

脑出血后周围组织继发脑水肿病理机制研究进展

周剑 综述 高培毅 审校

[关键词] 脑出血;脑水肿;凝血酶;综述

中图分类号:RR743.2 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)02-0127-02

[本文著录格式] 周剑,高培毅.脑出血后周围组织继发脑水肿病理机制研究进展[J].中国康复理论与实践,2005,11(2):

127-128.

脑出血后脑水肿的形成是脑出血最为重要的病理改变,也是导致临床脑出血病情恶化的关键因素^[1]。临床研究显示,脑出血引起死亡的高峰出现在症状发生后最初几天内,这可能与渐进性脑水肿形成有关^[2]。因此,针对脑出血后发生的脑水肿进行的临床救治是关系到脑出血患者预后的一项重要干预措施。深入研究脑出血后脑水肿形成的病理学机制及其发展进程,对于制定适时有效的治疗方案、改善脑出血患者预后、提高患者生活质量有重要意义。

1 脑水肿发生的解剖学基础

脑组织易发生水肿与其生理解剖特点密切相关。首先,血脑屏障的存在限制了血浆蛋白渗透到脑毛细血管外;其次,脑组织无淋巴系统,无法运走过多的液体。因此,在病理状态下,一些损伤因素可引起血脑屏障通透性增加甚至血脑屏障局部破坏,从而使血浆中大分子物质由毛细血管腔通透到脑组织细胞间隙,引起脑水肿。此外,脑微循环障碍、脑代谢异常、脑组织内自由基增加以及脑静脉回流受阻等都与脑水肿的发生密切相关。

2 脑水肿分类

脑水肿依据血脑屏障是否被破坏可分为血管源性脑水肿和细胞毒性脑水肿。血管源性脑水肿最为常见,因血脑屏障破坏或血管壁通透性增加所致。细胞毒性脑水肿是由于神经细胞或神经胶质细胞代谢障碍引起钠泵失效,导致钠、钾、钙等离子交换障碍所致。近年来发现,在血脑屏障未破坏区也可发生水肿,其形成机制为:①由血脑屏障破坏区水肿液扩散所致;②由渗透性物质积聚产生的渗透性作用所致;水肿液在本质上是间质性的,不伴有钠、钾离子浓度的变化。此外,由于脑脊液循环障碍,脑室内压力高于脑组织压力,使脑脊液透过室管膜到达脑室周围组织内,引起间质性脑水肿。

3 脑出血后脑水肿发生的病理学机制

以往认为,脑出血后血肿压迫微循环引起的周围组织缺血在脑水肿发生中起着主要作用,但近年来的大量实验研究证实,发生脑出血后,除血肿本身的占位性损伤外,凝血过程产生的各种酶以及血肿本身释放的生物活性物质是脑出血后脑水肿发生的物质基础,是脑水肿形成的关键因素^[3]。

3.1 血液凝结及血凝块回缩在脑出血超急性期血肿周围组织

作者单位:1. 100039 北京市,武警总医院磁共振室(周剑);2. 100050 北京市,北京市神经外科研究所神经影像中心(高培毅)。作者简介:周剑(1968-),男,辽宁锦州市人,医学博士,主要研究方向:神经影像学诊断。

脑水肿形成中的作用 Wagner 将猪的自体血注入猪脑叶建立脑出血模型,并于注血后 1 h、3 h、5 h、8 h 取样观察,发现在注血后 1 h 血肿周围即可出现水肿区;注血后 3 h,免疫组织化学方法检测显示,水肿区内存在血浆蛋白和纤维蛋白,尽管此时血脑屏障完整,但仍可见血肿周围有明显的水肿形成,说明水肿区蛋白来自血肿本身^[4]。在正常情况下,细胞外间隙血浆蛋白含量很低,发生脑出血后,血肿腔内大量蛋白渗入到血肿周围脑组织间隙,导致血肿周围局部渗透压增高,使血液中的水份渗透到脑组织内形成水肿。此外,血肿形成后由于血凝块回缩使血肿腔的静水压降低,这也将导致血液中的水份渗透到脑组织间隙形成水肿。Xi 将加肝素抗凝和未加肝素抗凝的自体血注入到猪额叶白质区,并于注血后 1 h、4 h、24 h 取脑组织观察,发现在这 3 个时间点上,注射未加肝素抗凝血液的样本血肿周围均产生明显水肿,而注射加肝素抗凝血液的样本血肿周围均无水肿存在;同时还发现,猪脑内注射完整的红细胞并不能引起血肿周围早期水肿形成^[2]。Gebel 的研究也显示,实施溶栓治疗的患者并发脑出血后,其血肿周围形成的脑水肿远比自发性脑出血所诱发的脑水肿轻^[1]。Wagner 在另一组实验研究中发现,在脑出血超急性期(<4 h),将组织纤维溶解酶原激活剂(t-pA)注入血肿腔后行血肿吸除术可减少血肿周围血浆蛋白及纤维蛋白的沉积,使脑水肿明显减轻,而且能预防随后出现的继发性血脑屏障破坏^[4]。上述研究显示,血肿内血液凝结是脑出血超急性期血肿周围组织脑水肿形成的首要条件。凝血连锁反应激活、血凝块回缩(血肿形成后血块分离成一个红细胞中央块和一个血清包绕区^[5])以及纤维蛋白沉积等在脑出血后血肿周围组织脑水肿形成中发挥着重要作用。血凝块形成是脑出血血肿周围组织脑水肿形成的必经阶段,而血浆蛋白(特别是凝血酶)则是脑水肿形成的关键因素。

3.2 凝血酶在脑出血血肿周围组织脑水肿形成中的作用 近年来,在有关脑出血后脑水肿形成机制的研究中,凝血酶已成为人们最为关注的焦点。Lee 等分别将全血、血清、浓缩红细胞和未凝血提取物注入大鼠脑尾状核,24 h 后取脑组织观察,发现只有全血才能引起血肿周围组织脑水肿形成^[6]。随后的进一步研究显示,大鼠脑内注入凝血酶后可以引起与注入全血一样的脑组织水肿及脑血流变化,脑出血产生的凝血酶量与血肿周围组织水肿的严重程度呈正相关。同时,将凝血酶抑制剂(水蛭素)注入血肿部位,发现水蛭素能抑制脑水肿形成,说明凝血酶可诱发脑水肿,凝血酶抑制剂则可阻止凝血酶诱发脑水肿。因此,凝血酶被认为是脑出血后与脑水肿形成有关的较为重要的物质。临床研究显示,脑出血后血凝块释放凝血酶的时

间大约持续两周左右,与脑水肿持续时间基本一致,这也表明凝血酶是引起脑出血后脑水肿形成的主要原因。此外,还有研究显示,凝血酶对神经细胞具有直接的毒性作用,可引起神经细胞变性,并导致血脑屏障破坏^[7]。

3.3 脑出血血肿周围组织缺血对脑水肿形成的影响 脑出血后血肿周围局部脑血流量显著降低,而脑血流量的异常降低可引起血肿周围组织产生缺血性损伤。Nath 在大鼠尾状核脑出血模型研究中发现,注血后 1 min,尾状核区及远隔的前额皮层区脑血流量降至很低水平($< 25 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$),10 min 后脑血流量开始增加,3 h 后已无明显的持续缺血表现^[8]。Nath 认为,虽然起始的缺血效应表现为短暂性和自限性,但可引起持续的脑组织生化 and 结构改变,从而引起迟发血脑屏障破坏和脑水肿形成。Mayer 也指出,缺血本身及继发产生的兴奋性氨基酸与缺血再灌注共同导致血肿周围组织损伤,并进一步加重脑水肿^[9]。Yang 在研究中也观察到,血肿周围局部脑血流量可在脑出血后 48 h 再次下降,而且认为这是脑水肿形成的结果,而不是脑水肿形成的原因,因为脑水含量没有随着脑血流量的下降进一步增加^[10]。目前,有关血肿周围组织缺血在脑出血后脑水肿形成过程中的作用仍处于争论中。

3.4 血肿占位效应对脑水肿形成的影响 应用微气囊充胀模型可区分血肿本身占位效应对脑水肿形成的影响和血肿成份对脑水肿形成的影响。Mendelow 通过大鼠颅内直接注血和颅内放置微气囊对照研究发现,两种方法均可引起广泛的脑组织缺血,即使迅速抽出气囊内容物,缺血区依然逐步发展,持续约 4 h^[11]。Sinar 发现,微气囊充胀可使实验大鼠颅内压明显增高,短时间内抽出气囊内容物,颅内压迅速恢复到充胀前水平并保持到实验结束,但局部脑血流量明显减少,说明短暂占位效应导致的损伤后果与占位效应初始引起的组织破坏程度有关^[12]。脑出血后血肿占位效应可引起颅内压持续增高,早期主要为局灶性颅内压增高,随后发展为弥漫性颅内压增高,而颅内压的持续增高可引起血肿周围组织广泛性缺血,并加速缺血组织的血管通透性改变,引发脑水肿形成。同时,脑血流量降低,局部组织压力增加可促发血管活性胺从受损的脑组织中释放,破坏血脑屏障,引发脑水肿形成。因此,血肿占位效应虽不是脑水肿形成的直接原因,但可通过影响脑血流量、周围组织压力以及颅内压等因素间接地在脑出血后脑水肿形成机制中发挥作用。

脑出血后脑水肿的发生是导致脑组织结构改变及功能损伤的重要原因之一。脑出血后脑水肿产生迅速,在出血后 1~2 h 即可出现,并进行性加重,24 h 达高峰,持续 4~5 d 开始吸收。血液凝结和血凝块回缩、凝血酶、缺血和再灌注以及血

肿占位效应等因素都在脑出血后脑水肿形成中发挥作用。加强脑出血后继发脑水肿形成机制的研究有助于脑出血患者的临床救治,减轻血肿周围组织继发性损伤,降低脑出血的死亡率和致残率,提高患者的生活质量。

[参考文献]

- [1] Gebel JM, Brott TG, Sila CA, et al. Decreased perihematomal edema in thrombolysis-related intracerebral hemorrhage compared with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2000, 31: 596—600.
- [2] Xi Gh, Wagner KR, Keep RF, et al. Role of blood clot formation on early edema development after experimental intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 1998, 29(12): 2580—2586.
- [3] Broderick JP, Brott T, Tomsick T, et al. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg, 1993, 78: 188—191.
- [4] Wagner KR, Xi G, Hua Y, et al. Ultra-early clot aspiration after lysis with tissue plasminogen activator in a porcine model of intracerebral hemorrhage: edema reduction and blood-brain barrier protection[J]. J Neurosurg, 1999, 90: 491—498.
- [5] Zazulia AR, Diringer MN, Derdeyn CP, et al. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 1999, 30: 1167—1173.
- [6] Lee KR, Colon GP, Betz AL, et al. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin[J]. J Neurosurg, 1996, 84(1): 91—96.
- [7] Chao G, Boulis N, Qian J, et al. Intracerebral hemorrhage-induced neuronal death[J]. Neurosurgery, 2001, 48(4): 875—883.
- [8] Nath FP, Kelly PT, Jenkins A, et al. Effects of experimental intracerebral hemorrhage on blood flow, capillary permeability, and histochemistry[J]. J Neurosurg, 1987, 66(4): 552—562.
- [9] Mayer SA, Lignelli A, Fink ME, et al. Perilesional blood flow and edema formation in acute intracerebral hemorrhage: a SPECT study[J]. Stroke, 1998, 29: 1791—1798.
- [10] Yang GY, Betz AL, Chenevert TL, et al. Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats[J]. J Neurosurg, 1994, 81(1): 93—102.
- [11] Mendelow AD. Mechanisms of ischemic brain damage with intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 1993, 24(suppl 1): I-115—I-117.
- [12] Sinar EJ, Mendelow AD, Graham DI, et al. Experimental intracerebral hemorrhage effects of a temporary mass lesion[J]. J Neurosurg, 1987, 66(4): 568—576.

(收稿日期: 2004-07-12 修回日期: 2004-09-27)