

# 缺血性脑水肿分子机制及脑水肿监测研究现状

张立娜 陈丽霞

【中图分类号】 R743.3    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2020)04-0546-03  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.04.033

脑水肿是多种因素作用下(如脑缺血、脑出血、颅内感染、颅内占位性病变等)脑内液体异常聚积的病理过程。颅内大血管急性闭塞引起的急性缺血性脑卒中及治疗引起的缺血再灌注损伤是继发性脑水肿的主要原因。脑水肿一般分成两大类:细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿;前者指脑细胞直接受致病因子影响而引起的水肿,脑血管的通透性一般不受影响;后者因血脑屏障(Blood brain barrier, BBB)被破坏,导致毛细血管通透性增加、水分子大量外渗,在血管周围和细胞间质积聚而形成水肿。严重的脑水肿可使脑组织受压、中线移位形成脑疝,早期发现和治疗脑水肿可以减缓脑疝的发生<sup>[1]</sup>。因此,掌握缺血性脑水肿的机制并对脑水肿情况进行监测有助于指导临床治疗。

## 1 病理机制

2004年《急性中毒诊疗规范》中指出以往人们研究脑水肿的发病机制多集中在血脑屏障、微循环障碍、毒性因子直接作用、颅内自由基的增加、血栓素 A<sub>2</sub> 及前列环素的变化、神经递质与神经肽类的变化以及神经细胞钙超载学说等方面。随着技术的进步,脑水肿机制在分子水平上的研究逐步受到关注,本研究将介绍脑水肿与水通道蛋白(aquaporins, AQP)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、紧密连接蛋白、炎症相关因子之间的联系。

### 1.1 脑水肿与 AQP4

AQPs 是膜蛋白质,允许双向水分子运动穿过磷脂双层质膜,分为 AQP0-12。其中 AQP4 在星形胶质细胞内的足突上过度表达,参与脑水肿形成时的水分子转运,导致脑内液体流动发生变化<sup>[2]</sup>。多项实验证实,AQP4 在脑水肿演变过程中有双向调节作用,既参与脑水肿的形成又参与脑水肿的消退。Hirt 等<sup>[3]</sup>在研究脑缺血小鼠时证实,AQP4 缺失的小鼠其病灶大小、细胞坏死程度及炎症反应与野生型小鼠比较症状较轻;Zhang 等<sup>[4]</sup>应用磁共振成像(MRI)和免疫组化分析来评估成年 AQP4 敲除的小鼠生理和结构变化,通过使用<sup>17</sup>O-MRI 追踪静脉注射氧-17(<sup>17</sup>O)水(H<sub>2</sub><sup>17</sup>O)来跟踪 BBB 内外水分子交换,得出结论 AQP4 敲除小鼠脑血管生成增加,血脑屏障水交换减少,脑水肿程度轻。然而在血管源性脑水肿发生时水分子进入脑组织不需要 AQP4 的配合,反之水肿的消除却有 AQP4 分子的广泛参与。如蒋锡丽等<sup>[5]</sup>在文章中多次例证 AQP4 在血管源性脑水肿中作用显著,既参

与水分子进入脑细胞,又参与水分子的排出,促进水肿的吸收。Tourdias 等<sup>[6]</sup>研究水肿的各个时期内 AQP4 的表达情况时发现 AQP4 在脑水肿晚期(消退期)表达增加。

### 1.2 脑水肿与 MMPs

MMPs 参与细胞外基质的降解,其中 MMP-9 可使 BBB 通透性增加,说明其与脑水肿的发生及演变过程密不可分<sup>[7]</sup>。Jin 等<sup>[8]</sup>研究 1,2-二氯乙烷(1,2-DCE)中毒小鼠脑水肿情况时观察发现 p38MAPK/核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 信号通路介导的炎症反应可使 MMP-9 mRNA 和蛋白的表达上调、破坏 BBB,说明 MMP-9 影响促炎因子的过度释放,从而参与脑水肿发生发展。Wu 等<sup>[9]</sup>将雄性大鼠进行右侧大脑中动脉闭塞 2 h 处理,然后再灌注 22 h,所引起的缺血再灌注损伤导致脑内大面积的水肿,并应用血小板生成素进行治疗,证实了血小板生成素可通过减少缺血引起的 MMP-9 和 NF- $\kappa$ B 的增加来改善脑水肿。

### 1.3 脑水肿与紧密连接蛋白

咬合蛋白(Claudin)、闭合蛋白(Occludin)、胞浆黏附蛋白(zonula occludens, ZO)家族是紧密连接蛋白的重要组成部分,紧密连接蛋白参与血脑屏障的内皮细胞连接。Jiao 等<sup>[10]</sup>等研究表明在小鼠敲除 Claudin-5 基因后其血脑屏障通透性增加,在降低 Occludin 和 ZO-1 表达的情况下血脑屏障的渗透性增强。李树清等<sup>[11]</sup>通过将 72 只成年树鼩分组,通过用免疫组化及 Western blot 法观察发现,缺血后适应促进了 occludin/ZO-1 蛋白表达,使树鼩脑缺血后海马的正常神经元明显减少以及神经元超微结构异常,减轻了脑水肿。

### 1.4 脑水肿与炎症相关因子

大量实验表明,脑组织发生缺血后促炎和抗炎细胞因子的表达在整个大脑中迅速增加,并使脑损伤进一步加重<sup>[12-13]</sup>。大量的白细胞在缺血区域浸润聚集后可释放肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和白介素-6(IL-6)等,直接损伤神经元造成局部组织缺血坏死,破坏 BBB,引起脑水肿、出血及脑局部组织坏死。Takata 等<sup>[14]</sup>阐述 TNF- $\alpha$ 诱导 MMP-9 从周细胞释放,从而导致体外 BBB 模型中的内皮通透性增加。Grossman 等<sup>[15]</sup>研究认为炎症因子聚集、释放不同程度上参与了颅脑损伤以及继发性损伤。刘永刚等<sup>[16]</sup>通过临床观察炎症因子 IL-1 $\beta$ 与出血性脑水肿形成呈正相关;Zhang 等<sup>[17]</sup>实验证实长链非编码 RNA Malat1 的过度表达能降低 IL-6 和 AQP4 的表达,从而抑制大鼠脑水肿。因此,脑水肿的病理机制和炎症相关因子有密不可分的联系。

脑水肿并不是单一分子机制影响,而是多种分子广泛作

用的结果,如 Song 等<sup>[18]</sup>在研究脂氧素 A4 甲酯通过抑制 NF- $\kappa$ B 依赖性 MMP-9 途径中发现降低 MMP-9、ZO-1 和 claudin-5 的表达可以减轻 BBB 损伤相关的脑水肿。还有一些炎症因子也参与脑水肿的发生及发展过程如转化生长因子- $\beta$ (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、干扰素- $\beta$ (Interferons- $\beta$ , IFN- $\beta$ )、一氧化氮(NO)等<sup>[19]</sup>。

## 2 脑水肿的监测

脑水肿可继发颅内高压,严重时出现脑疝有生命危险,在发病的早期对颅内高压进行监测有助于更好地观察患者脑水肿情况。颅内压(Intracranial pressure, ICP)的监视和控制是神经麻醉和神经重症监护的基石,可根据压力的变化及时判断病情以制定合适的治疗方案。颅内压监护已被国内外神经内科疾病诊治指南或专家共识作为常规监护方式<sup>[20-21]</sup>。颅内压监测大体分为有创和无创监测两大类,下面将简述二者的利弊及临床应用价值。

### 2.1 有创颅内压监测

脑室外引流法是 ICP 监测的金标准,并能引流脑脊液达到治疗的目的。冯鸿飞<sup>[22]</sup>将临床上有创监测方法分为脑室内插管、硬脑膜外传感器、光纤探头监测、腰大池置管监测四大类。在脑室或脑实质内植入 ICP 换能器可以准确测量 ICP 并间接反映脑水肿,但是侵入性方法可能导致大量出血、感染和神经损伤等并发症<sup>[23]</sup>。ICP 监测与改善患者生存率有关<sup>[24]</sup>。Aiolfi 等<sup>[25]</sup>研究发现有创颅内压监测增加了患者住院时间、病死率及相关并发症的概率。长期有创颅内压监测可以继发颅内感染,并且感染机率随监测时间的延长而不断增加,有数据表明植入 5 d 后的感染风险可达 5%<sup>[26]</sup>。有创 ICP 监测需对人体造成一定的损害,需患者特定的体位配合,手术操作复杂,传感器安放困难,加重颅内感染等为不可规避的风险<sup>[27]</sup>。

### 2.2 无创颅内压监测

#### 2.2.1 基于成像技术的颅内压评估

颅脑影像可以辅助临床诊断,颅内缺血、出血、颅内压升高征象都可通过成像技术获得如 CT 或 MRI。早期 Mizutani 等<sup>[28]</sup>试图通过 CT 评估水肿及脑室大小、蛛网膜下腔出血程度及脑外伤损伤程度,运用统计学方法建立 CT 影像学及颅内压二者间的关系方程,发现颅内压升高误差超过 40 mmH<sub>2</sub>O。Swanson 等<sup>[29]</sup>通过 MRI 影像评估脑内的血液和脑脊液流动情况来预测 ICP 的高低,然而影像学检查受患者状态的影响,如重型脑损伤的患者不适合脱离各种监测仪而外出行相关 CT 或 MR 检查。尽管 CT 和 MRI 这些影像学检查方式可用于诊断脑水肿,但难以持续监控其中的变化并反映治疗的实时效果。

#### 2.2.2 经颅多普勒(Transcranial doppler, TCD)

TCD 主要对脑内血管的血流速度(Blood flow velocity, FV)、动脉血压和搏动指数(Pulsatility index, PI)进行监测。Ragauskas 等<sup>[30]</sup>应用 TCD 仪器通过测量颅内、颅外段血流速度,通过仪器进行转换与腰椎穿刺术传统操作所得的脑脊液压力比较,得出二者间平均系统误差仅 0.12 mmHg。TCD 监测颅内压具有较高的准确性。TCD 对操作者要求

高,需要掌握足够的解剖知识、熟练的操作手法,否则影响测量的一致性<sup>[31]</sup>。

### 2.2.3 超声测量视神经鞘直径(Optic nerve sheath diameter, ONSD)

视神经鞘内脑脊液压力与颅内蛛网膜下腔内脑脊液压力一致,当 ICP 增高时视神经鞘内脑脊液压力也随之增高,继而 ONSD 扩大。Tayal 等<sup>[32]</sup>通过测量 59 例成人脑外伤者视神经鞘直径,结合其头颅 CT 影像,得出超声测量 ONSD 是判断脑外伤后 ICP 变化相对准确的监测方式,其敏感性可达 84.0%,特异性达 73.0%。Liu 等<sup>[33]</sup>对 62 例脑外伤患者进行回顾性研究发现,证实头 CT 测量的 ONSD 与 ICP 相关,并且通过测量所得的颅内压值能够判定患者是否需要急诊手术或是保守治疗。然而,测量 ONSD 对于面部受伤、患有 Graves 病以及结节病等患者不适用<sup>[34]</sup>。

### 2.2.4 闪光视觉诱发电位(Flash visual evoked potential, FVEP)无创颅内压监测

闪光视觉诱发电位是通过闪光刺激诱发视网膜引起脑内电活动改变波动,通过观察记录 N2 波的潜伏期来间接反应颅内压。有研究表明应用 FVEP 监测 ICP 和有创法测得的颅内压值比较得出结论二者之间无统计学差异<sup>[35]</sup>。赵乾等<sup>[36]</sup>通过对 40 例多种原因所致颅内高压患者进行有创(腰椎穿刺法)和 FVEP 法无创 ICP 监测,证实与腰椎穿刺法测量颅内压比较二者间有高度一致性,可将 FVEP 用于临床对颅内高压患者特别是神经内外科危重症进行监测。但该仪器对于视路受损的患者不适用且测量数据受操作者影响。

## 3 小结与展望

严重的脑水肿可危及患者生命,目前治疗脑水肿的药物仅局限于对症治疗(如激素、甘露醇、高渗液等),尝试从分子水平研究脑水肿形成过程势在必行,加快研究针对分子水平的靶向药物将是科研工作者即将面临的新挑战。脑水肿后继发颅内高压,在早期进行监测有利于指导临床上药物的使用,无创颅内压监测技术的应用减少了有创操作带来的并发症,操作简单安全、便捷、可床旁的特点,但对脑水肿的监测不仅仅局限于对脑脊液压力的监测,如脑内血氧监测、脑电监测等,这些将提供更多的可操作信息,以指导临床治疗和及时干预,以改善预后。

## 参 考 文 献

- [1] Zhao XY, Wu CF, Yang J, et al. Effect of arginine vasopressin on the cortex edema in the ischemic stroke of Mongolian gerbils[J]. Neuropeptides, 2015, 51: 55-62.
- [2] Eckhard A, Gleiser C, Rask-Andersen H, et al. Colocalisation of Kir4.1 and AQP4 in rat and human cochlea reveals a gap in water channel expression at the transduction sites of endocochlear K<sup>+</sup> recycling routes[J]. Cell & Tissue Research, 2012, 350(1): 27-43.
- [3] Hirt L, Fukuda AM, Ambadipudi K, et al. Improved long-term outcome after transient cerebral ischemia in aquaporin-4 knockout mice[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(1): 277-290.

- [4] Zhang Y, Xu K, Liu Y, et al. Increased cerebral vascularization and decreased water exchange across the blood-brain barrier in aquaporin-4 knockout mice [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (6): e0218415.
- [5] 蒋锡丽, 鲁宏, 陈建强, 等. AQP4 基因沉默对脑水肿的影响及影像改变[J]. *国际医学放射学杂志*, 2016, 39(5): 495-499.
- [6] Tourdias T, Mori N, Dragonu I, et al. Differential aquaporin 4 expression during edema build-up and resolution phases of brain inflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8(1): 143.
- [7] Alam M, Mohammad A, Rahman S, et al. Hyperthermia up-regulates matrix metalloproteinases and accelerates basement membrane degradation in experimental stroke [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 495(2): 135-139.
- [8] Jin X, Wang T, Liao Y, et al. Neuroinflammatory reactions in the brain of 1,2-DCE-Intoxicated mice during brain edema[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 987.
- [9] Wu W, Zhong W, Lang B, et al. Thrombopoietin could protect cerebral tissue against ischemia-reperfusion injury by suppressing NF- $\kappa$ B and MMP-9 expression in rats[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(12): 1341-1348.
- [10] Jiao X, He P, Li Y, et al. The role of circulating tight junction proteins in evaluating blood brain barrier disruption following intracranial hemorrhage[J]. *Dis Markers*, 2015: 860120. DOI: 10.1155/2015/86012.
- [11] 李树清, 李凡, 何亮, 等. 缺血后适应促进树突缺血性脑缺血时紧密连接 occludin/ZO-1 蛋白表达及抑制脑水肿的机制[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(3): 477-484.
- [12] Lakhani SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches[J]. *J Transl Med*, 2009, 7: 97.
- [13] Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke[J]. *J Neuroimmunol*, 2007, 184 (1/2): 53-68.
- [14] Takata F, Dohgu S, Matsumoto J, et al. Brain pericytes among cells constituting the blood-brain barrier are highly sensitive to tumor necrosis factor- $\alpha$ , releasing matrix metalloproteinase-9 and migrating in vitro[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2011, 8: 106.
- [15] Grossman R, Tyler B, Rudek MA, et al. Microdialysis measurement of intratumoral temozolomide concentration after cediranib, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, in a U87 glioma model[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72 (1): 93-100.
- [16] 刘永刚, 张学勇, 姜凤, 等. 炎症因子 IL-1 $\beta$  与出血性脑水肿形成的相关性研究[J]. *中国医学创新*, 2019, 16(6): 119-122.
- [17] Zhang Y, Wang J, Zhang Y, et al. Overexpression of long non-coding RNA Malat1 ameliorates traumatic brain injury induced brain edema by inhibiting AQP4 and the NF- $\kappa$ B/IL-6 pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10): 17584-17592.
- [18] Song Y, Yang Y, Cui Y, et al. Lipoxin a4 methyl ester reduces early brain injury by inhibition of the nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B)-Dependent matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) pathway in a rat model of intracerebral hemorrhage[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1838-1847.
- [19] Yang C, Hawkins KE, Doré S. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke[Z], 2018.
- [20] Forsyth R, Baxter P, Elliott T. Routine intracranial pressure monitoring in acute coma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, (3): CD002043. DOI: 10.1002/14651858. CD002043.
- [21] Wei J J, Kang D Z, Zhao Y L, et al. Expert consensus on critical care management in neurosurgery (2013)[J]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Disease*, 2013, 10(8): 436-448.
- [22] 冯鸿飞. 颅内压监测在急性颅脑损伤救治中的应用[J]. *内蒙古中医药*, 2013, 32(33): 4.
- [23] 梁强, 邵淑琦, 段磊. 颅内压监测研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(4): 242-245.
- [24] Zhang X, Medow JE, Iskandar BJ, et al. Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a review[J]. *Physiol Meas*, 2017, 38(8): R143-R182.
- [25] Aiolfi A, Benjamin E, Khor D, et al. Brain trauma foundation guidelines for intracranial pressure monitoring: compliance and effect on outcome[J]. *World J Surg*, 2017, 41(6): 1543-1549.
- [26] Meng L, Gelb AW. Regulation of cerebral autoregulation by Carbon dioxide[J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(1): 196-205.
- [27] 曾高, 焦凤, 梁治矢. 颅内压的无创与智能化监测[J]. *山东医药*, 2010, 50(24): 38.
- [28] Mizutani T, Manaka S, Tsutsumi H. Estimation of intracranial pressure using computed tomography scan findings in patients with severe head injury[J]. *Surg Neurol*, 1990, 33 (3): 178-184.
- [29] Swanson JW, Aleman TS, Xu W, et al. Evaluation of optical coherence tomography to detect elevated intracranial pressure in children[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135(4): 320-328.
- [30] Ragauskas A, Matijosaitis V, Zakelis R, et al. Clinical assessment of noninvasive intracranial pressure absolute value measurement method[J]. *Neurology*, 2012, 78(21): 1684-1691.
- [31] McMahon CJ, Medermott P, Horsfall D, et al. The reproducibility of transcranial Doppler middle cerebral artery velocity measurements: implications for clinical practice[J]. *Br J Neurosurg*, 2007, 21(1): 21-27.
- [32] Tayal VS, Neulander M, Norton HJ, et al. Emergency department sonographic measurement of optic nerve sheath diameter to detect findings of increased intracranial pressure in adult head injury patients[J]. *Ann Emerg Med*, 2007, 49 (4): 508-514.
- [33] Liu M, Yang ZK, Yf Y, et al. Optic nerve sheath measurements by computed tomography to predict intracranial pressure and guide surgery in patients with traumatic brain injury[J]. *World Neurosurg*. 2020, 134: e317-e324.
- [34] Antes S, Stadie A, Müller S, et al. Intracranial Pressure-Guided shunt valve adjustments with the miethke sensor reservoir[J]. *World Neurosurg*, 2018, 109: e642-e650.
- [35] 么宪伟, 陆兵勋, 李艳丽, 等. 闪光视觉诱发电位无创监测颅内压的可行性及临床应用[J]. *中华神经科杂志*, 2004, 37(6): 81-83.
- [36] 赵乾, 霍孜克, 张翔, 等. 无创闪光视觉诱发电位颅内压监测的临床应用研究[J]. *卫生职业教育*, 2017, 35(15): 152-154.

(2019-10-21 收稿)