

- gress?. J Neurol Sci, 2005,229-230:13-20
- 2 Lesnik Oberstein SA, Haan J. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Panminerva Med, 2004,46:265-276
- 3 Hund-Georgiadis M, Norris DG, Guthke T, *et al.* Characterization of cerebral small vessel disease by proton spectroscopy and morphological magnetic resonance. Cerebrovasc Dis, 2001,12:82-90
- 4 DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, *et al.* Brain to plasma amyloid-beta efflux: a measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. Science, 2002,295:2264-2267
- 5 Cirrito JR, May PC, O'Dell MA, *et al.* In vivo assessment of brain interstitial fluid with microdialysis reveals plaque-associated changes in amyloid-beta metabolism and half-life. J Neurosci, 2003,23:8844-8853
- 6 Kawarabayashi T, Younkin LH, Saido TC, *et al.* Age-dependent changes in brain, CSF, and plasma amyloid (beta) protein in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci, 2001,21:372-381
- 7 Kuo YM, Emmerling MR, Lampert HC, *et al.* High levels of circulating Abeta42 are sequestered by plasma proteins in Alzheimer's disease. Biochem Biophys Res Commun, 1999,257:787-791
- 8 Matsubara E, Ghiso J, Frangione B, *et al.* Lipoprotein-free amyloidogenic peptides in plasma are elevated in patients with sporadic Alzheimer's disease and Down's syndrome. Ann Neurol, 1999,45:537-541
- 9 Holtzman DM. Potential role of endogenous and exogenous amyloid-beta binding molecules in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2003,17:151-153
- 10 Shibata M, Yamada S, Kumar SR, *et al.* Clearance of Alzheimer's amyloid-beta(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. J Clin Invest, 2000,106:1489-1499
- 11 Deane R, Du Yan S, Subramanyam RK, *et al.* RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. Nat Med, 2003,9:907-913
- 12 Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, *et al.* Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin. Science, 2001,292:1550-1552
- 13 Selkoe DJ. Clearing the brain's amyloid cobwebs. Neuron, 2001,32:177-180
- 14 Silverberg GD, Mayo M, Saul T, *et al.* Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. Lancet Neurol, 2003,2:506-511
- 15 Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science, 2002,297:353-356
- 16 Ghiso J, Frangione B. Amyloidosis and Alzheimer's disease. Adv Drug Deliv Rev, 2002,54:1539-1551
- 17 Begley DJ, Brightman MW. Structural and functional aspects of the blood-brain barrier. Prog Drug Res, 2003,61:39-78
- 18 Herz J, Marschang P. Coaxing the LDL receptor family into the fold. Cell, 2003,112:289-292
- 19 Corder EH, Huang R, Cathcart HM, *et al.* Membership in genetic groups predicts Alzheimer disease. Rejuvenation Res, 2006,9:89-93
- 20 Poduslo JF, Curran GL, Sanyal B, *et al.* Receptor-mediated transport of human amyloid beta-protein 1-40 and 1-42 at the blood-brain barrier. Neurobiol Dis, 1999,6:190-199
- 21 Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, *et al.* Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. Brain, 2005,128:2034-2041
- 22 段金海, 汪华侨, 陈少琼, 等. 阿尔茨海默病患者脑白质损害与认知功能的关系[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(2): 76-79
- 23 倪红艳, 王明时, 祁吉. 早期阿尔茨海默病脑白质改变和认知功能损伤的相关性[J]. 中华放射学杂志, 2008, 42(2): 53-55

(收稿:2009-10-26)

(修回:2010-02-05)

蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的发生机制及治疗新进展

王嘉炜 高觉民

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)的发病率约为每年 10/10 万人,占脑血管病总

发病率的 12%~20%,而其病因有动脉瘤、动静脉畸形、高血压动脉硬化等,其中动脉瘤出血占 52%^[1]。50% 的动脉瘤患者发病当时死亡,其余大多数患者可得到有效的治疗,如开颅动脉瘤夹闭术或血管内介入栓塞治疗等^[2]。尽管动脉瘤术后已无再出血的风险,但 SAH 后有高达 17%~40% 的患者因脑血管痉

作者单位:210046 南京中医药大学研究生院(王嘉炜);210029 南京,江苏省中医院神经外科(高觉民)

通讯作者:高觉民,电子信箱:886611gao@126.com

挛(cerebral vasospasm, CVS)出现迟发性缺血性神经功能障碍^[3]。许多患者因此而死亡或遗留永久性的功能障碍,迟发性脑血管痉挛已被认为是动脉瘤术后致死或者致残最重要的一个原因,但其发病机制仍未完全阐明,至今尚无特效药物预防或治疗,明确其发病机制,探索有效的治疗方法是改善 SAH 整体预后和生活质量的关键,是目前国内外研究的热点^[4]。

本文就当前关于 SAH 后 CVS 的发生机制研究及药物治疗新进展做一综述,同时再次强调了微血管痉挛导致微循环形态及功能改变这一病理生理过程,认为其也是 SAH 后脑血管痉挛致残重要原因之一。

一、CVS 的病理机制及相关药物治疗

1. 溶血产物氧合血红蛋白与 CVS:目前已经证实 SAH 后血块释放出的氧合血红蛋白是引起迟发性 CVS 的关键因素,也是目前较为肯定的致痉物质,具体机制不详,考虑与以下因素相关:神经元的细胞凋亡、一氧化氮(NO)浓度降低、内皮素-1(ET-1)浓度升高、平滑肌细胞的直接氧化应激反应、细胞膜的脂质过氧化反应及自由基的产生、K⁺离子通道和 Ca²⁺离子通道的调节以及相关基因的差异性上调^[5-10]。

以上可以看出氧合血红蛋白引起血管痉挛的作用是多方面的,而最近关于血红蛋白(Hb)致痉的研究主要集中于 Hb 引起的继发性氧化应激反应,研究表明氧化应激反应可以引起 CVS 同时促进其进一步发展^[11]。具体机制可能与以下两方面相关:(1)直接激活平滑肌细胞的钙离子通道或者血管活性蛋白。研究表明氧化应激反应可以激活蛋白激酶 C 和 Rho 激酶而引起平滑肌细胞的收缩。Rho 激酶通过影响蛋白激酶 Cδ 活性引起血管收缩,蛋白激酶 Cδ 可以促进血管平滑肌细胞的生长和增生,从而有可能导致血管平滑肌细胞表型的改变和重塑,最终引起血管痉挛^[12]。进一步的研究发现:血管痉挛过程中 β-肌动蛋白 mRNA 增加,β-肌动蛋白 mRNA 的 3'非翻译区结构发生改变,平滑肌肌球蛋白重链表达下降的同时出现肌球蛋白重链异型性,这些发现支持了上述平滑肌细胞的“重塑假说”^[12]。组织形态学研究亦证实痉挛动脉管壁面积增加而平滑肌细胞细胞核的数量没有改变。因此 CVS 的治疗需要考虑脑血管的重塑。(2)通过活性氧的作用引起共价键改性进而产生血管活性物质。例如:花生四烯酸在活性氧作用下生成具有血管活性的脂质,而脂质可以引起血管的收缩。SAH 后红细胞在代谢过程中经过一系列的分

解和氧化后最终形成胆红素氧化产物(BOXs),BOXs 也是目前主要的血管活性物质之一^[13]。目前临床上的抗氧化剂由于主要作用于细胞膜,而无法阻止氧化应激反应的发生,所以效果不佳^[13]。

2. ET-1 与 CVS:正常情况下,血管内皮细胞通过合成和释放血管舒张收缩因子调节局部血管平滑肌舒缩,并保持着动态平衡,而在病理状态下缩血管物质却占据着主导地位。SAH 后缩血管物质中升高的主要是 ET-1。ET-1 是一种 21 个氨基酸组成的多肽,具有强大的血管收缩作用。ET-1 诱发血管痉挛的机制有:①与特异受体结合,激活鸟苷酸环化酶,开放钙通道,造成大量 Ca²⁺内流,产生血管痉挛;②激活蛋白激酶 C,产生持久的收缩作用;③激活表皮生长因子受体(EGFR)、蛋白酪氨酸激酶(PTK),EGFR-PTK 能兴奋细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2),而 ERK1/2 参与缩血管效应;④通过激活 RhoA / Rho 激酶来促进氧合血红蛋白的缩血管作用;⑤通过激活有丝裂原活化蛋白激酶家族成员,从而参与血管痉挛。研究发现 CVS 患者或者动物模型脑脊液中 ET-1 水平升高,氧合血红蛋白(oxyHb)可以促进内皮细胞合成 ET-1 增加,缺血时星形细胞可以合成 ET-1,SAH 后蛛网膜下腔炎性细胞浸润也可能产生 ET-1^[4-18]。同时 SAH 时血管对 ET-1 的反应性增加,导致血管张力增加,即使在 ET-1 水平不变时同样存在^[19]。这些发现促使研究者不断地寻找新的药物如内皮素受体拮抗剂来治疗 CVS。在 clazosentan (内皮素受体拮抗剂)的二期研究中,随机选取 413 例动脉瘤性 SAH 患者,平衡其余相关影响因素后,研究发现治疗组 DSA 脑血管造影上显示 CVS 发生率明显低于安慰剂组(高剂量组占 36%,安慰剂组占 66%),并且随着治疗组剂量的增加,血管痉挛发生率下降。但令人失望的是 3 个月时的改良 Rankin 评分显示 clazosentan 没有显著改善患者的预后^[20]。这种现象促使我们对 CVS 和迟发性神经功能障碍的发生机制有了新的转变及更完整的认识。

3. 一氧化氮(NO)与 CVS:NO 是血管壁细胞利用 L-精氨酸通过一氧化氮合成酶(NOS)合成的一种强有力的血管扩张物质,影响血管的结构和舒缩性能,参与血管重塑的调控,这对于慢性血管阻力改变的调节具有重要意义。现代研究发现:(1)痉挛动脉神经源性 NOS(nNOS)的免疫反应性消失。(2)SAH 后脑血管的内皮型 NOS(eNOS)功能发生障碍。(3)NO 与血红蛋白溶解物相结合导致 NO 减少(“NO

清除效应”);上述研究说明 NO 在 CVS 的发病过程中具有重要的作用^[21,22]。

近年来通过对 eNOS 系统的研究,Khurana^[23]等发现 CVS 患者普遍存在 eNOS T-786C 单核苷酸多态性,同时伴有 eNOS 促生长基因活动的显著减少。另外,研究发现他汀类药物能够上调 eNOS 的表达从而改善内皮功能,服用他汀类药物后能使 eNOS mRNA、蛋白及酶的活性等能增加 3 倍以上,从而最终增加脑血流量,同时研究证实他汀类药物能减弱大鼠 SAH 模型脑血管的痉挛程度,防止迟发性神经功能障碍,有可能在 CVS 的防治中有广泛前景。一项回顾性研究中发现 SAH 患者发病前服用他汀类药物 1 个月以上者发生症状性 CVS 的风险比未服用者降低 11 倍^[24]。另一项随机双盲对照试验中,治疗组 SAH 后给予服用他汀类药物 2 周,其发生症状性 CVS 的风险显著降低^[25]。

4. 细胞膜离子通道的改变与 CVS:脑阻力动脉的收缩主要取决于细胞内游离钙离子的浓度,细胞外 Ca^{2+} 通过电压依赖性 Ca^{2+} 通道内流,而电压依赖性 Ca^{2+} 通道的开放取决于平滑肌细胞的细胞膜电位。

研究发现:(1)SAH 后 OxyHb 通过酪氨酸激酶介导的离子胞吞作用抑制了血管平滑肌细胞表面电压依赖性 K^+ 通道电流^[26],导致由 Ca^{2+} 激活的大传导性 K^+ 通道活性的减低,引起细胞内 Ca^{2+} 阈值减低、细胞色素 P450 生成 20-羟基花生四烯酸增加等改变^[27],导致细胞膜电位改变引起细胞膜的去极化,导致电压依赖性 Ca^{2+} 通道开放,细胞外 Ca^{2+} 内流,引起动脉收缩,进一步导致脑血流量减少^[28]。(2)同时实验证明健康动物的脑动脉平滑肌细胞表面只存在由基因 CaV 1.2 编码的 L-型电压依赖性 Ca^{2+} 通道,而 SAH 后平滑肌细胞出现另一种新的电压依赖性 Ca^{2+} 通道(R-型,由基因 CaV 2.3 编码),从而导致 Ca^{2+} 通道密度增加, Ca^{2+} 内流增加,血管收缩^[27,29]。

电压依赖性 Ca^{2+} 通道密度增加同时加上细胞膜去极化,进一步影响细胞内游离 Ca^{2+} 浓度,这两方面共同引起动脉的收缩。目前的 Ca^{2+} 拮抗剂如尼莫地平主要作用于 L-型 Ca^{2+} 通道,对 R-型无明显作用,SAH 后电压依赖性 Ca^{2+} 通道对尼莫地平的敏感性降低直接导致药物的作用效果不佳^[27]。因此以血管细胞表面 Ca^{2+} 通道和 K^+ 通道为靶向的治疗有可能成为 SAH 后 CVS 的安全有效的方法之一。

二、微血管痉挛引起的微循环障碍

临床上部分患者虽然脑血管造影显示有血管痉

挛但没有神经功能症状,而另一部分患者虽然脑血管造影没有显示血管痉挛但临床上有神经功能障碍。考虑到脑血管造影只能显示直径 $>1\text{mm}$ 的血管,结合上述表现说明 SAH 时可能存在由微血管痉挛引起的微循环障碍,并且与大血管的状况无关。

1. SAH 后微血管的形态改变:Ohkuma 和 Suzuki^[30]通过对犬的 SAH 模型脑动脉脑实质内部分与脑实质外部分的形态学分析研究发现:与对照组相比,实验组在 SAH 后 7 天时,受损脑动脉的脑实质内部分管径明显缩小,而脑实质外部分无任何改变。其研究数据表明脑实质内血管较实质外血管对于蛛网膜下腔的血块更易发生收缩,微循环可能存在痉挛,并且与实质外血管的状态无关。同时 Ohkuma^[31]通过分析 SAH 患者脑血管造影图像发现:在部分患者没有存在明显的大血管痉挛时,局部脑血流量仍明显减少,同时脑循环时间延长,据此可推断出存在有微血管的痉挛。

正交极化光谱成像技术(OPS)的出现为临床检测微血管痉挛的发生提供了一个新的途径。Uhl 等人运用该项技术发现脑血管造影或者 TCD 上无法显示的大脑皮质痉挛小动脉和微动脉及毛细血管密度显著下降。同时 Pennings 等人同样运用 OPS 技术发现 SAH 患者急性期手术时大脑皮质小动脉呈多灶性痉挛(串珠样)。

2. SAH 后微血管的功能改变:Uhl 和 Pennings 等发现 SAH 后微血管除了形态学改变外,还存在着微血管功能的改变,例如微血管对轻度的高碳酸血症无明显扩张反应,而对过度换气收缩程度增加。

近年来通过对实验性 SAH 后脑微循环功能的研究发现 SAH 后微循环功能改变主要体现在两方面:(1)脑血管血流自动调节机制受损:在 SAH 的急性期脑血管自动调节消失,造成脑组织的急性缺血,而在慢性脑血管痉挛期出现脑血管自动调节曲线的右移。后者表明在慢性脑血管痉挛的过程中发生低血压时微血管扩张的能力下降。(2)微循环的调节功能受损:Domasiewicz A, Borch K 等通过对 SAH 大鼠血管内刺破模型研究:发现 SAH 后脑微循环无论对内皮依赖性血管扩张剂(如乙酰胆碱)或者是直接作用于血管平滑肌的血管扩张剂(如罂粟碱)反应均减弱。因此微循环调节功能受损的机制涉及了内皮依赖性调节受损和血管平滑肌调节受损等多个方面,脑血管对高碳酸血症的反应缺失也是其原因之一。SAH 后 3 天左右,在没有出现严重缺血的大鼠模型

上脑血管上述各项调节功能有轻微的恢复,而在出现严重缺血的大鼠模型上各项调节功能无明显恢复。SAH 后 3~4 天左右脑血管痉挛期对伴有严重缺血的大鼠静脉给予血栓烷受体拮抗剂可以明显增加脑微循环血流量,而在对照组无明显改变。这表明 SAH 后急性缺血的过程中存在着微循环功能的进行性改变。

这表明微血管痉挛引起的微循环功能障碍有可能成为 CVS 治疗过程中合适的治疗靶点。同样这也解释了为什么 3H 疗法或静脉内团注高渗盐水可用来治疗 CVS 的原因,二者对 H-H 分级较差患者的益处来自于其对血液流变学的改善,从而增加了微循环的灌注,进而改善患者的预后。

三、结 语

自从 1951 年 Ecker A 等首次发现 CVS 起,目前已经证实 SAH 能够引起 CVS,且进一步导致脑组织缺血,最终引起脑梗死,导致预后不佳。临床上关于 SAH 后迟发性神经功能障碍的研究也基本遵循了这一发展规律,但是目前仍没有有效的方法能够打破这一规律。

近年来蛛网膜下腔出血-脑血管痉挛-缺血-梗死-不良预后这一病理发展轴线在研究中不断地受到挑战,同时对它的认识也在不断地更新。虽然对迟发性脑血管痉挛的病理生理机制有了更进一步的认识,但这些认识并没有转化成临床有效的治疗方法。造成这种局面的原因有:疾病本身的多因素性,缺少完美的动物 SAH 模型,缺少大宗随机双盲试验、大众认可的纳入及排除标准,对正性结果的偏倚等等。研究者及临床医生已经认识到除了脑血管狭窄以外,由 SAH 而带来的其他一系列病理生理改变同样非常重要。对 SAH 后一系列事件及其对患者预后的研究极大地促进了关于 CVS 及相关事件有效治疗方法的发展。

参考文献

- 1 王忠诚.王忠诚神经外科学[M].武汉:湖北科学技术出版社,2005;872
- 2 Burnett M, Danish S, McKhann G, *et al.* Pathology and pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage[M]. In: Leroux P, Winn W, Newell. Management of Cerebral Aneurysms. Philadelphia, PA: Elsevier, 2004; 127-137
- 3 Chandy D, Sy R, Aronow WS, *et al.* Hyponatremia and cerebrovascular spasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurol India, 2006, 54(3): 273-275
- 4 Komotar RJ, Mocco J, Solomon RA. Guidelines for the surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: the first annual J. Law-

- rence pool memorial research symposium - controversies in the management of cerebral aneurysms[J]. Neurosurgery, 2008, 62(1): 183-193
- 5 Cahill WJ, Calvert JH, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2006, 26: 1341-1353
- 6 Pluta R. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: Review, new hypothesis, and proposed treatment[J]. Pharmacol Ther, 2005, 105: 23-56
- 7 Wagner FD, Buz S, Knosalla C, *et al.* Modulation of circulating endothelin-1 and big endothelin by nitric oxide inhalation following left ventricular assist device implantation[J]. Circulation, 2003, 108(Suppl 1): 278-284
- 8 Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. Neurol Res, 2006, 28(4): 399-414
- 9 Sehba F, Bederson J. Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. Neurol Res, 2006, 28: 381-398
- 10 Vikman P, Beg S, Khurana T, *et al.* Gene expression and molecular changes in cerebral arteries following subarachnoid hemorrhage in the rat[J]. J Neurosurg, 2006, 105: 438-444
- 11 Ayer RE, Zhang JH. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm[J]. Acta Neuro chir, 2008, 104: 33-41
- 12 Nishizawa S, Laher I. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm[J]. Trends Cardiovasc Med, 2005, 15(1): 24-34
- 13 Clark JF, Sharp FR. Bilirubin oxidation products (BOXes) and their role in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2006, 26: 1223-1233
- 14 Nishizawa S, Chen D, Yokoyama T, *et al.* Endothelin-1 initiates the development of vasospasm after subarachnoid haemorrhage through protein kinase C activation, but does not contribute to prolonged vasospasm[J]. Acta Neuro chir (Wien), 2000, 142: 1409-1415
- 15 Kawanabe Y, Masaki T, Hashimoto N. Involvement of epidermal growth factor receptor-protein tyrosine kinase transactivation in endothelin-1-induced vascular contraction[J]. J Neurosurg, 2004, 100: 1066-1071
- 16 Lan C, Das D, Wloskiewicz A, *et al.* Endothelin-1 modulates hemoglobin-mediated signaling in cerebrovascular smooth muscle via RhoA/Rho kinase and protein kinase C[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 286: 165-173
- 17 Zubkov AY, Rollins KS, Parent AD, *et al.* Mechanism of endothelin-1-induced contraction in rabbit basilar artery[J]. Stroke, 2000, 31: 526-533
- 18 Kessler IM, Pacheco YG, Lozzi SP, *et al.* Endothelin-1 levels in plasma and cerebrospinal fluid of patients with cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Surg Neurol, 2005, 64 S1: 2-5
- 19 Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: The emerging revolution[J]. Nat Clin Pract Neurol, 2007, 3(5): 256-263

(下转第 104 页)