

· 综 述 ·

颅内动脉瘤破裂出血后脑血管痉挛发病机制的研究进展

谢昌纪 周志宇 韦成聪

【关键词】 颅内破裂动脉瘤;蛛网膜下腔出血;脑血管痉挛;发病机制

【文章编号】 1009-153X(2021)09-0727-02 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 743.9

文献报道,颅内动脉瘤发病率约为 6.0%,且随着年龄增加而升高^[1]。我国上海地区的大宗流行病学调查显示,颅内动脉瘤的发病率为 7%,年龄峰值在 55~64 岁^[2]。高血压、动脉硬化等均会导致颅内动脉内壁受损,血管壁平滑肌细胞对缺血、缺氧耐受力差,易形成动脉瘤,这是动脉瘤增大、破裂原因之一^[3,4]。颅内动脉瘤未破裂前无脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS),破裂后即刻因机械刺激可有短暂 CVS,多能自然缓解,但出血后 2~3 d 迟发性 CVS 与蛛网膜下腔的血液分解产物有关^[5]。本文就颅内动脉瘤破裂出血后迟发性 CVS 的发病机制研究进展进行综述。

1 颅内动脉瘤破裂出血后迟发性 CVS 的分子机制

蛛网膜下腔出血(subarachnoid haemorrhage, SAH)是常见的出血性脑血管病,多由颅内动脉瘤破裂所致。SAH 诱发的迟发性 CVS 可造成严重脑缺血和脑损害,是引起 SAH 病人死亡和残疾的主要原因。随着分子生物学技术的发展,对动脉瘤破裂后迟发性 CVS 发生机制的研究取得了一些进展,特别是与之相关的血管活性物质、微循环以及相关基因的研究有了一些新的发现。

1.1 颅内动脉瘤破裂后致痉挛活性物质

1.1.1 氧合血红蛋白 氧合血红蛋白是有颅内动脉瘤破裂后进入蛛网膜下腔的红细胞溶解释放而来,其出现的时间与高峰与 CVS 的出现和严重程度相关。氧合血红蛋白导致 CVS 的机制复杂。氧合血红蛋白

作用于血管内皮细胞,导致血管内皮细胞分泌的收缩和舒张血管因子失衡,导致 CVS^[6,7]。氧合血红蛋白可以直接作用血管平滑肌细胞,使其细胞表型发生改变,甚至引起血管平滑肌细胞凋亡,从而引起 CVS^[7]。

1.1.2 内皮素 内皮素是一种血管活性物质,具有很强的血管收缩作用。许多因素可以刺激内皮素的产生,包括血管紧张素和间歇性蛋白。由于内皮素具有很强的血管收缩作用,脑组织血管内皮细胞产生内皮素^[8]。研究表明,颅内动脉瘤破裂,发生 CVS 病人血浆和脑脊液内皮素含量明显增高,表明内皮素参与 CVS 的病理生理过程^[9-13]。

1.1.3 一氧化氮(nitric oxide, NO) 血管内皮细胞的受损是心血管疾病主要发生机制。NO 为血管内皮细胞依赖性血管活性因子之一,对缩血管活性物质有一定抑制作用,可在一定程度上抑制血管收缩^[14]。SAH 后脑血管内皮细胞功能与形态均发生改变,抑制 NO 对血管舒张作用,引起 CVS^[15-17]。

1.1.4 内皮源性超极化因子(endothelium derived hyperpolarizing factor, EDHF) 血管内皮细胞通过释放血管收缩因子和舒张因子调节血管状态。EDHF 主要参与血管张力调节,发挥舒张血管的作用^[18]。研究发现,SAH 后,基底动脉舒张功能减弱,EDHF 对脑血管调节能力也明显下降,引起 CVS^[19]。

1.1.5 降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP) CGRP 为内源性舒血管神经肽,具有强烈的舒血管活性,不仅可扩张各种血管,还可持久增加血流量,与脑血管病理生理过程密切相关^[20,21]。研究证实,CGRP 能有效逆转实验性 SAH 后出现的 CVS^[22,23],说明其对 SAH 所致 CVS 治疗有潜在价值。

1.1.6 神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY) NPY 与交感神经活动有关,具有较强的缩血管效应,在维持脑血

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.09.026

基金项目:广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(Z2014178);

广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2021KY0080)

作者单位:530001 南宁,广西壮族自治区民族医院神经外科(谢昌纪、周志宇、韦成聪)

管张力及控制脑血流方面有着十分重要的作用。动物实验显示, NPY 明显增强去甲肾上腺素、5-羟色胺对脑血管的缩血管效应^[24, 25]。近年有研究发现, VCS 病人血清 NPY 含量明显增高^[26], 提示其可能在 SAH 后 CVS 的病理过程中起重要作用。

1.2 微缩环方面 SAH 高病死率、高致残率的主要原因是 SAH 后继发的早期脑损伤。SAH 后 72 h 内会发生颅内压升高、灌注压下降、脑积水、离子稳态失衡、细胞死亡、血脑屏障破坏、脑水肿等, 导致脑微循环灌注不足, 引起微循环障碍^[27]。SAH 后 VCS 极易引起区域性脑灌流量减少和脑缺血, 而缺血程度及时间则决定着代谢障碍导致的神经功能缺损^[28]。血管痉挛性收缩一则取决于神经及体液因素调节, 二则是白细胞、血小板聚集于微循环, 激活补体释放超氧自由基等, 引起血管内皮损伤, 导致脑血管收缩^[29, 30]。

2 颅内动脉瘤的治疗与 CVS 的相关性

临床上, 部分颅内破裂动脉瘤病人, 术前没有 CVS, 术后出现 CVS, 虽然 CVS 发生的基础是 SAH, 但手术可能强化了这一病理过程^[31]。术中暂时阻断载瘤动脉可以降低术中动脉瘤破裂和出血的风险, 但术中暂时阻断载瘤动脉可以减缓阻塞血管的血液流动以及平滑肌细胞损伤等, 动脉阻塞也可能导致脑组织缺血-再灌注损伤, 加重 CVS。

综上所述, 颅内动脉瘤破裂后迟发性 VCS 发生机制复杂, 关于分子水平作用机制的研究还很少, 需要进一步的实验研究深入探讨。

【参考文献】

[1] Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, *et al.* Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(7): 626-636.

[2] Li MH, Chen SW, Li YD, *et al.* Prevalence of unruptured cerebral aneurysms in Chinese adults aged 35 to 75 years: a cross-sectional study [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(8): 514.

[3] 白志峰, 高天, 汪晶, 等. 高血压与颅内动脉瘤关系及血压管理[J]. *临床荟萃*, 2016, 31(4): 456-457, 461.

[4] 杨明贵, 王东. 动脉粥样硬化与动脉瘤破裂的相关性研究[J]. *实用医技杂志*, 2019, 26(4): 405-406.

[5] 刘思齐, 张艳, 孙娟, 等. 蛛网膜下腔出血后继发性脑

血管痉挛的研究进展[J]. *解剖学报*, 2019, 50(4): 537-542.

[6] 喻蕾. 内皮素、氧合血红蛋白与蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的关系[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(20): 48-49.

[7] 韩磊, 王志刚. 氧合血红蛋白在脑血管痉挛发病机制中的作用[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2006, 11(11): 523-525.

[8] 祝高春, 李桂林, 林雪群. 蛛网膜下腔出血后鼠脑底动脉内皮素-1 能神经纤维的表达变化[J]. *神经解剖学杂志*, 2006, 22(5): 547-550.

[9] 林雪群, 祝高春, 戴育成, 等. 内皮素在蛛网膜下腔出血诱发脑血管痉挛中的作用[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2004, 22(4): 391-393.

[10] Lee DH, Cho SY, Yang SB, *et al.* Efficacy of acupuncture treatment to prevent cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a double-blind, randomized placebo-controlled trial [J]. *J Altern Complement Med*, 2020, 26(12): 1182-1189.

[11] 罗伟, 许百男. 内皮素与脑血管痉挛的机制及其治疗研究的新进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2006, 33(3): 232-235.

[12] 孙雷涛, 宋锦宁, 杜洪澎, 等. 蛛网膜下腔出血后内皮素受体(ETA/ETB)不平衡表达在大鼠基底动脉痉挛中的作用[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015, 36: 391-394.

[13] 杨呈浩, 陈岷辉, 丁昊. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清血管假性血友病因子、内皮素-1 含量变化及与脑血管痉挛的关系[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33(6): 521-524.

[14] 诸国华, 华琦. 内皮型一氧化氮合酶基因多态性与心脑血管疾病相关性的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(9): 998-1001.

[15] 余进胜, 林贵喜. 蛛网膜下腔出血后血浆 NO 和 ET1 浓度变化与发生 CVS 关系探讨[J]. *临床和实验医学杂志*, 2009, 8(5): 5-6.

[16] Hänggi D, Steiger HJ. Nitric oxide in subarachnoid haemorrhage and its therapeutics implications [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2006, 148(6): 605-613.

[17] 李雪莹. 内皮型一氧化氮合酶与蛛网膜下腔出血的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(4): 418-422.

[18] Luksha L, Agewall S, Kublickiene K. Endothelium-derived hyperpolarizing factor in vascular physiology and cardiovascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202: 330-344.