

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.26.046

蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中白质损伤的研究进展*

庞金伟^{1,2}综述,江涌²△审校

(1.西南医科大学,四川泸州 646000;2.西南医科大学附属医院神经外科,四川泸州 646000)

[关键词] 蛛网膜下腔出血;早期脑损伤;白质损伤;研究进展

[中图分类号] R651.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)26-3723-03

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是神经外科常见的急危重症之一,具有极高的致残率和病死率。继发性脑损伤是造成 SAH 患者死亡和致残的重要原因,因而对 SAH 后继发性脑损伤的研究一直是神经科学领域研究的热点,但目前 SAH 患者继发性脑损伤的治疗并未取得实质进展。新近研究发现 SAH 后存在明显的白质损伤并在 SAH 后继发的早期脑损伤中扮演重要的角色,对 SAH 后脑白质损伤的研究可能是未来 SAH 患者治疗的新方向。本文就目前关于脑白质损伤在 SAH 后继发性脑损伤中的研究做一综述,旨在为 SAH 的认识及治疗提供新的策略。

1 SAH 的研究现状

SAH 是神经外科常见的急危重症之一,主要由颅内动脉瘤破裂引起,具有极高的致残率和病死率。大约有 12% 的 SAH 患者在医疗救护之前就死亡了,48 h 内的病死率高达 33%,即使存活的患者也只有约 40% 的患者能恢复到出血前的状态^[1]。因此,尽管动脉瘤性 SAH 只占有脑卒中的 5%~7%,但其给社会和家庭带来的负担却不容忽视。

虽然 SAH 患者的预后与初次出血量密切相关,但是继发性脑损伤也对患者的预后具有重要影响。传统上,迟发性脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)和由此产生的脑组织缺血被认为是 SAH 患者不良预后的最主要原因。然而,临床上大部分患者虽然血管造影上提示有血管痉挛,但并不表现出明显的神经功能障碍;另外有部分患者虽然有明显的神经功能障碍,但血管造影并未发现明确的血管痉挛^[2]。此外,一项大型多中心临床随机对照研究显示,SAH 后使用内皮素受体拮抗剂治疗能够有效逆转血管造影上的血管痉挛,但是却并不能改善患者神经功能预后和降低病死率^[3]。新近研究发现 SAH 后 72 h 内,包括颅内压升高、脑水肿、神经炎症、氧化应激、血脑屏障破坏等的一组病理生理变化与患者的神经功能障碍密切相关^[4]。因而有学者提出了早期脑损伤(early brain injury, EBI)的概念,用以指代 SAH 后早期的一系列与患者预后相关的继发性脑损伤。近年来,EBI 是影响 SAH 患者预后主要原因的观念越来越被广泛接受^[5]。尽管人们针对 SAH 后 EBI 进行了大量的基础和临床研究,也取得了一定的进展,但人们对 EBI 的病理生理过程的认识仍然比较局限,导致目前 SAH 后的病死率和致残率仍然居高不下。

2 SAH 后存在白质损伤

脑白质主要由神经纤维、髓鞘、轴突和胶质细胞等组成,通常位于大脑深部。由于他们不寻常的形状和大小,白质往往对

机械力、缺血缺氧、神经炎症等损伤因素较神经元更敏感^[6]。在创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)、缺血性卒中及脊髓损伤中,白质损伤十分常见并与预后密切相关^[7-8]。然而回顾既往研究,不难发现关于 SAH 后继发性脑损伤的研究主要都集中在灰质和神经元细胞上,尽管脑白质占人类大脑体积的 50% 以上,其在 SAH 后 EBI 中的病理生理学变化却被忽视了^[9]。

事实上,最近 Kummer 等^[9]在对小鼠 SAH 模型进行研究时发现,SAH 后也存在白质损伤,其主要发生在 SAH 后的早期并持续很长一段时间。Egashira 等^[10]也证明 SAH 后的白质损伤也与 EBI 密切相关,并提供了潜在的机制解释。然而目前临床上对 SAH 后的白质损伤仍未引起重视,既往研究对 SAH 后白质损伤的忽略可能正是目前 SAH 预后并无明显提高的一个重要原因。要想真正克服 SAH 后的早期脑损伤,改善患者预后,包含灰质和白质一起的全脑保护观念可能是一个突破口。

3 SAH 后白质损伤的可能机制

3.1 生物力学及机械损伤 由于白质的位置及白质纤维走形的特殊性,其对机械性损伤的敏感性较强。在 TBI 患者中,大脑直接受到机械力的作用而往往伴随有白质损伤^[11]。Kummer 等^[9]发现在小鼠 SAH 模型中白质损伤表现为多灶性的损伤,而且在出血点对侧的白质纤维损伤更加明显。对这种现象运用生物力学模型进行分析时,作者发现这种 SAH 后的白质损伤与出血瞬间的生物力方向密切相关。由于 SAH 主要由破裂的动脉瘤导致,瘤体破裂时,血液从破口高速进入蛛网膜下腔,形成的生物力对相应的白质区域形成一个直接的生物力学冲击,从而导致髓鞘和轴突的损伤。此外, Friess 等^[12]发现颅内压升高也与白质损伤密切相关,早期去骨瓣降低颅内压可以明显减少创伤后的白质损伤。SAH 发生后,血液进入蛛网膜下腔可以导致颅内压急剧升高,颅内压升高也可能对深部的白质纤维形成的机械性压迫,从而导致 SAH 后的白质损伤。实际上早期去骨瓣减压已经被证实能高改善颅内压 SAH 患者的预后中具有重要作用,可能正是由于其减轻了 SAH 后高颅压形成的生物力造成的白质损伤,但是需要进一步研究证实。

3.2 血脑屏障破坏 有研究显示血脑屏障(blood brain barrier, BBB)破坏参与多种神经系统损伤后白质损伤的病理生理过程。在 TBI 中, BBB 破坏可以明显加重白质损伤,从而加重早期脑损伤^[13]。在 SAH 中, BBB 破坏同样是导致 EBI 的一个

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81371319, 81771278);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(17PJ076);泸州市人民政府-西南医科大学战略合作项目(2016LZXNYD-J12);泸州市人民政府-西南医科大学战略合作项目(2016LZXNYD-Z02)。 作者简介:庞金伟(1987-),住院医师,硕士,主要从事颅脑创伤及脑血管病方面研究。 △ 通信作者, E-mail: Jiangy5264@163.com。

重要原因,据此可以大胆推测 SAH 后 BBB 的破坏导致的早期脑损伤加重与白质损伤有关。事实上脑组织某些白质区域,在正常情况下其 BBB 就是不完全的,例如,侧脑室周围的白质中其 BBB 存在固有的缺陷^[14]。一旦 SAH 后 BBB 破坏或者原有的 BBB 缺陷加重,就有可能导致白质损伤。在最近的研究中,Egashira 等^[15]发现 SAH 小鼠 24 h 后磁共振 T₂ 加权成像显示的血管源性脑水肿在白质区域更加突出,这与清蛋白渗出检测结果具有高度一致性。透射电子显微研究也显示白质区域 BBB 的超微结构明显异常,包括紧密连接破坏、星形胶质细胞肿胀、微血管基底膜中断。因此 BBB 破坏也是 SAH 后白质损伤的一个重要原因。

3.3 炎症反应 脑白质区域主要成分是胶质细胞,包含大量星形胶质细胞和小胶质细胞。当中枢神经系统发生损伤后,炎症胶质细胞大量激活,活化的胶质细胞可以分泌大量的炎症细胞因子。这些释放的炎症因子又可以通过其特异性受体进一步活化胶质细胞,从而形成一个恶性循环,加重脑损伤。研究发现,在 TBI 中胶质细胞活化与轴突损伤密切相关,抑制胶质细胞活化可以明显减轻轴突损伤^[16];在脑出血模型中,胶质细胞活化释放的炎症因子也是白质损伤的重要因素^[17];缺血性卒中模型中也发现胶质细胞介导的炎症反应与白质损伤有关^[18]。众所周知,胶质细胞活化介导的神经炎症与 SAH 后神经功能障碍密切相关,抑制小胶质细胞等活化可以明显减轻 SAH 后的神经功能障碍。Kummer 等^[9]在对 SAH 后的白质损伤进行机制探讨时发现,在胼胝体联合、外囊、内囊等白质区域存在明显的小胶质细胞活化情况,并与白质损伤严重程度密切相关。综上所述,SAH 后的炎症反应是白质损伤的又一重要因素。

3.4 缺血和氧化应激 轴突和少突胶质细胞等白质成分对缺血和氧化应激高度敏感。与大脑皮质等灰质不同,脑白质主要位于大脑深部,其血供主要依靠软脑膜血管的一些长穿支,这些分支垂直穿过脑皮质的区域,供应到白质区域。白质区域的血供有个共同特点,即多为终末分支供血,侧支吻合稀疏或缺如^[19]。一旦这些区域发生缺血时,这些部位的白质便更容易受到缺氧等损伤。Irving 等^[20]在大鼠大脑中动脉栓塞模型(MACO)中发现缺血后白质区域的少突胶质细胞明显肿胀,而且时间越长,损伤越重;Shindo 等^[21]也发现结扎大鼠双侧颈总动脉可以导致明显的脑缺血和白质损伤。在对小鼠 SAH 模型进行磁共振扫描时,Muroi 等^[22]发现白质区的脑血流量明显降低,与这些区域的磁共振 T₂ 高信号密切相关。这些研究提示脑缺血可以引起明显的脑白质损伤。

SAH 后,颅内压升高等因素可以导致明显的脑缺血,缺血常伴随着氧化应激反应的增加。(1)氧自由基等增加可以直接导致少突胶质细胞、轴突等白质成分的破坏;(2)氧化应激增加可以激活基质金属蛋白酶 9(MMP-9),导致 SAH 后的 BBB 破坏增加;此外氧化应激反应增加还可以加重神经炎症反应,从而加重白质损伤。因此缺血和氧化应激也是研究 SAH 后白质损伤值得关注的另外一个重要因素。

4 SAH 后白质损伤的诊断

由于白质对神经功能具有重要影响,因而观察患者或模型的意识、认知功能等对预测白质损伤具有一定的指导作用。研究发现 SAH 后磁共振 T₂ 加权成像可以发现白质区域信号明显升高,这些高信号区域的磁共振检查结果与组织学手段检测到的髓鞘降解、轴突水肿等白质损伤的结果具有高度的一致性,提示磁共振 T₂ 加权成像对 SAH 后的白质损伤具有良好

的检测作用^[23]。另外,MR 扩散张量成像(DTI)对水分子弥散具有良好的检测作用,在活体组织成像上有着很大的优势。研究发现,DTI 成像对 TBI 患者的白质损伤具有很好的诊断作用^[24]。事实上,在目前关于 SAH 后白质损伤研究的动物实验中,磁共振扫描特别是 T₂ 加权成像和 DTI 成像对白质损伤都具有良好的诊断作用。此外,通过对脑白质损伤患者和非白质损伤患者的血液中的碱性髓鞘蛋白(MBP)和不对称性二甲基精氨酸(ADMA)的表达水平进行检测,蒋超等^[25]发现白质损伤患血液中的 MBP 和 ADMA 水平明显升高差异有统计学意义,提示血液 MBP 和 ADMA 检测可能有利于白质损伤的早期诊断。

由于目前对 SAH 后白质损伤的研究尚少,其机制仍不完全清楚,目前临床上对 SAH 患者白质损伤的认识还不够,因而尚缺乏一种对 SAH 后白质损伤诊断的金标准。在未来的研究中,进一步开展 SAH 后白质损伤的研究,开发对 SAH 后白质损伤检测的灵敏度和特异度都较高的诊断方法具有重要意义。

5 SAH 后白质损伤的治疗

基于白质损伤对 SAH 预后的重要影响作用,挽救 SAH 后的白质损伤对神经功能恢复具有重要意义。由于 SAH 后白质损伤的机制仍不完全清楚,因而目前尚缺乏有效的治疗策略。在 TBI、脑出血及脑出血等模型中,抗炎、抗氧化应激、改善脑血流等研究取得了一定的结果。然而,由于缺乏特异度的白质损伤修复药物,改善 SAH 后早期脑损伤中的白质损伤依然任重而道远。

6 结语和展望

SAH 后的早期脑损伤是一个复杂的病理生理过程,白质损伤在这个过程中可能起重要作用。对 SAH 后白质损伤的进一步研究有助于增加人们对早期脑损伤的认识。SAH 后的神经功能修复需要通过对白质、灰质的共同保护来实现。然而,目前关于白质损伤在 SAH 后早期脑损伤中的研究还较少,其机制也不完全明了。随着人们对 SAH 后白质损伤的认识的增加,针对白质损伤的治疗策略有可能在减轻早期脑损伤和促进 SAH 后神经功能修复方面具有重要意义。

参考文献

- [1] Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage[J]. N Engl J Med, 2017, 377(3): 257-266.
- [2] Ciurea AV, Palade C, Voinescu D, et al. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm-literature review [J]. J Med Life, 2013, 6(2): 120-125.
- [3] Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, et al. Randomised trial of clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing surgical clipping (CONSCIOUS-2) [J]. Acta Neurochir Suppl, 2013(115): 27-31.
- [4] Suzuki H. What is early brain injury? [J]. Transl Stroke Res, 2015, 6(1): 1-3.
- [5] Sehba FA, Hou J, Pluta RM, et al. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. Prog Neurobiol, 2012, 97(1): 14-37.
- [6] Fern RF, Matute C, Stys PK. White matter injury: Ischemic and nonischemic [J]. Glia, 2014, 62(11): 1780-1789.
- [7] Kou Z, Vandevord PJ. Traumatic white matter injury and

- glial activation; from basic science to clinics [J]. *Glia*, 2014, 62(11):1831-1855.
- [8] Wang Y, Liu G, Hong D, et al. White matter injury in ischemic stroke [J]. *Prog Neurobiol*, 2016(141):45-60.
- [9] Kummer TT, Magnoni S, MacDonald CL, et al. Experimental subarachnoid haemorrhage results in multifocal axonal injury [J]. *Brain*, 2015, 138(9):2608-2618.
- [10] Egashira Y, Hua Y, Keep RF, et al. Acute white matter injury after experimental subarachnoid hemorrhage: potential role of lipocalin 2 [J]. *Stroke*, 2014, 45(7):2141-2143.
- [11] Sharp DJ, Ham TE. Investigating white matter injury after mild traumatic brain injury [J]. *Curr Opin Neurol*, 2011, 24(6):558-563.
- [12] Friess SH, Lapidus JB, Kummer TT. Decompressive craniectomy reduces white matter injury after controlled cortical impact in mice [J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(11):791-800.
- [13] Wagner KR, Dean C, Beiler S, et al. Plasma infusions into porcine cerebral white matter induce early edema, oxidative stress, pro-inflammatory cytokine gene expression and DNA fragmentation; implications for white matter injury with increased blood-brain-barrier permeability [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2005, 2(2):149-155.
- [14] Ueno M, Akiguchi I, Hosokawa M, et al. Blood-brain barrier permeability in the periventricular areas of the normal mouse brain [J]. *Acta Neuropathol*, 2000, 99(4):385-392.
- [15] Egashira Y, Zhao H, Hua Y, et al. White matter injury after subarachnoid hemorrhage: role of blood-brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 [J]. *Stroke*, 2015, 46(10):2909-2915.
- [16] Johnson VE, Stewart JE, Begbie FD, et al. Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury [J]. *Brain*, 2013, 136(1):28-42.
- [17] Moxon-Emre I, Schlichter LC. Neutrophil depletion reduces
- blood-brain barrier breakdown, axon injury, and inflammation after intracerebral hemorrhage [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70(3):218-235.
- [18] Culbert AA, Skaper SD, Howlett DR, et al. MAPK-activated protein kinase 2 deficiency in microglia inhibits pro-inflammatory mediator release and resultant neurotoxicity. Relevance to neuroinflammation in a transgenic mouse model of Alzheimer disease [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(33):23658-23667.
- [19] Sowa P, Bjornerud A, Nygaard GO, et al. Reduced perfusion in white matter lesions in multiple sclerosis [J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(12):2605-2612.
- [20] Irving EA, Bentley DL, Parsons AA. Assessment of white matter injury following prolonged focal cerebral ischaemia in the rat [J]. *Acta Neuropathol*, 2001, 102(6):627-635.
- [21] Shindo A, Liang AC, Maki T, et al. Subcortical ischemic vascular disease: roles of oligodendrocyte function in experimental models of subcortical white-matter injury [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1):187-198.
- [22] Muroi C, Kashiwagi Y, Rokugawa T, et al. Evaluation of a filament perforation model for mouse subarachnoid hemorrhage using 7.0 Tesla MRI [J]. *J Clin Neurosci*, 2016(28):141-147.
- [23] Alosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB, et al. Reduced cerebral blood flow and white matter hyperintensities predict poor sleep in heart failure [J]. *Behav Brain Funct*, 2013(9):42.
- [24] Calabrese E, Du F, Garman RH, et al. Diffusion tensor imaging reveals white matter injury in a rat model of repetitive blast-induced traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(10):938-950.
- [25] 蒋超, 王建平. 脑白质损伤患者血液中碱性髓鞘蛋白及不对称二甲基精氨酸的表达水平 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(16):3383-3384.

(收稿日期:2017-02-02 修回日期:2017-06-20)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.26.047

长链非编码 RNA 在糖尿病心肌病中的研究进展*

杨萍^{1,2}综述, 范忠才^{2△}审校

(1. 西南医科大学, 四川泸州 646000; 2. 西南医科大学附属医院心内科, 四川泸州 646000)

[关键词] 长链非编码 RNA; 糖尿病心肌病; 研究进展

[中图分类号] R542.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)26-3725-05

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病患者代谢损伤后的心血管系统主要并发症之一,是不能用高血压、冠心病、心脏瓣膜病等疾病解释的一种特殊的心肌病变。DCM可以引发心肌结构和功能的异常,最终导致心脏功能不

全,甚至心衰、猝死的发生。在这一过程中,长链非编码 RNA(long noncoding RNA, LncRNA)扮演了重要角色,本文总结了目前关于 LncRNA 在 DCM 研究中的一些文献,探讨利用 LncRNA 作为糖尿病性心肌病的生物学标记和治疗靶点的重大

* 基金项目:四川省科技厅-泸州市人民政府-泸州医学院 2014 年联合科研项目资金(0903-00020802)。 作者简介:杨萍(1989-),住院医师,硕士,主要从事心血管方面研究。 △ 通信作者, E-mail: lyfyxk02@163.com。