

· 综述 ·

感染性脑水肿的发病机制及脑保护研究进展

刘博 综述 余光开 审核

【关键词】 感染性脑水肿; 发病机制; 脑保护

【中图分类号】 R 51 【文献标识码】 A 【文章编号】 1008-6315(2007)03-0287-02

感染性脑水肿是颅内感染所致混合性脑水肿,其发病机制与一般的脑水肿不同且尚不完全清楚,现将近年来感染性脑水肿的研究进展综述如下。

1 感染性脑水肿的发生机制

1.1 磷脂酶 A₂ 的损伤作用 磷脂酶 A₂ (PLA₂) 为一类广泛存在于细胞膜的磷脂水解酶,是炎症、内毒素损伤细胞功能的关键酶。内毒素在机体内作用于单核巨噬细胞及毛细血管内皮细胞,使 PLA₂ 激活并生成增加。PLA₂ 特异性作用于细胞膜磷脂,催化甘油磷脂上 2-sn 位不饱和酯键水解,水解磷脂形成一分子溶血卵磷脂和一分子游离脂肪酸,溶血卵磷脂继而转化为血小板激活因子(PAF),而游离脂肪酸主要为花生四烯酸(AA),AA 则经环氧化酶和脂氧化酶途径产生前列腺素(Pc)、血栓素(TXA₂)及白三烯(LTa)等介质,PLA₂ 则为形成这些炎症介质的共同限速酶,是关键的炎性递质^[1]。同时可形成大量氧自由基,引起脂质过氧化。细胞膜磷脂的改变势必影响膜上的酶系统,Na⁺-K⁺-ATP 酶活性降低,导致细胞内肿胀;还可直接损伤毛细血管内皮细胞,使血脑屏障(BBB)通透性增高,从而导致混合性脑水肿。

1.2 一氧化氮诱导细胞凋亡 Roznfeld 等^[2]报道一定量的 NO 能增强调节和保护神经元的活动,而高水平的 NO 会损伤神经元神经胶质细胞诱导细胞凋亡。NO 参与感染性脑水肿的机制可能与 NO 的氧化还原及诱导细胞凋亡机制有关。在神经系统感染性疾病中,诱生性 NO 合酶(NOS)在内毒素等因子刺激下诱导表达 NO 过多产生,NO 在神经系统中过度产生可以成为神经毒素并可在脑组织中形成过氧化硝酸盐,导致脂质过氧化,多二磷酸腺苷核糖多聚酶(PARP)激活, BBB 被破坏通透性增加,致使大分子物质进入脑组织,加重中枢神经系统的损伤,从而加重脑水肿^[3,4]。

1.3 乳酸性酸中毒和兴奋性氨基酸的毒性 脑组织感染后缺血缺氧时,葡萄糖由有氧代谢转向无氧糖酵解,产生大量乳酸根引起酸中毒,大量 Na⁺ 进入细胞内。Del Bigio 等^[4]报道在脑细胞坏死时大量兴奋性氨基酸(EAA)如谷氨酸、门冬氨酸等兴奋性氨基酸大量释放出细胞外可产生神经毒性作用。EAA 与其特异性受体结合后能启动钙、钠通道,促使钙、钠离子内流,钾离子外流,导致细胞内钙超载,脑细胞内水肿和继发性神经毒性作用^[5]。颅内感染时,脑缺血、脑缺氧,N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体活性亢进,NMDA 受体激活后使神经细胞对 Ca²⁺、Mg²⁺、Na⁺ 和 K⁺ 的通透性增加,细胞内离子水平增高导致细胞内渗透压增高加重脑水肿,而谷氨酸主要通过 NMDA 受体发挥神经元兴奋性毒性作用,引起细胞毒性

脑水肿。

1.4 细胞因子的作用 细胞因子兼有生理调节和损伤双重作用,微量时参与生理调节,而大量细胞因子是组织细胞损伤的重要原因。细胞因子种类很多,其中 IL-1 β 、TNF- α 因其能通过核因子- κ B(NF- κ B)使巨噬细胞和其他细胞分泌 IL-6、IL-8 及粘附分子等其它细胞因子,而尤为重要^[6]。NF- κ B 作为一种调节 B 淋巴细胞中轻链表达的因子,在免疫和炎症反应中起着关键作用^[7],研究表明由 NF- κ B 诱导编码许多促炎症细胞因子的基因转录,从而导致炎症因子及 NO 等产物大量产生,对神经细胞产生毒性作用,导致脑水肿的形成和加重。通常 NF- κ B 和 I- κ B(NF- κ B 的抑制蛋白家族)结合成无活性的形式存在于细胞浆中,在细胞因子、氧化剂、细菌及病毒等有害因子的刺激下,I- κ B 被特异性 I- κ B 激酶激活,在快速和大量的磷酸化后被非特异性蛋白酶水解,从而使 Rel 蛋白的核定位暴露,导致 NF- κ B 快速移动到核内,在核中 NF- κ B 结合于被诱导基因的启动子序列上的相同位点,使转录快速增加和蛋白质合成增加,NF- κ B 活性不仅与脑水肿早期的炎症反应有关,还可能参与感染性脑水肿的迟发性神经元损伤。近年来 Holmin 等^[7]通过猪颈内动脉注射重组人 TNF- α 、脑室内注射 IL-1 β 、TNF- α 也引起猪大脑内炎症反应,大脑皮层的 BBB 通透性加速中枢神经系统的细胞死亡,引起血管源性脑水肿。脑部炎症后脑内 IL-1 β 促进脑水肿、脑损伤的发展,其机制可能为激活胶质细胞释放其他细胞因子;促进粘附分子的表达参与炎症反应;刺激 AA 的代谢使自由基和一氧化氮的合成、释放增多,产生神经毒性。TNF- α 可使髓鞘损伤,少突胶质细胞溶解,造成细胞死亡;同时 TNF- α 还可诱导血管内皮细胞表达内皮粘附分子,增加中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞与血管内皮细胞表面的粘附功能,使嗜中性粒细胞等粘附于血管内皮细胞上,而留在脑毛细血管中,这些细胞一旦激活,释放出大量氧自由基、溶酶体等,破坏内皮细胞,导致血管通透性增加,引起血管源性脑水肿。

1.5 钙离子超载 脑组织感染、外伤、缺血时, Ca²⁺ 早期大量入侵,浓度急骤增加 200 倍,激活膜磷脂酶 A 和磷脂酶 C,兴奋多价不饱和脂肪酸,导致花生四烯酸代谢瀑布,钙泵活性减退,线粒体 ATP 能量产生不足,促发突触膜末梢兴奋性氨基酸递质大量释放,激活突触后膜 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体操纵的 Ca²⁺ 通道,使 Ca²⁺ 浓度进一步持续升高,加重 Ca²⁺ 内环境失稳,导致神经元水肿死亡。

1.6 内源性内啡肽的毒性作用 β -内啡肽(β -EP)广泛分布在神经系统,研究认为在应激状态下,垂体前叶释放 β -EP 增加,其中部分进入血液,部分直接进入 CSF,也可通过第三脑室周围神经纤维分泌进入 CSF 中,使 CSF 中 β -EP 水平提高;

同时颅内的炎症及严重的脑水肿使坏死的脑细胞也释放 β -EP 于 CSF 中,使 CSF 中 β -EP 的水平上升更为明显^[8]。目前 β -EP 促进脑水肿的形成和发展的机制尚不清楚。

2 感染性脑水肿脑保护作用的研究

2.1 MK-801 对感染性脑水肿的保护作用 MK-801 是 NMDA 受体的非竞争性拮抗剂,能阻滞 NMDA 受体过度激活,结合位点处于通道内部,抑制受体通道开放,阻断 NMDA 受体过度兴奋所引起的迟发性钙离子内流。尼莫地平和 MK-801 联合应用较单用能更有效地阻止钙内流,同时 MK-801 阻断 NMDA 受体后,可减少 IL-1 β 、TNF- α 及 NO 的生成量,对感染性脑水肿有保护作用。

2.2 尼莫地平对感染性脑水肿的脑保护作用 Hogan 等^[9] 用放射自显影方法观察到,大鼠脑缺血后 5 min,在缺血最严重的尾状核区域出现尼莫地平浓集,提示超早期损伤尼莫地平能够迅速与损伤灶神经元细胞膜上激活的钙离子通道结合,一方面是选择性作用于脑血管,对脑血管具有选择性扩张作用,解除脑血管痉挛、改善脑微循环和保护 BBB,降低 BBB 通透性;另一方面,尼莫地平特异性阻断神经细胞膜上 L-型钙离子通道,减少细胞外钙离子大量内流,同时增强钙-ATP 酶活性,增加细胞内钙离子排出,减轻细胞内钙离子超载,保护神经细胞,使细胞毒性损害减轻,从而减轻脑水肿。

2.3 高压氧对感染性脑水肿的脑保护作用 许多研究证明高压氧可使脑血管收缩,脑血流量减少颅内压也降低,血氧含量增加,氧分压增高,氧的有效弥散半径扩大^[10],因而可纠正脑感染损伤后脑组织缺氧状态,减少氧自由基的产生,抑制脂质过氧化反应,减轻脑水肿及神经损伤^[11]。研究显示感染性脑水肿时脑组织皮层、海马、血浆及脑脊液中 β -EP 含量均增高,经高压氧治疗后发现下丘脑及血浆 β -EP 明显减少,脑水肿明显减轻。

2.4 热休克蛋白(HSP)的脑保护作用 HSP 是一组细胞应激蛋白,其对脑损伤的保护作用以 HSP70 最为密切。HSP70 对细胞的保护作用主要是作为分子伴侣,与新合成的多肽链结合,防止多肽链错误地折叠聚集和装配,帮助可复性损伤的蛋白质修复,以保证细胞内蛋白质实施正常的功能。HSP 本身有蛋白水解酶的作用以分解不可逆的变性蛋白质。热休克反应可保护细胞免遭脂质过氧化引起的细胞损伤,阻止 Ca^{2+} 大量进入细胞内,可减轻感染性脑水肿时细胞内 Ca^{2+} 超载,使细胞免受 Ca^{2+} 依赖的兴奋性神经毒性损伤。

2.5 超氧化物歧化酶的内源性保护作用 超氧化物歧化酶(SOD)是目前研究和应用最多的一种氧自由基(OFR)清除剂。正常细胞胞浆内以 CuZn-SOD 为主,线粒体皮质内仅含有少量的 Mn-SOD,近年来认为 Mn-SOD 也属于热休克蛋白(HSP70)家族中的一员,离体实验亦证实,细胞内给予 SOD,可减少缺氧引起的神经细胞死亡。研究表明内源性 Mn-SOD 合成的增加提高了机体抗 OFR 的能力,可能与后期脑水肿和血脑屏障损伤的减轻有关。提示 Mn-SOD 在迟发性感染的内源性保护机制中起着重要作用。

2.6 中药对感染性脑水肿的保护作用 Li 等^[12] 发现黄芩甙可降低脑缺血大鼠脑组织中的谷氨酸、门冬氨酸浓度而起到

保护脑组织、减轻继发性脑损伤的作用。研究还发现治疗量和大剂量的黄芩甙、川芎嗪均可诱导大量的 HSP70 合成,抑制血清和 CSF 中 PLA₂ 活性,降低丙二醛(MDA)浓度,提高 SOD 活性而减轻脑组织含水量及降低颅内高压,还发现黄芩甙能抑制 NF- κ B 的活化及其抑制蛋白 I κ B α 的降解,从而使受 NF- κ B 调控的炎症递质产生减少。

参考文献:

- [1] Triggiani M, Granata F, Giannattasio G, et al. Secretory phospholipases A2 in inflammatory and allergic diseases: not just enzymes [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116(5):1000-1006.
- [2] Roznfeld C, Martinez R, Seabra S, et al. Toxoplasma gondii prevents neuron degeneration by interferon-gamma-activated microglia in a mechanism involving inhibition of inducible nitric oxide synthase and transforming growth factor-beta1 production by infected microglia [J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(4):1021-1031.
- [3] Kim YH, Koh JY. The role of NADPH oxidase and neuronal nitric oxide synthase in zinc-induced poly(ADP-ribose) polymerase activation and cell death in cortical culture [J]. *J Exp Neurol*, 2002, 177(2):407-418.
- [4] Del Bigio MR, Deck JH, Davidson GS, et al. Glial swelling with eosinophilia in human post-mortem brains: a change indicative of plasma extravasation [J]. *J Acta Neuropathol*, 2000, 100(6):688.
- [5] Ibrecht J, Hilgier W, Zielinska M, et al. Extracellular concentrations of taurine, glutamate stage of thioacetamide induced hepatic failure: modulation by ketamine anesthesia [J]. *J Neurochem Res*, 2000, 25(11):1497-1502.
- [6] Blackwell TS, Christman JW. The role of nuclear factor-kappa B in cytokine gene regulation [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1997, 17(1):3-9.
- [7] Holmin S, Mathiesen T. Intracerebral administration of interleukin-1beta and induction of inflammation, apoptosis, and vasogenic edema [J]. *J Neurosurg*, 2000, 92(1):108-120.
- [8] Binder W, Mousa SA, Sitte N, et al. Sympathetic activation triggers endogenous opioid release and analgesia within peripheral inflamed tissue [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(1):92-100.
- [9] Hogan M, Gjedde A, Hakim AM. Nimodipine binding in focal cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 1990, 21(12):78-80.
- [10] Rogatsky GG, Kamenir Y, Mayevsky A. Effect of hyperbaric oxygenation on intracranial pressure elevation rate in rats during the early phase of severe traumatic brain injury [J]. *Brain Res*, 2005, 1047(2):131-136.
- [11] Niklas A, Brock D, Schober R, et al. Continuous measurements of cerebral tissue oxygen pressure during hyperbaric oxygenation. HBO effects on brain edema and necrosis after severe brain trauma in rabbits [J]. *J Neurological Sciences*, 2004, 219(1-2):77-82.
- [12] Li H, Wang H, Chen JH, et al. Determination of amino acid neurotransmitters in cerebral cortex of rats administered with baicalin prior to cerebral ischemia by capillary electrophoresis-laser-induced fluorescence detection [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2003, 788(1):93-101.

[收稿:2006-11-02]

(本文编辑 李霞)