

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.031>

脑出血后脑水肿的形成机制及药物治疗研究进展

韩鹏 综述 李力仙 审校

(哈尔滨医科大学附属临床第一临床医院神经外科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 脑水肿是脑出血后必然出现的病理生理过程, 是脑出血后最严重的并发症, 会导致出血后脑组织的二次脑损伤。同时, 因其发生时细胞外液体增加, 致使颅内压升高, 进而使得神经功能受损, 造成严重的不良后果。脑水肿的发病机制较多且复杂, 只有根据发病机制及致病因素对症治疗、消除颅内高压才是治疗水肿的可行方法, 因此迫切需要开发新的、有效的抗水肿药物。

[关键词] 脑出血; 脑水肿; 病理机制; 药物治疗

Mechanism of brain edema after intracerebral hemorrhage and research progress of drug therapy

HAN Peng, LI Lixian

(Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Cerebral edema is an inevitable pathophysiological process after intracerebral hemorrhage. It is the most serious complication after intracerebral hemorrhage and leads to second brain injury in brain tissue after hemorrhage. Cerebral edema has serious adverse consequences. Increased extracellular fluid leads to increased intracranial pressure, resulting in impaired neurological function. The pathogenesis of cerebral edema is more and more complex; only based on pathogenesis and risk factors for symptomatic treatment and elimination of intracranial hypertension are feasible methods to treat edema. It is necessary to develop new and effective anti-edema drugs.

Keywords intracerebral hemorrhage; brain edema; mechanism; drug therapy

脑出血是指由多种原因导致脑血管破裂而引起的脑实质出血, 在临床上属于常见病、多发病。据统计, 世界范围内每年初次脑出血人数超过1亿, 大多数死亡或者残疾。导致不良后果的主要原因之一是颅内压的变化, 而影响颅内压变化的主要因素是血肿量与血肿周围的水肿^[1]。脑水肿是一种致命的病理状态, 因脑实质内液体的异常增加, 将导致脑容量增大与颅内压升高, 颅内压

的增高是由于脑组织体积的增大, 脑容积和颅内压成指数关系不成线性关系^[2], 颅内压力的升高使脑组织缺血、缺氧, 造成神经细胞功能不可逆的损伤, 严重情况下导致脑疝、死亡^[3]。尽管临床上有许多的药物可治疗脑出血后脑水肿, 如甘露醇、皮质类固醇和高渗溶液等, 但这些药物所起作用有限, 无法消除致病因素, 且长期使用会产生毒副作用, 而新型抗水肿药物的开发需建立在

收稿日期 (Date of reception): 2017-11-07

通信作者 (Corresponding author): 李力仙, Email: lilixianmailbox@qq.com

脑水肿作用机制的基础上, 因此了解其作用机制至关重要。

1 脑水肿的分类

根据脑水肿发生机制及其分布特点, 国际上将其分为4种类型: 1)血管源性脑水肿; 2)细胞毒性脑水肿; 3)间质性脑水肿; 4)渗透压性脑水肿。若 ≥ 2 种脑水肿同时存在则称之为混合性脑水肿。脑出血后脑水肿多为血管源性脑水肿、细胞毒性脑水肿、混合性脑水肿^[4]。

血管源性脑水肿是由静脉压力升高引起, 主要机制是为紧密连接蛋白的分解从而破坏血脑屏障(blood brain barrier, BBB), 最终导致渗出液及细胞外液进入脑实质; 细胞毒性水肿的特征为细胞内液体和 Na^+ 的积累导致细胞肿胀; 细胞毒性水肿形成后, 渗透液被破坏而引起液体外渗, 早期并无BBB破坏^[5]。在脑损伤的临床病理生理学中, 血管源性水肿的形成和恢复的时间窗与细胞毒性水肿是不同的: 在发生缺血性脑卒中后, 6 h内即可观察到细胞毒性水肿, 1 d内逐渐消退; 相反2~3 d之内血管源性水肿才会形成, 并将持续约14 d^[6]。

1.1 血管源性脑水肿

由于BBB被破坏, 脑实质外的液体及大分子物质进入脑实质内, 造成颅内压升高; 另外ZO-1(zona occludens, 一种骨架蛋白), 连接紧密连接蛋白(TJ), 在脑出血后分解, 导致BBB渗透性增加, 同时可加重脑水肿^[7]。为了防止除血清及一些小分子以外的物质进入脑实质内, 脑内皮细胞通过细胞外黏附蛋白相互连接并构成紧密连接, 并与星形胶质细胞和周细胞形成BBB; 脑损伤后, 缺血再灌注通过线粒体功能障碍引起兴奋性毒性和氧化应激。这有可能直接损害BBB构成细胞, 严重情况下可导致不可逆的BBB破坏。此外, 缺血再灌注诱导白细胞迁移和胶质细胞(如小胶质细胞和星形胶质细胞)的激活^[2]。这些细胞过度释放血管通透性因子、细胞因子和趋化因子, 导致BBB通透性增加^[8]。由于BBB破坏是可恢复且可逆的, 因此在脑出血后药物治疗中, 将有可能恢复可逆的BBB破坏。

1.2 细胞毒性水肿

细胞毒性水肿常见于缺血性脑卒中与肝功能衰竭, 主要由ATP离子泵破坏和细胞与脑组织之间

渗透压改变而引起。在脑细胞和胶质细胞内, 液体之间的交换由通道蛋白通道完成, 早期并未破坏BBB; 脑缺血后, 血流量减少, 葡萄糖供应相应减少, 从而导致ATP酶减少, 进而使得细胞内的 Na^+ 堆积, 造成细胞内晶体渗透压升高, 因此当细胞外的液体流入细胞内时, 脑组织的水分与颅内压并不会增加, 而只会破坏细胞的新陈代谢^[9]。

1.3 间质性脑水肿

多见于梗死性脑积水, 主要是因为脑脊液不能通过正常途径吸收, 导致脑室内脑脊液压力升高, 脑脊液经过室管膜向脑室周围白质渗出, 因此也称为积水性脑水肿。因脑室扩大, 室管膜扩张, 脑室表面结构及通透性改变, 部分脑脊液溢出脑室挤入附近的白质, 故脑室内脑脊液压力的高低与此类脑水肿的程度直接相关。其特点是: 主要位于脑室周围的白质中, BBB完整; 常见于梗阻性脑积水。

1.4 渗透压性脑水肿

此类脑水肿与急性水中毒、抗利尿激素分泌不足综合征、血浆低 Na^+ 低渗透压密切相关。其发生机制为细胞外液的渗透压急性下降, 为维持渗透压平衡水, 分向脑细胞内转移, 主要特征是: 1)灰质、白质均有水肿, 以白质更为明显; 2)水肿液主要聚集于胶质细胞; 3)细胞外间隙不扩大, 血-脑脊液屏障无破坏; 4)水肿液渗透压低, Na^+ , K^+ 浓度均低, 后者更为明显。这类水肿主要由细胞外液的低渗压引起, 其特点是: BBB完整, 细胞内和细胞外同时受累; 常见于急性水中毒及低钠血症。

2 脑水肿形成的关键因素及抗水肿药物可能的靶点

脑水肿的形成是多种分子作用的结果, 其中包括水通道蛋白(aquaporins, AQP)、MMPs、血管渗透因子、炎症反应等最终导致血管源性脑水肿及细胞毒性脑水肿, 这些分子已经成为新的抗水肿靶点。

2.1 AQP

AQP家族对膜上快速转运水至关重要。这些蛋白在神经系统细胞中广泛表达; 其中AQP1与AQP4在神经系统中尤为重要: 它可以调节脑组织的水分及脑脊液, 通过渗透作用控制细胞内外的

水分, 病理状态下会导致细胞毒性及血管源性脑水肿, 这使得它有可能成为治疗靶点。AQP主要参与组织中水的移动, 同时也参与在肿瘤形成中的分子移动及血管生成。AQP4在脑组织中分布最广, 在星形胶质细胞呈高度表达, 脑损伤后AQP4在诱导星形胶质细胞形成瘢痕组织保护BBB的同时, 并限制大脑轴突的形成, 故阻断AQP4可以使大脑细胞少受伤害。AQP在脑脊液的产生(AQP1)和吸收(AQP4)中起重要作用, 这为临床治疗提供了新的思路, 因此需更进一步了解AQP, 确定它的调节剂后可服务于临床^[10]。最近有研究^[11]显示: AQP4抑制剂可减轻细胞源性脑水肿。2-(烟酰胺)-1,3,4-噻二唑(TGN-020)被鉴定为新型AQP4抑制剂, 且实验证明TGN-020的给药可有效缓解小鼠的缺血性脑水肿症状; 同时, 吡罗昔康(非甾体抗炎药)也发挥了其对AQP4的抑制作用。因此, 这些AQP4抑制剂将有望在临床上对脑水肿的治疗起重要作用。

2.2 MMPs

MMPs主要负责和参与细胞外基质分子胶原蛋白、层粘连蛋白及纤连蛋白的降解, 目前已分离并鉴别出26个MMPs家族成员, 其中MMP-9主要在中枢神经系统发挥其作用。脑出血后MMP-9被激活并过度表达, 进而导致脑血管细胞外基质成分降解、血管结构完整性遭到破坏及血-脑脊液屏障通透性增加, 最终导致脑水肿形成。此外, MMP-9主要存在星形胶质细胞、小胶质细胞、神经元细胞及内皮细胞内^[12-13], 还可导致不同程度的神经元损伤及坏死, 进而加重脑出血患者脑水肿或造成再出血。

MMP抑制剂可减轻脑水肿。其中被广泛应用的MMP抑制剂GM6001可减少小鼠脑出血后的损伤和脑的体积(主要是减少脑含水量)。其他广谱MMP抑制剂, 如BB-1101和MMI270, 在动物实验中也证实可降低实验动物的BBB通透性和脑水肿、脑出血、脑缺血及冷伤^[13]。这些研究成果提示MMP抑制剂是抗血管源性水肿药物的主要候选者。

2.3 VEGF

VEGF是常见的血管生成因子, 可诱导血管增生与迁移, 内皮细胞存在身体各种组织中, 包括脑组织中^[14]。在中枢神经组织中的星形胶质细胞、神经元和内皮细胞中可观察到VEGFs; 脑出血后形成的脑水肿中也可见大量VEGFs。

VEGF除了具有生成血管的作用之外, 还可破坏BBB。BBB的功能取决于脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells, BMVECs), BMVECs可与BBB构成紧密连接并限制其通透性^[15]。BMVECs主要通过紧密连接蛋白5(CLN5)表达, CLN5是限制BBB必不可少的因素; 闭合蛋白(OCLN)也具有调节BBB的作用。在发生脑水肿后, BMVEC VEGF-A可诱导BMVEC中CLN-5和OCLN的下调。研究^[16]证明: 给予小鼠VEGF受体拮抗剂VGA1155可逆转脑含水量的增加和减弱BBB的破坏。因此, VEGF受体拮抗剂的药物将在血管源性水肿的治疗中起有利作用。

2.4 RBC, Hb 及铁离子

脑出血后形成的血肿中充满了RBC, 且数小时内不会分解, 48 h后RBC破裂, 释放出大量Hb, Hb在血红素氧合酶1(HO-1)作用下可降解为珠蛋白、铁离子、血红素等^[3]。其过程可分为3个阶段: 1)出血后3 h内血凝块开始回缩, 在血肿腔内血细胞保持完整性, 不参与脑水肿的形成; 2)凝血连锁反应变得活跃, 在24~48 h内, 凝血酶参与脑水肿的形成与BBB的破坏; 3)当RBC分解时, 水肿形成, Hb储存在脑实质内形成了原始的炎症反应^[17], 大量珠蛋白具有细胞毒性作用, 导致脑水肿。研究^[14]表明: 铁离子大量沉积可产生大量自由基并通过氧化应激反应加重脑水肿。同时也有研究^[18]显示: 在脑出血后, 雌性小鼠形成的水肿少于雄性小鼠, 且神经功能恢复快, 因此雌激素具有抑制铁诱导的神经毒性的作用, 这为临床治疗提供了一种新的方法。

2.5 炎性细胞

炎性细胞在颅内的表达主要为白细胞与小胶质细胞。正常生理作用下, 白细胞难以通过BBB进入颅内, 但脑出血后脑水肿的BBB破坏可导致白细胞进入颅内, 并发生炎症反应。白细胞进入脑细胞后, 可激活星形胶质细胞与小胶质细胞, 促使进一步的局部损伤及BBB破坏^[19]。据研究^[3], 炎症反应与嗜中性粒细胞活化、自由基形成、IL-6及TNF- α 的表达有关。出血后脑组织周边的半暗带有可能是由于神经保护因子受体拮抗作用导致的。一般炎症反应在脑出血后的3~5 d内形成; 在脑损伤后4~8 h, 创伤半球可出现多核中性白细胞(polymorphonuclear, PMN)蓄积, 24~48 h内达到高峰, 第7天时下降^[20]。控制活化的白细胞在组织中蓄积和持续的微血管炎症对BBB的破坏,

为临床的治疗脑水肿提供了新的理论根据; 研究^[21]表明: 小剂量的肝素可抑制补体活化, 介导白细胞炎症反应; 肝素还可以抑制白细胞整联蛋白CD18/CD11b及其内皮细胞对应配体ICAM-1, VCAM-1^[22]的表面表达, 从而阻断微循环中EC/PMN的相互作用。因此小剂量肝素可预防脑水肿及半阴阴影暗带区炎性介质的聚集, 而大剂量的肝素会造成再次脑出血。关于肝素的具体用量与时间还有待进一步研究明确^[19]。

3 结语

脑出血后脑水肿是一种致命的病理状态, 已在临床上使用的抗脑水肿药物近几十年来一直未取得突破性的发展, 因此了解各种血管源性和细胞毒性水肿的发病机制, 对抗水肿药物的发展是至关重要的。作为BBB通透性过高的诱导剂, VEGFs和MMP9一直是主要的焦点。在脑水肿中, VEGF和MMP9的增加已被证实, 临床上可通过抑制VEGF和MMP9以减轻BBB破坏, 减少血管源性水肿。同时, 铁离子及炎性细胞可作用于细胞毒性水肿及血管源性水肿, 雌性激素和小剂量肝素应用也可相应地抑制脑出血后引起的脑水肿。

血管源性和细胞毒性水肿的时间窗和发生率与脑损伤的发病机制不同。在脑缺血中, 细胞毒性水肿发生在脑损伤后第1天, 2~4 d后发生血管性水肿^[23]。因此, 抗血管源性和细胞毒性水肿药物的施用时机及剂量是十分重要的。本文所介绍的一些候选药物正在进行临床试验, 有望成为新型抗脑水肿药物。

参考文献

- Lin WM, Yang TY, Weng HH, et al. Brain microbleeds: distribution and influence on hematoma and perihematoma edema in patients with primary intracerebral hemorrhage[J]. *Neuroradiol J*, 2013, 26(2): 184-190.
- Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs[J]. *Int J Mole Sci*, 2015, 16(5): 9949-9975.
- Yang Y, Zhang Y, Wang Z, et al. Attenuation of acute phase injury in rat intracranial hemorrhage by cerebrolysin that inhibits brain edema and inflammatory response[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(4): 748-757.
- 濮璟楠, 师蔚. 脑出血后脑水肿管理专家共识[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(8): 1-6.
PU Jingnan, SHI Wei. Brain edema management expert consensus[J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2017, 25(8): 1-6.
- Liu DZ, Zhang X, Hu BL, et al. Src family kinases in brain edema after acute brain injury[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2016; 121: 185-190.
- Simard JM, Kent TA, Chen M, et al. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(3): 258-268.
- Blixt J, Svensson M, Gunnarson E, et al. Aquaporins and blood-brain barrier permeability in early edema development after traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2015, 1611: 18-28.
- Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications[J]. *Neurobiol Dis*, 2004, 16(1): 1-13.
- Kahle KT, Simard JM, Staley KJ, et al. Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: role of electroneutral ion transport[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2009, 24(4): 257-265.
- Filippidis AS, Carozza RB, Reke HL. Aquaporins in brain edema and neuropathological conditions [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 18(1). pii: E55.
- Igarashi H, Huber VJ, Tsujita M, et al. Pretreatment with a novel aquaporin 4 inhibitor, TGN-020, significantly reduces ischemic cerebral edema[J]. *Neurol Sci*, 2011, 32(1): 113-116.
- Grossetete M, Phelps J, Arko L, et al. Elevation of matrix metalloproteinases 3 and 9 in cerebrospinal fluid and blood in patients with severe traumatic brain injury[J]. *Neurosurgery*, 2009, 65(4): 702-708.
- Wang J, Tsirka SE. Neuroprotection by inhibition of matrix metalloproteinases in a mouse model of intracerebral haemorrhage[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 7): 1622-1633.
- Roy H, Bhardwaj S, Ylä-Herttua S. Biology of vascular endothelial growth factors[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(12): 2879-2887.
- Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(1): 41-53.
- Koyama J, Miyake S, Sasayama T, et al. Effect of VEGF receptor antagonist (VGA1155) on brain edema in the rat cold injury model[J]. *Kobe J Med Sci*, 2007, 53(5): 199-207.
- Thiex R, Tsirka SE. Brain edema after intracerebral hemorrhage: mechanisms, treatment options, management strategies, and operative indications[J]. *Neurosurg Focus*, 2007, 22(5): E6.
- Xie Q, Xi G, Keep RF, et al. Effects of gender and estrogen receptors on iron-induced brain edema formation[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2016, 121: 341-345.
- Nagata K, Browne KD, Suto Y, et al. Early heparin administration after traumatic brain injury: prolonged cognitive recovery associated with reduced cerebral edema and neutrophil sequestration[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017, 83(3): 406-412.
- Rabinstein AA. Treatment of brain edema in acute liver failure[J]. *Curr*

- Treat Options Neurol, 2010, 12(2): 129-141.
21. Pifarré P, Prado J, Giralt M, et al. Cyclic GMP phosphodiesterase inhibition alters the glial inflammatory response, reduces oxidative stress and cell death and increases angiogenesis following focal brain injury[J]. J Neurochem, 2010, 112(3): 807-817.
22. Donkin JJ, Vink R. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments[J]. Curr Opin Neurol, 2010, 23(3): 293-299.
23. Thrane AS, Rangroo Thrane V, Nedergaard M. Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema[J]. Trends Neurosci, 2014, 37(11): 620-628.

本文引用: 韩鹏, 李力仙. 脑出血后脑水肿的形成机制及药物治疗研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(2): 424-428. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.031

Cite this article as: HAN Peng, LI Lixian. Mechanism of brain edema after intracerebral hemorrhage and research progress of drug therapy[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(2): 424-428. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.031

本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO ₂	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质量指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧合酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO ₂	血氧饱和度
CV	变异系数	IC ₅₀	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH ₂ O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	重症监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织