

· 综 述 ·

高血压脑出血病理及病理生理研究进展

郑毅¹综述,徐学君²审校

(1. 泸州医学院,四川 泸州 646000;2. 四川省成都市第二人民医院 610017)

关键词:颅内出血,高血压性;病理;病理生理

doi:10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2012. 04. 032

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)04-0385-03

随着人口老龄化的加剧,患心脑血管疾病的患者人数逐渐增多,高血压脑出血的患者也在逐年上升。高血压脑出血以其严重的危害性和不良的预后一直被人们所关注,根据有关资料统计出血性卒中占全部卒中患者的 21%~48%。高血压脑出血常发生于 50~70 岁,并有年轻化的趋势。发病后 1 个月内的病死率高达 30%~50%,很多存活的患者遗留有严重的偏瘫、失语等后遗症。高血压脑出血是高血压患者因颅内的血管病变、坏死、破裂而引起出血的一种脑血管病,其具体的发病机制尚不清楚,可能与长期高血压导致的脑血管及其周围的脑组织发生的一系列的病理改变有关。随着对高血压脑出血的病理及病理生理等基础研究的深入,将有助于阐明其发病的基础和发病的过程,为治疗预防该病提供帮助。

目前普遍认为高血压脑出血的发生与脑细小血管管壁结构的改变和脑血管内血流动力学的变化有关。

高血压脑出血最常发生在基底节区,高血压脑出血的责任血管多为从基底动脉环和大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉根部发出的中央支。按位置可分为 4 组:来自大脑前动脉和前交通动脉的前内中央支,来自颈内动脉和大脑中动脉的前外侧中央支(豆纹动脉),来自大脑后动脉和后交通动脉的后内侧中央支及来自大脑后动脉的后外侧中央支。这些血管都有着一些共同的特点,与来源血管几乎垂直,为终动脉,承受的压力较颅内其他类型的颅内血管要大,特别是直接发自颈内动脉和大脑中动脉的豆纹动脉。

1 病理改变

1.1 细动脉硬化改变 一般认为随着时间的推移,人到老年时血管常会发生退硬化,持续的高血压更易使脑实质内动脉、穿支动脉和毛细血管的管壁承受更多压力发生硬化改变,血管壁出现透明样变等结构上改变,血管壁弹性下降从而削弱血管壁强度,并使得管腔狭窄。在透明样变、纤维化、钙化等硬化改变中以透明样变最普遍。透明样变光镜下表现为血管壁原有层次结构消失,取而代之的是均质红染的胶原纤维改变。

1.2 细动脉急性坏死性改变,血管周围炎症细胞浸润 在高血压脑出血后 12 h 时脑组织小血管充满炎症细胞和红细胞,血管出现少量浆液性物质渗出;在 24 h 后炎症细胞浸润血管壁,血管周围血浆渗出,星形细胞肿胀、神经元固缩可见点片状出血灶;48 h 后炎症细胞游离出血管壁,浸润周围脑组织,星形细胞明显肿胀变形、神经元坏死;72 h 后血肿周围组织大量炎症细胞浸润,神经元坏死,并有部分脑组织液化坏死^[1]。在脑出血后血肿和周围组织发生炎症反应并表达多种细胞因子如 IL-1、IL-6、TNF-α 等,这些细胞因子在脑出血后周围组织损伤的病理过程中具有重要作用。在组织坏死或炎症因子的诱导下细胞间黏附分子 1(ICAM-1)在血管内皮细胞表达增加并通过白细胞的 CD11/CD18 复合物的相互作用诱导白细胞的

黏附和浸润^[2]。脑出血后出血灶周围组织的炎症反应在最初 48 h 内逐渐加重,这种炎症反应的时间、发展规律与以往的动物实验基本一致,也与脑出血后病灶周围水肿的时间特征相一致^[2-3]。

1.3 脑血管粥样硬化 在一部分高血压性脑出血的患者病灶周围组织的血管壁内皮可见泡沫细胞并含有菱形腔隙的粥样物及纤维增生^[1]。长期的高血压水平使患者的血管壁发生相应的病理改变,一般认为高血压时,最先受损的是血管的内皮细胞^[4],导致内皮细胞坏死、脱落、崩解。而位于血管内膜的内弹力层因缺乏内皮细胞的营养和保护,发生退化、变薄、膨出等变化。血管内皮细胞损害,使得单核细胞和脂质能够很容易进入内皮下,而单核细胞在吞噬脂质后转化为泡沫细胞和巨噬细胞,后两者与受损的内皮细胞都分泌刺激平滑肌细胞增殖的生长因子,加上内皮细胞受损后诸如血管收缩和舒张因子分泌减少,导致动脉粥样硬化斑块形成,引起高血压血管壁相关改变^[5]。脑细小动脉的外膜主要成分为胶原,长期的高血压状态使胶原变性增厚,韧性降低。在电镜下,可以发现在血管中膜的平滑肌肌丝排列紊乱,胶原成分增多,细胞出现肥大、增殖、变性坏死的改变;在中膜中可出现一般见于外膜的血管,考虑为高血压过程中血管壁修复重建的结果^[6]。所有这些改变使得血管的脆性增高,血管自我调节和主动舒缩功能下降。特别是在血管壁的受力层(内弹力层、中膜平滑肌层)发生变性,导致局部发生弱化甚至断裂,又因血管的自我修复能力,用增生的组织或周围其他组织(血栓、硬化斑组织等)对受力层进行代替修补,但修补的结果是血管壁逐步丧失其正常的自我调节生理功能,脆性增加。

1.4 淀粉样血管病 脑淀粉样血管病也是引起脑出血的一个重要病因,但许多脑淀粉样血管病的患者同时有高血压病史,组织病理证实超过 30%的脑淀粉样血管病出血为混合性血管病变,高血压性和脑血管淀粉样变在很多时候是同时存在的^[7]。脑淀粉样血管病变好发于老年人,光镜下小动脉管壁在刚果红染色下呈淡红色,管壁增厚,淀粉样蛋白物质沉积于小动脉壁的中膜和外膜,严重时中层弹力层可完全被淀粉样物质代替。由于淀粉样变主要是影响脑叶和软脑膜血管,对穿支血管影响较小,故以此类病变为主的脑出血主要表现为脑叶出血,而不是脑组织深部出血并多成分叶状。脑叶出血继发脑室内出血可能是血管淀粉样病变的一个特征,而且出血易呈多发性和复发性^[7]。

1.5 粟粒样微动脉瘤、异常血管团 脑血管壁的结构比较薄弱,血管中层肌细胞少,缺乏外弹力层,动脉外膜不发达,特别是在长期慢性高血压情况下容易造成颅内小动脉壁发生局限性扩张,形成粟粒性微动脉瘤。而不同学者在脑出血研究中报道的发生率也不尽相同。国内的谢方民等^[8]通过对高血压脑出血的研究中发现 38 例稳定型脑出血中有 5 例(13.16%)出

现异常血管团,而在 35 例不稳定型脑出血中有 26 例(74.29%)异常血管团,有异常血管团的百分比二者比较差异有统计学意义。

1.6 静脉狭窄 中脑周围非动脉瘤出血与直窦、大脑大静脉狭窄有关^[9-10]。

2 病理生理变化

脑出血的 3 个主要病理生理阶段,即动脉破裂、血肿形成及血肿扩大和周围水肿。一般认为在颅内细小血管管壁发生病理性改变的基础上,血压急剧波动易导致相应血管破裂出血,高达 40%的血肿会在破裂后的数小时内扩大。血肿的扩大与血压增高的程度、凝血功能、出血部位(该部位神经纤维密度)和血肿形态有关。有实验用气囊模型模拟脑出血占位效应,发现其周围的组织损伤与注入同等量的血液模型相比明显减轻^[11];运用弥散加权成像(DWI)和灌注加权成像(PWI)对脑出血的研究发现,血肿周围脑组织的血流速度均值明显下降,但并未到达引起梗死的阈值即 $10 \sim 20 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ^[12];这说明仅仅用血肿占位效应并不能完全解释脑出血后第一阶段周围脑组织的水肿和梗死。有定量研究表明,水肿程度与局部脑血容量密切相关,血肿周围的局部血流减少加剧了血肿周围脑组织的继发缺血;水肿的高峰紧接着缺血高峰而出现,但血肿周围水肿不仅源于单一缺血因素,还有多种不利机制参与^[13]。1996 年 Lee 等^[14-15]通过向大鼠基底节区注射全血或含有凝血酶的血浆与注入浓缩红细胞及不含凝血酶的血浆作对比研究,发现凝血酶可以诱导脑水肿的产生,随后又证实凝血酶是通过破坏血脑屏障使其渗透性增高加重水肿并对脑细胞有直接破坏作用。近年又发现脑出血后补体系统的激活所致的红细胞溶解和炎症反应对脑水肿也起着重要作用。现在一般认为,脑出血后第一阶段周围组织超早期水肿是流体静力压和血凝块回缩血清渗出液所致;第二阶段与凝血级联反应和凝血酶作用有关;第三阶段是红细胞溶解和血红蛋白释放所致^[16]。

高血压脑出血后血肿周围组织的继发损害的病理表现以凋亡为主,国内郭富强等^[17]研究表明,氧化还原因子-1(Ref-1)与血肿大小呈显著负相关,与凋亡细胞、Bax 蛋白和 mRNA 的表达呈显著负相关。随着 Ref-1 的上调,凋亡也逐渐减轻说明 Ref-1 的表达对于血肿周围组织细胞的凋亡和神经元的保护可能起重要作用^[17]。还有研究证实,在高血压脑出血时 Bcl-2 和 p53 表达水平同凋亡率呈负相关,同时 Bax、Caspase-3 的表达与 Bax/Bcl-2 比率及血肿周围区域的凋亡呈正相关,Bax 和 Caspase-3 加速凋亡,而 Bcl-2 和 p53 抑制凋亡^[18]。

另外,Foerch 等^[19]的研究表明,脑出血后 6 h 血清胶质纤维酸性蛋白(GFAP)浓度明显高于缺血性卒中,认为 GFAP 是急性脑出血的血清标志物。Nylen 等^[20]和冯肖亚等^[21]的研究认为,血清中的 GFAP 水平可以反映脑出血量和脑受损的范围和程度,损伤越重、脑组织越多、释放越多,与患者的病情预后密切相关。

相信随着对高血压脑出血病理基础和发病后病理生理变化的研究深入,将有助于制订出更为科学合适的预防和治疗策略。

参考文献:

[1] 孙德英,陈嘉峰,冯加纯,等.高血压脑出血患者血肿灶周围组织形态学观察[J].中风与神经疾病杂志,2006,23(5):555-558.

[2] 董钊,石铸,王璐,等.高血压脑出血患者急性期血肿周围组织的炎症反应特征[J].临床神经病学杂志,2007,20(4):249-251.

[3] 梁志刚,刘兆孔,高晓兰,等.脑出血大鼠血肿周围脑组织细胞间黏附分子的表达与脑水肿的关系[J].临床神经病学杂志,2006,19(1):67-69.

[4] White CR,Shehon J,Chen SJ,et al. Estrogen restores endothelial cell function in an experimental model of vascular injury[J]. Circulation,1997,96(5):1624-1630.

[5] Cottone S,Vadal AA,Mangano MT,et al. Endothelium-derived factors in microalbuminuria and nonmicroalbuminuria essential hypertensives[J]. Am J Hypertens,2000,13(2P):172-176.

[6] 王东春,李晓丽,王硕,等.高血压脑出血患者脑小动脉的超微结构[J].中国神经精神疾病杂志,2010,36(3):133-136.

[7] 詹仁雅,童鹰,Mehdorn HM.脑血管淀粉样变与高血压脑出血临床特征的研究[J].中华神经外科杂志,2005,21(4):236-239.

[8] 谢方民,牛立建,张娟,等.高血压脑出血不同血肿形态的病理观察[J].中国临床神经外科杂志,2010,15(1):29-31.

[9] Mathews MS,Brown D,Brant-Zawadzki M. Perimesencephalic nonaneurysmal hemorrhage associated with vein of Galen stenosis[J]. Neurology,2008,70(24 Pt 2):2410-2411.

[10] Shad A,Rourke TJ,Hamidian Jahromi A,et al. Straight sinus stenosis as a proposed cause of perimesencephalic non-aneurysmal haemorrhage[J]. J Clin Neurosci,2008,15(7):839-841.

[11] Hua Y,Xi G,Keep RF,et al. Complement activation in the brain after experimental hemorrhage[J]. J Neurosurg,2000,92(6):1016-1019.

[12] Schellinger PD,Fiebach JB,Hofmann K,et al. Stroke MRI in intracerebral hemorrhage: is there a perihemorrhagic penumbra[J]. Stroke,2003,34(7):1674-1679.

[13] Zhao X,Wang Y,Wang C,et al. Quantitative evaluation for secondary injury to perihematoma of hypertensive cerebral hemorrhage by functional MR and correlation analysis with ischemic factors[J]. Neurol Res,2006,28(1):66-70.

[14] Lee KR,Colon GP,Betz AL,et al. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin[J]. J Neurosurg,1996,84(1):91-96.

[15] Lee KR,Kawai N,Kim S,et al. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow,blood-brain barrier permeability and cell survival in a rat model[J]. J Neurosurg,1997,86(2):272-278.

[16] Xi G,Keep RF,Hoff JT. Pathophysiology of brain edema formation[J]. Neurosurg Clin N Am,2002,13(3):371-383.

[17] 郭富强,李晓佳,陈隆益,等.脑出血患者氧化还原因子-1表达与细胞凋亡的关系[J].中华神经外科杂志,2007,23

(12):920-922.

[18] Wu CH, Ding XY, Wang HY, et al. Neural apoptosis and apoptosis-related genes in intracerebral hemorrhage patients[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2006, 86(43):3073-3076.

[19] Foerch C, Curdt I, Yan B, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as biomarker for intracerebral hemorrhage[J]. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(2):181-184.

• 综 述 •

[20] Nylen K, Ost M, Csajbok LZ, et al. Increased serum-GFAP in patients with severe traumatic brain injury is related to outcome[J]. Neurol Sci, 2006, 240(1):85-89.

[21] 冯肖亚, 崔元孝, 刘敬花. 血清胶质纤维酸性蛋白和高血压性脑出血的相关性[J]. 临床神经病学杂志, 2008, 21(3):227-229.

(收稿日期:2011-03-22 修回日期:2011-07-10)

血管内皮钙黏蛋白研究进展*

王 勇 综述, 陈 虹 审校

(重庆医科大学附属第一医院呼吸内科 400016)

关键词: 细胞黏附分子; 血管内皮钙黏蛋白; 进展

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.04.033

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)04-0387-03

血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)是血管内皮细胞黏附连接的主要分子,是维持血管内皮细胞极性和完整性必不可少的内皮细胞特异性钙黏蛋白。随着对钙黏蛋白的结构、功能及其影响因素的研究,以及其与其他黏附分子相互关系的分析,使得 VE-cadherin 在血管内皮细胞中的黏附作用以及在肿瘤血管生成与转移中的作用日益明显。本文对其功能及其影响因素的研究进展以及在肿瘤中的用作做一综述。

1 VE-cadherin 的发现及命名

钙黏蛋白-5(cadherin-5)被 Suzuki 等在血管内皮中首次发现,后来经过氨基酸末端测序,才揭示了 cadherin-5 的身份。基于 cadherin-5 的结构与钙黏蛋白家族相似的基础上,再加上它在血管内皮细胞的选择性表达,因此 cadherin-5 被命名为 VE-cadherin。

2 VE-cadherin 基因及结构

VE-cadherin 基因位于人类 16q22.1,由 12 个全长大于 36 kb 的外显子组成,与其他黏附蛋白的基因相同,包含着许多内含子,尤其在 5'端,这些连续的长片段内含子可能在转录调节中起着重要的作用。VE-cadherin 由 784 个氨基酸组成,由 5 个细胞外重复区域、单跨膜区域、拓扑区域以及富含丝氨酸区域构成,其羧基末端与 2 个胞内蛋白: β -连环蛋白(β -catenin)和 γ -连环蛋白相连,此联合体通过 α -连环蛋白与胞内肌动蛋白细胞骨架相连。如缺失羧基末端将不能与两个胞内蛋白相连,将不能诱导同型凝集反应。

3 VE-cadherin 的功能

内皮细胞生物学和生理学研究进展表明,VE-cadherin 可能是黏附分子中一个具有独特功能和生理意义的钙黏蛋白家族成员。像其他钙黏蛋白一样,VE-cadherin 介导钙依赖。目前研究认为 VE-cadherin 在微血管通透性、形态发生、增生及其血管生成的相关活动中起着根本的作用。

3.1 最新研究发现,VE-cadherin 的可溶性片段——EC1-3 能抑制血管生成,它主要通过抑制 VEGF 而实现,因为 VEGF 能刺激内皮细胞增殖和毛细血管管状结构形成^[1]。另外 Yakovlev 和 Medved^[2]发现,VE-cadherin 的第三细胞外区域能接合

到纤维蛋白(原) β N-domains 区域(纤维蛋白 15~42 区域),提示 VE-cadherin 对血管形成的作用可能与纤维蛋白诱导的血管形成有关。

3.2 VE-cadherin 最近被证明间接参与内皮紧密连接的形成

VE-cadherin 在内皮细胞黏附连接处的存在刺激了内皮细胞紧密连接元件 claudin-5 转录表达^[3],这与 β -cadherin 进入细胞核中减少有关,在细胞核中 β -catenin 与转录 T 细胞因子以及 forkhead box O1(FoxO1)形成了转录抑制复合物,能抑制 claudin-5 转录表达。

3.3 内皮细胞除了表达 VE-cadherin 外,还表达神经钙黏蛋白(N-cadherin),也被称为 cadherin-2,但只有 VE-cadherin 处于黏附连接。N-cadherin 阴性的动物只是在卵黄囊血管形成时出现一些问题。而 VE-cadherin 阴性的内皮细胞不能形成血管结构,而且动物出现严重的血管发育障碍,发育早期即死亡。这些现象提示钙黏蛋白在相同细胞内有各自特定的互不相同的功能,它们可能与某些未知的信号蛋白结合来调节各自的功能状态。

尽管在血管内皮细胞的连接处也发现了其他一些黏附分子如血小板内皮细胞黏附分-1(PECAM-1)、CD99、CD99-L2、JAM、细胞间黏附分子-2(ICAM-2)和脊髓灰质炎病毒受体(PVR)等,但是针对它们的抗体没有对细胞接触分离产生什么深远的影响,因此,VE-cadherin 目前被认为是内皮细胞连接最重要的黏附分子。

4 影响 VE-cadherin 功能及表达的因素

4.1 p120 连环蛋白与 VE-cadherin 为了理解 p120 连环蛋白如何调节 VE-cadherin 功能,Iyer 等^[4]利用肺动脉内皮细胞 VE-cadherin 近膜区一种可溶性肽以及 siRNA 来减少 p120 连环蛋白水平,结果表明由于 p120 连环蛋白缺失导致血管内皮屏障功能急剧减弱。分析钙黏蛋白水平提示,由于 p120 连环蛋白缺失导致了 VE-cadherin 表达的缺失,这证明 p120 连环蛋白是通过调整 VE-cadherin 积累水平来实现调节血管屏障功能。另外有研究发现,VE-cadherin 的内吞途径是依赖网格蛋白、发动蛋白(dynamin)和 AP-2,而 p120 连环蛋白能抑制

* 基金项目:重庆市自然科学基金资助项目(CSTC 2011 jj A0433)。