维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)04-0494-03

脑水肿机制的研究进展

鲁 宏 综述；孙善全 审校
（重庆医科大学基础医学院解剖学教研室，重庆 400016）

【中国图书分类法分类号】R741 【文献标识码】B 【收稿日期】2002-03-08

脑水肿是继发于多种脑疾病的最终病理现象。发病机理是血脑屏障受损、脑缺氧、颅内静脉压增高等因素导致脑组织中水的运输和平衡失调，水电解质在脑细胞膜内外的分布失衡。一般认为：水分子的转运是逆离子浓度梯度的简单扩散、渗透、过滤等形式。但无论是脑脊液与脑组织，还是脑脊液与毛细血管之间都存在脑屏障，而屏障内的上皮细胞之间都存在紧密连接，限制了水的通透。因此，推测脑组织中水的转运还存在另外一种运输方式——跨细胞膜运输。近年来研究发现水通道蛋白(Aquaporin，AQP)可能参与了这一过程[1]。为此，从分子水平认识水的跨膜转运及调节机制，将会对阐明脑水肿的分子机制及治疗脑水肿新药的开发提供理论依据。

1 脑屏障结构及脑内水液分布

中枢神经组织内每个神经元的正常生理活动，均需要其周围微环境保持一定的稳定性。在血液和脑组织之间、血液和脑脊液之间以及脑与脑积液之间都存在一种特殊的物质交换结构，这个结构称为脑屏障，解剖上的脑屏障包括三个部分：血-脑屏障(BBB)、血-脑脊液屏障(blood-CSF barrier)和脑脊液-脑屏障(CSF-brain barrier)。

血-脑屏障：由毛细血管内皮、基膜以及神经胶质膜组成。基膜为毛细血管内皮细胞外周的一层薄膜。胶质膜是许多星形胶质细胞突起贴附于基膜上的膜状结构。胶质细胞突起不仅包绕毛细血管，而且贴附于邻近神经元的胞体、树突和轴索上，具有运输、分布液体和物质代谢功能。

血-脑脊液屏障：位于脑室脉络丛的血液与脑脊液之间，脉络丛内皮细胞和内皮细胞之间的闭锁小带是其结构基础。但此处的内皮细胞具有小孔，是特殊的室管膜上皮，具有分泌和吸收脑脊液的功能。

脑脊液-脑屏障：脑室的室管膜上皮和覆盖在脑表面的胶质膜组成了这一屏障。

近来研究证实在脑室边缘存在触液神经元，并可见一种特殊分化的室管膜细胞—伸长细胞(tanycytes)，它们共同执行脑脊液与脑组织之间的信息交流，形成神经—体液回路[2,3]。

总之，血脑屏障的主要形态基础是毛细血管内皮，脑屏障的主要功能部位在血脑屏障，而毛细血管内皮缺乏小孔，内皮细胞之间还有闭锁小带等特异结构，都能阻碍水分子的顺利通过。但事实上水分子在血液和脑组织之间能很快进行交换，原因何在？正常脑内水电解质是如何交换并维持平衡状态？脑血管内皮有极少的小孔，允许少部分水透过[2]，但这不足以解释大量水分子在短时间内即可达到细胞内外平衡的生理现象。另据研究发现：生物膜的渗透水通透系数Pf (osmotic water permeability coefficient)远远大于其扩散通透系数Pd (diffusion water permeability coefficient)，简单扩散难以解释大量水的跨膜转运，提示除简单扩散方式以外，还可能存在以某种通道介导的水转运[4]。

2 脑水肿的分类

根据水肿发生部位、水肿液性质及可能的发生机制将脑水肿大致分为四种：

渗压性脑细胞内水肿：因垂体前后叶功能受损或/和下丘脑损害，致促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone，ACTH)和抗利尿激素(antidiuretichormone，ADH)分泌失衡，使血浆渗透压降低，所致脑细胞内水肿，又称为渗透压性脑水肿(osmotic brain edema)。水肿液成分为血浆超滤液，发生在脑灰、白质的神经细胞内，血脑屏障正常。

间质性脑细胞外水肿：脑脊液(cerebro-spinal fluid，CSF)吸收障碍时，脑室内压升高引起脑室扩大，脑室壁室管膜破裂，CSF溢出至脑室周围白质内所形成的脑细胞外水肿。这种间质性脑细胞外水肿又称脑积水性脑水肿(hydrocephalic brain edema)。常见于严重脑外伤后3～6周，水肿位于脑室旁白质的脑细胞外。血脑屏障无改变。

血管源性脑细胞外水肿：由于外伤时，BBB被破坏，毛细血管通透性增加，血浆蛋白渗至脑细胞外间隙，引起的局部脑水肿，称之为血管源性脑细胞外水肿(vasogenic brain edema)。主要发生在白质，并沿神经纤维方向扩展。

细胞毒性脑细胞内水肿：细胞毒性脑细胞内水肿(cytotoxic brain edema)常继发于脑缺血、缺氧、外伤后早期，以及中毒和代谢紊乱。主要表现是神经元、胶质细胞及血管内皮细胞肿胀，同时伴有脑细胞外间隙的缩小。

作者介绍：鲁 宏（1965- ），男，副教授，博士，
主要研究方向：神经影像诊断，

维普资讯 http://www.cqvip.com

在脑水肿的过程中，各种类型可同时存在，并相互演变。刘海鹏等[5]通过多频率点电阻抗测试可反映在体创伤性脑水肿的发生发展过程，即：伤后早期电阻抗的变化提示血管源性脑水肿，伤后6h电阻抗变化表明细胞毒性脑水肿。

3 脑水肿的发病机制

脑水肿的形成机制十分复杂，从60年代早期的细胞内乳酸中毒学说；70年代的细胞膜能量代谢障碍学说；80年代钙超载学说到90年代的神经分子学说，众说纷纭，无法统一。目前较倾向性的观点有：

细胞内Ca^{2+}超载：生理情况下，钙离子作为细胞内第二信使，几乎参与一切调控细胞功能的信息转导过程，因此维持胞内Ca^{2+}的稳定对生命活动至关重要。脑细胞内游离Ca^{2+}在钙泵(电压依赖型和受体操纵型两种)、钙调节蛋白、微小白蛋白等机制调控下使之维持在0.1 μ mol／L，而细胞外Ca^{2+}浓度约为1.5mmol／L，比细胞内高出万倍。当生物膜损伤或能量代谢障碍时均可导致Ca^{2+}内流，触发突触前膜兴奋性氨基酸递质大量释放，激活突触后膜N—甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate，NMDA)受体操纵的钙泵，使钙进一步内流。细胞内钙升高的直接后果使钙依赖酶如蛋白酶、磷脂酶等激活，其结果不但进一步加重生物膜的损害和能量代谢障碍，还促使自由基的生成并加重伤害作用，形成恶性循环。Ca^{2+}超载常被认为是各种因素造成脑细胞死亡的“最后共同通路”。研究证实血脑屏障的通透性增加和细胞膜钙通道开放、钙离子超载在创伤性脑水肿的发生发展中起重要作用。NMDA受体拮抗剂，如Ifenprodil、MK-801等可以减轻脑损伤后脑水肿，对神经细胞有保护作用[6]。

自由基损害：自由基包括过氧阴离子(·O_2^-)、羟自由基(·OH)、单线态分子氧($^1O_2$)和过氧化氢(·H_2O_2)等，这些原子或分子的外层轨道有不成对的电子而具有非常活跃的化学性质，可以直接损伤细胞并产生更多的自由基。正常脑细胞产生的自由基随时可以被机体的清除机制(天然抗氧化和酶解)所清除，机体内自由基保持动态平衡。在病理条件下，自由基产生过多，酶的活性降低，导致钙超载并激活兴奋性氨基酸大量释放，加剧细胞损害。已证实自由基在脑缺血尤其是再灌注时大量生成，是脑缺血性脑损伤的重要机制[7]。外伤后脑细胞线粒体自由基反应增强，ATP酶活性受到抑制，促进脑水肿发展，高压氧通过减少自由基生成，从而减轻脑水肿[8]。

兴奋性氨基酸的神经毒性作用：脑内正常水平的兴奋氨基酸(excitatory amino acid，EAA)对中枢神经系统的活动非常重要。兴奋氨基酸储存于神经突触前末梢及胞内其他部位。目前已知的兴奋性氨基酸有：谷氨酸、门冬氨酸、丙氨酸等，在脑细胞破坏时，EAA大量释放到细胞外，激活与NMDA受体偶联的Ca^{2+}通道，使Ca^{2+}内流，同时也可使Na^+通道开放，使Na^+内流迅速增加，相应地使Cl^-和水被动内流，这是细胞中毒性脑水肿的产生机制[7]。与Ca^{2+}超载和自由基对比，兴奋氨基酸的神经毒性作用只发生在有表达NMDA受体的神经元，具有特异性，而前二者则对各种细胞均有普遍性损害作用。尹飞等[9]研究认为EAA的增高与感染性脑水肿密切相关。另有实验表明低温对谷氨酸的兴奋过程产生抑制，从而达到保护神经系统[10]。细胞外K^+浓度升高会导致谷氨酸的大量外逸，这在脑缺氧所致脑损伤的发病机制中起重要作用[11]。

细胞膜Na^+，K^+-ATP酶活性降低：正常细胞外Na^+浓度高于细胞内10倍以上，而细胞内K^+浓度高于细胞外，这种离子浓度梯度的形成依赖于Na^+，K^+-ATP酶活性。脑外伤时线粒体损坏使ATP产生不足，胞内Na^+浓度急剧升高，而K^+外逸，加重细胞内水肿。ATP酶活性下降还可激活Na^+泵依赖性EAA载体，使EAA大量释放，开放Ca^{2+}通道，同时自由基浓度增高，进一步加重脑损伤[12]。

一氧化氮：一氧化氮(nitric oxide，NO)系小分子气体物质，是内皮源性舒缓因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)可作为介质、信使、自由基、细胞功能调节因子参与机体血管反应、神经传递免疫反应等多种生理、病理过程。体内NO的生物作用取决于一氧化氮合酶(NOS)的活性变化。研究认为外源性NO对兔脑缺血性脑水肿具有保护作用，NOS抑制剂则能抵消此作用[12]。

内膜素：内膜素(endothelins, ETs)是80年代末期才发现的含21个氨基酸的多肽，由血管内皮细胞产生，具有很强的收缩血管作用。研究表明血浆ET水平的动态变化其高峰值与卒中后脑水肿、低灌流、缺血区半暗带及蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的形成时相一致。急性脑卒中的病理生理机理与ET分泌异常有关，监测血浆ET水平有助于判断预后[13]。亚低温对创伤性脑水肿有明显的治疗作用，其作用机理可能与抑制血浆内皮素的产生和释放有关[14]。

脑细胞膜磷脂代谢障碍：生理条件下通过ATP的参与，大部分游离氨基酸(AA)乙酰化而重组为膜磷脂。但在脑损伤时，细胞内ATP产生不足，AA乙酰化受阻，游离氨基酸在脑组织内大量聚积，促使前列腺素代谢增加，产生大量的血管活性物质，使脑血管收缩、微血栓形成、脑血循环障碍，加重缺氧而形成恶性循环[15]。

水通道蛋白-4(AQP4)与脑水肿：参与脑水肿形成的因素很多，迄今为止，人们普遍认为Ca^{2+}超载是导致脑细胞死亡的“最后共同通路”，但并无相关的直接证据[7]。那么，脑水肿的分子机制是什么?尤其是细胞毒性水肿，即细胞膜完整，仅为水分子在细胞内、外的分布比例变化，那么水分子再分布的机制是什么?近年来，该课题已备受关注。

Agre等[16]研究发现AQP4广泛存在于蛛网膜下腔、血管周围的胶质细胞、室管膜细胞及渗透压感受区器官。已有研究推测AQP4参与了许多生理、病理过程，脑中的AQP4可能有调节脑脊液的外流及细胞外液的体积之功能。若AQP4表达及调控失衡将导致垂体后叶加压素失调，从而引起自发性

维普资讯 http://www.cqvip.com

尿崩症等疾病[17]。Mahley等[18]在急性水中毒性脑水肿模型中显示AQP4基因敲除大鼠比野生型鼠更易存活，其脑水肿程度明显减轻。在缺血性脑水肿模型中，与正常组相比，AQP4基因敲除大鼠组的神经病理症状较轻，在缺血24h后测定大脑半球肿胀百分率下降了35%。Kiening等[19]研究认为在脑挫伤后8h内AQP4表达下降是细胞毒性水肿的原因，也反映了机体内在的防御机制，它可减轻胶质细胞水肿；同时指出在脑缺血早期AQP4表达也明显下降；于72h后AQP4的表达与水肿成正比上升，而在基因敲出鼠模型中其脑水肿明显减轻。以上研究揭示AQP4在改善脑组织水的调节代谢中起关键作用，并提示通过抑制AQP4可能为减轻脑水肿提供新的治疗方法。另有研究表明[20,21]，在血脑屏障（BBB）受损的血管源性脑水肿模型中，AQP4表达减少，而在细胞毒性脑水肿(BBB完整)模型中，AQP4的表达无明显变化，这为创伤性脑水肿提供了新的治疗信息；脑肿瘤周围胶质细胞内的AQP4的表达水平可能决定肿瘤内的液体清除率，因此，研究肿瘤性脑水肿的分子生物学机制有助于设计一套全新抗脑水肿的治疗方案。

AQP4除广泛分布于脑组织外，还存在于脊髓灰质的胶质细胞及脊髓毛细血管内皮细胞，并证实AQP4缺乏大鼠在低血钠和急性缺血性损伤时脊髓水肿明显减轻[22]。脑组织中的水通道蛋白除主要为AQP4外，还存在少量AQP1，主要分布于脉络丛上皮，在脊髓后角浅层的传入神经纤维也有表达[22]。AQP1是目前已知分布最广泛，研究最清楚的AQP，主要分布于眼晶状体、红细胞、肾收集管、毛细血管、乳腺管与淋巴管等，参与体液、汗液形成，角膜晶状体中水的代谢，胆汁的分泌与浓缩，但在脑中的功能知之甚少。最新研究报道AQP4和AQP1是耳蜗最主要的水通道蛋白，其表达随着机体的发育而不断增强[23]。

综上所述，影响脑水肿因素较多，其产生的分子机制尚不清楚，随着对AQP4与脑水肿之间关系的研究，将从分子水平为脑水肿的临床治疗和新药开发提供全新的理论依据。

参 考 文 献

[1] Preston GM, Agre P. Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1991;88: 11110-11114.

[2] Shan-Quan Sun, Hashimoto PH. Venous microvasculature of the pineal body and choroids plexus in the rat[J]. J Electron Microsc, 1991;40:29-33.

[3] 董剑平，孙善全. 以HRP及氚水作示踪剂研究脑脊液的回流途径[J]. 解剖学报，1999;30(3):218-223.

[4] Agre P, P reston GM, Smith BL, et al. Aquaporin CHIP: The archetypal molecular water channel[J]. Am J Physciol, 1993; 256:F463-476.

[5] 刘海鹏，王正国，张可成，等. 创伤性脑水肿的在体研究[J]. 中华创伤杂志，2000;16(1): 29-31.

[6] Dempsey RJ, Baskaya MK, Dogan A. Attenuation of brain edema, blood-brain barrier breakdown, and injury volume by ifenprodil, a polyamine-site N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, after experimental traumatic brain injury in rats[J]. Neurosurgery, 2000; 47(2): 399-404: discussion 404-406.

[7] Anonymous. Molecular mechanism of brain injury and oedema[J]. Acta-Neurochir-Suppl, 2000;76:27-28.

[8] 松 君，辛克清，魏本俊，等. 高压氧对外伤性脑水肿家兔线粒体ATP酶活性的影响[J]. 中华理疗杂志，2000;23 (5): 285-287.

[9] 尹 飞，杨于嘉，虞佩兰，等. 百日咳菌液诱发大鼠脑水肿时脑组织中兴奋性氨基酸时相的变化[J]. 中华儿科杂志，2000;38(1):9-12.

[10] Kawai N, Kawanishi M, Okauchi M, et al. Effects of hypothermia on thrombin-induced brain edema formation[J]. Brain-Res, 2001; 895(1-2): 50-58.

[11] Matsushita Y, Shima K, Katoh H, et al. The synergistic effect of high K^+ and hypoxia on extracellular concentrations of neuroactive amino acid in hippocampus[J]. Acta-Neurochir-Suppl, 2000; 76:247-249.

[12] Kempski O. Cerebral edema[J]. Semin-Nephrol, 2001; 21 (3): 303-307.

[13] 郭沂涟，李义召，刘爱芬，等. 急性脑卒中患者血浆内皮素水平的研究[J]. 临床神经病学杂志，2000;13(6):351-352.

[14] 巩守平，吕 健，王 晖，等. 亚低温对大鼠脑外伤后血浆内皮素含量变化的影响[J]. 西安医科大学学报，2000;21(4):339-340.

[15] Wagner KR, Hua Y, De-Courten-Myers GM, 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.

[16] Agre P. Pathophysiology of the aquaporin water channels [J]. Annu Rev Physiol, 1996;58:619-622.

[17] Mahley GT, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke[J]. Nat Med, 2000;6(2):159-163.

[18] Frigeri A, Nicchia GP, Nico B, et al. Aquaporin-4 deficiency in skeletal muscle and brain of dystrophic mdx mice [J]. FASEB-J, 2001;15(1): 90-98.

[19] Kiening KL, Frank KH, Landeghem V, et al. Decreased hemispheric aquaporin-4 is linked to evolving brain edema following controlled cortical impact injury in rats[J].

（下转第499页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

membrane antigen, PSM）

PSM是一种膜糖蛋白，1987年首先由Horosewicz报道，Troyer[19]等进一步证实PSM具有极好的组织特异性，主要存在于人类正常及良、恶性前列腺组织中。Grasso[20]等RT-PCR法在PSA和PSM对比研究中发现，有转移的前列腺癌患者中PSA阳性率为64%，PSM为91%；无转移的PSA阳性率为14%，PSM为43%，因此作者认为PSM是一个较PSA更为敏感的指标。

总之，前列腺癌的诊断方法虽经不断改进，但仍无一种最敏感而可靠的方法，随着研究的不断深入，将有助于揭示前列腺癌的发病机制，更好的诊断和治疗前列腺。

参 考 文 献

[1] Walsh PC, Combell's Urology, 7th ed, W B. Saunder's company, 1997.

[2] 邓 杰，高玉堂，谢 桐，等. 前列腺癌的临床流行病学研究[J]. 肿瘤，1995;15(4):340-342.

[3] 葛京平，许 宏. PSA相关指标诊断早期前列腺癌的研究进展[J]. 男科学报，1999;5(5):97-99.

[4] M Lukes, M Urban, M Zalesky, et al. Prostate-specific antigen: current status[J]. Folia-Biol-(Praha). 2001;47(2): 41-49.

[5] SB Rosalki, FJ Rutherford. Prostate-specific antigen and prostate cancer[J]. Int J Clin Pract, 2000; 54(9): 611-613.

[6] 葛京平，高建平，许 宏，等. PSA密度对PSA浓度轻度升高且肛指检查正常的前列腺癌诊断的意义[J]. 中华男科学，1998;4(4):237-238.

[7] SJ Freedland, F Dorey, WJ Aronson. Preoperative PSA velocity and doubling time do not predict adverse pathologic features or biochemical recurrence after radical prostatectomy [J]. Urology. 2001;57(3): 476-480.

[8] Reissigl A, Laurell CB, Lilji H. Comparison of different prostate-specific antigen cut point for early detection of prostate cancer: results of a large screening study[J]. Urology, 1995;46 (2): 662-667.

[9] Richie JP, DeKernion JB, Walsh PC, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trail[J]. JAMA, 1998;279(19): 1542-1546.

[10] 周永列，刘建栋. 游离PSA/总PSA比值诊断前列腺癌的临床意义[J]. 中华实验外科杂志，1999;16(6):508-509.

[11] JS Montgomery, DK Price, WD Figg. The androgen receptor gene and its influence on the development and progression of prostate cancer[J]. J-Pathol. 2001; 195(2):138-146

[12] 张 勇，桂治宁，王晓波，等. 雄激素受体对前列腺癌内分泌治疗的预后评价[J]. 中华核医学杂志，1999;16(1): 16-18.

[13] Lin MF, Lee MS, Zhou XW, et al. Decreased expression of cellular prostatic acid phosphatase increases tumorigenicity of human prostate cancer cells[J]. Cancer-Res. 2001;61(5):1919-1926.

[14] 朱翠英，袁济民，黄翼然. 前列腺特异抗原和酸性磷酸酶测定用于鉴别前列腺癌和前列腺肥大[J]. 标记免疫分析与临床，1996;4(3):125-128.

[15] 况应敏。前列腺癌的早期诊断近况[J]. 云南医药，1996;17(3):230-232.

[16] 迟伟玲，刘贤锡. 前列腺癌的早期信号--IGF-1[J]. 生命的化学，1999;19(1):39-40.

[17] 郝晓柯，武国军，白玉洁，等. 抗人精浆蛋白单链抗体的构建及表达[J]. 中华泌尿外科，1999;20(1):5-8.

[18] 余永伟，张熔洲，泰洪义. 前列腺癌、非典型性增生的AgNOR数量变化的初步研究[J]. 中华泌尿外科杂志，1994;12(1):47-49.

[19] Troyer JK, Beckett ML, Wright GL, et al. Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids[J]. Int J Cancer, 1995; 62(5): 552-558.

[20] Grasso YZ, Gupta MK, Levin HS, et al. Combined nested RT-PCR assay for prostate-specific antigen and prostate-specific membrane antigen in prostate cancer patient: Correlation with pathological stage[J]. Cancer Res, 1998;58(7): 1456-1459.

（上接第496页）

Neuroscience Letters, 2002; 324(2):105-108.

[20] Beitz E, Schultz JE. The mammalian aquaporin celluar water channel family: a promising drug target[J].CurMed Chem, 1999; 6(6):457-467.

[21] Papadopoulos MC, Saadoun S, Davies DC, et al. Emerging molecular mechanisms of brain tumour oedema[J]. Br J Neurosurg, 2001;15(2): 101-108.

[22] Solenov EI, Vetrivel L, Oshio K, et al. Optical measurement of swelling and water transport in spinal cord slices from aquaporin null mice[J]. Journal of Neuroscience Methods, 2002; 113(1):85-90.

[23] Huang D, Chen P, Chen S, et al. Expression patterns of aquaporins in the inner ear: evidence for concerted actions of multiple types of aquaporins to facilitate water transport in the cochlea[J]. Hearing Research, 2002; 165(1-2):85-95.