

颅脑损伤后继发性脑损伤发病机制的研究进展

曾子桓 张 灏 陈伟强 魏梁锋 王守森

【关键词】 颅脑损伤;继发性脑损伤;发病机制;研究进展
【文章编号】 1009-153X(2019)12-0777-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 651.1+5

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)包括两个阶段:第一阶段为原发性损伤,是脑受到创伤性打击时出现的组织损伤,只能通过改善环境来预防;第二阶段为继发性损伤,是在原发性损伤后出现的细胞及相关级联反应损伤。TBI 临床表现直接与原发性损伤的严重程度和继发性损伤的强度与持续时间有关,而继发性损伤的起始和强度是非常复杂的过程。本文就 TBI 及发行损伤发病机制进行综述。

1 血脑屏障的破坏和脑水肿的形成

血脑屏障破坏并功能障碍是 TBI 后常见的病理特征。Sangiorgi 等^[1]发现 TBI 导致紧密连接复合物破坏,细胞间隙扩大,脉管系统收缩以及血管腔缩小,并出现细胞肿胀。尽管血脑屏障的调节以脑毛细血管为主,但急性毛细血管、小动脉和小静脉损伤均可导致血脑屏障破坏^[2]。血脑屏障通透性可在数小时内急剧升高,随后下降,3~7 d 再发二次损伤;有些血脑屏障的破坏可持续数月,甚至数年。有研究认为,小胶质细胞通过包绕毛细血管壁周围,维持 TBI 后血脑屏障的稳定^[3]。持续性血脑屏障破坏可以诱导慢性神经炎性反应及癫痫发作。Giza 等^[4]认为,该类癫痫的发病基础是神经传递的改变、星形胶质细胞摄取钾的减少和神经元的超同步化。较轻的血脑屏障破坏与细胞通路相关,允许小分子通过;而严重的血脑屏障破坏是由紧密连接密封的细胞破坏所介导,允许较大分子通过,会导致脑水肿^[5]。TBI 后,谷氨酸的增加引起细胞间钠水聚集,导致细胞内水肿,从而增加细胞内含水量,主要发生在消耗能量和缺

乏血液供应的灰质。此外,细胞凋亡、炎症反应及水通道蛋白家族,也能影响脑内水分子的分布和转运^[6]。易勇等^[7]认为,TBI 后水通道蛋白 1 在血清及脑组织的异常表达与脑水肿的严重程度呈正相关。

2 兴奋性毒性

兴奋性毒性是兴奋性氨基酸大量增多的结果。兴奋性氨基酸包括谷氨酸、天冬氨酸等^[8]。TBI 会改变天冬氨酸受体的功能,并影响其他离子通道,引发兴奋性毒性^[9]。兴奋性氨基酸增多可使细胞核钙离子超载,导致钙离子失衡。而谷氨酸受体的氨基酸亚基序列可以通过改变钙离子的通透性,影响兴奋性毒性^[10]。因为钙离子不像其他信使分子一样代谢,细胞必须严格控制细胞内钙离子的水平。通过天冬氨酸受体流入少量钙离子即可导致大量神经元死亡,原因与天冬氨酸受体和一氧化氮合酶有关,一氧化氮合酶可以催化生成细胞毒性的一氧化氮^[11]。而通过天冬氨酸受体进入神经元的钙离子,可通过钙调节蛋白优先激活神经型一氧化氮合成酶^[12]。

3 钙超载

TBI 后,细胞能量代谢障碍、依赖三磷酸腺苷的 Ca²⁺泵和 Na⁺-K⁺泵功能失调、Ca²⁺通道被激活及细胞膜通透性增大等多种因素导致细胞内钙超载^[13]。大量 Ca²⁺积聚在线粒体内部,使线粒体呼吸链遭到破坏,抑制细胞呼吸,导致细胞死亡;还能使线粒体通透孔开放,导致线粒体发生肿胀,出现功能障碍。钙超载使血管内皮细胞间隙增大,引起血脑屏障通透性增大,发生血管源性脑水肿。大量 Ca²⁺聚集激活 Ca²⁺依赖性蛋白酶、一氧化氮合酶等,也可以促进兴奋性氨基酸的产生并激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体,最终引起自由基大量生成而破坏细胞^[14]。

4 自由基的生成

自由基是具有高度活性的原子或分子。TBI

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.12.022
基金项目:军队后勤科技计划重点项目(AHJ14J001);汕头大学医学院临床提升计划(201305)
作者单位:350025 福州,中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院神经外科(曾子桓、张 灏、魏梁锋、王守森);515041 广东汕头,汕头大学医学院第一附属医院神经外科(陈伟强)
通讯作者:王守森,E-mail:wshsen@126.com

后,通常都有活性氧和活性氮的增加,活性氧包括羟基、超氧基和过氧化氢,而活性氮包括过氧化亚硝基等一系列具有高度氧化活性的物质。自由基一旦形成,就会损害细胞的脂类、蛋白质和核酸的关键成分,从而引起连锁反应^[15]。TBI 后,脑细胞内氧自由基大量蓄积而导致细胞氧化损伤。蓄积的大量自由基可使脂质、蛋白质及核酸等过氧化,致使细胞骨架破坏、线粒体变形、核酸断裂、蛋白质降解和膜通透性增大,最终导致神经元凋亡;自由基也会通过羟基化或酪氨酸硝酸化的过程破坏蛋白质。

5 线粒体功能障碍

线粒体是细胞的能量场所,是唯一有能力通过细胞呼吸作用生成大量三磷酸腺苷的细胞器。线粒体功能障碍发生在 TBI 后数分钟。线粒体作为钙离子容器,保持钙离子体内平衡至关重要。钙离子长期涌入后,线粒体负担过重,导致线粒体渗透过渡孔开放。随着孔道的开放,从过渡孔释放的物质,如还原型辅酶 II 及谷胱甘肽可降低细胞的蛋白质和脂类的氧化应激反应。线粒体功能障碍也会释放已形成的可溶性凋亡诱导因子,导致细胞核凋亡。细胞色素 C 是一种线粒体间膜蛋白,具有激活细胞凋亡前体的能力,可以在线粒体渗透过渡孔开放时释放到细胞质,激活细胞凋亡蛋白酶。TBI 后线粒体功能障碍可导致乳酸堆积、三磷酸腺苷产生减少、细胞内钙离子丢失和自由基生成等^[16]。另外,TBI 后线粒体内表观遗传学的改变可能与线粒体功能障碍及 TBI 的预后相关^[17]。

6 氧化应激反应

氧化应激反应是继发性损伤的重要部分,是由自由基产物和它们的清除剂及抗氧化剂之间的失衡所致。正常情况下,各种抗氧化剂可以清除并抑制活性氧和活性氮的形成^[18]。但是,由于脑组织的氧化代谢率高,抗氧化能力低,脂质含量高,极易受到氧化损伤的影响。通常,多种抗氧化剂,包括酶和非酶,可保护中枢神经系统不受氧化损伤,其中最常见的是谷胱甘肽。谷胱甘肽过氧化物酶将过氧化物转化为无毒的形式,而谷胱甘肽还原酶可以减少氧化的谷胱甘肽,从而恢复其抗氧化性。超氧化物歧化酶能降低组织中超氧化物含量,并与过氧化氢酶一起分解过氧化氢为水和氧气。尽管线粒体功能障碍是大脑氧化应激产生的主要来源之一,但儿茶碱增多、缓激肽形成、花生四酸活性和大量铁离子等也是危险

因素^[19]。游离脂肪酸、花生四酸和脂质过氧化产物(如丙烯醛)能上调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸-氧化酶,这是氧离子的主要来源^[20]。

7 炎症反应

神经炎症是 TBI 继发性损伤的重要部分^[21, 22]。由于血脑屏障,大脑通常不受外周免疫反应的影响。血脑屏障在 TBI 后受到损害,血源性炎症因子可以进入脑内并刺激胶质细胞,进而引起神经炎症反应。激活的星形胶质细胞可以表达各种神经保护因子,包括脑源性神经营养因子、胶质纤维酸性蛋白和波形蛋白,抑制兴奋性毒性,从而促进恢复过程。然而,长期的星形胶质细胞的过度激活也会阻碍神经可塑性,不利于轴突生长。高度活化态的小胶质细胞监测周围环境,检测致病因子或病变组织,并清除退化碎片^[23];但是长期激活的小神经胶质细胞并不利于恢复,会刺激促炎细胞因子的表达,增加神经退化的进程^[24]。除了神经胶质细胞外,从血液中移入的单核细胞和中性粒细胞也会导致神经炎症^[25]。

8 凝血功能障碍

脑组织含有大量的凝血因子,即组织因子。TBI 后血脑屏障遭到破坏,大量组织因子释放入血并激活外源性凝血系统,促使血液呈高凝状态^[26]。当内外源性凝血途径被激活,大量凝血物质被消耗,可引起继发性纤溶系统亢进。TBI 后脑组织缺血缺氧改变可导致纤溶系统更快被激活,增加再出血风险。一些炎症因子,例如肿瘤坏死因子- α 、血小板活化因子等,也可以在外伤后介导血管内皮细胞损伤,增加血管通透性,促进凝血功能异常^[27]。

综上所述,TBI 继发性损伤病理生理非常复杂,颅内压增高和蛛网膜下腔出血等因素都可导致继发性损伤的恶化,深入研究 TBI 继发性损伤的机制,有助于为临床治疗寻找新思路,改善 TBI 的预后。

【参考文献】

- [1] Sangiorgi S, De Benedictis A, Protasoni M, *et al.* Early-stage microvascular alterations of a new model of controlled cortical traumatic brain injury: 3D morphological analysis using scanning electron microscopy and corrosion casting [J]. J Neurosurg, 2013, 118(4): 763-774.
- [2] Schwarzmaier SM, Gallozzi M, Plesnila N. Identification of the vascular source of vasogenic brain edema following

- traumatic brain injury using in vivo 2-photon microscopy in mice [J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(13): 990-1000.
- [3] Lou N, Takano T, Pei Y, *et al.* Purinergic receptor P2RY12-dependent microglial closure of the injured blood-brain barrier [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 1074-1079.
- [4] Giza CC, Hovda DA. The new neurometabolic cascade of concussion [J]. *Neurosurgery*, 2014, 75: S24-S33.
- [5] Hinson HE, Rowell S, Schreiber M. Clinical evidence of inflammation driving secondary brain injury: a systematic review [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 78: 184-191.
- [6] Chen JQ, Zhang CC, Jiang SN, *et al.* Effects of aquaporin 4 knockdown on brain edema of the uninjured side after traumatic brain injury in rats [J]. *Med Sci Monitor*, 2016, 22: 4809-4819.
- [7] 易 勇,周章明,向 前,等. 创伤型颅脑损伤患者血清及脑组织中水通道蛋白 1 的表达水平及意义 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(4): 537-541.
- [8] Huria T, Beeraka NM, Al-Ghamdi B, *et al.* Premyelinated central axons express neurotoxic NMDA receptors: relevance to early developing white-matter injury [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(4): 543-553.
- [9] Chung C, Marson JD, Zhang QG, *et al.* Neuroprotection mediated through GluN2C-Containing N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following ischemia [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37033:1-10.
- [10] Cattani D, de Liz Oliveira Cavalli VL, Heinz Rieg CE, *et al.* Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus: involvement of glutamate excitotoxicity [J]. *Toxicology*, 2014, 320: 34-45.
- [11] Sachser RM, Santana F, Crestani AP, *et al.* Forgetting of long-term memory requires activation of NMDA receptors, L-type voltage-dependent Ca^{2+} channels, and calcineurin [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22771.
- [12] Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 115: 157-188.
- [13] Molinaro P, Cataldi M, Cuomo O, *et al.* Genetically modified mice as a strategy to unravel the role played by the Na(+)/Ca(2+) exchanger in brain ischemia and in spatial learning and memory deficits [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 961: 213-222.
- [14] Uchino H, Ogihara Y, Fukui H, *et al.* Brain injury following cardiac arrest: pathophysiology for neurocritical care [J]. *J Intensive Care*, 2016, 4: 31.
- [15] Cornelius C, Crupi R, Calabrese V, *et al.* Traumatic brain injury: oxidative stress and neuroprotection [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(8): 836-853.
- [16] Hill RL, Singh IN, Wang JA, *et al.* Time courses of post-injury mitochondrial oxidative damage and respiratory dysfunction and neuronal cytoskeletal degradation in a rat model of focal traumatic brain injury [J]. *Neurochem Int*, 2017, 111: 45-56.
- [17] Wong VS, Langley B. Epigenetic changes following traumatic brain injury and their implications for outcome, recovery and therapy [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 625: 26-33.
- [18] Mendes Arent A, Souza LFD, Walz R, *et al.* Perspectives on molecular biomarkers of oxidative stress and antioxidant strategies in traumatic brain injury [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 1-18.
- [19] Bains M, Hall ED. Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(5): 675-684.
- [20] Ahn SM, Kim HN, Kim YR, *et al.* Neuroprotective effect of 1-methoxyoctadecan-1-ol from *Uncaria sinensis* on glutamate-induced hippocampal neuronal cell death [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(1): 293-299.
- [21] Kumar A, Loane DJ. Neuroinflammation after traumatic brain injury: opportunities for therapeutic intervention [J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(8): 1191-1201.
- [22] 李 峰,田冰锋,魏小兵,等. 重型颅脑创伤急性期和慢性期外周炎症反应标志物和氧化应激临床研究 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18(2): 128-133.
- [23] Hickman SE, Kingery ND, Ohsumi TK, *et al.* The microglial sensome revealed by direct RNA sequencing [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(12): 1896-1905.
- [24] Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(3): 355-362.
- [25] Kelso ML, Gendelman HE. Bridge between neuroimmunity and traumatic brain injury [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(26): 4284-4298.
- [26] Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system [J]. *Indian J Anaesth*, 2014, 58(5): 515-523.
- [27] 李志伟,王著军,徐 旭,等. TNF- α 、LPS、IL-6、PAT 与颅脑损伤后急性凝血功能障碍的相关性 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2015, 20(1): 25-27.