

## 脑再灌流综合征机理研究近况

肖恩华综述 刘顾岗 李德泰 杨树仁 审校

脑缺血后再灌流引起脑实质的损伤,与挽救可逆转的损害细胞的作用相似,甚至较单纯缺血更严重<sup>[1]</sup>。这种现象称为脑再灌流综合征(Reperfusion Syndrome of Brain),简称脑再灌。是脑介入性溶栓治疗所面临的实际问题。本文就脑再灌损伤及其机制作一综述,以提高对该综合征的认识,改善溶栓患者的预后。

### 再灌脑损害

对再灌脑损伤,国内外学者已做详尽研究,李麟仙等<sup>[2]</sup>从动物试验中观察到缺血 15 分钟后再灌注,大脑皮层超微结构无明显改变;缺血 30 分钟后再灌注,可见神经细胞核染色质浓缩且移向周边,线粒体肿胀,内质网扩张;缺血 60 分钟后再灌注,见上述变化更为明显,且毛细血管周围有明显积液,属不可逆改变。唐外星等<sup>[3]</sup>也观察到单纯脑缺血和再灌早期(6 小时内)均有细胞肿胀,线粒体水肿,核染色质边集等改变;再灌 6 小时后逐渐显露出特征性形态变化如迟发性神经细胞坏死,膜性细胞器破坏和暗黑颗粒增多等。

脑缺血后再灌流期间,脑水肿进行性加重,再灌早期为细胞毒性水肿,再灌注 30~180 分钟时,同时有细胞性和血管源性脑水肿存在<sup>[4,5]</sup>。蒲传强等<sup>[6]</sup>发现脑缺血后 30 分钟血脑屏障的内皮细胞局部和轴突首先出现轻度肿胀,1 小时至 2 天内皮细胞内的胞饮小泡逐渐增多,3 至 7 天紧密连接明显开放,且伴有轴突及基膜破坏,作者认为早期的细胞毒性水肿系胞饮小泡增多所致,而后伴随的血管源性水肿则是紧密连接明显开放所致。

### 引起再灌脑损害的原理

#### 一、自由基增多

自由基是指电子轨道上有不配对电子的原子、分子或基团,分氧自由基系列和脂质自由基系列。前者包括氧自由基( $O_2^{\cdot-}$ ),羟自由基( $OH^{\cdot}$ ),过羟自由基等,后者包括烷自由基,烷氧自由基,脂质过氧化物自由基等。自由基具有化学活性强,连锁反应的特点,即一种自由基的产生可引发更多的自由基生成。正常人体存在自由基产生和清除系统,处于动态平衡之中,不发生连锁反应。在脑缺血时,清除酶活性降低,自由基产生增多,动态平衡严重破坏,可启动自由基连锁反应,造成缺血损伤进一步恶化<sup>[7]</sup>。再灌早期,氧自由基主要来源于前列腺素 H 合成酶系统,其后主要来源于黄嘌呤氧化酶系统,线粒体系统<sup>[8,9]</sup>以及白细胞系统<sup>[10]</sup>。自由基主要攻击部位为细胞膜和细胞器膜等处磷脂不饱和脂肪酸,使之结构破坏,流动性降低,通透性增加甚至完全裂解,最终导致细胞内环境紊乱,细胞死亡,而且自由基引起的脑组织脂质过氧化损害主要发生在缺血后再灌注期<sup>[11]</sup>。目前常用的抗自由基药物有超氧阴离子清除剂,超氧化物歧化酶(SOD)、羟自由基清除剂——甘露醇,黄嘌呤、氧化酶抑制剂——别嘌呤醇、烷自由基清除剂——地塞米松、脂质过氧化物自由基清除剂——维生素 C<sup>[12]</sup>等。

#### 二、钙超载

Deshpande 等<sup>[13]</sup>在动物实验中观察到随再灌注期延长,脑组织  $Ca^{2+}$  浓度逐渐增加, $Ca^{2+}$  含量增加程度与神经细胞坏死数量的增多相一致,而且  $Ca^{2+}$  浓度增加先于细胞坏死的出现。Milde 等<sup>[14]</sup>证实脑血流再通时发生的迟发性低灌流中  $Ca^{2+}$  起了主要作用。卞留贯等<sup>[15]</sup>研究表明  $Ca^{2+}$  和自由基在缺血中相互作用而形成恶性循环,使脑损害加剧。脑血管内皮细胞  $Ca^{2+}$

作者单位: 410011 湖南医科大学附属第二医院放射科

超载使内皮细胞紧密连接处扩大,血脑屏障通透性增高,产生血管源性脑水肿<sup>[16]</sup>。Ca<sup>2+</sup>还可激活磷脂酶 A<sub>2</sub>、C,使神经细胞膜磷脂降解,游离脂肪酸尤其是花生四烯酸大量释放,引起脂质膜流动性降低及通透性增高,导致细胞肿胀<sup>[17]</sup>。Ca<sup>2+</sup>大量进入线粒体和肌质网内导致血管痉挛<sup>[18]</sup>。钙拮抗剂直接阻止神经元 Ca<sup>2+</sup>返流而使钙不超载,目前实验及临床应用较肯定的钙拮抗剂为尼莫地平<sup>[18,19]</sup>。

### 三、兴奋性氨基酸增多

动物实验表明,脑缺血后很快出现能量代谢紊乱和氨基酸释放,两者相互影响,共同参与脑缺血损伤的过程,其中兴奋性氨基酸如谷氨酸可增加 60 倍<sup>[20]</sup>。Schimada 等<sup>[21]</sup>也证实脑缺血时脑组织细胞外液中兴奋性氨基酸可加剧脑缺血损伤。谷氨酸通过介导 Na<sup>+</sup>内流,使细胞内 Cl<sup>-</sup>和水增多,细胞肿胀溶解而致急性相损害,同时还刺激 N-甲基-D-天冬氨酸受体,使 Ca<sup>2+</sup>内流,导致一系列分解代谢的延迟相损害<sup>[22]</sup>。谷氨酸受体特异性拮抗剂-MK-801 能明显减轻缺血、缺氧脑损害<sup>[23]</sup>。

### 四、花生四烯酸代谢产物增多

Dempsey 等<sup>[24]</sup>发现沙土鼠脑缺血后再灌注初期脑内血栓烷素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>),6-酮-前列环素 F<sub>12</sub>和白三烯 B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)等均显著增高。且有类似 LTC<sub>4</sub> 和 LTD<sub>4</sub> 的物质含量增加<sup>[25]</sup>,它们在再灌期脑水肿、血管痉挛等起重要作用。用消炎痛抑制环氧酶<sup>[24]</sup>,AA-861 抑制脂氧酶<sup>[25]</sup>,用吡硫醇(脑复新),抑制过氧化脂质及花生四烯酸代谢产物的形成<sup>[26]</sup>可纠正再灌注期发生的迟发性低灌注,改善脑血流量,促进脑的生理代谢。

### 五、能量代谢障碍

脑是机体耗氧量最大,而对缺血缺氧最敏感的器官,急性缺血 2 分钟后再灌注即有海马受损<sup>[3]</sup>。缺血缺氧早期即出现 ATP 减少,并持续到恢复期,此与线粒体受损有关。ATP 减少致离子泵功能受损,细胞内 Na<sup>+</sup>,Cl<sup>-</sup>及水增多,生物膜电化学梯度消失,脑细胞肿胀破坏,且 ATP 的降解对再灌期自由基的产生起了重要

作用<sup>[11]</sup>,加剧脑的进一步损害。

总之,引起脑再灌的机理是多方面的且又是相互影响的,对脑缺血时间超过阈限,不能单纯强调血液再灌注,应尽早联合应用抗自由基药物、钙拮抗剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂等,预防再灌流造成的脑损害,改善脑血栓患者的预后。

### 参考文献

- Hallenbeck JM, Dutka AH. Background review and current concepts of reperfusion injury. Arch Neurol 1990;47:1245.
- 李麟仙,王子灿,李树清,等。家兔急性脑缺血再灌注后脑损害的实验研究。中华神经外科杂志 1989; 6:104.
- 唐外星,张淑实,彭隆祥,等。实验性海马急性缺血与再灌流损伤的电镜观察,湖南医学院学报 1988; 13:213.
- 杨于嘉,金立明,虞佩兰,等。脑再灌流对大鼠脑水肿的影响,湖南医科大学学报 1990;15:333.
- Uyama O, Shiratsuki N, Matsuyama T, et al. Protective efforts of superoxide dimutase on acute reperfusion injury of gerbil brain. Free Radical Biology and Medicine 1990;8:265.
- 浦传强,匡培根,金泽武道,等。脑缺血后血脑屏障超微结构的研究。中华神经精神科杂志 1994;27: 67.
- Lesiuk H, Sutherland G, Peeling J, et al. Effect of U74006 F on for brain ischemia in rats. Stroke 1991;22:896.
- Hegstad E, Berg J, Langmven IA. Failure of allopurinol to protect against cerebral injury when given after the start of hypoxia. Acta Neurol Scand 1991; 83:286.
- Mccord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med 1985;312:159.
- Wang PY, Kao CH, Mui MY, et al. Leukocyte infiltration in acute hemipheric stroke. Stroke 1993; 312:159.
- 王进刚,王茂山。别嘌呤醇对大鼠脑再灌流损伤的保护作用。湖南医科大学学报 1992;17:113.
- Deven JM. Effect of lodoflazine on cerebral blood flow following twelve mintes total cerebral ischemi-

- a. Stroke 1984;15:402.
13. Deshpande JK, Siesjo BK, Wieloch T. Calcium accumulation and neuronal damage in the rat hippocampus following cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 1987;7:89.
  14. Milde LN, Milde JH, Michenfelder JD. Delayed treatment with nimodipine improves cerebral blood flow after complete cerebral ischemia in the dog. J Cereb Blood Flow Metab 1986;6:332.
  15. 卞留贯, 张天锡, 赵卫国. 自由基和钙在致脑缺血脑损害中的相互作用. 中华外科杂志 1994;11:190.
  16. Yamada Y, Furumichi T, Furui H, et al. Roles of calcium, cyclic nucleotides, and protein kinase C in regulation of endothelial permeability. Arteriosclerosis 1990;10:410.
  17. Silivius JR. Calcium-induced lipid phase separations and interactions of phosphatidylcholine/anionic phospholipid vesicles. Fluorescence studies using carboxy-labeled and brominated phospholipids. Biochem 1990;29:2930.
  18. 张曙, 刘鸿源, 杨德祖, 等. 兔脑缺血再灌注后尼莫地平对脑微循环影响的实验研究. 中华神经外科杂志 1994;10:31.
  19. Gelmers HJ, Gorter K, de Weerd CJ, et al. A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. N Engl J Med 1988;318:203.
  20. Hillered L, Hallstrom A, Segersvard S, et al. Dynamics of extracellular metabolites in the striatum after middle cerebral artery occlusion in the rat monitored by intracerebral microdialysis. J Cereb Blood Flow Metab 1989;9:607.
  21. Shimada N, Graf R, Rosner G, et al. Differences in Ischemia — Induced Accumulation of Amino Acids in the Cat Cortex. Stroke 1990;21:1445.
  22. Vannucci RC. Experimental biology of cerebral hypoxia-ischemia: relation to perinatal brain damage. Pediatr Res 1990;27:317.
  23. Hattori H, Morin AM, Schwartz PH, et al. Posthypoxic treatment with MK-801 reduces hypoxic-ischemic damage in the neonatal rat. Neurology 1989;39:713.
  24. Dempsey RJ, Roy MW, Meyer K, et al. Development of cyclooxygenase and lipoxygenase metabolites of arachidonic acid after transient cerebral ischemia. J Neurosurg 1986;64:118.
  25. Yokota M, Tani E, Maeda Y, et al. Effect of 5-lipoxygenase inhibitor on experimental delayed cerebral vasospasm. Stroke 1987;18:512.
  26. 马琪林, 钱曾年, 顾振轮, 等. 吡硫醇对缺血和再灌注脑组织血栓素  $B_2$  等含量变化的影响. 中华神经精神科杂志 1994;27:152.

## 重 要 启 事

经本杂志副主编李麟荪教授与英国(国际性)介入放射学杂志(Journal of Interventional Radiology)联系,就互刊对方杂志的论文与论文摘要一事已初步达成一致意见。本刊将于今年第三期起刊登对方杂志的论文摘要,并将第三期的论文摘要送对方杂志刊登。这将是推动我国医学科学、提高本杂志作用并与国际加强交流的重要一步。为此,编辑部要求今后来稿的英文摘要不超过 200 个单词,原则上包含六个方面:背景、目的、对象(或病人)、方法、结果与总结及关键词(最多六个)。请读者参阅该杂志摘要。对优秀论文本编辑部将要求作者翻成英文,送对方杂志审刊。请广大读者大力协作。

编辑部