

蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的研究进展

王茹 张磊 杜菊梅

712000 咸阳, 陕西中医药大学第二附属医院脑病科

通信作者: 杜菊梅, Email: 15091806663@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.01.013

【摘要】 脑血管痉挛被认为是动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的主要原因, 其发病机制尚不明确, 且治疗效果不佳。最近的研究表明蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛受多因素影响, 包括脑血管功能失调、氧化应激、皮层去极化、免疫反应等, 现就蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的可能发病机制及防治进展进行综述。

【关键词】 蛛网膜下腔出血; 脑血管痉挛; 发病机制; 预防; 治疗; 综述

基金项目: 陕西省中医药管理局中医药科研课题(JCMS044); 陕西省教育厅科学研究项目(17JK0210); 咸阳市科技成果推广计划(2016KT-34)

Research progress of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage Wang Ru, Zhang Lei, Du Jumei
Encephalopathy Department, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

Corresponding author: Du Jumei, Email: 15091806663@126.com

【Abstract】 Cerebral vasospasm is considered as the main cause of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Its pathogenesis is not clear yet, and its curative effect is not good. Recent studies have demonstrated that cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage is influenced by many factors, including cerebral vascular dysfunction, oxidative stress, cortical depolarization, immune response, and so on. This is to review the possible pathogenesis and prevention and treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage.

【Key words】 Subarachnoid hemorrhage; Cerebral vasospasm; Pathogenesis; Prevention; Treatment; Review

Fund programs: Research Project of Traditional Chinese Medicine in Shaanxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (JCMS044); Scientific Research Project of Shaanxi Provincial Education Department (17JK0210); Xianyang Scientific and Technological Achievement Extension Program (2016KT-34)

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是一种神经系统急症, 占卒中发病的5%^[1], SAH最常见的发病原因是颅内动脉瘤的自发性破裂, 虽然SAH发病率低, 但死亡率较高, 随着医疗技术的发展以及神经重症监护室的出现, 死亡率在逐渐降低^[2]。迟发性脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)是蛛网膜下腔出血的严重并发症, 其发生率高达30%~90%, 是SAH患者死亡和致残的重要原因^[3]。SAH后CVS造成的长期损害, 对患者、家属及社会经济都带来了较大的负担。因此明确SAH后CVS的发病机制, 为其寻找治疗的方法变得更加迫切。

一、CVS的发病机制

1. 脑血管功能失调: SAH后血液存积于蛛网膜下腔, 并释放出许多血管活性物质, 包括内源性的血管扩张剂一氧化氮(NO)和血管收缩剂内皮素-1

(ET-1)的产生失调, 细胞黏附因子和炎性因子的释放导致脑血管痉挛, 特别是NO在SAH后几分钟内生物利用度降低, 且持续24 h, 这可能与内皮NO合成酶(eNOS)合成减少以及氧化物质与血红蛋白的结合有关^[4]。有研究表明在SAH之后, 可以观察到动脉压波动导致脑血流量(cerebral blood flow, CBF)和脑灌注压(cerebral perfusion pressure, CPP)发生动态变化, 提示脑血管功能的失调^[5]。我们还观察到SAH后神经血管耦合将受到干扰, 其涉及由内皮细胞、周细胞、平滑肌细胞、神经元和神经胶质组成的神经血管单位水平的损伤^[6]。平滑肌细胞和周细胞的激活可能导致微血管收缩和低灌注区斑块的形成, 然后血液可能分流至远离区域并引起高灌注^[7]。SAH后释放的许多血管活性物质将沿着血管系统流动并到达较小的血管, 激活包括NO通路、氧化应激、

细胞黏附分子和炎症的发生,从而引起脑血管功能的失调,这将是引起脑血管痉挛的重要因素^[8]。

2. 氧化应激: SAH后,巨噬细胞和嗜中性粒细胞首先进入蛛网膜下腔,2~4 d后死亡和脱颗粒,导致细胞内内皮素和氧自由基的释放,这两个分子主要负责炎症诱发的动脉血管病变和动脉血管收缩^[9]。活化的小胶质细胞和巨噬细胞分泌多种因子,能够主动触发细胞凋亡因子,如谷氨酸、肿瘤坏死因子(TNF α)和活性氧(ROS)等^[10]。这个过程发展的时间与CVS发展的时间相一致,我们考虑这是第一个生物化学级联在CVS中起作用,且这个过程促进了第二次免疫反应和慢性炎症的发生^[11],其中以淋巴细胞和浆细胞为主要效应细胞,该过程在几天或几周中发生,并且可以持续数月 and 数年^[12]。这种慢性免疫反应与延迟缺血性神经功能缺损相关,免疫细胞脱颗粒后产生的氧自由基或ROS将引起脂质过氧化(LPO)反应,通过损伤血管平滑肌细胞和内皮细胞,破坏血脑屏障,产生血管痉挛和诱导促凋亡酶,从而引起SAH后延迟的缺血性损伤^[13]。有研究指出蛛网膜下腔内的ROS活化蛋白激酶C(PKC)和Rho激酶,是导致平滑肌细胞收缩的主要物质,这两种酶也被证明是由NO来调节^[14],而NO是通过扩张血管和抑制血小板聚集以及白细胞黏附到血管内皮来调节血管压力^[15],因此氧化应激在CVS中起重要的作用。

3. 皮层去极化: 皮层去极化(cortical spreading depolarizations, CSD)最初是由Leão于1944年发现,涉及多种病理生理变化,最显著的临床表现是偏头痛^[16]。CSD与微血管系统的变化有关,包括小动脉血管收缩和逆神经血管耦合。CSD被定义为从起始区域向各个方向传播的缓慢去极化波,伴随着皮质电活动的扩散性抑制,代谢活性增加,以及细胞内外离子稳态的显著破坏^[17]。SAH可导致脑渗透性不平衡,神经元肿胀,树突状结构的变形和大量神经递质的释放,细胞内和细胞外离子浓度梯度的转移导致相邻神经元网络之间的功能障碍和脑内的电沉默,直到抑制期蔓延停止^[18]。SAH后谷氨酸的释放可以通过与N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)和红藻氨酸受体结合而增加谷氨酸诱导的神经毒性,导致细胞过度刺激和死亡^[19]。短时间的CSD可以引起局部CBF的充血性扩张,CBF局部升高后,会有一段时期出现脑血流量降低,脑灌注量减少,神经血管耦合不良^[20],CSD后动脉血管收缩可能通过灌注不足和扩张性缺血加剧CVS的发生。

4. 免疫反应: 由于血液进入蛛网膜下腔并释放促进炎症反应的信号,如红细胞产物血红蛋白被释

放到蛛网膜下腔中,可以作为先天免疫细胞识别的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)^[21]。血红素可以通过免疫细胞中的血红素加氧酶代谢,并产生生物活性和促炎症化合物^[22]。血红素和其他类似的红细胞降解产物可以结合在先天性免疫细胞上,特别是大脑中常见的免疫细胞中的模式识别受体,与迟发性脑缺血的发展紧密相关^[23]。目前正在研究的与CVS作用相关的另一个DAMP是SAH后由坏死细胞和活化的免疫细胞释放的高迁移率组Box-1蛋白,这些分子在激活脑中的炎症反应导致脑血管痉挛中发挥重要作用^[24]。在SAH后建立了强烈的炎症反应,包括嗜中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞在内的外周免疫细胞可以穿越血脑屏障,并进入蛛网膜下腔和脑实质。但有研究表明,中性粒细胞不直接侵入蛛网膜下腔,但可以通过分泌细胞因子发生免疫反应,且中性粒细胞的消耗可以减少小鼠模型中的组织炎症、血管痉挛和脑功能障碍^[25]。显然,各种免疫细胞之间的复杂的相互作用需要进一步的研究,特别是针对主要的免疫细胞和它们产生的细胞因子是否会导致脑血管的痉挛。

二、CVS的诊断和预防

SAH后长期治疗方案有限,尤其是CVS在长期预后中起着非常重要的作用,通常发生在动脉瘤破裂后的3~14 d^[26]。CVS的特点是弥漫性和长期性(超过两周)的动脉变窄,据报道CVS可导致神经功能恶化,甚至导致15%~20%的SAH患者死亡^[27]。其公认的初始临床体征是突然发作的头痛、意识水平下降、颈部僵硬和呕吐^[28]。增加CVS发生的一些可能性的因素包括吸烟、饮酒、高血糖、脑积水、早期全身炎症反应,以及不良的临床基本情况,避免这些因素可有效减少CVS的发生^[29]。有几种主要的方法可用于监测和预防CVS的发展,包括临床评估(即格拉斯哥昏迷评分),经颅多普勒超声检查(TCD)和血管造影可用于血管痉挛的监测^[30]。CVS时可能发生SAH后延迟性缺血性神经功能缺损,其发生可能与局部脑氧供需有关,通过测定CBF和脑氧代谢率可以发现。因此监测CBF可以确定SAH后继发性血管事件风险发生的概率^[28]。虽然许多研究人员已经研究了不同生物标志物在CVS发展和SAH结果中的作用,但目前还没有建立用于早期诊断CVS发展或监测其进展的生物标志物,所以及早诊断CVS的发生,做出相应的处理可帮助临床医生改善患者预后。

预防CVS,主要包括手术中和手术后方法。在手术中预防措施可能包括血块清除、血栓溶解剂的

脑池内注射、椎板终板的开窗术和血管舒张剂的局部应用^[31]。手术后预防措施包括早期动脉内注射血管扩张剂(维拉帕米或尼卡地平),经皮血管成形术,三重H疗法和脑脊液引流^[32]。尼莫地平是唯一能减少CVS发生并改善SAH后预后的药物,一些研究试图优化给药途径和剂量,同时减少不良反应^[33]。尼莫地平对SAH的有益作用尚不清楚,可能与细胞保护作用有关,其主要不良反应是低血压,可以促进血管痉挛患者的脑梗死的发生和血流动力学损害,其他药物干预研究的结果不理想^[34]。

三、CVS的治疗

针对CVS发病机制的治疗,目前对于脑血管功能失调的治疗尚不明确,若发生CVS,可用尼莫地平治疗,缓解血管痉挛,但研究显示尼莫地平对大血管痉挛无明显影响,但可以抑制小动脉的收缩,这可能与其对迟发性脑缺血的治疗效果有关^[35];对于氧化应激的治疗,Aladag等^[36]通过实验发现奈必洛尔可以增加NO水平和降低氧化应激,减轻SAH后CVS,因此,有望并作为抗痉挛和抗氧化剂用于SAH引起的CVS。且有大量的证据指出外渗血红蛋白和氧自由基是导致CVS发病的主要罪魁祸首,目前已经尝试在CVS的动物模型中使用抗氧化剂如甲磺酸泰拉唑啉,从而显著缓解CVS,但到目前为止,这种物质还没有达到临床使用的标准,这可能是药物动力学问题的结果^[37];鉴于SAH后CSD的发病率高,并且预测了迟发性脑缺血的发展能力,所以对于CSD的治疗,以药理学为靶标来预防是很有前景的,目前正在研究减少CSD频率的潜在目标包括NMDA拮抗剂、GABA抑制剂、麻醉剂、抗惊厥药托吡酯和降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂,大多数这些疗法正在动物模型中进行临床前测试,并可能显示在SAH中的应用前景^[38];了解引起急性和慢性神经炎症的免疫细胞群体将有助于阐明预防或治疗CVS的新型治疗靶点,因此针对神经炎症的芬戈莫德在治疗SAH和其他形式的中风方面的治疗潜力,虽然它已被FDA批准并且现实良好耐受性,但仍需要进行额外的研究,特别是在SAH后最初的损伤较长时间内,以确定这些潜在干预措施对于CVS引起的迟发性脑缺血和其他损害的影响^[39];针对免疫反应的治疗,临床上研究了一些对抗免疫反应的抗炎药物,包括非甾体消炎药、血栓烷抑制剂、皮质类固醇、甲泼尼龙、环孢菌素A、补体抑制剂、他汀类药物和靶向细胞因子受体或细胞黏附分子的单克隆抗体,但由于患者样本量较小,往往结果不统一^[40]。

四、小结

CVS在SAH后很常见,被认为是导致脑功能长

期功能不良的主要原因。最近的研究证明了脑血管功能障碍、氧化应激、CSD和免疫反应等是CVS临床前和临床证据的支持者。这些机制可能相互连接,也可能完全独立,如中枢神经系统内血管收缩支持氧化应激和免疫反应的形成,而CSD也可能损害神经血管的耦合,诱导血管收缩^[5]。这些不同的反应很可能在SAH之后发生改变,并且可能会进一步加剧CVS,虽然这些机制中的每一个步骤都需要进一步的研究来阐明,但是针对这些机制合并用药可能更有利于预防CVS和改善长期预后。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思设计及论文书写为王茹,文献查阅为张磊,资料收集与整理为王茹、张磊,审校为杜菊梅

参 考 文 献

- [1] Bogason ET, Anderson B, Brandmeir NJ, et al. The epidemiology of admissions of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States[J]. *Neurosurgery*, 2013, 74(2): 227-229. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000240
- [2] Mackey J, Khoury JC, Alwell K, et al. Stable incidence but declining case-fatality rates of subarachnoid hemorrhage in a population[J]. *Neurology*, 2016, 87(21): 2192-2197. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003353.
- [3] Crowley RW, Medel R, Kassell NF, et al. New insights into the causes and therapy of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage[J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13(5/6): 254-260. DOI: 10.1016/j.drudis.2007.11.010.
- [4] Sehba FA, Friedrich V. Cerebral microvasculature is an early target of subarachnoid hemorrhage[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2013, 115: 199-205. DOI: 10.1007/978-3-7091-1192-5_37.
- [5] Friedrich B, Müller F, Feiler S, et al. Experimental subarachnoid hemorrhage causes early and long-lasting microarterial constriction and microthrombosis: an in-vivo microscopy study[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(3): 447-455. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.154.
- [6] Balbi M, Koide M, Wellman GC, et al. Inversion of neurovascular coupling after subarachnoid hemorrhage in vivo [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(11): 3625-3634. DOI: 10.1177/0271678X16686595.
- [7] Foreman B. The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33(3): 174-182. DOI: 10.1097/WNP.000000000000273.
- [8] Sehba FA, Friedrich V. Cerebral microvasculature is an early target of subarachnoid hemorrhage[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2013, 115: 199-205. DOI: 10.1007/978-3-7091-1192-5_37.
- [9] Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited[J]. *Stroke*, 2001, 32(9): 2012-2020.
- [10] Kooijman E, Nijboer CH, van Velthoven CT, et al. Long-term functional consequences and ongoing cerebral inflammation after subarachnoid hemorrhage in the rat[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e90584. DOI: 10.1371/journal.pone.0090584.
- [11] Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm[J]. *Cell*, 1994,

- 76(2): 301-314.
- [12] O'Shea JJ, Murray PJ. Cytokine signaling modules in inflammatory responses[J]. *Immunity*, 2008, 28(4): 477-487. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.03.002.
- [13] Cahill J, Cahill WJ, Calvert JW, et al. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(11): 1341-1353. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600283.
- [14] Pyne-Geithman GJ, Nair SG, Caudell DN, et al. PKC and Rho in vascular smooth muscle: activation by BOXes and SAH CSF [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 1526-1534.
- [15] Moro MA, Almeida A, Bolaños JP, et al. Mitochondrial respiratory chain and free radical generation in stroke[J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 39(10): 1291-1304. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.07.010.
- [16] Ayata C, Lauritzen M. Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature[J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(3): 953-993. DOI: 10.1152/physrev.00027.2014.
- [17] Sánchez-Porrás R, Zheng Z, Santos E, et al. The role of spreading depolarization in subarachnoid hemorrhage[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(8): 1121-1127. DOI: 10.1111/ene.12139.
- [18] Dreier JP, Reiffurth C. The stroke-migraine depolarization continuum[J]. *Neuron*, 2015, 86(4): 902-922. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.04.004.
- [19] Verleye M, Buttigieg D, Steinschneider R. Neuroprotective activity of stiripentol with a possible involvement of voltage-dependent calcium and sodium channels[J]. *J Neurosci Res*, 2016, 94(2): 179-189. DOI: 10.1002/jnr.23688.
- [20] Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, et al. Cortical spreading depolarization: Pathophysiology, implications, and future directions[J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 24: 22-27. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.08.004.
- [21] Lucke-Wold BP, Logsdon AF, Manoranjan B, et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 497. DOI: 10.3390/ijms17040497.
- [22] Schallner N, Pandit R, LeBlanc R, et al. Microglia regulate blood clearance in subarachnoid hemorrhage by heme oxygenase-1 [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(7): 2609-2625. DOI: 10.1172/JCI78443.
- [23] Ma C, Zhou W, Yan Z, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) is correlated with delayed cerebral ischemia (DCI) and poor prognosis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 359(1/2): 67-71. DOI: 10.1016/j.jns.2015.10.018.
- [24] Haruma J, Teshigawara K, Hishikawa T, et al. Anti-high mobility group box-1 (HMGB1) antibody attenuates delayed cerebral vasospasm and brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37755. DOI: 10.1038/srep37755.
- [25] Provencio JJ, Swank V, Lu H, et al. Neutrophil depletion after subarachnoid hemorrhage improves memory via NMDA receptors [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 54: 233-242. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.02.007.
- [26] Pegoli M, Mandrekar J, Rabinstein AA, et al. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(2): 414-418. DOI: 10.3171/2014.10.JNS14290.
- [27] Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, et al. Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population-based study in King County, Washington [J]. *Neurology*, 1993, 43(4): 712-718.
- [28] Schubert GA, Thome C. Cerebral blood flow changes in acute subarachnoid hemorrhage[J]. *Front Biosci*, 2007, 13(10): 1594-1603.
- [29] de Rooij NK, Rinkel GJ, Dankbaar JW, et al. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of clinical, laboratory, and radiological predictors[J]. *Stroke*, 2013, 44(1): 43-54. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.674291.
- [30] Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 277. DOI: 10.1186/s13054-016-1447-6.
- [31] Alaraj A, Charbel FT, Amin-Hanjani S. Peri-operative measures for treatment and prevention of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage[J]. *Neuro Res*, 2009, 31(6): 651-659. DOI: 10.1179/174313209X382395.
- [32] Raya AK, Diringer MN. Treatment of subarachnoid hemorrhage [J]. *Crit Care Clin*, 2014, 30(4): 719. DOI: 10.1016/j.ccc.2014.06.004.
- [33] Hänggi D, Etminan N, Aldrich F, et al. Randomized, open-label, phase 1/2a study to determine the maximum tolerated dose of intraventricular sustained release nimodipine for subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2017, 48(1): 145-151. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014250.
- [34] Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(1): 44-58. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.246.
- [35] Wellman GC, Koide M. Impact of subarachnoid hemorrhage on parenchymal arteriolar function[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2013, 115: 173-177. DOI: 10.1007/978-3-7091-1192-5_33.
- [36] Aladag MA, Turköz Y, Parlakpınar H, et al. Nebivolol attenuates cerebral vasospasm both by increasing endothelial nitric oxide and by decreasing oxidative stress in an experimental subarachnoid haemorrhage[J]. *Br J Neurosurg*, 2017, 31(4): 439-445. DOI: 10.1080/02688697.2017.1297367.
- [37] Hansen-Schwartz J. Cerebral vasospasm: a consideration of the various cellular mechanisms involved in the pathophysiology [J]. *Neurocrit Care*, 2004, 1(2): 235-246. DOI: 10.1385/NCC: 1: 2: 235.
- [38] Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, et al. Cortical spreading depolarization: Pathophysiology, implications, and future directions[J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 24: 22-27. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.08.004.
- [39] Li W, Xu H, Testai FD. Mechanism of Action and Clinical Potential of Fingolimod for the Treatment of Stroke[J]. *Front Neurol*, 2016, 7: 139. DOI: 10.3389/fneur.2016.00139.
- [40] Nassiri F, Ibrahim GM, Badhiwala JH, et al. A Propensity Score-Matched Study of the Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Agents Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2016, 25(3): 351-358. DOI: 10.1007/s12028-016-0266-6.

(收稿日期: 2017-12-17)

(本文编辑: 赵静姝)