关键词：毒理基因组学；毒理学；DNA微阵列
中图法分类号：R99 文献标识码：A

参考文献：

[1] Waters M D, Olden K, Tennant R W. Toxicogenomic approach for assessing toxicant-related disease[J]. Mutat Res, 2003, 544(2-3): 415-424.
[2] Orphanides G. Toxicogenomics: challenges and opportunities[J]. Toxicol Lett, 2003, 140-141: 145-148.
[3] Hamadeh H K, Bushel P R, Jayadev S, *et al*. Gene expression analysis reveals chemical-specific profiles[J]. Toxicol Sci, 2002, 67(2): 219-231.
[4] Waring J F, Gum R, Morfitt D, *et al*. Identifying toxic mechanisms using DNA microarrays: evidence that an experimental inhibitor of cell adhesion molecule expression signals through the aryl hydrocarbon nuclear receptor[J]. Toxicology, 2002, 181-182: 537-550.
[5] Hamadeh H K, Bushel P R, Jayadev S, *et al*. Prediction of compound signature using high density gene expression profiling[J]. Toxicol Sci, 2002, 67(2): 232-240.
[6] Cunningham M L, Bogdanffy M S, Zacharewski T R, *et al*. Workshop overview: use of genomic data in risk assessment[J]. Toxicol Sci, 2003, 73(2): 209-215.
[7] 曹佳，周紫虹，方禄德，等. 毒理基因组学与DNA微阵列技术的应用[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2000，14(5)：336-340.
[8] Ronen A, Glickman B W. Human DNA repair genes[J]. Environ Mol Mutagen, 2001, 37(3): 241-283.
[9] Aardema M J, MacGregor J T. Toxicology and genetic toxicology in the new era of "toxicogenomics": impact of "-omics" technologies[J]. Mutat Res, 2002, 499(1): 13-25.
[10] Gibbs R A, Weinstock G M, Metzker M L, *et al*. Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution[J]. Nature, 2004, 428(6982): 493-521.

（编辑 汪勤俭）

综述

文章编号：1000-5404(2005)19-1992-03

脑出血后继发脑损伤机制的研究进展

Mechanism of brain damage after intracerebral hemorrhage

李 玲 综述，陈康宁 审校 （第三军医大学西南医院神经内科，重庆 400038）

脑出血是指脑实质的非外伤性出血，起病凶险，预后差，有着较高的致残率和病死率。其最重要的病理改变是血肿形成、扩大及其周围脑组织的缺血缺氧和水肿。本研究拟就以下3个方面对脑出血的病理损伤机制研究进展进行综述，以期对临床治疗有所帮助。

1 血肿对周围脑组织的损害作用

脑血肿本身压迫周围脑组织3 d以上即可造成不可逆性神经元损伤。由于占位效应，脑血肿还可引起脑组织水肿，并使颅内压增高，脑血流减少。以往人们普遍认为，脑出血后仅存在短暂的活动性出血，时间为20～30 min，但随着CT和MRI的使用，人们发现血肿明显扩大的患者占较高比例。血肿扩大常出现于起病后6 h以内，也有人认为是在24 h以内[1]，临床表现为起病后常有数小时甚至数十小时的症状持续加重期。Fujji等[2]对627例起病后24 h内入院的自发性ICH病例进行多变量分析后，认为能够独立预测血肿的因素包括起病至入院时间、酗酒、意识障碍、血肿外形不规则、纤维蛋白原水平低等，而不包括血肿量、入院时和入院后的收缩压。学者们普遍认为，血肿扩大与临床症状恶化之间有显著相关性，但血肿扩大并不一定引起临床症状恶化。这可能还与活动性出血速度、颅腔代偿能力及早期血肿周围脑组织缺氧水肿程度等诸多因素有关。但是毋庸置疑，对于大部分患者，在超早期（≤4 h）在立体定向下利用t-PA溶解血凝块后抽吸血肿能明显解除对周围脑组织的压迫，减少脑水肿体积，防止进一步的血管源性水肿[3]，对患者是有积极意义的，只是手术对象、时机要有所选择。

有一种特殊类型的脑出血，即溶栓所致的脑出血，其周围脑组织水肿体积明显小于自发性脑出血周围水肿体积（31 ml *vs* 69 ml）[4]，提示血肿形成后，其释放的某些活性成分和血液本身的成分也参与了血肿周围神经元损伤的过程，这将在后面叙及。

2 局部脑血流下降

实验及临床研究均证实脑出血后相当一段时间内，在脑血肿周围甚至远隔区域可出现广泛的局部血流下降，且不随出血的手术清除而逆转，从而导致相应血肿周围的缺血性脑损害，使受损脑组织体积明显大于入院时血肿的体积。这一现象的发生机制可能为：①出血部位具有收缩血管的活性物质释放和吸收，比如5-HT、ET-1可收缩脑血管使脑血流下降。②白细胞

作者简介：李 玲（1975-），女，山东省肥城市人，博士研究生，主治医师，主要从事脑血管病方面的研究。电话：(023)68765253
收稿日期：2004-07-10；修回日期：2004-12-21

聚集。③血肿的挤压造成微循环结构和功能的破坏，血肿越大，脑血流下降的程度越明显。④神经传导纤维的破坏，致血管的调节功能障碍。研究表明，不同部位出血引起局部脑血流（regional cerebral blood flow，rCBF）下降的程度不同，丘脑、内囊或其它部位出血波及丘脑和（或）内囊者，rCBF 下降的程度重且范围广，这可能是因为丘脑和（或）内囊部位汇集了脑内主要的神经纤维，一旦受累，极易发生神经功能失联络现象[5]；发生远隔机能障碍的部位最常见于颞叶，其次为额叶、小脑和顶叶，枕叶最少见，其原因可能与神经纤维投射至各脑叶的多少有关，投射越多，损害越重。⑤脑水肿、颅内高压使脑血流量的自动调节功能发生障碍。

白细胞聚集是研究的重点。已有的研究表明，局部脑血流下降，同时伴随血肿周围脑组织有明显白细胞浸润，出血前给予抗白细胞粘附药物强力霉素后，可明显减轻血肿周围脑损害的程度和范围[6]，提示白细胞在 rCBF 下降机制中也有一定作用。进一步的研究表明白细胞聚集侵入发生于缺血后 6～24 h，主要是多形核白细胞和单核/巨噬细胞。白细胞在血管内聚集可能造成微栓塞，加重微循环紊乱，启动血管收缩反应，破坏内皮细胞；还可以通过产生氧自由基加重组织坏死，也可以释放溶酶体酶、蛋白酶和细胞因子 TNF-α 等[7]。而脂源性介质、脂质过氧化参与以后的损伤[8]。炎细胞的浸润与细胞凋亡密切相关，早期遍布梗死区，后期见于周边区[9]。

3　出血后脑水肿形成

脑缺血必然引起、加重脑水肿。同时，脑水肿必然也会加重脑缺血。两者相互影响，形成恶性循环。临床观察表明，血肿周围的脑水肿常于出血后 24～48 h 达到高峰，是既脑血肿扩大后又一可导致临床症状恶化的重要因素。已有实验证实 rCBF 下降早于脑水肿高峰期，提示 rCBF 下降是脑水肿发生发展的重要原因之一。

近年来更多的研究集中于脑出血后脑血肿在脑水肿形成中的作用，血中释放的某些活性物质或血肿本身的成分可能是脑水肿产生的物质基础。目前凝血酶、血红蛋白是国内外学者研究的热点。

3.1　凝血酶

近年来，在脑出血后脑水肿形成的机制研究中，凝血酶成为较为重要的因素。实验证明脑出血后产生凝血酶的量与血肿周围组织水肿程度成正相关，而向脑内局部注入凝血酶抑制剂水蛭素可减轻脑水肿程度。因此在脑出血后脑水肿中，凝血酶起着关键的作用。目前已证实，在神经元及胶质细胞上有大量的凝血酶受体，推测凝血酶的作用机制可能是通过作用于凝血酶受体而产生毒性作用[10]。高浓度凝血酶会损伤脑细胞，而低浓度的凝血酶对脑细胞具有保护作用。Masada 等[11]实验证实：事先注入少量凝血酶，能有效减少脑出血所致脑水肿的体积，亦能减轻神经元损伤，可能与凝血酶耐受有关，也可能与热休克蛋白 27 的表达有关。

3.2　血红蛋白

动物实验表明，向大鼠脑内注入溶解的红细胞和血红蛋白后，脑组织能产生显著的水肿，水肿高峰在注入后 2～3 d[12]，与临床脑出血患者的水肿高峰期一致，而单纯注入红细胞并不能产生显著的水肿[13]。提示血红蛋白具有明显的病理作用。血红蛋白的毒性作用可能与血红蛋白及其分解产物有关。血红蛋白有脂酯过氧化作用，氧化血红蛋白有增强血管紧张性的作用。进一步的研究表明，血红蛋白的分解产物尤其是铁和胆红素亦具有神经毒性作用。亚铁和铁离子能和脂类起过氧化反应而生成烷氧基和过氧化合物，损伤脑细胞。SnMP（T-mesoporphyrin）作为胆红素拮抗剂已临床用于治疗高胆红素血症。实验证明 SnMP 亦能有效减少血肿和水肿的体积[14]。

3.3　其它

ICH 能激活补体级联反应。Hua 等[15]发现补体系统在凝血过程同时被激活引起脑损伤，产生脑水肿，血肿周围组织中以 C9 因子升高最为明显。实验证实：起病后 24～72 h 利用 CNF（眼镜蛇毒因子）耗竭补体，能显著减少血肿周围 C9 沉积、C3d 的产生、C5a 及髓过氧化物酶阳性的数目，亦能减少水肿体积[16]。粘集素（clusterin）在脑出血后也有所上升，并于 72 h 在神经元上表达。运用其拮抗剂 N-乙酰肝素能有效减轻水肿[16]。总之，脑出血的病理损伤机制十分复杂，是多因素作用的结果。尽管近年来对脑出血病理生理机制的研究取得一些进展，对脑出血临床治疗有明显改善。但它们之间的关系如何？有无最终共同途径及始动因素等目前尚无定论，有待进一步深入研究。

关键词：脑出血；局部脑血流；脑水肿

中图法分类号：R743.34　　**文献标识码**：A

参考文献：

[1] Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, *et al*. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course[J]. J Nenrosurg, 1990, 72(10): 1783－1787.

[2] Fujji Y, Takeuchi S, Sasaki O, *et al*. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 1998, 29(6): 1160－1166.

[3] Wagner K R, 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(3): 491－498.

[4] Gebel J M, Brott T G, Sila C A, *et al*. Decreased perihematomal edema in thrombolysis-reduced intracerebral hemorrhage compared with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2000, 31(3): 596－600.

[5] 郭富强，杨友松，蒋万书. 实验性脑出血的缺血性损害及其防治的研究进展[J]. 国外医学脑血管疾病分册，1998，6(4)：231－234.

[6] 李光勤，董为伟. 大鼠局灶性脑缺血周围区白细胞浸润及强力霉素干预效果的观察[J]. 中华医学杂志，1992，78(11)：869－870.

[7] Akopov S E, Simonian N A, Grigorian G S. Dynamic polymorphonoclery leukocyte accumulation in acute cerebral infarction and their correlation with brain tissue damage[J]. Stroke, 1996, 27(10): 1739－1743.

[8] Tomita M, Fukuuchi Y. Leukocytes, macrophages and secondary brain

damage following cerebral ischemia[J]. Acta Neurochir Suppl, 1996, 66: 32-39.

[9] Akopov S E, Grigorian G S, Ovanessian G A. Deavtivation of NO by polymorphonuclear leukocyte in patients with ischemic cerebral infarction[J]. Stroke, 1996, 27(12): 2337-2338.

[10] Lee K R, Colon G P, Betz A L, *et al*. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin[J]. J Neurosurg, 1996, 84(1): 91-96.

[11] Masada T, Xi G, Hua Y, *et al*. The effects of thrombin preconditioning Theeffects of thrombin preconditioning on focal cerebral ischemia in rats[J]. Brain Res, 2000, 867(1-2): 173-179.

[12] Xi G, Keep R F, Hoff J T, *et al*. Erythrocytes and delayed brain edema formation following intracerebral hemorrhage in rats[J]. J Neurosurg, 1998, 89(6): 991-996.

[13] Xi G, Wagner K R, Keep R F, *et al*. Role of blood clot formation early edema development after experimental intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 1998, 29(12): 2580-2586.

[14] Wagner K R, Hua Y, de Courten Myers G M, *et al*. Tin-mesoporphyrin, a potent heme oxygenase inhibitor, for treatment of intracerebral hemorrhage: *in vivo* and *in vitro* studies[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2000, 46(3): 597-608.

[15] Hua Y, Xi G, Keep R F, *et al*. Complement activation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage[J]. J Neurosurg, 2000, 92(6): 1016-1022.

[16] Xi G, Hua Y, Keep R F, *et al*. Systemic complement depletion diminishes perihematomal brain edema in rats[J]. Stroke, 2001, 32(1): 162-167.

（编辑　薛国文）

综述

文章编号：1000-5404(2005)19-1994-03

头朝向细胞研究进展

Progress of head direction cells

陈　胤　综述，隋建峰　审校　（第三军医大学基础医学部生理学教研室，重庆 400038）

头朝向细胞是一种头朝向依赖性神经元，其放电活性只与头在水平面的朝向有关，而与动物的位置、姿势、行为无关。头朝向细胞对于指导动物的运动有重要作用，其受环境、方向暗示等因素的影响。现就头朝向细胞的一些研究进展加以综述。

1　头朝向细胞的发现

1990年Taube等[1]在记录自由移动的大鼠丘脑后下区(postsubicular, Pos)核团的放电情况时，发现有近26%的神经元的放电只和头在水平面上的方向有关，而和大鼠的位置、躯干的姿势无关。他们把这类细胞定义为头朝向细胞(head direction cell)。1995年Taube等又在自由移动的大鼠的丘脑前核(anterior thalamic nuclei, ATN)中发现了头朝向细胞。另外，Stackman等[2]又在大鼠乳头体外侧核团(lateral mammillary)发现类似的神经元；Sharp等[3]在背盖背侧核团(dorsal tegmental nucleus, DTN)中发现到类似的神经元。后两处神经元对头朝向信号的产生、整合都有重要作用。

2　Pos和ATN的头朝向细胞的生理特性

Taube等[1]报道，Pos头朝向细胞的放电形式为头在水平方向上方向的函数，并且对于单个细胞而言，这个函数可以用一个三角函数来表示；每个头朝向细胞都有1个最佳朝向，头在朝向这个方向时，细胞有最大的放电。当头偏离这个方向时，细胞放电会减弱；头朝向细胞的峰电位出现效率为5-115次/s(平均35次/s)。1995年Taube报道的ATN的头朝向细胞的电生理特征与Pos头朝向细胞的电生理特性基本相同，但也有小而重要的区别。Pos和ATN的头朝向细胞在放电特性上很相似，但Pos代表目前的头朝向，而ATN预示将来的头朝向，两个部位有着密切的联系。Dudchenko等[4]报道，用电刺激和神经毒素、破坏ATN的头朝向细胞时Pos的头朝向细胞放电停止，破坏Pos头朝向细胞时，ATN头朝向细胞仍放电，但放电性质有所变化：有放电的方向范围增大；ATI增大；视觉暗示对最佳朝向的影响变小。总而言之，ATN头朝向细胞对Pos头朝向细胞有允许作用，而Pos对视觉暗示作用于ATN头朝向细胞产生影响。

3　头朝向细胞在指导大鼠空间移动中的作用

3.1　Pos和ATN头朝向细胞所代表的头朝向信息

每个头朝向细胞都有各自的最佳方向，当所有细胞的头朝向信息整合到一起，就产生了一个连续的头朝向信号。这对于大鼠的移动有重要的作用。1995年，Blair等报道，对丘脑Pos和ATN的头朝向细胞进行记录，观察到头朝向细胞的活性不仅受当时头朝向的影响，有的还受到头当时的转动速度的影响。Pos的头朝向细胞对当时的转动速度不敏感，而ATN头朝

作者简介：陈　胤(1982-)，男，重庆市人，军医系2000级七年制学员。电话：(023)68752408

收稿日期：2004-11-20；修回日期：2005-01-19