗啡、使用人工冬眠药物、巴比妥、吩噻嗪类药物(如氮丙嗪、奋乃静)等药物可使瞳孔缩小^[1]。但乙醚全身麻醉药瞳孔先缩小,后渐扩大;阿托品类药物中毒、肾上腺素、麦角胺等可使瞳孔扩大。研究显示,某些中药中毒也可以使瞳孔扩大,如洋金花、人参中毒、斑蝥、朱砂、何首乌中、川乌等^[1]。因此,应该注意用药前后瞳孔直径变化的对比。

1.2.5 与性别的联系 练萍等^[3]通过白光刺激正常人瞳孔,发现正常人瞳孔直径变化与性别无统计学意义。而 Fan 等^[3]通过对 44 位 6~16 岁的健康孩子瞳孔观测后,发现男性出现双侧瞳孔不对称的概率大于女性。

1.2.6 与屈光、种族的联系 郭瑞等^[4]对 50 例近视眼患者研究发现:远视眼瞳孔小于正常人小于近视眼。白种人虹膜色素少、瞳孔大,黑种人色素多、瞳孔小。

1.2.7 与光线色泽的联系 在不同颜色的光照中瞳孔变化也不同,余芳^[5]通过对年少组及年长组的瞳孔对光反射的最大直径、潜伏期、收缩幅度、收缩速度观测发现:瞳孔变化对红光、绿光敏感性高,对蓝光敏感性较低。

2 瞳孔观测在颅脑疾病中的应用

瞳孔直径及对光反射的变化,有益于判断疾病的起因、发展及转归。临床上对瞳孔直径变化及对光反射没有统一的标准,常常对病情进行主观判断,进而延误病情。因此,精准观测瞳孔及对光反射的变化情况,对判断颅脑疾病病情非常重要。

2.1 瞳孔扩大与颅脑疾病

2.1.1 双侧瞳孔扩大的疾病 颅内占位性病变、血肿所引起的小脑幕切迹疝的中晚期起病急,病势发展快,主要损伤生命中枢,可迅速出现生命危象,及时准确的判断瞳孔异常变化显得格外重要;E-W 核与睫状神经节病变引起的麻痹性瞳孔散大,对光反射及辐辏反射均消失、双侧瞳孔散大^[6];不同原因引起的昏迷,也可以使双侧瞳孔扩大。如果患者瞳孔从缩小逐渐变大,对光反应迟钝或消失,生命体征出现衰竭性改变,多为临终前的瞳孔扩大;多种原因导致视交叉、视束、外侧膝状病变可引起强直性瞳孔扩大^[7];其他疾病,如脑炎、脑膜炎、青光眼、外伤、癫痫大发作等主要损害传导通路,使双侧瞳孔扩大^[8];视神经萎缩和球后视神经受损的患者出现瞳孔反常性对光反射,表现为光照一侧瞳孔,或患者视近物时,瞳孔不缩小反

而扩大^[9]。

2.1.2 一侧瞳孔扩大的疾病 感染性疾病、出血、肿瘤、外伤所致颅内Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ神经和三叉神经第一支受损,出现眶尖综合征,患者眼睑下垂,患侧瞳孔扩大,对光反射及调节反射均减弱或消失^[2];由海绵窦肿瘤、垂体瘤、蝶骨肿瘤及海绵窦血栓性静脉炎、海绵窦内动脉瘤等引起的海绵窦综合征,患者对光反射以及调节反射均消失^[2];Adie 综合征,表现为一侧瞳孔散大、对光反射及调节反射迟钝,常见于中年女性,单侧发病为主,常见于小脑病变、青光眼、眼球外伤、木僵性精神病等^[2]。以上综合征常常由其他疾病引起,反映疾病的发展与转归,瞳孔直径变化是这些综合征的典型表现,及时发现瞳孔变化,有助于疾病的判断。颅内压力持续增高引起的小脑幕切迹疝,中晚期意识障碍逐渐加重,此时病侧瞳孔先缩小后逐渐扩大,对光反射迟钝或消失;中枢性动眼神经麻痹和周围性动眼神经麻痹,主要表现为单侧瞳孔扩大,对光反射以及调节反射均消失。

2.2 瞳孔缩小与颅脑疾病

2.2.1 双侧瞳孔缩小的疾病 颅内出血常常引起双侧瞳孔缩小,如小脑出血、脑室出血以及基底动脉脑桥支破裂所致的桥脑出血,病势发展快,在临床上精确地判断出现瞳孔变化的时间,可以在第一时间指导治疗方案,挽救患者生命。外伤致蛛网膜下腔出血,血性脑脊液刺激副交感核及其神经纤维时双侧瞳孔缩小;由脊髓空洞症、炎症、肿瘤等疾病致颈交感神经麻痹可引起麻痹性瞳孔缩小;脑桥部的出血和肿瘤、脑干炎症等刺激 E-W 核引起痉挛性瞳孔缩小。

2.2.2 一侧瞳孔缩小的疾病 小脑幕切迹疝:疾病最初,患侧瞳孔有短时间的缩小,后瞳孔逐渐扩大,对光反射迟钝或消失,晚期双侧瞳孔扩大,对光反射消失,患者死亡率高。Horner 综合征:主要表现为患侧眼球内陷、瞳孔缩小、上睑下垂,其常继发于多种严重的疾病^[2],了解其发生与发展,有利于判断其他严重疾病。

2.3 瞳孔不等大与颅脑疾病

2.3.1 生理情况 正常人双侧瞳孔一般等大等圆,但在做出病理性瞳孔直径不等大的判断前,一定要考虑到约 15%~20% 的正常人可以出现双侧瞳孔直径的不等大,双眼瞳孔大小相差不大于 1 mm 属于生理现象^[2]。

2.3.2 昏迷与休克 张红等^[23]对 148 例昏迷或休克患者(结构性昏迷 68 例,代谢性昏迷 80 例)观察发现:结构性昏迷或休克患者出现瞳孔不等大例数明显多于代谢性昏迷或休克患者,瞳孔不等大可作为结构性昏迷的诊断指标。

2.3.3 其他疾病 当外伤致颅脑内视神经受损时,可出现双侧瞳孔不等大,检查时直接对光反射消失,间接对光反应存在;在脑干损伤时,瞳孔也可出现大小不等、形态多变;颅底病变、脑部肿瘤、出血、血栓等引起的动眼神经麻痹,可出现瞳孔不等大;梅毒、脑炎、肿瘤、酒精性脑病、脑外伤等^[24]引起的阿罗(Argyll-Robertson)瞳孔,表现为两侧瞳孔直径不等大,光反射消失,辐辏反应存在;Marcus Gunn 征是临床上罕见的遗传病,以男性多见,左眼受累多于右眼,部分患者可合并 Adie 瞳孔,并有瞳孔直接对光反应和健侧间接对光反射减弱^[25]。

2.4 瞳孔与重型颅脑损伤

重型颅脑损伤患者病情急,发展快,当双侧瞳孔散大时,预示病情进入急性危重期,瞳孔散大时间与预后呈反比。相关研究报道,重型颅脑损伤致双侧瞳孔散大,病死率高达 57%~100%^[26]。重型颅脑损伤晚期,瞳孔散大按持续时间分为两个极限:持续 1.5 小时为接近意识不可逆时间极限;持续 3 小时为接近呼吸功能不可逆时间极限^[27]。董广宇等^[28]通过对 106 例重型颅脑损伤患者观察发现,伤后 6 小时内的瞳孔直径变化可对颅脑损伤的严重程度和预后情况进行评估,其与 GCS 评分、COS 评分负相关。但部分重型颅脑损伤出现双侧瞳孔散大的患者,因其持续时间短,及时进行对症治疗,患者仍可能存活。因此,及时精确观测瞳孔直径变化在重型颅脑损伤中尤为重要。

3 总结及展望

瞳孔直径变化及对光反射的检测是眼科、神经内外科、重症科必不可少的检查项目。对于危重患者,观测瞳孔直径及对光反射变化,判断病情的发展与预后、及时提供合理有效的治疗措施具有指导性意义。但临床上对瞳孔直径变化及对光反射的测量标准不统一,易受测量仪、测量方法、个人经验等影响,在以后的诊疗过程中还需继续改进。

参 考 文 献

- [1] 许铁焰. 浅谈瞳孔异常的临床意义. 中国医药指南, 2010, 8(32): 35-36.
- [2] 程志兴, 陈慷, 王丽娅, 等. 正视眼瞳孔特点的临床分析. 眼科研究, 2010, 11(28): 1083-1086.
- [3] Bitsios P, Pretryman R, Szabadi E. Changes in autonomic function with age: a study of pupillary kinetics in healthy young and old people. Age Ageing, 1996, 25(6): 432-438.
- [4] Piha SJ, Halonen JP. Infrared pupillometry in the assessment of autonomic function. Diabetes Res Clin Pract. 1994, 26(1): 61-63.
- [5] Blackburn K, Schirillo J. Emotive hemispheric differences measured in real-life portraits using pupil diameter and subjective aesthetic preferences. Brain Res, 2012, 219(4): 447-455.
- [6] Bradshaw DH, Donaldson GW, Jacobson RC, et al. Individual differences in the effects of music engagement on responses to painful stimulation. J Pain, 2011, 12(12): 1262-1273.
- [7] Sepeta L, Tsuchiya N, Davies MS, et al. Abnormal social reward processing in autism as indexed by pupillary responses to happy face. J Neurodev Disord, 2012, 4(1): 4-17.
- [8] Bayer M, Sommer W, Schacht A. Emotional words impact the mind but not the body: evidence from pupillary responses. Psychophysiology, 2011, 48(11): 1554-1562.
- [9] 李艾, 刘铁刚, 席玲, 等. 正常人群的情绪状态与瞳孔大小的关系. 眼科新进展, 2013, 11(33): 1075-1077.
- [10] 孟志强, 张玉华, 陈南晖, 等. 吗啡对猕猴瞳孔光反应能力的影响. 动物学研究, 2010, 31(3): 282-286.
- [11] 杨薇, 童绎. 中药不良反应在眼部的临床表现. 中国中医眼科杂志, 2005, 2(15): 120-122.
- [12] 练萃, 叶秀兰, 顾欣祖, 等. 正常人瞳孔及瞳孔对光反射的特征. 中国实用眼科杂志, 2005, 23(10): 1038-1041.
- [13] Fan X, Miles JH, Takahashi N, et al. Sex-specific lateralization of contraction anisocoria in transient pupillary light reflex. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009, 50(3): 1137-1144.
- [14] 郭瑞, 练萃, 叶秀兰, 等. 近视患者瞳孔大小变化的研究. 中国实用眼科杂志, 2006, 3(24): 303-306.
- [15] 余芳. 不同颜色光的瞳孔对光反射在正常人及致盲眼病中的应用. 暨南大学, 2013.
- [16] 谢波, 谭玉林, 张阳, 等. 动眼神经麻痹脑血管造影检查 14 例分析. 蚌埠医学院学报, 2010, 4(35): 364-366.
- [17] 陈琪, 耿淑征. 双侧瞳孔强直综合征 1 例. 实用医药杂志, 2012, 9(29): 837.
- [18] 李雅琳. 周边虹膜厚度与原发性闭角型青光眼的关系. 河北医科大学, 2013.
- [19] Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. European Journal of Human Genetics, 2010, 18(4): 393-397.
- [20] Forcozan R. Transsphenoidal diplopia. Survey of Ophthalmology, 2004, 49(3): 349-358.

- [21] 戴艳丽, 张译心, 邱怀雨, 等. 颈内动脉海绵窦段动脉瘤继发颈内动脉闭塞的海绵窦综合征一例. 中华眼科杂志, 2013, 49(4): 366-368.
- [22] 袁敏而, 练萃, 易长贤, 等. 埃迪瞳孔患者瞳孔对光反射的观察. 新医学, 2010, 12(41): 803-805.
- [23] 黄轶刚, 张世民. Horner 综合征. 中国临床解剖学杂志, 2008, 6(26): 696-699.
- [24] Anthony P, Michael AB, Neil RM. The Neum-ophthalmology Survival Guide. Louis: Mosby, 2007, 26(12): 296-297.
- [25] 张红, 杨林, 陈懋, 等. 急诊中瞳孔检查对昏迷及休克患者病程判断的重要性分析. 现代生物医学进展, 2012, 12(31): 6089-6091.
- [26] 陈俊抛, 黄焰, 袁明贤, 等. 神经梅毒 120 例临床分析. 新医学, 2010, 12(41): 786-788.
- [27] 袁路. 提上睑肌切除联合自体阔筋膜额肌悬吊术治疗 Marcus-Gunn 综合征. 浙江大学, 2013.
- [28] 刘敬业, 只达石, 靳永恒, 等. 急性重型颅脑损伤 453 例临床分析. 中华神经外科杂志, 1995, 11(3): 141.
- [29] 张远征, 段国升, 张纪. 急性颅高压双瞳散大后意识和呼吸功能不可逆的时限—实验研究. 中华神经外科杂志, 1987, 4(3): 214.
- [30] 董广宇, 兰周华, 林智敏. 重型颅脑损伤早期瞳孔变化与预后关系的量化研究. 海南医学, 2008, 4(19): 23-24.

恶性黑色素瘤脑转移内科治疗的研究进展

刘家祺 综述 元发芝 审校

复旦大学附属中山医院, 上海 200032

摘要: 恶性黑色素瘤的脑转移治疗方法有限, 预后差。随着免疫治疗及分子靶向治疗的发展, 以过继性细胞回输治疗、CTLA-4 抑制剂、PD-1 抑制剂、BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂等新的内科治疗方案正逐步改善着恶性黑色素瘤脑转移病人的预后, 显示出良好的应用前景。本文对恶性黑色素瘤脑转移的内科治疗进展做一综述, 以期临床医生和科研工作者进一步重视此方面的研究。

关键词: 黑色素瘤; 脑转移; 免疫治疗; 靶向治疗; 内科治疗

恶性黑色素瘤是源于黑色素细胞的高度恶性肿瘤, 在我国其发病率有逐年上升之势。脑转移约占全部转移性黑色素瘤的 37%, 且发病隐匿, 难以早期诊断, 致死率高, 平均生存期不超过 6 个月^[1], 严重威胁人类健康。为此, 手术、放疗、化疗等技术先后被用于恶性黑色素瘤脑转移的临床治疗。然而, 上述方法对恶性黑色素瘤脑转移的疗效有限^[2], 不能显著改善预后。近年来, 随着免疫治疗和分子靶向治疗研究领域的发展, 新的抗黑色素瘤药物不断涌现, 相信会对恶性黑色素瘤脑转移的临床治疗带来崭新的局面。本文即对恶性黑色素瘤脑转移的治疗进展做一综述。

1 化疗药物

用于治疗恶性黑色素瘤的化疗药物有达卡巴

嗪、替莫唑胺、福莫司汀、铂类、紫杉醇等。其中, 替莫唑胺和福莫司汀由于能透过血脑屏障, 因此被推荐为治疗黑色素瘤脑转移的一线用药。II 期临床研究表明, 替莫唑胺治疗恶性黑色素瘤脑转移的总体缓解率为 7%, 总生存期为 3.5 个月^[3]; 福莫司汀的总体缓解率为 17%, 总生存期为 6.5 个月^[4]。虽然化疗药物曾一度作为恶性黑色素瘤脑转移治疗的标准方案, 但现有化疗药物均未明显延长患者生存期, 治疗效果有限。随着免疫治疗和靶向治疗的出现, 其地位有望被取代。

2 过继性细胞回输治疗 (Adoptive cell therapy, ACT)

ACT 是将体外激活的自体免疫效应细胞回输给患者, 以杀伤患者体内肿瘤细胞的一种治疗方

基金项目: 国家重大科学研究计划项目 (2013CB932502)

收稿日期: 2015-03-25; 修回日期: 2015-06-05

作者简介: 刘家祺 (1985-), 男, 博士, 住院医师, 研究方向: 恶性黑色素瘤转移的机制。

通讯作者: 元发芝 (1966-), 男, 博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 体表肿瘤, Email: qi.fazhi@zs-hospital.sh.cn。