

现代脑血管病

的基础与临床

主编 / 李长生 等



吉林科学技术出版社

现代脑血管病的基础与临床

李长生 等 主编

吉林科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

现代脑血管病的基础与临床/李长生主编. —长春: 吉林科学技术出版社, 2007

ISBN 978-7-5384-3416-3

I. 现... II. 李... III. 脑血管疾病-防治 IV. R743

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 046630 号

现代脑血管病的基础与临床

李长生 刘广存 王晓霞 李春江 庞涛 主编

责任编辑: 李 梁 封面设计: 创意广告

*

吉林科学技术出版社出版、发行

长春市康华彩印厂印刷

*

707×1092 毫米 16 开本 23.75 印张 608 千字

2007 年 5 月第 1 版 2007 年 5 月第 1 次印刷

定价: 38.00 元

ISBN 978-7-5384-3416-3

版权所有 翻印必究

如有印装质量问题, 可寄本社退换。

社址 长春市人民大街 4646 号 邮编 130021

前 言

脑血管病是由各种血管性病因引起的脑部疾病的总称，因其严重危害人类健康而备受关注，WHO 疾病统计资料表明，此病至少在 40 个国家中是 3 个主要死因之一，我国是其中之一。本组疾病具有发病率高、死亡率高、致残率高及复发率高的特点，给社会和家庭带来沉重的负担。随着老年人的增多及老龄化社会的到来，脑血管病的人数将进一步增加，因此对脑血管病的流行病学研究，特别是预防、干预和控制脑血管病发生的危险因素，具有十分重要的意义。

脑血管病，中医统称为中风。中医治疗脑血管病的优势，是根植于老百姓心目中对中医的信任，历代大医强调“医乃仁术”，用医者赤诚之心、精湛医术带给百姓健康的福祉，也使无数的脑血管病患者获得了康复和新生。另一优势是重视预防，包括无病防病，既病防变。养成健康的生活方式，注意寒温、精神、饮食、劳逸等方面的调摄，避免不健康的生活和环境因素的刺激。对已经患有脑血管病的更要重视生活调摄及合理的药物干预，要密切监视各种危险因素，以便防微杜渐，及时用药治疗，控制病情的进一步变化。

近年来，随着分子生物学的发展、人类基因组计划的完成以及蛋白质组学的研究，对脑血管病的研究特别是疾病的发病机制，以及诊断治疗的研究更是取得了巨大的进展。我国广大医务工作者在继承中医药精华的基础上，大胆规范并创新，使中医、中西医结合防治脑血管病的水平有了长足进步。

尽管目前有关脑血管病研究方面的专著较多，但仍难以满足临床和科研工作者对知识更新的需要。我们觉得有责任和义务将目前这些宝贵的研究资料加以整理萃取，编写本书，将现代脑血管病的新进展较系统地介绍给大家。

为此，全体作者以最新的理论成果和临床实践为基础，认真组稿，倾心撰写，对脑血管病的基础和临床进行了较全面、系统的阐述。全书共二十八章。分别对脑血管病的分子病理学、脑血管病的机制研究、缺血性脑血管病、脑出血、脑室出血、蛛网膜下腔出血、高血压脑病以及血管性痴呆进行了详尽的论述；并对脑血管病诊断、治疗包括药物治疗、介入和外科治疗、理疗和康复治疗的研究进展进行了阐述；最后论述了脑血管病的预防。

本书内容翔实，注重理论与实践结合，具有很强的指导性，可作为各级医务人员、医学院校教师和相关科研工作者的专业书籍和参考读物。但是我们还要强调：读者应当注意此书仅是介绍脑血管病新知识的专业书籍，不能代替国家药典和医疗操作规范。具体在临床应用时，应以国家药典和医疗操作规范为准则。

在编写过程中时间紧、任务重，加上作者水平有限，虽几经编者相互评阅和责任编辑精心审校，仍难免有不当之处，敬请读者海涵并指正。本书的出版得到了吉林科学技术出版社的大力支持，在此表示感谢！脑血管病的研究进展迅速，新的成果不断涌现，希望各位同道将掌握的最新信息及时与作者交流，以便再版时参考。

李长生

二〇〇六年冬于泉城

目 录

第一章 脑血管病基础	1
第一节 脑动脉系统	1
第二节 脑静脉系统	3
第三节 血脑屏障	6
第二章 脑血管病的病因学研究	11
第一节 脑血管病的危险因素	11
第二节 慢性酒精中毒与脑血管病	14
第三节 病原体感染与脑血管病	15
第四节 微量元素与脑血管病	17
第五节 颈动脉粥样硬化与脑血管病	19
第三章 脑血管病的分子基因学研究	22
第一节 脑血管病的分子生物学	22
第二节 缺血性脑血管病凋亡基因的调控	26
第三节 缺血性脑血管病与 APO 基因	31
第四节 缺血性脑血管病基因治疗	32
第四章 脑血管病的发病机制研究	36
第一节 脑血管病的时间节律研究	36
第二节 同型半胱氨酸与脑血管病	38
第三节 氧合血红蛋白与脑血管痉挛	42
第四节 脂蛋白(a)与脑血管病	44
第五节 蛛网膜下腔出血与脑血管痉挛	46
第六节 胰岛素抵抗与脑血管病	49
第七节 缺血性脑血管病与神经细胞凋亡	51
第八节 白细胞与缺血性脑血管病	53
第九节 肿瘤坏死因子与脑血管病	55
第十节 缺血性脑血管病神经机能恢复的机制	57
第十一节 一氧化氮与脑血管病	60
第十二节 肾素血管紧张素醛固酮系统与脑血管病	60
第十三节 脑源性神经营养因子与缺血性脑血管病	63
第十四节 内皮素、血管内皮生长因子与缺血性脑血管病	65
第五章 脑水肿	69
第一节 脑水肿的发病机制和治疗	69
第二节 脑水肿的中医认识	74

第六章 缺血性脑血管病概论	78
第七章 短暂性脑缺血发作	85
第八章 脑血栓	93
第九章 脑梗死	97
第一节 脑梗死概论	97
第二节 无症状脑梗死	103
第三节 脑梗死的中医诊治	105
第四节 脑梗死后遗症中医治疗	111
第五节 糖尿病并脑梗死中医治疗	114
第十章 脑出血	118
第一节 脑出血	118
第二节 脑出血急性期的中医研究	127
第十一章 脑室出血	135
第十二章 蛛网膜下腔出血	137
第十三章 高血压脑病	143
第十四章 血管性痴呆	147
第一节 血管性痴呆的临床	147
第二节 血管性痴呆的药物治疗	152
第三节 中医药治疗血管性痴呆	155
第十五章 脑血管病诊断研究进展	160
第一节 脑血管病的分类和诊断要点	160
第二节 D-二聚体在脑血管病诊断中的应用	165
第三节 脑血管病的影像学诊断	168
第四节 经颅多普勒超声在缺血性脑血管病的应用	172
第五节 TCD 定量检查技术的应用	176
第六节 经颅多普勒超声判断脑循环储备功能	179
第七节 CT 在脑血管病中的应用	182
第八节 脑电地形图在脑血管病诊断中的应用	185
第十六章 脑血管病治疗研究进展	189
第一节 缺血性脑血管病的治疗概述	189
第二节 急性缺血性脑血管病早期治疗	194
第三节 缺血性脑血管病的抗凝治疗	197
第四节 缺血性脑血管病溶栓治疗	201
第五节 缺血性脑血管病的外科治疗	204
第六节 缺血性脑血管病的基因治疗	206
第七节 脑血管痉挛治疗	213
第八节 神经保护剂治疗缺血性脑血管病	215
第九节 VEGF 治疗脑缺血的实验研究	218

第十节 缺血预处理防治脑缺血·····	221
第十一节 脑血管病治疗的一般措施·····	226
第十七章 西药药物治疗脑血管病研究进展·····	230
第一节 尼莫地平治疗脑血管病·····	230
第二节 阿司匹林治疗脑血管病·····	233
第三节 他汀类药物治疗脑血管病·····	234
第四节 巴曲酶治疗缺血性脑血管病·····	237
第十八章 中医药治疗脑血管病研究进展·····	240
第一节 中药治疗缺血性脑血管病概述·····	240
第二节 中药治疗脑缺血再灌注损伤·····	245
第三节 中药复方治疗缺血性脑血管病·····	248
第四节 中医治疗脑动脉硬化症·····	253
第五节 中医时间医学治疗脑血管病·····	255
第六节 中医方药对血脑屏障的影响·····	259
第十九章 中药药理研究·····	261
第一节 天麻防治缺血性脑损伤·····	261
第二节 川芎嗪治疗脑缺血再灌注损伤·····	263
第三节 黄精治疗缺血性脑损伤·····	266
第四节 人参皂苷对脑缺血的保护作用·····	268
第五节 白蒺藜治疗脑血管病变·····	270
第六节 灯盏细辛注射液治疗脑血管病·····	273
第七节 钩藤碱治疗脑血管病·····	278
第八节 银杏叶提取物治疗脑血管病·····	279
第九节 红花治疗脑血管病·····	283
第十节 三七治疗脑血管病·····	284
第十一节 脉络宁治疗脑血管病·····	288
第十二节 清开灵治疗脑血管病·····	290
第十三节 葛根及其提取物治疗脑血管病·····	292
第十四节 茶多酚治疗脑血管病·····	294
第十五节 大蒜及其制剂防治脑血管病·····	297
第十六节 穿心莲治疗缺血性脑血管病·····	300
第十七节 蛇毒治疗脑血管病·····	303
第二十章 脑血管病的介入和外科治疗·····	307
第一节 概述·····	307
第二节 经皮血管腔内成形术治疗颅外脑血管病·····	308
第三节 支架植入术治疗颅外脑血管病·····	309
第四节 颅内动脉瘤和动静脉畸形的介入治疗·····	312
第二十一章 缺血性脑卒中研究·····	315

第一节 缺血性脑卒中的预警·····	315
第二节 缺血性脑卒中中医病机·····	317
第二十二章 脑卒中的中医研究进展·····	319
第一节 脑卒中中医治疗·····	319
第二节 脑卒中假性球麻痹的中医治疗·····	324
第三节 脑卒中急性期中医康复护理·····	326
第四节 脑卒中瘫痪肢体康复研究·····	328
第二十三章 进展性脑卒中·····	332
第一节 进展性脑卒中的危险因素·····	332
第二节 进展性脑卒中病人的心理对策·····	334
第二十四章 脑卒中后抑郁研究进展·····	336
第一节 脑卒中后抑郁的相关因素·····	336
第二节 脑卒中后抑郁的临床诊治·····	339
第三节 脑卒中后抑郁的护理·····	341
第四节 脑卒中后抑郁的中医心理护理·····	343
第二十五章 脑卒中后吞咽障碍·····	346
第二十六章 脑卒中后肩—手综合征·····	350
第二十七章 脑血管病的理疗和康复治疗·····	353
第一节 针灸治疗脑血管病·····	353
第二节 超声波治疗脑血管病·····	356
第三节 温泉浴对脑血管病的康复作用·····	359
第二十八章 脑血管病的预防·····	361
主要参考文献·····	363

第一章 脑血管病基础

大脑是人体内新陈代谢最旺盛的器官,脑的血液供应非常丰富。正常成人脑的平均重量不到体重的3%,但其血流量却占全身血流量的1/5(100g脑组织,500ml/min)。脑本身几乎没有储存供能物质,故高度依赖于丰富而稳定的血液供应,脑血流完全阻断5s即可导致意识丧失,阻断8s即可引起难以恢复的损害。脑的供血动脉有4条,即左右颈内动脉和椎动脉。

第一节 脑动脉系统

一、颈内动脉系统

颈内动脉约于甲状软骨上缘或第4颈椎水平起自颈总动脉,沿咽侧壁上行至颅底,经颈动脉管进入颅腔,通过海绵窦,于前穿支附近分为大脑前动脉和大脑中动脉。按其行程可分为颈部、岩部、海绵窦部和大脑部等4部,后3部合称为颈内动脉颅内部,颈部又称为颅外部。

颈内动脉颈部行程较直,直径约5mm,但有时在起始部上方3~6cm处呈S状弯曲。岩部起自颈动脉外口,入管后先稍向上,随即向前、向内,于颞骨岩部尖端出颈动脉管内口,在破裂孔上方进入中颅窝。于后床突外侧穿过硬脑膜外层移行为海绵窦部,海绵窦部先沿蝶骨体两侧的颈动脉沟前行,至前床突内侧弯向后上方,穿过海绵窦顶移行为大脑部。呈C字形走行于蝶鞍旁的一段称为“虹吸弯”,其下半在海绵窦内,位于海绵窦的侧壁。颈内动脉大脑部在前床突内侧续于海绵窦部,由前向后行走至蛛网膜下腔,在视交叉外侧前穿支下方分为大脑前、中动脉。一般把此部与海绵窦部合称为颈内动脉虹吸部,此处行程迂曲,对减缓脑动脉搏动、缓冲脑动脉血压有一定作用,在脑血液循环调节中,虹吸部有“闸门”机制。

颈内动脉的颈部无分支,岩部和海绵窦部的分支较细小,颈内动脉的主要分支:

(一) 眼动脉

由虹吸弯分出,沿视神经外下方,经视神经孔入眶。其最主要分支为视网膜中央动脉,在眼球后方穿入视神经,营养视网膜。

(二) 后交通动脉

在视交叉的外侧起于颈内动脉,在动眼神经上方后行。在距基底动脉分叉约1cm处连于大脑后动脉前壁。后交通动脉变异较多,在其行程中发出3~8条小穿支,供应灰结节,乳头体、视束前部、丘脑、丘脑底核、内囊等处。

(三) 脉络膜前动脉

在后交通动脉起始部远侧见约2mm处由颈内动脉分出,经视束下方,行于大脑脚和海

马回之间,到外侧膝状体前部转向外行,经脉络裂进入脑室下角、止于脉络丛,其分支主要供应苍白球大部、内囊后支、大脑脚底中部、海马结构、视束和外侧膝状体等。脉络膜前动脉细而长,易发生闭塞,引起对侧偏瘫,并可出现对侧感觉障碍及偏盲。

(四) 大脑前动脉

于视交叉外侧,起于颈内动脉的前壁,向前行进入大脑纵裂内,沿大脑半球内侧面,先向前向上,经胼胝体膝部,然后沿胼胝体干形成弓形,最后终止于顶枕部下端附近。根据其走行可分为水平段和胼胝体下段。

1. 水平段 从颈内动脉分支部开始到前交通动脉为止,主要分支有:①基底核动脉:从水平段分出很多小血管,供应胼胝体、尾状核头部、透明隔等。②纹状体内侧动脉或称 Heubner 动脉:为一较大的回返动脉,在前交通动脉附近发出后向后行、发出分支到眶回皮层、然后穿过前皮质,供应尾状核头部的下部、壳核下部、苍白球前部、内囊前肢。③前交通动脉:该动脉是连接两侧大脑前动脉,位于正中面,长约 0.2~0.3cm 构成脑底动脉环的一部分。

2. 胼胝体下段 起自前交通动脉,在正中面向前上方上升,至胼胝体膝部,主要分支有①眶支:在胼胝体下段后凸部分发出,额叶正中面发出小分支到额根,分布到额叶穹隆部。主要供应脑的嗅叶、直回和眶内的内下部血液。②额极动脉:在胼胝体下段后凸部发出,在额叶正中面发出小分支到额极,分部到额叶穹隆部。③胼胝体周围动脉:是大脑的动脉的终末部分,在胼胝体沟内行走,终末与大脑后动脉的胼周后支相吻合,其分支供应胼胝体及附近皮质。④胼胝体边缘动脉:从胼周动脉发出向上行走、沿扣带回向后行,供应扣带回、额上回、旁中央小叶、额中回上缘及中央前回上 1/4。⑤大脑前动脉中央穿支:主要有内侧前穿动脉及外侧前穿动脉,供应尾状核前部。

(五) 大脑中动脉

大脑中动脉为颈内动脉分支中最粗大的一支,其管径为 4mm 左右,可看成是颈内动脉的直接延续,运送大脑半球所需血量的 80%,也是东方人临床上最易出现脑血管病的动脉。大脑中动脉由颈内动脉分出后,沿大脑外侧裂进入脑岛。在脑岛分成三种不同的类型:单干型即大脑中动脉在外侧裂深方为一单干;双干型为 2 个等大的干;三叉型即分为 3 个等大的干。从分布上看可分为深浅 2 支:①浅支:即皮层支,主要供应大脑皮层外侧各脑回的血液。较重要分支有额眶动脉,供应额叶的内侧面及眶部外侧面,以及外背面;颞极动脉供应颞极的外侧面,颞前动脉,供应颞叶侧面;颞中动脉,供应颞叶前面;颞后动脉供应颞叶后部;顶后动脉和角回动脉,供应顶叶下部及角回;顶前动脉,主要供应顶叶上部。中央沟动脉,主要供应中央沟两侧下 3/4 的皮质;中央沟前动脉,主要供应额中回后部、额下回后部及中央前回前部下 3/4 皮质。②深支:又稼中央支,主要为一组小动脉分支,供应基底神经节和内囊。又可分为内外两组:内侧组由大脑中动脉起始部 1cm 以内发出,共有 2~3 支,以直角进入蛛网膜下腔后行走 1cm 左右,进前穿质。外侧组由大脑中动脉起始部外侧 1~2cm 处发出,约 2~6 条,其中最大的一支动脉是豆纹动脉,亦在蛛网膜下腔行走 1cm 左右进入前穿质。它们主要供应尾状核体部、豆状核、内囊的上 3/5。

二、椎基底动脉

椎一基底动脉系统是椎动脉和基底动脉的总称，有时临床上不能确定病变确切部位时统称椎一基底动脉系统病变。

(一) 椎动脉

从颈根部锁骨底下的锁骨下动脉分出。穿过由上 6 个颈椎横突孔组成的椎动脉管，通过枕骨大孔进入颅腔，两侧椎动脉在延髓腹侧面上行、至桥脑下缘汇合成一条基底动脉。该段动脉主要分支有 4 组：

1. 小脑后下动脉 在合为基底动脉前，左右各发出一较大的动脉称为小脑后下动脉。其分出后沿延髓外侧上行，行走于舌咽、迷走及舌下神经间到小脑后面，供应小脑蚓部、半球底面内侧、脊髓丘脑束、三叉神经感觉核、前庭核、疑核、小脑下脚、脊髓小脑束。

2. 颅内段小穿支 穿入延髓腹侧的旁正中区，供应该区血液。

3. 在椎动脉管内发出很多小分支，供应颈部神经根、椎体、关节和颈后部肌肉。

4. 两侧椎动脉在汇合成基底动脉前，在内侧各发出一分支，向下在正中汇合成脊髓前动脉，供应脊髓前角及侧索的血液。

5. 脊髓后动脉 由椎动脉发出，与前动脉同一水平，但位置稍低，发出后绕行到延髓背侧，经枕骨大孔出颅下行，在下行过程中不断得到节段性动脉分出的脊髓支的增强，沿途供应后柱的一部分、前柱、侧索的周边部分。

(二) 基底动脉

两侧椎动脉在桥脑下端汇合后，沿桥脑腹侧正中沟上行，在桥脑与中脑中间分成两支大脑后动脉。沿途发出很多小的分支，较重要的有旁正中动脉，供应桥脑腹侧两旁的血液；短旋动脉，供应桥脑腹外侧的血液；小脑前下动脉，由基底动脉中段发出，供应桥脑背外侧及小脑底部的血液；内听动脉，为一细长血管，发自小脑前下动脉或基底动脉，与面神经、听神经一起进内听道，供应内耳的血液；小脑上动脉，由大脑后动脉前发出，于动眼神经下方，绕大脑脚向背外侧行到小脑背面，供应蚓部前方及半球背面，沿途发出很多小分支，供应桥脑上部、中脑下部腹外侧及小脑上脚。

(刘广存)

第二节 脑静脉系统

脑部血液由浅、深两组静脉引流，前者汇集皮质及其邻近白质的血液，后者引流中央结构的血液。两组静脉血液主要引流到硬脑膜的静脉窦，而后再汇入颈内静脉。两侧颈内静脉均位于颈动脉鞘内，紧邻颈动脉和迷走神经，在上纵隔内与锁骨下静脉连接，形成左、右头臂（无名）静脉。两侧头臂静脉合成上腔静脉，随后注入右心房。

与硬脑膜静脉窦、板障静脉与颅骨导静脉相连接的吻合支提供了附加道路，通常它只引流少数的血液。导静脉从颅骨外板的小孔穿出与颈外静脉分支相吻合。颈外静脉汇集来自面部、头皮及颈部的血液，经颈部下降汇入锁骨下静脉。

脑静脉与身体其他部位的静脉比较有以下几个特点：①脑静脉的管壁缺乏肌肉和弹力组

织,管壁较薄,管腔较大,因而缺乏弹性;②脑静脉绝大多数不与动脉伴行,名称也多不与动脉相一致;③浅、深两组静脉血,均先注入硬脑膜窦,然后再汇流至颈内静脉。颈内静脉在鞘管内下行至纵隔,与锁骨下静脉汇合成无名静脉最后经上腔静脉注入右心房;④硬脑膜窦是脑静脉系中一个最具特殊结构的部位,坚韧的硬脑膜围成一系列的管道,内衬一层内皮细胞。硬脑膜窦是脑静脉血回流和脑脊液回流的必经之路。

硬脑膜窦的管道系统,主要是由上矢状窦、下矢状窦、直窦、横窦、乙状窦、海绵窦及其他颅底窦组成,最后穿出至颈静脉孔,续为颈内静脉。

一、浅静脉系

是引流皮质和皮质下白质的浅静脉。通常可分为上、中、下三组。以大脑外侧裂为界,位于其上的浅静脉称为大脑上静脉,其下的为大脑下静脉,外侧裂附近的称之为大脑中静脉。

(一) 大脑上静脉

主要分布于大脑半球外侧面上半及内侧面,每侧约有7~8条,由下前斜向后上,注入上矢状窦。上述静脉中行于中央沟内的一条静脉称中央静脉,它主要引流中央回区的静脉血。如该静脉阻塞可造成对侧偏瘫,对侧以精细感觉障碍为主的感觉障碍,其特点是偏瘫症状有波动性。

(二) 大脑中静脉

多为1~3条,主要收集外侧裂附近的静脉血,最终注入蝶顶窦和海绵窦。若阻塞可导致对侧中枢性轻面瘫,上肢轻瘫,在半球可出现失语。由于该静脉在蝶骨小翼附近后入窦内,蝶骨小翼为水平骨片,颅脑外伤时,该静脉可被“切割”而致出血。

(三) 大脑下静脉

以2~3条为多见。主要收集颞叶下半及枕叶下部的静脉血,最后注入横窦。如阻塞可产生火花幻觉、视物变形、视幻觉、同侧偏盲及突然视力下降,但无眼底改变。

大脑上、中、下静脉间有明显的相互吻合。大脑上、中静脉借助于上吻合静脉(Trolard吻合静脉)相互吻合。上吻合静脉起自大脑外例裂上方以后斜向后上,沿中央沟或中央后沟区域行走,最后注入上矢状窦后1/3处。大脑中、下静脉借助于下吻合静脉(Labbe吻合静脉)相互吻合,也可看作是上矢状窦和横窦的相互沟通渠道。下吻合静脉起自颞叶外侧面,最后注入横窦。另外,在小脑表面也可分为两组浅静脉。小脑上静脉的血一部分流入大脑大静脉和直窦,另一部分流入横窦及岩上窦,还有一部分流入枕窦。

临床上硬脑膜下血肿大多是由于浅静脉破裂。这与静脉行走特别有关,即起于脑实质的静脉逐渐汇成较大的干,最后在硬脑膜内行走一段注入窦内,因此可看作是静脉的一端连于脑实质,另一端连于硬膜窦。在脑外伤时,极易撕破注入窦前一段静脉干或小静脉,造成硬膜下血肿。

二、深静脉系

由大脑大静脉系和成对的基底静脉(Ronsenthal静脉)所组成。它引流脑室旁白质、基底节及其他中央结构的血液。

(一) 大脑大静脉

每一侧的隔静脉可在侧脑室前端附近见到,它沿透明隔向后行走至室间孔,在该处与丘脑纹状体静脉相接。丘脑纹状体静脉在侧脑室底尾状核和丘脑之间的沟内,向前行走并接受侧脑室周围白质的血液。脉络膜静脉引流侧脑室脉络膜丛的血液。每侧大脑内静脉是由隔静脉、丘纹静脉和脉络膜静脉至室间孔处汇合而成。两侧大脑内静脉向后行至第三脑室顶,恰在胼胝体压部下方和松果体腺上方相互接合形成大脑大静脉。该静脉绕过胼胝体压部向上弯曲,以后以锐角汇入直窦。它接受两侧基底静脉、大脑后静脉、枕静脉、小脑上静脉以及来自松果体腺和顶盖的小分支的血液。

丘纹静脉和大脑内静脉的结合处——静脉角,位于室间孔,它在脑血管造影静脉期侧位片上可见到。

(二) 大脑基底静脉

每侧基底静脉最初可在前穿质区域内见到,它由大脑前静脉、下纹状体静脉和深部大脑中静脉联合而成。该静脉沿视束向后行走绕过大脑脚,通常终于大脑大静脉,偶尔终止于大脑内静脉或直窦。基底静脉引流苍白球内侧份、视前区、下丘脑底部和脑干上份区域,它还接受来自额叶的脉络膜下静脉的血流。小脑幕切迹疝时,如果此静脉压于小脑幕游离缘上,可致脑干上部的水肿和出血。

三、硬脑膜窦

(一) 上矢状窦

位于大脑镰至颅顶的附着线内,横断面呈三角形。前始自额骨之鸡冠,向后在枕骨内隆凸处,汇入窦汇。在冠状缝以前上矢状窦仅携有少量血液,但其后迅速扩大,携带大量血液。上矢状窦主要接受大脑上静脉的静脉血,与颅骨的板障静脉以及属于颅外静脉系统的颅骨静脉相吻合。

(二) 下矢状窦

为一圆形管腔,位于大脑镰下游离缘内 2/3,在延续成直窦前,接受胼胝体和小脑的静脉血。直窦由下矢状窦和大脑大静脉汇合而成,为三角形的管腔。它向后行于大脑镰和小脑幕之间的结合部内,并在枕内隆凸处注入窦汇。枕窦是最小的硬脑膜窦,位于小脑幕的附着缘内并从枕骨大孔向上注入窦汇。其沿途接受小脑幕和小脑内侧份的静脉血,并与椎静脉丛沟通。

上矢状窦、直窦和枕窦通常在枕内隆凸处于硬脑膜内汇合在一起,形成窦汇。横窦始于窦汇,并行于小脑幕的附着缘内,至岩骨锥的底部急转向下,在此点以下称为乙状窦。当乙状窦在颅骨乳突部的沟内下降时,与中耳的乳突气房紧邻。乙状窦于颈静脉孔处出颅,成为颈内静脉。紧靠颈内静脉内侧穿出颅底的是舌咽、迷走和副神经。横窦接受大脑浅静脉下组的大多数静脉血和岩上、下窦的血液,岩上、下窦还部分引流海绵窦的血液。横窦通过导静脉与头皮静脉相交通并和来自乳头区的静脉相通。

(三) 海绵窦

是位于蝶鞍两侧成对的静脉丛,因许多交织的纤维小梁把它分为多个腔隙而得名。它从眶上裂的内侧端延伸至颞骨岩部尖端。颈内动脉及其周围的交感神经丛,三叉神经第 I 和 II

支、动眼及外展神经穿过此窦，但有一层壁将它们与窦内血液分开。海绵窦的支流是蝶顶窦和眼静脉。

广泛的静脉吻合网为海绵窦的血液的出路提供了多个通道。它接受视网膜中央静脉、大脑中静脉和下静脉的血液，并与上、下岩窦相接，两侧海绵窦绕垂体互相沟通成环状，称为环窦。

通过海绵窦至眼上静脉及与面静脉的吻合，使颅内、外静脉相互沟通。眼下静脉连接到颅底下方的翼静脉丛。还有许多无名的导静脉与翼丛相联结。由于这些静脉均无瓣膜，故血液可经这些吻合流进或流出颅腔。因此，眼、鼻、面、副鼻窦、咽和牙齿的感染均可侵及海绵窦，若局部压力梯度发生改变，感染就迅速地从一支静脉扩展到另一静脉。

(刘广存)

第三节 血脑屏障

血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 是存在于血液和脑组织之间的一层屏障系统，由毛细血管内皮细胞、内皮细胞间紧密连接、星形细胞、神经胶质细胞和基膜组成。早在 1885 年 Ehrlich 在动物静脉中注射酸性染料甲酚蓝时发现，染料使动物的各器官蓝染而脑中无此现象。1900 年 LeWan-Dowsky 和 1909 年 Goldmann 也先后证实了这一实验，由此 Goldmann 正式提出了 BBB 的概念，但是直到 20 世纪 60 年代，随着科学技术的发展，特别是 CT、MRI、核素、电子显微镜和放射免疫生化技术的发展和运用，才揭示了 BBB 的解剖学基础。许多学者根据 BBB 的解剖位置和功能，又将其分为血-脑组织屏障 (BBB)、血-脑脊液屏障 (BCB)、脑脊液-脑组织屏障、脑-脑瘤屏障等。对形态结构的观点比较一致，中枢神经系统内特殊毛细血管内皮细胞及其紧密连接是 BBB 的重要结构基础，还包括基底膜及包围在毛细血管周围的小胶质细胞和星形胶质细胞的终足，这一特性对维系脑内环境的相对稳定十分重要。从生理的角度上看，BBB 对物质分子大小、所负的电荷及溶解性不同的物质通透性均有选择性，特别是 BBB 中酶屏障及其专一性很强的载体系统，保证了脑内神经递质浓度的相对稳定性，对脑功能与维持内环境稳定具有极为重要的作用，只有一些大脑必须的糖类、氨基酸类等分子才能穿越 BBB 到达脑细胞，避免了大脑受到血液循环中有害物质如毒素和病毒的伤害。因此，BBB 不仅可以看作是血-脑之间物质交换的限制系统，防止血中有害物质侵入，维护中枢神经系统正常生理功能，而且也是对营养物质选择性运转、代谢产物排出过程和自主神经功能体液性调节的中介系统，但是这层屏障同时也阻碍了许多有潜在价值的药物进入大脑，一般来讲，只有那些亲脂性的分子量小于 500D 的小分子才能顺利通过 BBB，从而在很大程度上影响了颅内疾病的治疗。

一、紧密连接的分子构成和信号调节

(一) 紧密连接的分子构成

人的 BBB 的紧密连接主要由跨膜蛋白和胞质附着蛋白两种成分组成，细胞骨架也是组成 TJ 的重要组成部分。

1. 跨膜蛋白 1993 年，Furuse 等分离出第一个 TJ 跨膜蛋白，称为 occluding。序列分

析发现 occluding 是一个分子量为 60kD 的蛋白质,其氨基端和 C 端均位于细胞内,细胞外部分跨膜四次,形成两个环状结构,每个环由 45 个氨基酸构成,第一个环状结构主要由甘氨酸和酪氨酸组成,是细胞间形成 TJ 的主要部位。occluding 直接参与了脑微血管内皮细胞上的 TJ 形成。1998 年 Furuse 等又发现了两个新的完整的 TJ 跨膜分子: Clauding-1, Clauding-2。Clauding 是一个多基因家族,至今已发现超过 20 个成员。Clauding 在成纤维细胞上异位表达也诱导出类 TJ 结构,说明 Clauding 参与了 TJ 的形成,但与 TJ 的器官特异性无关。与 occluding 相似, Clauding 也具有两个环状结构,但其组成至今仍不清楚。Clauding 与 occluding 以二聚体形式存在,与相邻细胞的同型蛋白结合形成“绑鞋带”样结构,组成对合的封闭链,封闭细胞间隙。1998 年 Martin-Padura 等发现了另一个跨膜蛋白——连接粘附分子 (JAM),属于免疫球蛋白家族成员。几乎所有上皮、内皮细胞表面均有 JAM, JAM 高表达的细胞所形成的 TJ 并不表现出对可溶性示踪剂的扩散阻力增加,说明其功能主要是参与 TJ 渗透性的调节。

2. 胞质附着蛋白 胞质附着蛋白是 TJ 支持结构的基础。TJ 蛋白 ZO (zonula occludens proteins) 是第一个被证实的 TJ 附着蛋白,属于 MAGUK (membrane-associated guanylate kinase-like proteins) 家族,主要包括 ZO-1, ZO-2 和 ZO-3 三个亚型,这一家族在胞质内有多个结合位点, ZO 与 occludin 的 C 端及 clauding 相互作用,将跨膜蛋白和细胞骨架连接在一起,并能识别 TJ 位置及传递各类信号。另一个胞质附着蛋白是扣带蛋白,是一种存在于 TJ 上的双股类肌球蛋白,形态类似豆芽,头端与跨膜蛋白相连接,尾端连接 ZO 蛋白,为附着蛋白和跨膜蛋白的连接提供支架。TJ 胞质附着蛋白还包括 AF6, 7H6 等成分, TJ 上的 7H6 抗原磷酸化蛋白对金属及大分子不通透,而且 7H6 对 TJ 的能量状态很敏感: ATP 缺乏 7H6 能可逆的与 TJ 分离,而细胞间的 ZO 仍保持连接,细胞间通透性增高。

3. 细胞骨架蛋白 细胞骨架蛋白主要由微丝构成,这种微丝将跨膜蛋白和胞质附着蛋白组成的连接复合物固定在细胞内,这对维持 TJ 的稳定有重要作用。

(二) 紧密连接的信号调节

TJ 位于与 Caveolin1 相关的、富含胆固醇的胞膜上。Caveolin1 调节许多信号转导通道的活性,许多胞质信号分子聚集在 TJ 复合物上并参与信号级联反应以调控 TJ 的形成和分解。

1. Ca 调节 TJ 活性 Ca^{2+} 参与了各种细胞间连接的形成,并且对连接正常功能的维持起了重要作用。TJ 对细胞外的 Ca^{2+} 浓度十分敏感,将 Caco-2 上皮细胞放入无 Ca^{2+} 的培液中培养,则很快出现 TJ 完整性的破坏,而随着细胞外 Ca^{2+} 浓度的增加, TJ 的完整性得到改善。研究发现,细胞外 Ca^{2+} 浓度对 TJ 的影响与蛋白激酶 A (PKA) 和蛋白激酶 C (PKC) 信号通路有关,低钙对 TJ 的影响可通过 PKC 的活化及 PKA 的抑制而得到改善。与细胞外 Ca^{2+} 相比,细胞内钙不改变 ZO-1/肌动蛋白的相互作用,主要改变 ZO-1/肌动蛋白的结合并改变 occludin 在细胞内的位置。

2. 胶质细胞对 TJ 的影响 在体条件下,内皮细胞和胶质尽管隔着基膜不直接接触,但胶质细胞对内皮细胞形成 TJ 有着重要影响,它在一定程度上加强、支持了屏障功能。脑微血管内皮细胞与胶质细胞共培养使跨内皮细胞膜电阻增加 75%,采用胶质细胞源性细胞营

养因子和 cAMP 处理后, 内皮细胞的跨膜电阻可增加到正常的 25%。

3. 磷酸化调节 TJ 结构的完整性 所有跨膜蛋白和胞质附着蛋白的磷酸化在 TJ 形成和调节方面具有重要作用。其磷酸化可发生在 occludin 和 ZO-1 的丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸残基上。研究证实, TJ 破坏后, 其形成或再形成与 occludin 磷酸化升高有关, 尤其是发生在丝氨酸和酪氨酸残基上的磷酸化。TJ 的调节也依赖细胞间酪氨酸的磷酸化, TJ 屏障功能形成与 TJ 复合物上酪氨酸磷酸化减少有关。最近研究证实, 酪氨酸磷酸化与 occludin 表达减少, 可使跨膜阻力降低和 BBB 通透性升高。

4. 蛋白激酶 C 对 TJ 的调节 PKC 是 TJ 形成和调节的重要因子, 对 ZO-1 从细胞内迁移到细胞膜表面起重要作用。ZO-1 蛋白上有 34 个 PKC 磷酸化一致序列, 提示 ZO-1 在细胞间连接的胞膜表面的 PKC 信号转导途径中作为细胞骨架存在。PKC 同工酶在 TJ 生理功能的保持、病理条件下的反应中起重要作用。两个不典型 PKC 亚型 PKC ξ 和 PKC λ 特异结合蛋白 ASIP 沉积于 TJ 上, 在细胞极性形成方面发挥作用。其依靠细胞粘附、信号网络、细胞骨架和蛋白转运共同构成了 BBB 分化和功能形成的基础。

5. 异源三聚体 G 蛋白和小 GTP 结合蛋白对 TJ 的调节 G 蛋白是由 α , β , γ 三种亚基组成的三聚体, 是膜胞质侧镶嵌蛋白, 参与 cAMP 信使通路的信号转导。其 α 亚基能与 GTP 结合, 并有 GTP 酶的活性, 能够水解 GTP, 根据 G 蛋白对腺苷酸环化酶作用的性质不同又分为 G_s (刺激作用) 和 G_i (抑制作用) 二种。有证据表明异源三聚体 G 蛋白参与 TJ 的调节及功能状态。研究发现 TJ 上存在 G α 亚单位 (i2, i3 和 i2), Gai2 亚单位与 PKC ξ 共同定位 ZO 细胞间接触位点上, 并且 Gai2 亚单位活性对脑微血管内皮细胞跨膜电阻和 TJ 特有的高电阻、低通透特性产生影响。

二、内皮细胞及吞饮功能

脑血管 EC 与其他组织 EC 的主要区别在于前者具有复杂的 TJ 和丰富的线粒体, 但缺少跨膜转运的质膜小泡 (plasma vesicle) 以及缺乏细胞孔。另外, 脑血管细胞内皮细胞的胞膜上含有一些特殊蛋白: 碱性磷酸酶、 γ -谷氨酸转氨酶、糖转蛋白、转铁蛋白受体等。以上结构是脑血管内皮细胞特有的, 它们对维持脑血管内皮 TJ 功能具有重要作用。大分子物质转运研究证实, BBB 以外的血管内皮细胞含有大量的小凹陷和小泡, 这对细胞的内存起重要作用, 但 BBB 的血管内皮细胞缺乏这种结构, 这说明脑血管内皮细胞具有特殊的吞饮机制。一般认为其内存机制分三大类: 第一类受体介导的内存, 是细胞在网格蛋白参与下内存结合在质膜受体上的大分子物质; 第二类吸附内存, 是细胞内存质膜上的物质分子的过程; 第三类液相内存, 是一些与质膜没有亲和力的分子溶于细胞间质而被包裹“饮”入的过程。

三、星形胶质细胞的作用

脑血管的超微结构研究表明, 星形胶质细胞环脑血管现象是脑血管的一个独有的特点, 在 BBB 发育的同时就已经出现。Svendaard 等的实验证实: 将非神经组织的血管移植于脑组织中生长, 可以获得脑血管 EC 的某些特性。然而, 脑血管移植于中胚层中, 却逐渐失去了脑血管 EC 的特性。大量事实表明: 星形胶质细胞对 EC 有极大的影响, 对 BBB 的维持有着

重要的作用。

四、基膜的结构和功能

基膜主要由Ⅳ型胶原、层连蛋白、内肌动蛋白、纤维连接蛋白以及一些糖蛋白等组成,其中Ⅳ胶原和层连蛋白是构成基膜的主要物质。研究发现,Ⅳ型胶原可以直接与层连蛋白,也可以通过内肌动蛋白与层连蛋白连接,形成聚合体网,同时,纤维连接蛋白可将基膜与周围组织以及细胞外间质相连,说明基膜对 BBB 的屏障作用维持起着重要作用。另外,基膜对周围细胞的生长分化也起着调节作用,脑血管内皮细胞生长和分化就是星形胶质细胞通过基膜来完成的。

五、血脑屏障的基因组学与蛋白质组学在神经系统疾病中的应用

基因组学与蛋白质组学的应用极大地加快了人们认识疾病发生和发展的进程。BBB 在神经系统疾病的生理病理反应密切相关,而此类疾病的发生发展都伴随着非常复杂的分子机制,此时系统的分析方法具有显著优势。目前,基因组学方法的应用多于蛋白质组学,全脑的研究多于分离的微血管,在这里比较基因组学和比较蛋白质组学均得到了广泛应用,它不同于上述的完整图谱的构建,而是比较正常和疾病状态下的样品差异表达情况分析。这样,参与的疾病过程的单个分子或通路就可被鉴定出来,进行深入的功能研究。在缺血性中风时,BBB 完整性被破坏,从而进一步发生水肿。Kirsch 等采用抑制消减杂交(suppression subtractive hybridization, SSH)技术分析比较了具有中风倾向的自发性高血压大鼠和中风抵抗的自发性高血压大鼠模型的差异表达,发现前者磺脲受体 2B(sulfonylurea receptor 2B)上调,G 蛋白 5 调节因子(Gprotein signaling 5 regulator)下调,且这两个 cDNA 克隆的功能尚属未知。与此相似,Fornag 等通过微阵列技术研究中风倾向和中风抵抗模型分析,发现 MAP 和 AKT 信号通路以及 TrkB 受体异构体的改变参与神经元存活,通过双向凝胶电泳技术进一步确认在易发生中风模型中上述通路相关激酶底物的改变,说明异常信号及磷酸化状态是易发生中风模型的发病基础。Dhodda 等用基因组和蛋白质组方法进一步研究缺血预适应诱导保护机制,结果发现脑动脉栓塞 10min 短暂缺血后,有 40 种神经保护转录物出现,其中 14 种为热休克蛋白,并通过双向凝胶电泳确认。同样在 BBB 参与的中风病理研究也可以用类似的方法,只不过是分离的微血管取代了全脑组织而已。

六、血脑屏障功能的影响因素

(一) 高渗溶液

用高渗溶液(如甘露醇)灌注颈动脉,可使血脑屏障开放,这一过程是可逆的;高渗溶液也可使脑肿瘤血脑屏障开放,由此提高肿瘤区域药物浓度。通过大量的实验研究和临床证明,大多研究者都认为此方法对提高脑肿瘤的动脉介入化疗效果具有重要意义,且对应用中的副作用多持乐观态度。由于脑肿瘤时的血脑屏障较正常血脑屏障开放持续的时间短,所以提示应掌握好给药时间。

(二) 高温

高温会使 BBB 的通透性增加,导致脑水肿、脑细胞损伤。有人认为主要是通过 NO 上