

骨折并发脑脂肪栓塞 1 例并治疗探究

王秀丽¹ 冯明臣² 宓特² 周素梅²

(¹ 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; ² 济宁市第一人民医院重症医学科, 济宁 272011)

摘要 通过回顾性分析 2022 年 8 月收治的 1 例创伤性多发骨折并发脑脂肪栓塞患者的诊疗过程以及复习相关文献, 我们发现在脑脂肪栓塞急性期可能会出现脑血管痉挛及交感活性兴奋性过强等表现, 进而通过该病例增强医师在临床工作中对该类患者脑保护的重视, 以及为临床管理提供参考。

关键词 脂肪栓塞综合征; 脑脂肪栓塞; 脑保护; 多模态监测

中图分类号: R195 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2023)10-376-05

A case of fracture complicated with cerebral fat embolism and treatment exploration

WANG Xiuli¹, FENG Mingchen², MI Te², ZHOU Sumei²

(¹ School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

² Intensive Care Unit, Jining NO. 1 People's Hospital, Jining 272011, China)

Abstract: By retrospective analysis of the diagnosis and treatment process of a patient who had the cerebral fat embolism that occurred after traumatic multiple fracture in August 2022 and review of relevant literature, we found that cerebral vasospasm and hyperexcitability of sympathetic activity may occur in the acute stage of cerebral fat embolism. Therefore, this case can enhance doctors' attention to brain protection of such patients in clinical work, and provide reference for clinical management.

Keywords: Fat embolism syndrome; Cerebral fat embolism; Cerebral protection; Multimodal monitoring

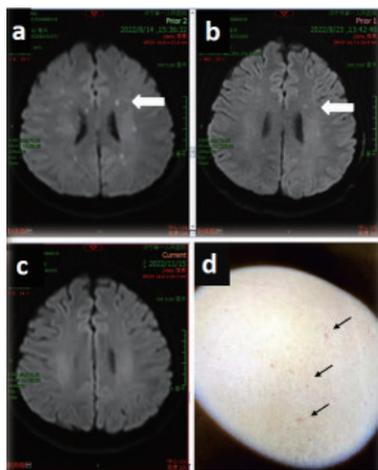
脂肪栓塞综合征(fat embolism syndrome, FES)是脂肪小球进入循环系统后聚集栓塞在组织脏器的微血管, 从而引起机体出现以呼吸窘迫、神经系统症状和瘀点皮疹的三联征为主要症状的临床现象。脑脂肪栓塞(cerebral fat embolism, CFE)是 FES 的一种较为罕见的类型, 通常表现为创伤性长骨多发骨折、骨折术后 12~72h 出现的急性脑功能障碍, 伴或不伴有呼吸窘迫、皮肤斑点等症状, 其发病率为 0.9%~11%。作为少见的缺血性和出血性脑卒中的原因, CFE 具有发病机制尚不完全明确、临床表现特异性低、易误诊等特点。在实际临床工作中, 大多数 CFE 病例均因合并明显的低氧血症而带来不同程度的脑损伤。为早发现、早治疗, 提高 CFE 的临床疗效, 加强临床工作中对此类患者脑保护的重视, 探讨 CFE 的发病机制, 病理生理改

变, 缺血缺氧脑保护, 脑血流、脑氧饱和度及量化脑电动态监测的临床意义, 本研究将对 1 例骨折后合并 CFE 病例报道如下。

1 病例资料

患者乔某某, 男, 20 岁, 体重 90kg, 身高 1.78m, BMI 28.41kg/m², 既往身体健康。2022-08-12 因“车祸致右下肢疼痛、肿胀、畸形, 伴活动受限 2h”入院, CT 检查后, 诊断为: 1) 右股骨干骨折; 2) 右侧胫腓骨粉碎性骨折; 3) 右足内侧楔骨撕脱骨折; 4) 头部外伤; 5) 双下肢多处皮擦伤; 6) 右肺下叶微小结节; 7) 脂肪肝。收住急诊创伤外科, 当日急诊在局部麻醉下行右跟骨骨牵引术, 手术顺利。患者于次日早晨出现意识模糊, 呼之能睁眼, 无言语回应, 一过性口吐白沫, 口唇紫绀, 鼻导管吸氧下血氧饱和度 85%, 心率 113 次/分, 呼吸 35 次/分, 血压 124/81mmHg, 体温 38.1℃, 双眼向上凝视, 双

侧瞳孔等大等圆,直径约 2.5mm,对光反射迟钝,右肺呼吸音粗,左肺呼吸音低,考虑“肺栓塞?迟发型脑出血?”转入 ICU,给予紧急气管插管接呼吸机辅助通气,血气分析提示:酸碱度 7.43、二氧化碳分压 34.00mmHg、氧分压 106.00mmHg、全血细胞剩余碱-1.30mmol/L、乳酸 1.40mmol/L、标准碳酸氢盐 23.90mmol/L、血红蛋白 112.00g/L(呼吸机辅助通气状态下);D-二聚体 1.87mg/L;肺动脉 CTA 检查未见明显肺栓塞征象;复查颅脑 CT 未见明显脑出血征象;心脏彩超所示心内结构及血流大致正常,未见血栓形成;双侧下肢血管彩色多普勒超声未见血栓征象。结合病史、临床表现及化验室检查考虑不排除脂肪栓塞可能,给予针对性的检查治疗。08-14 完善颅脑磁共振 DWI(b=1000)示双侧端脑、间脑、脑干见多发点片状弥散受限高信号影(图 1a),ADC 信号减低,SWI 示端脑、间脑、脑干、小脑见多发点状低信号;查体见患者前胸出现瘀点皮疹(图 1d)。

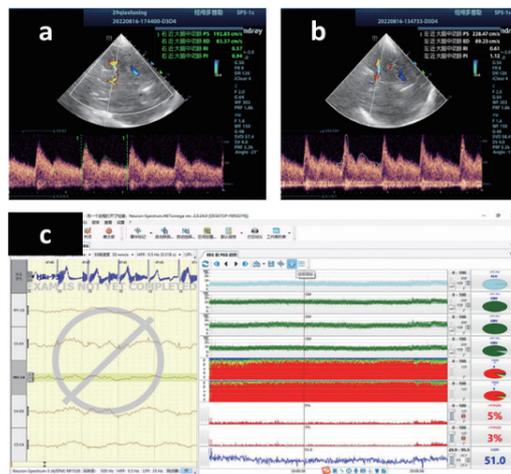


注:a. b. c 分别为 08-14、08-23、11-15 颅脑磁共振影像;d. 胸前瘀点皮疹。

图 1 颅脑磁共振影像、皮肤瘀点皮疹

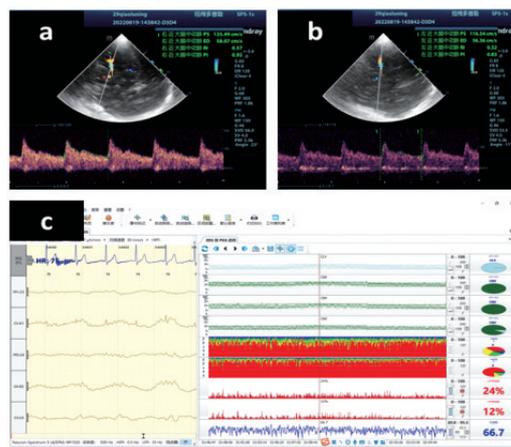
入科后给予机械通气、维持循环稳定、积极纠正水电解质及酸碱平衡紊乱、输血、营养支持及控制肺部感染等综合支持治疗;给予甲泼尼龙对抗炎性反应、甘露醇减轻脑水肿、胞磷胆碱钠营养脑神经、低分子肝素抗凝等药物治疗;并在持续脑电、脑氧监测及动态脑血流评估指导下给予镇痛镇静及亚低温脑保护治疗,08-16 根据监测结果(图 2)加用尼莫地平、罂粟碱及提高镇痛镇静深度,08-19 脑电及脑血流监测结果较治疗前均有明显好转(图 3),之后逐渐减停镇痛镇静药物及亚低温治

疗;08-21 患者神志转清,精神可,查体配合,撤除呼吸机状态下心电监护示:指脉氧饱和度 100%,心率 75 次/分,呼吸 19 次/分,血压 140/85mmHg,SBT 脱机试验通过,予拔除气管插管;08-23 复查颅脑 MRI 提示 DWI(b=1000)局部呈高信号(图 1b),SWI 示双侧大脑半球、脑干、小脑、胼胝体见多发点状低信号,影像学较前明显改善。08-31 行右股骨髓内钉固定术,09-05 转回急诊创伤外科,09-12 行右胫骨钢板内固定术,09-26 患者无不适出院,11-15 患者来院复查颅脑磁共振未见异常(图 1c)。



注:a. 右近大脑中动脉 PS 192.85cm/s; ED 83.37cm/s; RI 0.57; PI 0.94; b. 左近大脑中动脉 PS 228.47cm/s; ED 89.23cm/s; RI 0.61; PI 1.12; c. 脑电图示脑电低电压、慢波占比增高、α 节律指数低。

图 2 脑电、脑氧监测及动态脑血流图像(08-16)



注:a. 右近大脑中动脉 PS 135.49cm/s; ED 58.07cm/s; RI 0.57; PI 0.92; b. 左近大脑中动脉 PS 116.54cm/s; ED 56.36cm/s; RI 0.52; PI 0.83; c. 脑电图示脑电慢波占比减少、α 节律指数升高至 10 以上。

图 3 脑电、脑氧监测及动态脑血流图像(08-19)

2 讨论

引起 CFE 的病因和危险因素包括:股骨骨折、涉及脂肪组织损伤的整形美容手术、肺移植、肾移植、冠状动脉旁路移植术等创伤性因素,以及胰腺疾病、骨或软组织感染、骨髓疾病、恶性血红蛋白病等非创伤性原因^[1]。CFE 好发人群主要是:10~40 岁的男性;高 BMI;高骨髓脂肪含量的老年患者^[1];合并有卵圆孔未毕的患者等^[2-4]。

CFE 的发病机制主要是“机械理论、生化理论、凝血理论”三大学说^[5-6]:1)长骨骨折所释放的脂肪滴形成的脂肪栓子,通过动静脉分流或者肺毛细血管进入体循环后^[7-8],引起肺栓塞和其他多器官栓塞,进而产生呼吸窘迫,导致低氧血症和(或)颅内高压,使脑组织受损。2)应激使儿茶酚胺分泌增加,促进大量脂肪进入血液,同时脂肪酶分解的游离脂肪酸穿越血脑屏障进入脑内小血管后形成的脂肪栓子,或者是来源于体循环的脂肪栓子,导致了脑内微栓塞、微梗死^[9]。3)组织凝血活酶和补体系统的激活,使纤维蛋白及其降解产物与脂肪球、血小板和炎性细胞聚集在一起,造成内皮细胞损伤。血管内皮细胞损伤和血管活性物质的释放又增加了血管的通透性,进一步刺激脂肪空泡迁移到体循环中,如此反复,引起微循环闭塞、血小板减少、弥散性血管内凝血、血管源性水肿和微出血^[6]。总之,在发生 FES 后脑内会出现两种类型的损伤:1)毛细血管堵塞导致组织低灌注,组织氧供不足;2)血管内皮细胞受损导致的生化或代谢反应,其中炎症反应和细胞凋亡级联反应的激活会导致内皮细胞凋亡受损后产生血管源性水肿,从而使血脑屏障受损,此可能是 FES 后导致原发性脑损伤的机制之一^[10]。

目前 FES 的临床诊断标准尚未统一,大多采用 Gurd 标准(表 1)符合其 2 项主要标准或 1 项主要标准+4 项次要标准即可明确诊断^[11-12];作为 FES 的一种亚型,CFE 也适用于 Gurd 的诊断标准,但是由于 CFE 首发的临床症状和体征大多数仅是神经系统方面的,表现多样且不具有特异性,因此在既往的研究中认为,在发病早期,通过 CFE 的 MRI 影像表现,即 DWI 表现为典型“星空征”,SWI 表现为持续显示的以脑白质区为主的广泛细密低信号灶,再结合患者的病史以及临床表现可对 CFE 进行诊断^[5,13-15]。针对本病例,患者外伤致股骨、

胫腓骨骨折病史明确,入院后胸部 CT 平扫可排除胸部外伤所导致的呼吸窘迫,颅脑 CT 平扫暂排除患者突发的脑损伤所致的神经系统症状,符合 Gurd 标准的主要诊断标准,同时磁共振 DWI 呈现出典型的“星空征”表现,SWI 显示广泛细密低信号灶,患者出现意识模糊时出现的低氧血症,之后 24~48h 内出现血红蛋白较入 ICU 当天下降 33g/L,最高体温 38.1℃,前胸出现瘀点皮疹,均提示患者 CFE 的诊断明确。

表 1 Gurd 提出的 FES 诊断标准

FES 诊断标准
主要标准: 无胸部外伤的呼吸系统症状;无颅脑外伤的中枢神经系统症状;皮肤或结膜下瘀点;
次要标准: 眼底改变;低氧血症;血小板减少;血沉>70mm/h;发热>38℃; 心动过速>120 次/min;血或痰中发现脂肪球;肾功能降低或尿中发现脂肪球;血红蛋白 1-2d 内较原水平降低 30g/以上

对于该创伤性患者鉴别诊断,结合突发的意识障碍和血氧饱和度下降的临床症状以及影像学表现,我们应与气胸、血胸、肺栓塞、脑挫伤、迟发性脑出血、弥漫性轴索损伤、皮层下动脉硬化性脑病、多发性硬化等疾病相鉴别^[16]。对于 CFE 患者,除主要与 ARDS 和肺栓塞相鉴别之外,还需要针对 Gurd 诊断标准中的 3 项主要标准进行排除性诊断,并且仍需要考虑会同时出现呼吸困难和中枢神经系统受累的综合征,例如:羊水、肿瘤、空气、异物及食物等导致的栓塞综合征^[1,11]。

治疗上,尚无直接溶解脂栓的药物,所以 CFE 的治疗主要是对症支持治疗,而脑作为重要脏器,对缺血缺氧的耐受性差,易伴发脑水肿及高热,因此对脑组织的保护意义重大。临床上大多是以肝素抗凝和皮质类固醇减轻游离脂肪酸对大脑的损害为基础的对症治疗^[17];和以亚低温疗法减少氧耗和脱水剂减轻脑水肿的支持治疗^[18]。其他治疗共识包括:在保持一定气体交换的同时避免产生呼吸机相关肺损伤的原则下,密切监测血氧含量,维持血氧饱和度,呼吸窘迫时给予机械通气、俯卧位、ECMO 等方式纠正低氧^[19];在血流动力学方面,休克时应用多巴酚丁胺维持血压,白蛋白维持血容量,同时也与脂肪酸结合,减少肺损伤的程度;在神经系统方面,大剂量的他汀类药物可能会改善预

后^[20-22],但是,需要更多的数据来验证他汀类药物在 CFE 治疗中的潜在疗效。尿胰蛋白酶抑制物 (Urinary Trypsin Inhibitor, UTI) 作为一种 α -胰蛋白酶抑制剂,通过抑制 TLR4-JNK 通路产生抗炎和抗细胞凋亡作用,在维持血脑屏障完整性方面也起到一定的保护作用^[10],除此之外,镇静药物和早期高压氧治疗也可改善脑氧合^[23]。

针对本病例,我们在常规治疗的基础上强化了镇痛镇静及亚低温脑保护治疗,以降低脂肪栓塞后炎症反应及缺血缺氧对脑组织的损伤,同时将近几年逐渐发展成熟的神经多模态监测应用于该患者,能够及时发现 CFE 这类特殊患者脑血管及血流等方面的变化,以期进一步避免脑组织水肿及进行性损伤。镇痛镇静及亚低温治疗期间通过 TCD 监测到患者的脑血流 (PS) 速度明显增快,伴随脑电低电压、慢波占比增高、 α 波变异度低,当时患者心率 63 次/分,血压 108/56mmHg,体温 36.5℃,指脉氧饱和度 100%,外周 PI 搏动指数 4.5,分析可能原因如下:1) 当脂肪栓塞时,循环脂肪 (如乳糜微粒、输注的脂质或源于骨髓的脂肪) 产生的毒性中间体引起了炎症,这些毒性中间体及炎症反应可刺激血管,引起脑血管痉挛,导致血流速增快,该患者存在脑血管痉挛的病理生理基础,故加用了尼莫地平及罂粟碱治疗。2) 心率、血压及体温都得到了明显控制,但外周 PI 搏动指数不匹配,提示仍存在交感过度兴奋可能,导致心肌收缩增强,CO 增加,加之脂肪栓塞导致脑损伤等严重病理状态下脑血流调节受损,调控区间变窄,最终导致脑血流速度增快,故给予提高镇痛镇静深度对抗交感活性。经过上述处理后,监测脑血流恢复正常,脑电慢波占比减少、 α 波变异度升高至 10 以上。通过上述监测结果及治疗反应性提示 CFE 时可能存在脑血管痉挛及潜在的交感活性兴奋性过强,如不及时发现处理,会导致脑缺血或过灌注,加重脑损伤,而可视化多模态监测技术的应用可在一定程度上起到指导作用。但因病例数限制,还不能证明该类患者在急性期一定存在脑血管痉挛,从而为治疗提供理论依据,下一步可以扩大样本量,增加该方面的研究,以寻找 CFE 患者脑血管可能存在的共性变化。

虽然 CFE 是 FES 的一种罕见类型,但是 CFE 多属于可逆性疾病,预后良好,对于 FES 的三大典型表现:神经系统症状改变、呼吸窘迫和点状皮疹^[24],CFE 可能仅表现为在没有任何呼吸道或皮

肤症状的情况下出现意识改变^[25]。因此,应重视创伤性骨折、骨折术后患者的意识状态,一旦发生脂肪栓塞,尽早明确诊断。及时的脑保护治疗、积极的血流动力学和呼吸支持,以及在创伤后 24h 内骨折手术的干预,对于 CFE 患者降低发病率和死亡率来说至关重要^[1]。神经多模态监测技术在该类病人的应用能否进一步降低死亡率,缩短住 ICU 时间,改善认知功能等,还有待于增加样本量进一步深入研究。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Morales-Vidal SG. Neurologic complications of fat embolism syndrome[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(3):14. DOI:10.1007/s11910-019-0928-9.
- [2] Brandt L, Albert S, Brandt KL. Thalamic infarction following paradoxical embolism during total hip replacement: Case report and pathophysiological considerations [J]. *Anaesthesiologie*, 2022, 71(7):535-540. DOI: 10.1007/s00101-022-01094-y.
- [3] Cibulas MA, Carrillo EH, Lee SK, et al. Cerebral fat embolism via a patent foramen ovale [J]. *Am Surg*, 2022, 88(7):1534-1536. DOI:10.1177/00031348221082270.
- [4] Piastra M, Picconi E, Morena TC, et al. Multisystemic involvement of post-traumatic fat embolism at a pediatric trauma center: a clinical series and literature review [J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182(4):1811-1821. DOI:10.1007/s00431-023-04869-6.
- [5] Kassimi M, Amriss O, Guerroum H, et al. Cerebral fat embolism syndrome after long bone fracture: A case report [J]. *Radiol Case Rep*, 2022, 17(2):283-285. DOI: 10.1016/j.radr.2021.10.060.
- [6] Lee HS, Park JJ, Roh HG, et al. Unusual clinicopathological presentation of nontraumatic cerebral fat embolism: Two-case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(12):e19574. DOI:10.1097/MD.00000000000019574.
- [7] Gibbons P, Kennedy M, Borczuk P, et al. Cerebral fat embolism after a fall [J]. *J Emerg Med*, 2022, 63(4):e87-e90. DOI:10.1016/j.jemermed.2022.07.006.
- [8] Saran JS, Hussain AH, Papadacos PJ, et al. Cerebral fat embolism syndrome [J]. *J Emerg Med*, 2020, 58(2):e95-e96. DOI:10.1016/j.jemermed.2019.10.025.
- [9] Vetrugno L, Bignami E, Deana C, et al. Cerebral fat embolism after traumatic bone fractures: a structured literature review and analysis of published case reports [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2021, 29(1):47.

- DOI:10.1186/s13049-021-00861-x.
- [10] Xiong L, Sun L, Liu S, et al. The protective roles of urinary trypsin inhibitor in brain injury following fat embolism syndrome in a rat model[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(6):704-712. DOI:10.1177/0963689718814766.
- [11] 陈中伟, 张俊飞, 杜武军, 等. 脂肪栓塞综合征诊治的临床研究进展[J]. *创伤外科杂志*, 2021, 23(1):78-81. DOI:10.3969/j.issn.1009-4237.2021.01.019.
- [12] Gurd AR. Fat embolism; an aid to diagnosis[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1970, 52(4):732-737.
- [13] 吕淑緬, 黄清海, 陈清水, 等. 3.0T 磁共振成像表现对脑脂肪栓塞的诊断价值[J]. *中国医药指南*, 2020, 18(32):13-15. DOI:10.15912/j.cnki.gocm.2020.32.006.
- [14] Giyab O, Balogh B, Bogner P, et al. Microbleeds show a characteristic distribution in cerebral fat embolism[J]. *Insights Imaging*, 2021, 12(1):42. DOI:10.1186/s13244-021-00988-6.
- [15] Wang Y, Si Z, Han J, et al. Imaging findings of cerebral fat embolism syndrome: a case report[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(9):300060520950559. DOI:10.1177/0300060520950559.
- [16] 杨晓春, 沈钧康, 周丽娟, 等. 脑脂肪栓塞综合征的 MRI 诊断和鉴别诊断[J]. *实用放射学杂志*, 2006, (12):1436-1437, 1479.
- [17] Timon C, Keady C, Murphy CG. Fat embolism syndrome—a qualitative review of its incidence, presentation, pathogenesis and management[J]. *Malays Orthop J*, 2021, 15(1):1-11. DOI:10.5704/MOJ.2103.001.
- [18] Dong W, Wan DY, Yang X, et al. Delayed onset of fat embolus in the cerebral venous system after breast and hip augmentation: a case report[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1):411. DOI:10.1186/s12883-021-02419-x.
- [19] Fukumoto LE, Fukumoto KD. Fat embolism syndrome[J]. *Nurs Clin North Am*, 2018, 53(3):335-347. DOI:10.1016/j.cnur.2018.04.003.
- [20] Ostlie A, Gilbert M, Lewis C, et al. Fat embolism syndrome with neurological involvement: A case report[J]. *Trauma Case Rep*, 2022, 38:100607. DOI:10.1016/j.tcr.2022.100607.
- [21] Singh A, Davis AP, Taylor B, et al. Cerebral fat embolism syndrome at a single trauma center[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(12):106794. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106794.
- [22] Whalen LD, Khot SP, Standage SW. High-dose rosuvastatin treatment for multifocal stroke in trauma-induced cerebral fat embolism syndrome: a case report[J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(3):410-413. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2014.04.025.
- [23] Zhou Y, Yuan Y, Huang C, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of cerebral fat embolism[J]. *Chin J Traumatol*, 2015, 18(2):120-123. DOI:10.1016/j.cjtee.2015.03.001.
- [24] Godoy DA, Di NM, Rabinstein AA. Cerebral fat embolism: recognition, complications, and prognosis[J]. *Neurocrit Care*, 2018, 29(3):358-365. DOI:10.1007/s12028-017-0463-y.
- [25] Scarpino M, Lanzo G, Lolli F, et al. From the diagnosis to the therapeutic management: cerebral fat embolism, a clinical challenge[J]. *Int J Gen Med*, 2019, 12:39-48. DOI:10.2147/IJGM.S177407.

(收稿日期 2023-02-10)

(本文编辑:甘慧敏)