

· 综 述 ·

蛛网膜下腔出血后早期脑损伤发病机制的研究进展

张翔圣 综述, 张 鑫 审校

〔摘要〕 动脉瘤性蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是临床上常见的危重急症,具有较高的致死和致残率。大量研究表明,早期脑损伤(early brain injury, EBI)是引起 SAH 患者高病死率和不良预后的重要原因。SAH 后 EBI 发病机制复杂,包括 SAH 后早期脑组织中一系列生理、生化、离子稳态的病理改变、血管病变、细胞死亡及分子机制的改变等。

〔关键词〕 蛛网膜下腔出血;早期脑损伤;病理生理

〔中图分类号〕 R743.35 〔文献标志码〕 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2013.06.017

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是临床上常见的危重急症,具有较高的致死和致残率。尽管当前颅内动脉瘤的显微手术治疗、介入治疗及其他辅助治疗等取得了很大的进步,但 SAH 临床预后并没有得到很好的改善^[1]。近年来研究发现,SAH 后早期脑损伤(early brain injury, EBI)可能是引起 SAH 患者高病死率和不良预后的首要原因,及时有效地对脑损伤进行治疗和干预也成为 SAH 患者提高生存率和改善预后的重要手段^[1]。深入认识 SAH 后 EBI 的病理生理机制也越来越为临床和基础研究人员重视。鉴于此,本文就近年来 SAH 后 EBI 发病机制的研究进展作一综述。

早期脑损伤是 SAH 发生后 72 h 内整个脑组织发生的损伤,涉及迟发型血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)出现之前(3 d ~ 2 周)脑组织内所发生的一系列病理生理改变,包括生理、生化、离子稳态的改变、血管病变、细胞死亡及分子机制的改变等^[2]。

1 脑生理的改变

1.1 颅内压 颅内动脉瘤破裂后,血液迅速破入蛛网膜下腔,短时间内即引起颅内压升高,可达 2000 mmH₂O(161.8 mmHg)。当前研究发现,颅内压升高有两种不同的模式:第一种可见于绝大多数患者,短时间内颅内压升高可达到舒张压水平,之后降低并维持在正常颅内压稍高水平。这种模式虽然出血量少,但常伴随出现脑水肿的症状。另一种比较少见,常为血肿扩大的占位效应或急性脑积水的

快速进展引起颅内压持续升高,病死率高^[1]。研究表明,SAH 后颅内压升高与出血量、脑脊液循环梗阻、弥漫性血管麻痹等有关。此外,严重的颅内压升高常与 SAH 后脑代谢的改变、炎症反应、脑血流量下降及脑缺血等相关^[1]。颅内压升高的严重程度通常可作为 SAH 后不良功能预后的检测指标^[3]。

1.2 脑灌注压 SAH 后脑灌注压急剧下降,参与诱导早期脑缺血损伤。但研究表明,脑灌注压降低与 SAH 后不良神经功能预后并没有明确的联系^[2]。

1.3 脑血流量 研究表明,动物 SAH 模型出血后脑血流量下降,其能否恢复则主要根据出血的严重程度^[4]。同样,在 SAH 患者中也伴有脑血流量的下降。临床入院时伴有意识障碍的 SAH 患者与不伴意识障碍的 SAH 患者相比常有严重的脑血流灌注不足^[1]。引起 SAH 后脑血流量下降的原因有很多,包括脑灌注压降低、血液黏稠度增加、血管壁损伤、微血栓形成、血小板聚集等。此外,也有人将 SAH 后脑血流量的下降归因于颅内压升高引起的“无复流”现象^[1-2]。

1.4 脑血流量的自主调节 SAH 后脑血流量的自主调节机制常遭到破坏,使脑血流量对全身血压(压力调节)和二氧化碳分压(化学调控)改变调控不全^[5]。研究表明,脑血流量自主调节机制紊乱在 SAH 患者出血后 72 h 最为显著,并与 SAH 的严重程度相关^[5]。另有证据显示,SAH 后伴有脑血流量自主调节机制紊乱的患者发展有迟发性缺血性神经功能障碍(delay ischemic neurological deficit, DIND)的风险也显著升高^[6]。SAH 后脑血流量自主调节机制的紊乱与出血后早期大脑酸性环境的改变、脑积水、内皮依赖性血管舒张破坏等有关^[1]。

2 离子稳态的改变

SAH 以后可引起一系列离子稳态的改变,如钠

基金项目:国家自然科学基金(81070921)

作者单位:210002 江苏南京,第二军医大学南京临床医学院(南京军区南京总医院)神经外科

通讯作者:张 鑫, E-mail:zhangxsp@163.com

离子、钙离子、镁离子等,这些离子稳态的改变可引起血管收缩、电生理紊乱、或蛋白的持续活化和表达,加重 SAH 后脑损伤^[1]。

2.1 皮层扩散性抑制(cortical spreading depolarization, CSD) CSD 是皮层大量神经元去极化合并离子稳态失衡的结果。SAH 后皮层大量神经元除极引起细胞钠离子和钙离子内流增加,细胞外钾离子升高,诱导神经细胞死亡^[7]。大量基础实验和临床研究表明,CSD 在 SAH 后早期和晚期都有发生,并参与 SAH 早期损伤的病理改变和晚期 DIND 的发生^[1]。关于 SAH 后 CSD 发生的确切病因尚不清楚,SAH 后进入蛛网膜下腔的血液产物如氧合血红蛋白、脑组织中一氧化氮含量的降低、谷氨酸受体活性的增加、内皮素-1 含量的升高等都可能参与 SAH 后 CSD 的发生发展^[1-2]。

2.2 血清镁下降 大量证据表明,SAH 以后脑脊液和血清中镁离子下降^[2]。在 SAH 动物模型中,SAH 后半小时即有镁离子浓度的降低。同样,近 38% 的 SAH 患者出血后 48 h 内存在血清镁的下降^[8]。镁离子是钙离子的生理拮抗剂,对维持细胞内钙离子的浓度起重要作用。镁离子能够通过阻断 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体的激活维持细胞内钙离子的浓度。SAH 后镁离子的降低能够引起细胞内钙离子的升高、神经递质释放的增加、钙离子依赖酶的激活及神经细胞损伤等。此外,镁离子还能够扩张血管、抑制血小板聚集、抑制内皮素-1 的合成。

2.3 低钠血症 据统计,10%~30% 的 SAH 患者在入院时或出血后 1~2d 内发展有低钠血症^[9]。SAH 后低钠血症的病因复杂,具体机制尚未完全清楚,但研究表明,脑盐耗综合征及抗利尿激素的异常分泌都参与 SAH 后低钠血症的发生^[10]。SAH 以后引起的低钠血症很难治愈,并有发展为脑缺血和脑梗死的高度风险。

2.4 钙离子稳态的破坏 钙离子的稳态对维持细胞生理功能、ATP 依赖性离子梯度跨膜转运起重要作用。而研究发现,SAH 后早期血管内皮细胞、平滑肌细胞、脑细胞内钙离子的稳态常遭到破坏^[1]。其可能的机制包括膜去极化引起电压敏感钙通道的开放,谷氨酸激活 NMDA 受体引起内质网和线粒体内钙离子的释放、脑缺血期间 ATP 储备的快速消耗引起细胞内钙离子的积聚等^[11]。细胞内钙离子的升高能够诱导血管的持续收缩、神经递质的释放、并激活一系列对细胞有害的酶如诱导型一氧化氮合酶等。SAH 后钙离子通道的紊乱可持续数天,因此,

临床上用钙离子通道阻滞剂如尼莫地平来预防 SAH 后缺血功能障碍的发生^[12]。

3 机械生化改变

3.1 脑积水 据统计,约 20%~30% 的 SAH 患者在出血后 3 d 内发展有脑积水,大多具有出血量大、脑血流灌注差等不良因素,与未出现脑积水的 SAH 患者相比具有更高的神经功能障碍和死亡率^[13]。同样,在 SAH 动物模型中,出血后几小时便可出现脑积水的相关症状。对于 SAH 后脑积水的发病机制尚不完全清楚,脑脊液循环梗阻、脑室内积血、再出血等都可能参与其发生^[2]。

3.2 谷氨酸兴奋性毒性 研究发现,SAH 后数分钟内大脑谷氨酸的水平开始升高,40 min 后达到高峰,其升高程度与 SAH 损伤的严重程度相关^[11]。SAH 后谷氨酸浓度升高的原因有很多,包括细胞泄漏、突触传递改变、血脑屏障开放、及谷氨酸吸收抑制等。谷氨酸兴奋性毒性作用与过度激活 NMDA 受体引起大量钙离子内流,诱导细胞坏死和凋亡等有关^[1]。在基础研究中,早期抑制谷氨酸受体能够减轻 SAH 后血脑屏障的破坏。

4 血管病变

在动物实验研究中,SAH 后数分钟可见脑实质大小血管的收缩^[1]。而在 SAH 患者中,血管收缩主要表现为脑大血管的收缩,通常发生在 SAH 后 3~7 d 内^[14]。研究发现,SAH 动物模型和 SAH 后 72 h 内死亡患者的血管内皮细胞与基底膜之间存在皱缩、断裂、分离等病理改变。而在 SAH 动物模型中,还存在血管基底膜的破坏^[2]。尽管,当前血管基底膜破坏的改变仅建立在实验研究的基础上,但其最终的病理效应——血管通透性的增加,在动物和人类当中都已得到了证实^[15-16]。血管通透性的增加与 SAH 后迟发性脑缺血和临床预后不良密切相关。

5 细胞死亡

细胞死亡有多种形式包括凋亡、坏死、自噬等。大量基础实验已证实 SAH 以后血管内皮细胞、平滑肌细胞、神经细胞和胶质细胞存在凋亡及坏死^[17]。而 SAH 后早期死亡患者的尸检中也证实 SAH 后伴有大量神经细胞和胶质细胞的凋亡、坏死^[18]。自噬是除细胞凋亡、坏死以外细胞死亡的另一种方式,同时还是一种重要的自我保护机制。它能够清除异常的蛋白质、受损的细胞器及细胞内病原体,对维持脑组织细胞稳定起重要作用。但过度的自噬可造成

细胞的大量死亡,引起严重后果^[19]。当前,在基础研究中已经证实,SAH 后早期大脑皮层中存在自噬的激活,给予自噬激活剂在一定程度上能够显著减轻 SAH 后 EBI^[19]。

6 分子机制的改变

6.1 一氧化氮(nitric oxide, NO) NO 是调节脑血流动力学的重要物质,它能够扩张血管、抑制血小板的聚集及白细胞对血管内皮细胞的黏附继而调控脑血流量。此外,NO 还可以调节血管平滑肌的增殖、凋亡及细胞外基质的代谢,参与调控血管重塑^[1]。SAH 后 NO 的病理改变参与早期脑缺血损伤、迟发性 CVS 及 DIND 的发生^[1]。SAH 早期 NO 降低,能够引起脑血流量下降、脑血管收缩、血小板聚集及中性粒细胞的黏附等。SAH 晚期 NO 升高,由于 NO 本身作为一种自由基,其与超氧化物反应生成更强的过氧化亚硝酸盐,破坏细胞膜,损伤线粒体、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞等,激活细胞死亡通路,加重 SAH 后脑损伤^[20]。此外,SAH 后 NO 调控的钠离子、钾离子、钙离子通道失控还可诱导轴突的变性。

6.2 内皮素-1(endothelin-1, ET-1) ET-1 是强效的缩血管因子,其来源主要为蛛网膜下腔内血液及其代谢产物对神经元和星形胶质细胞的刺激^[4]。ET-1 能够引起血管持续收缩,还可抑制 Na^+/K^+ ATP 酶的活性,并与血红蛋白一同诱导皮层扩散性缺血,加重 SAH 后 EBI^[21]。

6.3 氧化应激 SAH 后早期有大量氧自由基产生,其来源主要包括:①蛛网膜下腔红细胞崩解释放的血红蛋白;②线粒体呼吸链的破坏;③自由基产生酶的增多,如诱导型 NO 合酶,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶,黄嘌呤氧化酶等。SAH 后氧自由基增多可以促进脂质过氧化、蛋白质变性、DNA 损伤等诱导血管内皮细胞、神经细胞死亡,破坏血脑屏障^[22]。在基础研究中,应用抗氧化药物能够显著减轻 SAH 后 EBI^[23]。

6.4 炎症反应 SAH 后蛛网膜下腔里红细胞裂解产物可引起多种炎性介质如黏附分子、细胞因子、补体等升高,并激活炎症反应^[2]。临床研究表明,SAH 患者早期,血清中细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)浓度即开始升高,可持续 6~8 d,并与 SAH 后迟发性缺血损伤相关^[24]。此外,SAH 后早期脑脊液和血清中各种细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β

(IL-1 β)、白介素-6(IL-6)等也持续升高。在基础研究中,选择性抑制 IL-1 β 和 TNF- α 能够显著减轻 SAH 后 EBI^[25-26]。

6.5 血小板 研究表明,SAH 以后存在血小板的激活。在 SAH 动物模型和 SAH 后 48 h 患者静脉血中,血小板计数降低,形态也发生改变,提示 SAH 后存在血小板的吸收和活化^[27-28]。对 SAH 后 48 h 死亡患者的尸检也证实小血管中有微血栓的形成^[28]。SAH 后血管内血小板的聚集可致“无复流”现象,使全脑缺血后一段时间内脑血流灌注不足。血小板还可释放多种缩血管收缩物质(5-羟色胺、二磷酸腺苷、血小板性生长因子)以及基质金属蛋白酶 2、9 等,引起血管结构破坏和功能障碍。此外,脑组织中血小板还可激活炎症反应,加重 SAH 后脑损伤^[2]。

越来越多的研究表明,EBI 是引起 SAH 患者高致残率、致死率的重要原因。SAH 后 EBI 的发病机制复杂,当前,对其发病机制虽然有了一定的认识,但其研究主要局限于基础动物研究,向临床应用转化还需要进一步论证。因此,今后还有待于更加系统、深入地研究 SAH 后 EBI 的病理生理改变并进行相关的临床研究。

【参考文献】

- [1] Sehba FA, Hou J, Pluta RM, et al. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. Prog Neurobiol, 2012, 97(1): 14-37.
- [2] Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury[J]. Mol Neurobiol, 2011, 43(1): 27-40.
- [3] Nagel A, Graetz D, Schink T, et al. Relevance of intracranial hypertension for cerebral metabolism in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article[J]. J Neurosurg, 2009, 111(1): 94-101.
- [4] Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. Neurol Res, 2006, 28(4): 399-414.
- [5] Schmieder K, Moller F, Engelhardt M, et al. Dynamic cerebral autoregulation in patients with ruptured and unruptured aneurysms after induction of general anesthesia[J]. Zentralbl Neurochir, 2006, 67(2): 81-87.
- [6] Ratsep T, Asser T. Cerebral hemodynamic impairment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as evaluated using transcranial doppler ultrasonography: relationship to delayed cerebral ischemia and clinical outcome[J]. J Neurosurg, 2001, 95(3): 393-401.
- [7] Dreier JP, Major S, Manning A, et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. Brain, 2009, 132(Pt 7): 1866-1881.
- [8] Van den Bergh WM, Algra A, Van der Sprenkel JW, et al. Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neuro-

- surgery, 2003, 52(2):276-282.
- [9] Naval NS, Stevens RD, Mirski MA, et al. Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Crit Care Med, 2006, 34(2):511-524.
- [10] Bruder N, Ichai C, Gelb AW. Hyponatremia and subarachnoid hemorrhage: will that be one pinch or two of salt? [J]. Anesth Analg, 2009, 108(6):1734-1735.
- [11] Schubert GA, Poli S, Mendelowitsch A, et al. Hypothermia reduces early hypoperfusion and metabolic alterations during the acute phase of massive subarachnoid hemorrhage: a laser-Doppler-flowmetry and microdialysis study in rats [J]. J Neurotrauma, 2008, 25(5):539-548.
- [12] Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, et al. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies [J]. Clin Exp Hypertens, 2008, 30(8):744-766.
- [13] van Asch CJ, Van der Schaaf IC, Rinkel GJ. Acute hydrocephalus and cerebral perfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 31(1):67-70.
- [14] Uhl E, Lehmberg J, Steiger HJ, et al. Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging [J]. Neurosurgery, 2003, 52(6):1307-1317.
- [15] Friedrich V, Flores R, Muller A, et al. Luminal platelet aggregates in functional deficits in parenchymal vessels after subarachnoid hemorrhage [J]. Brain Res, 2010, 1354:179-187.
- [16] Scholler K, Trinkl A, Klopotoski M, et al. Characterization of microvascular basal lamina damage and blood-brain barrier dysfunction following subarachnoid hemorrhage in rats [J]. Brain Res, 2007, 1142:237-246.
- [17] Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2006, 26(11):1341-1353.
- [18] Nau R, Haase S, Bunkowski S, et al. Neuronal apoptosis in the dentate gyrus in humans with subarachnoid hemorrhage and cerebral hypoxia [J]. Brain Pathol, 2002, 12(3):329-336.
- [19] Wang Z, Shi XY, Yin J, et al. Role of autophagy in early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. J Mol Neurosci, 2012, 46(1):192-202.
- [20] Moro MA, Almeida A, Bolanos JP, et al. Mitochondrial respiratory chain and free radical generation in stroke [J]. Free Radic Biol Med, 2005, 39(10):1291-1304.
- [21] Petzold GC, Einhaupl KM, Dirnagl U, et al. Ischemia triggered by spreading neuronal activation is induced by endothelin-1 and hemoglobin in the subarachnoid space [J]. Ann Neurol, 2003, 54(5):591-598.
- [22] Ayer RE, Zhang JH. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm [J]. Acta Neurochir Suppl, 2008, 104:33-41.
- [23] Zhan Y, Chen C, Suzuki H, et al. Hydrogen gas ameliorates oxidative stress in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. Crit Care Med, 2012, 40(4):1291-1296.
- [24] Kubo Y, Ogasawara K, Kakino S, et al. Serum inflammatory adhesion molecules and high-sensitivity C-reactive protein correlates with delayed ischemic neurologic deficits after subarachnoid hemorrhage [J]. Surg Neurol, 2008, 69(6):592-596.
- [25] Sozen T, Tsuchiyama R, Hasegawa Y, et al. Role of interleukin-1beta in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice [J]. Stroke, 2009, 40(7):2519-2525.
- [26] Jiang Y, Liu DW, Han XY, et al. Neuroprotective effects of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody on apoptosis following subarachnoid hemorrhage in a rat model [J]. J Clin Neurosci, 2012, 19(6):866-872.
- [27] Hirashima Y, Hamada H, Kurimoto M, et al. Decrease in platelet count as an independent risk factor for symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. J Neurosurg, 2005, 102(5):882-887.
- [28] Ishikawa M, Kusaka G, Yamaguchi N, et al. Platelet and leukocyte adhesion in the microvasculature at the cerebral surface immediately after subarachnoid hemorrhage [J]. Neurosurgery, 2009, 64(3):546-554.

(收稿日期:2013-07-02;修回日期:2013-08-12)

(本文编辑:黄攸生)