

LINCHUANG NAOXUEGUANBING
ZHENZHI DUCE

临床脑血管病 诊治对策

贾云峰 编著



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

临床脑血管病诊治对策

贾云峰 编著



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

图书在版编目 (C I P) 数据

临床脑血管病诊治对策 / 贾云峰编著. — 北京 :
科学技术文献出版社, 2013. 4
ISBN 978-7-5023-7786-1

I. ①临… II. ①贾… III. ①脑血管疾病—诊疗
IV. ①R743

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第055142号

临床脑血管病诊治对策

策划编辑:薛士滨 责任编辑:薛士滨 责任校对:赵文珍 责任出版:张志平

出版者	科学技术文献出版社
地 址	北京市复兴路 15 号 邮编 100038
编 务 部	(010)58882938, 58882087(传真)
发 行 部	(010)58882868, 58882866(传真)
邮 购 部	(010)58882873
官方网址	http://www.stdp.com.cn
发 行 者	科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者	天津午阳印刷有限公司
版 次	2013 年 4 月第 1 版 2013 年 4 月第 1 次印刷
开 本	889×1194
字 数	385 千 1/16 开
印 张	16.25
书 号	ISBN 978-7-5023-7786-1
定 价	45.00 元



版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换

前 言

脑血管病已经成为当今危害人类，特别是中老年人健康的重症疾病之一。我国每年约有 150 万人发病，约 100 万人死于此病，每年患病人数为 500 万~600 万，其中 75% 的病人可遗留有不同程度的残疾，严重致残者可高达 40%，导致日常生活不能自理。由此造成的经济损失约 100 亿元人民币，给个人、家庭、社会和国家均带来一定的困难和负担。因此，如何防治脑血管病，已经成为当今广大医务工作者所面临的重大课题之一。

自我国改革开放以来，国内医疗卫生工作发展很快，学术交流频繁，信息传递既多又快，新技术与新业务不断创新和引进，促使我国医学事业突飞猛进，脑血管病的诊断和治疗更是如此。为了反映国内、外脑血管病诊治、康复、预防和科研等方面的最新成就，系统地介绍当今国内外脑血管病的发展水平及趋势，进一步提高国内对“脑血管病应是急症中的急症”的认识，增强对脑血管病防治应有所作为的信心，加强脑血管病防治、康复和社区医疗工作的组织和研究，作者特整理、编写了本书。缺血性脑血管病在脑卒中中占有重要地位，对其正确的认识和处理将对脑血管病的研究和防治水平的提高产生深远的影响。近年来，有关缺血性脑血管病的基础研究，临床流行病学，诊断技术和防治方法方面都有了许多进展，但对新知识、新技术和新的防治方法的应用和推广，特别是对各种共识和指南的接受程度存在较大的个体与地区差异。对脑卒中危险因素的认识和防治，特别是对新的缺血性卒中的危险因素的寻找和深入的基础研究还有待进一步提高。

全书以基础理论和临床应用为重点，结合国情和临床实际需要，以文字叙述为主体，辅以适当的图表说明，着重介绍国内外当前脑血管疾病的新理论、新观点、新技术和新方法，以供国内脑血管病工作者们参考，并希望对他们的工作能有所帮助。

由于作者编写水平有限，时间比较仓促，书中难免有错误和不当之处，希望读者批评指正。

贾云峰

2013 年 3 月

目 录

第一章 概述	1
第一节 脑血管病的病理生理学	1
第二节 脑血管病的病理生理机制	8
第二章 脑血管病的流行病学	14
第一节 脑血管病的流行病学特征	14
第二节 脑血管病的病因及危险因素	18
第三章 脑血管病的临床表现	33
第一节 短暂性脑缺血发作	33
第二节 脑梗死	46
第三节 脑出血	68
第四节 蛛网膜下腔出血	74
第五节 其他动脉性疾病	79
第四章 颅内静脉窦及脑静脉血栓形成	91
第一节 概述	91
第二节 脑静脉血栓形成	97
第三节 脑静脉窦血栓形成	99
第五章 脑血管疾病的检查	103
第一节 实验室检查	103
第二节 影像学检查	110
第三节 神经心理学检查	120
第六章 脑血管病的诊断及鉴别诊断	131
第一节 定位诊断	131
第二节 病因诊断	134
第三节 危险因素的诊断	138
第四节 脑血管病的鉴别诊断	140
第七章 脑血管病的综合救治	143
第一节 院前急救	143
第二节 绿色通道	144
第三节 呼吸支持及血压管理	145
第四节 吞咽困难的评估与处理	146
第五节 并发症的治疗	153
第六节 溶栓治疗	168
第七节 神经保护治疗	173
第八节 外科治疗	192

第九节 实验阶段的脑梗死治疗现状及展望.....202

第八章 血管性痴呆.....209

第九章 系统疾病与脑血管病.....215

第一节 高血压脑病.....215

第二节 心脏病与脑血管病.....219

第三节 低血压与脑血管疾病.....223

第四节 脑淀粉样血管病.....225

第五节 脑血管病与炎性动脉病.....227

第六节 糖尿病与脑血管病.....232

第十章 康复治疗.....241

第一节 概述.....241

第二节 主要神经功能障碍的康复.....242

第三节 脑梗死康复的运动再学习.....249

参考文献.....254

第一章 概述

第一节 脑血管病的病理生理学

脑血管病的发病机制和发病后的病理过程极为复杂，与脑血管病的相关因素较多，包括血压、血糖、血脂、年龄、凝血系统、抗凝血系统、红细胞、白细胞、血小板，内皮细胞、免疫系统、侧支循环、血液流变学等。这些因素不仅参与脑血管病的发生，也参与脑血管病发生后的病变过程。通过了解和处理这些因素，不仅能很好地治疗脑血管病，且能有效地预防脑血管病的发生和复发。

一、血压

正常范围内的血压变化一般不对脑循环产生不良影响。但当血压的变化超过生理性的限定范围时，在急性者，可出现脑血液循环的病现生理过程；在慢性者，主要是指高血压可直接导致脑动脉本身的损害，继而产生脑血液循环的障碍。

急性的血压升高或降低对动脉的影响主要表现为动脉的反应性收缩或扩张。这种反应主要发生在脑的小动脉。当血压降低时，脑小动脉扩张，以维持脑的正常血流量，这主要见于各种类型的休克。急性高血压可直接导致脑小动脉的急性痉挛，以防止脑的血流量过多。但是，血压太高超过一定范围时，脑小动脉的自动调节失调则反时使动脉呈麻痹性扩张，脑血流过度灌注，出现脑水肿，这主要见于各种原因引起的高血压危象和高血压脑病。慢性高血压对动脉的影响中要表现为管壁的形态异常，这种损伤根据动脉大小不同有三种类型，即动脉粥样硬化、动脉中层钙化和小动脉硬化。不管哪种类型的动脉病变，最后均可导致三种结局：①管壁粥样硬化，斑块脱落，导致脑栓塞；②管壁本身发生脑血栓形成；③管壁变厚，发生闭塞。

高血压导致脑血管病主要有两方面原因，一是高血压急剧升高至一定程度时，脑动脉发生麻痹性扩张，出现脑水肿，即高血压危象或高血压脑病；二是长期慢性高血压使脑动脉出现粥样硬化和脑小动脉发生玻璃样硬化，最终因动脉狭窄或闭塞，而导致该动脉所支配的脑组织发生缺血或梗死；或突然出现急剧血压升高使脑动脉破裂产生脑出血。另外，在高血压所致的广泛脑动脉硬化基础上，如果血压突然下降，也可导致脑梗死。

二、血糖

脑组织利用葡萄糖的量远高于其他组织器官，且脑神经细胞没有糖原合成和储存的能力，因此，当血糖降低时，容易出现神经细胞功能障碍及脑血管反应性损伤由于血糖过高可直接导致脑动脉的异常改变，所以高血糖是导致脑血管病的主要因素之一。血糖的异常变化导致神经细胞及脑血管的损害，后者又产生脑组织缺血及梗死。在脑缺血和梗死发生后，如果患者的血糖出现剧烈变化又加重脑损害的病理过程。所以，异常的血糖即是脑血管病发生的主要基本因素，也是脑血管病的加重因素。低血糖除了导致脑神

经细胞的直接损害外,还可引起脑血管损害,出现明显的脑血管病,表现如偏瘫、失语、抽搐等。急性高血糖导致高血糖性昏迷及脑血管病样表现。慢性高血糖导致脑动脉病变,后者发生脑血栓形成,而出现局部的神经功能症状,在影像学上可显示明显的梗死灶;如果仅导致脑毛细血管病变,则出现广泛的慢性脑缺血症状,如主要表现为精神和智力障碍,此情况下可没有局灶性神经功能障碍,影像学上也显示不出脑梗死。一般来讲,高血糖导致的脑血管病变主要是脑血栓形成,而发生脑出血的概率较低。当脑梗死发生后,应激性血糖增高或输糖过多,还可加重病变脑组织的血脑屏障破坏,脑梗死面积加大,脑水肿更明显。因此,脑梗死发生后,应积极控制血糖在正常范围。

三、血脂

血脂是指血浆中的脂类物质,其包括:①甘油三酯、甘油二酯和甘油一酯,但以甘油三酯占绝大多数;②磷脂类物质即磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、神经磷脂等;③胆固醇及胆固醇酯;④自由脂肪酸。正常人血浆的脂类总量为 4000~7000mg/L。但是,这些脂类物质在血浆中绝大多数以脂蛋白的形式存在才能被运输。血浆中的重要血脂成分是胆固醇、甘油三酯和磷脂,其中前两者与脑血管病有密切相关。一般认为,LDL、VLDL、apoB 和 LP(a) 是促进动脉粥样硬化形成的重要因素,而 HDL 和 apoA 可以阻止动脉粥样硬化的形成。

1.LDL 和 VLDL

因为 LDL 和 VLDL 主要含有甘油三酯和胆固醇,所以,这两种脂蛋白的持续性升高与动脉粥样硬化的发病率有明显的正相关性。因此,将 LDL 和 VLDL 称为动脉粥样硬化性脂蛋白。其机制为:①LDL 升高时附着于动脉内皮细胞上与 LDL 受体结合而易被吞噬细胞摄取,沉积在动脉内膜上;②LDL 被氧化修饰后,直接被动脉内皮细胞吞噬转变为泡沫细胞;③氧化修饰后的 LDL 可促进血液单核细胞迁入动脉内膜;④因 LDL 直接与动脉壁中的蛋白多糖结合产生不溶性的沉淀物,刺激动脉壁纤维组织增生。上述病理使动脉内膜的内皮细胞改变,内膜破溃而不光滑,胆固醇沉积,从而形成动脉粥样硬化斑块。血液 LDL 和 VLDL 浓度增高易导致穿通小动脉硬化而产生大脑深部的腔隙性脑梗死。

2.HDL

其被认为是阻止动脉粥样硬化的一种脂蛋白。其主要是在 LCAT 的作用下,将胆固醇移入 HDL,并被携带到肝脏中代谢,降低血液胆固醇浓度。研究表明,血中 HDL 含量低于 0.90mmol/L (<35mg/dl) 者的冠心病发病率是高于 1.683mmol/L (>65mg/dl) 者的 8 倍。血液 HDL 含量降低者易发生动脉粥样硬化,脑梗死的发病率增加,尤其以皮质梗死者为主。因此,血液 HDL 含量降低被认为是缺血性脑血管病的危险因素。

3.apoB 和 apoA

载脂蛋白主要是维持脂蛋白结构与脂类物质运输和调控脂代谢有关的酶活力等。目前认为,apoB 升高和 apoA1 降低或 apoB/apoA1 比值升高可导致动脉粥样硬化性脑梗死。

4.LP(a)

目前公认 LP(a) 是一种动脉粥样硬化的激发剂,高浓度的 LP(a) 与动脉粥样硬化密切相关,最后导致缺血性心脑血管病。因此,其是一独立的危险因素。LP(a) 导致动脉粥样硬化的机制为:①可使整个微粒、寡脂 apo(a) - apoB100 复合体、单独 apo

(a) 沉积于血管内膜中；②高浓度的 LP(a) 易于透过血管内皮细胞并沉积于内膜；③局部内皮细胞受损或内皮细胞功能紊乱利于 LP(a) 透过进入血管壁；④与 LDL 受体结合，而进入血管内膜中；⑤进入血管内的 LP(a) 与糖胺聚糖、蛋白聚糖或纤维蛋白等物质相互结合，并可被氧自由基氧化而受修饰，之后易被巨噬细胞吞噬，后者形成泡沫细胞沉积在血管壁；⑥直接被血管或组织中的巨噬细胞、单核细胞和平滑肌细胞吞噬，之后这些细胞转化为泡沫细胞。因此，最后促进脑动脉硬化的发生和发展。

LP(a) 不仅能促进脑动脉硬化形成，并在动脉硬化的基础上促进脑血栓形成。其机制为：①因为 LP(a) 中的 apo(a) 结构与纤溶酶原 (PG) 结构非常相似，但 apo(a) 却没有蛋白酶的活性，所以，竞争性地抑制了纤溶系统的功能，促进脑血栓形成；②LP(a) 可干扰 PG 与纤维蛋白或纤维蛋白 A 片段结合；③与 PG 竞争内皮细胞、巨噬细胞和血小板上的 PG 受体结合；④阻止 t-PA 激活 PG 生成纤溶酶；⑤直接诱发内皮细胞生成 PAI-1。因此，最后促进脑血栓形成的发生和发展。

四、年龄

病理学研究提示，人类在 30 岁以后，开始出现动脉硬化，并随着年龄的增长，动脉硬化逐渐加重，如果合并有其他加速动脉硬化的因素者如高血压、高血脂、高血糖等，则动脉硬化发展迅速，且较重，最后导致脑血管病。许多研究发现，即使在没有加速动脉硬化的因素条件下，人类在 50 岁以后，每增加 10 岁，脑血管病的发病率也可增加 1 倍。脑血管病的发病率与年龄呈正相关性。

五、凝血系统与抗凝血系统

脑血管病的发生除了与血管本身的病变有关外，还与在血管内流动的凝血与抗凝血物质有明显的关系。在脑血管病发生后，凝血功能状态对脑血管病的病理过程也起着重要的作用。因此，凝血系统与抗凝血系统对脑血管病的发生、发展和结局有重要影响。由于人体存在着凝血系统和抗凝血系统，在生理状态下，血液中的凝血因子不断地被激活，从而形成凝血酶，产生微量的纤维蛋白沉着于血管内膜上，但这些微量的纤维蛋白内又不断地被激活了的纤维蛋白溶解系统所溶解，同时被激活的凝血因子也不断地被吞噬细胞系统所吞噬。因此，凝血系统和抗凝血系统的动态平衡保证了血液的流体状态和有一定的可凝固性以抵抗出血的可能。

抗凝血系统功能低下时，易发生脑血栓形成；而亢进时，易发生脑出血。血液中存在许多抗凝血物质如抗凝血酶 II、抗凝血酶 III 和肝素等，这些物质的减少可促进脑血栓形成。在各种抗凝血酶中，抗凝血酶 III 的活力占有所有各种抗凝血酶总活力的 50%，或 1 ml 正常人血浆中所含的抗凝血酶 III 能够中和 750U 的凝血酶。因为抗凝血酶 III 主要能中和大部分的凝血酶，所以，被认为是凝血酶的抑制物；之外，它还可以抑制含有以丝氨酸为活性中心的各种蛋白酶类的凝血因子如第 V II a、VIII a、IX a 和 X a 因子等。肝硬化、遗传性抗凝血酶缺乏症、口服避孕药时，血液抗凝血酶减少则脑血栓形成的发病率升高在原有高血压动脉硬化、脑动脉瘤、脑动静脉畸形等条件下，当抗凝血酶含量升高时，易发生脑出血。纤溶酶系统的功能主要是靠纤溶酶溶解纤维蛋白而实现抗凝血作用的。由于血液中的纤溶酶可溶解纤维蛋白原、纤维蛋白、第 V 和 VIII 因子、血小板受体等，所以，在正常或病理条件下，纤溶系统不断地在清除凝血产物，以保持血管壁的光滑和通畅。血液中的 t-PA 是纤溶系统的主要启动因子，但其活性受 PAI-1

的特异性调控,因此,血液中的 t-PA 和 PAI-1 对纤维蛋白溶解活动有重要的影响。当 t-PA 和 PAI-1 的生成与释放发生紊乱,则会导致纤溶系统活性降低而促进血栓形成;反过来,体内一旦出现血栓形成,其中纤维蛋白又促进 t-PA 激活纤溶酶原,从而加强纤溶系统。例如,脑梗死患者在发病期,其血液中的纤溶系统活性较低,说明该系统功能减退是脑血栓形成的发生和发展因素;而在发病几 d 后,该系统的活性增强,说明脑血栓中的纤维蛋白反过来促使纤溶系统活性增高,而起到自身有限的自我溶栓作用,但强度弱,从而也提示应该通过外源性地加强纤溶系统,达到溶栓治疗目的。血液 PAI-1 的含量和活性加强,易导致脑血栓形成高血脂和纤溶系统可以协同地增加动脉粥样硬化性血栓形成的危险性。

t-PA 活性增强,PAI-1 活性减弱,可导致脑出血;相反,则反之。许多研究发现急性脑血管病患者的血液 t-PA 和 PAI-1 含量和活性有明快的改变。导致脑血栓形成患者血液 t-PA 和 PAI-1 含量和活性异常的原因为:第一是因为广泛的动脉粥样硬化,血管内皮细胞受损,影响 t-PA 和 PAI-1 的合成和释放,如血管平滑肌细胞可大量合成和释放 PAI-1;第二是粥样硬化斑块处形成高浓度的 PAI-1,进入血中;第三是此类患者的血小板功能增强,而血小板本身含有高浓度的 PAI-1,所以,PAI-1 被大量分泌进入血液中。

与缺血性脑血管病有关的纤溶系统常主要表现在 t-PA 浓度下降和 PAI-1 浓度升高,其原因是:①在 IIb 和 V 型甘油三酯血症患者,其血浆 PAI-1 水平明显增高;②血浆 VLDL 浓度升高,可促进 PAI-1 分泌;③LDL 受体相关蛋白(LRP)是 t-PA-PAI-1 复合物降解的关键,LRP 在动脉粥样硬化损伤处的血管平滑肌细胞表达异常,PAI-1 降解减少;④原发或继发的高胰岛素血症可促进 PAI-1 的合成分泌增多。

许多研究发现,PAI-1 的血浓度与性别和年龄有关,男性 PAI-1 的血浓度在 50 岁以前高于女性,而 50 岁以后逐渐下降,至 60 岁以后则反而比女性低。血中 PAI-1 与血清甘油三酯、胆固醇、VLDL 呈密切的正相关性,而与 HDL 呈负相关性。肥胖者的血 PAI-1 水平较高。胰岛素可使肝脏细胞对 PAI-1 的分泌增加。深静脉血栓形成患者的血 PAI-1 增高。遗传性 PAI-1 增多症的家族有许多人患血栓性疾病。

总之,凝血与抗凝血系统的原发性或继发性异常可直接导致缺血性或出血性脑血管病的发生。脑血管病发生后又启动凝血与抗凝血系统加重或改善病理过程。但是,凝血与抗凝血系统的相互作用及作用的不同使得脑血管病的发生和发展的病理机制相当复杂。

六、红细胞

虽然红细胞本身在正常生理状态下主要起着输送氧的功能,但由于红细胞在血液的有形成分中所占的比例极高,以及其本身所具有的特性,红细胞在血液凝固方面起着相当重要的作用。红细胞主要是靠其变形能力和聚集性参与脑血管病的病理过程。

红细胞与脑血管病的关系有两方面,即红细胞特性改变促使脑血管病的发生和脑血管病发生后引起红细胞特性的改变。尽管红细胞的许多特性在理论上对血液的流动和凝固性有相当的影响,但是,从病理学角度上讲,如果没有血管内皮细胞的改变和凝血功能的障碍,单纯的红细胞特性改变一般是不能造成脑血栓形成或出血的。因此,不能只靠通过减少血液的红细胞就可治疗或防止脑血栓形成。

影响红细胞特性的因素有：①糖尿病患者红细胞膜不饱和脂肪酸降低，膜流动性下降；②LDL 为红细胞提供胆固醇，而 HDL 则有利于清除胆固醇作用，因此，高脂血症者的红细胞变形能力下降；③高龄者的红细胞变形能力下降，因为，唾液酸是红细胞表面电荷的重要来源，当年老时，血中衰老红细胞增多，唾液酸含量相应减少，膜表面电荷减少；同时，唾液酸可改变膜抗原的性质；④红细胞内的 ATP 减少，红细胞内的钙离子过多，红细胞变形能力下降；⑤胆固醇能诱导红细胞膜蛋白的变化，引起红细胞表面曲率增加，外膜的流动性下降，当红细胞膜胆固醇浓度升高，可使其膜的刚性和脆性增高，膜的变形能力下降。⑥血浆胆固醇和甘油三酯增高，磷脂酰胆碱—胆固醇乙酰基转移酶活性降低，胆固醇酯化能力降低，使过多的非酯化胆固醇渗入红细胞膜脂质双分子的外层，使膜的胆固醇/磷脂比值增高，致外层表面积大于内层，使膜发生扭曲，膜流动性下降。

脑血管病患者由于存在着血管内皮细胞的损伤，同时其红细胞的特性有明显的改变，如红细胞膜流动性、变形性与滚动能力下降和其表面电荷量增多和聚集性增高，因而，促进某段血管的血栓形成而导致脑梗死，或由于红细胞变形性降低将使组织灌注不足，造成缺血缺氧性损害。在良好的红细胞变形能力下，脑组织可耐受较低的血流灌注。有人提出，红细胞变形能力降低导致组织缺血缺氧，影响脑血管病的病理变化和演变过程，也是机体尤其是脑组织衰老的原因之一。脑血管病患者的脑血流量在一定范围内随着病人红细胞压积和粘度的增大而减小。由于动脉硬化时脑血管的自身调节能力丧失或降低，管径对脑血流量的影响下降，而红细胞变形能力显得极其重要，此时血黏度和红细胞变形能力是影响脑组织灌注的最主要因素。切应力和湍流使红细胞本身易受机械损伤而释出 ADP，刺激血小板活性，使脑血流下降，脑缺血范围扩大。脑缺血后通过以下方面改变红细胞的生理特性：①ATP 生成减少，储存迅速耗竭，导致局部无氧代谢产生乳酸大量堆积，PH 值降低。当 pH 值低于 7.4 时，红细胞变形性下降，至 pH 值降至 6.6 时，红细胞膜硬度明显增加。②由于 pH 值降低使细胞膜对水的通透性增加，造成细胞内水肿，面积/体积比下降，变形性也就降低。③缺血区组织释放过量的活性介质和递质导致红细胞的直接或间接损害，使红细胞内钙离子浓度升高，血红蛋白溶解度降低，内粘度增加，红细胞变形性下降。科学研究证实，红细胞内钙离子浓度达正常的 4~5 倍时，有 90% 的红细胞不能变形，其形态转变成棘状，内粘度增加，膜的流动性降低。④脑缺血区域的红细胞钾离子及水分外流使红细胞皱缩，红细胞变形性下降。⑤缺血脑组织产生大量自由基，使体内脂质过氧化与抗氧化平衡机制失调，引起红细胞脂质过氧化作用增强，损害膜上的不饱和脂肪酸造成膜脂质分布异常，膜硬度增加，导致红细胞变形性降低。⑥膜蛋白巯基过氧化，收缩蛋白交联成二聚体，导致膜结构受损。⑦由于脂质过氧化，不饱和键减少，凝结点增加，使膜流动性降低。⑧ 血红蛋白氧化变性并形成 Heiz 小体沉积于红细胞内使内粘度增加。⑨过氧化改变膜的抗原性，导致红细胞被吞噬溶解。⑩膜磷脂分解的花生四烯酸转变为血栓烷 A₂、白三烯，导致血管强烈收缩，使红细胞流变性恶化。

脑血管病患者的红细胞 2, 3-二磷酸甘油酸下降，使红细胞变形能力下降，这是因为 2, 3-二磷酸甘油是红细胞的内调节因子，它通过调节红细胞肌动蛋白和收缩蛋白而影响膜的双凹稳定性、形态可塑性和耐久性，这些均与红细胞变形能力有关。

七、白细胞

白细胞的主要功能是保护机体和抵抗外来病原体的侵害,但有时白细胞对病变反应过程中可引发或导致病变程度的加重。如在脑血管病中,白细胞所起的作用是以损害性为主。白细胞依不同的方法有不同的分类:①根据细胞内有无特殊的嗜色颗粒分为颗粒细胞和无颗粒细胞,前者又可再分为中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞;②根据细胞核的形态分为多形核白细胞和单核细胞;③根据白细胞防御功能的方式分为吞噬细胞(包括中性粒细胞、单核细胞等)以及产生抗体和其他活性物质的细胞(如淋巴细胞、浆细胞等)。

白细胞与脑血管病:早在20世纪60年代,人们就已发现白细胞与脑血管病有密切关系,但机制不清。70年代,在实验和临床研究发现多核白细胞和单核白细胞在脑血管病的病灶中,有聚集现象,并起到吞噬作用。20世纪80年代,提出白细胞尤其是多核白细胞可能是脑血管病的启动因素。不论如何,白细胞对脑血管病的影响主要是以活化的形式发生作用。

1. 白细胞在脑血栓形成中的作用

白细胞可能是脑血栓形成的动因。白细胞激发脑血栓形成的部位在动脉和毛细血管。由于动脉硬化,血管内皮细胞受损,释放出的某些化学物质,引诱白细胞的粘附,而后,白细胞释放活性物质,进一步激发血小板和红细胞的聚集,最后产生局部血栓形成。在正常情况下白细胞对毛细血管的堵塞是短暂的,不会导致局部血液供给障碍。但是,在血管和血液中存在脑血管病的危险因素的情况下,白细胞的变形能力下降、粘附性和聚集性增高,导致白细胞通过毛细血管时发生长时间或永久性堵塞,造成脑组织的广泛而微小的缺血性损害。如超微形态学研究发现,在长期高血压、高血糖、高血脂和高龄情况下,脑组织毛细血管有多发的散在的微血栓,其中以白细胞为主的微血栓不少。这方面的研究仍不多,原因是人们关注得不多。

2. 白细胞在脑血管病发病后的作用

不管是脑出血还是脑梗死,当病变发生后,以多核为主的白细胞在病灶周围聚集,构成一条反应带,此种现象在发病后2~3d达到高峰,至7d时,反应带的多核白细胞进入病灶中心区参与清除性反应,所以,有的称之为迟缓性炎症反应。这种反应有助于对神经组织和红细胞破坏产物的吞噬,且与疤痕形成和愈合有关。

白细胞在脑血管病中的进一步作用表现在:(1)白细胞阻塞毛细血管或释放血管收缩物质,使局部脑血流进一步受阻;(2)白细胞破坏血脑屏障,使通透性增加,或释放水解酶、脂类物质、氧化产物等活性物质损害脑组织;(3)进一步促进病灶周围微血栓形成,加重病情。在病灶周围区域的白细胞可以通过以下作用减少脑血流:①病变组织的白细胞粘附性增强,活动能力下降,同时血管内皮细胞大量表达各种粘附分子,促使白细胞附着于毛细血管内皮细胞中发生阻塞,从而导致微循环障碍;②白细胞能产生释放血管收缩物质如单核细胞和巨噬细胞合成强有力的内皮素,导致血管收缩。因此,有人提出驱散白细胞的聚集也是作为治疗脑血管病的一种手段。

3. 白细胞对血管的作用

在动脉硬化,尤其是动脉粥样硬化出现时,白细胞附着在内皮细胞和内皮细胞下间隙,促进动脉硬化的进展,同时,白细胞释放许多活性物质,促进血栓形成。血管内皮

细胞损害后,又进一步引起一系列的变化如血小板的聚集、黏附和释放活性物质。脑梗死发生后,浸润的白细胞对血管有明显的损害作用,加重病情。蛛网膜下腔出血、脑出血的病变组织和脑脊液中的大量白细胞,主要起着吞噬和清除红细胞的作用,但也可引起脑水肿的增加,和刺激脑动脉痉挛,而加重病情。

4.白细胞对脑组织的作用

除上述以外,活化的白细胞聚集和吸附于血管壁后释放氯化胺、蛋白水解酶、羟自由基、过氧化氢、单线态氧等侵袭周围的神经细胞和胶质细胞膜磷脂,产生损害作用。

总之,在脑血管病发病过程中,白细胞有以下作用:①参与并促进动脉硬化的发展;②参与吞噬和清除坏死组织和细胞;③可以直接阻塞毛细血管产生无再灌现象;④参与形成继发性血栓;⑤释放许多活性物质参与病变组织的病理过程,如进一步促进血管内细胞、胶质细胞和神经细胞的坏死。

八、血小板

在正常的生理条件下,血循环中的血小板不与其他细胞发生粘连,但在血液环境改变、血管内皮细胞受损或血小板数量过多时,血小板被激活并与有关的细胞发生黏附和释放各种活化物质,导致脑血栓形成。

1.血小板的凝血作用与缺血性脑血管病

血小板之所以有凝血作用是因为血小板含有许多与凝血有关的因子,尤其是血小板主要含有血小板第3因子或称血小板磷脂,其可以激活凝血系统,继而发生凝血作用。在脑血栓形成过程中,血小板参与了主要反应。在触发凝血过程中起中心作用的是血小板的活化。能激活血小板的物质有胶原纤维、ADP和血栓烷素 A_2 等。血小板活化后接着有以下连锁反应:①黏着反应:在内皮细胞合成的 von Willebrand 因子介入下,血小板黏附于局部胶原组织,同时由于其胞浆内微丝和微管的收缩而变形,血小板的颗粒逐渐消失而使胞浆同质化;②释放反应:血小板的 α -颗粒和致密颗粒向外排出各种活性物质,其中ADP对血小板不断地相互黏集起重大作用;同时,血小板第3因子也暴露于细胞膜,成为和第IVa、VIIIa因子、钙离子结合的场所;第Xa、Va因子和钙离子也参与结合形成凝血酶原酶,后者将凝血酶原激活成凝血酶;③聚集反应:促使血小板互相聚集的因子主要是ADP、血栓烷素 A_2 和凝血酶。刚开始是由血小板释放出的少量ADP,促使血小板之间的聚集,此时的血小板聚集堆是可逆性,一旦血流加速,聚集成堆的血小板堆仍可被冲散开;但随着血小板愈聚集愈多,活化后的血小板释放出的来愈多,聚集成堆的血小板成为不可逆体。另外,促成不可逆性聚集的另一因子是血小板活化时所生成的血栓烷素 A_2 ,后者具有强大的促黏集性,又有使血小板发生释放反应的功能。再经内源和外源性凝血过程形成的凝血酶与ADP和血栓烷素 A_2 共同使血小板聚集成为持久性。梗死的脑组织产生大量的活性物质又进一步促使病灶周围更多的血小板活化,产生继发性的微血栓,加剧病情。在血栓早期,血小板通过抑制纤维蛋白溶解,更加强凝血作用,而在后期,血小板也可促进纤维蛋白溶解,使血栓发生溶解。但是,血小板一般是以促进血栓形成为主。

2.血小板的止血作用与出血性脑血管

止血和血栓形成是两个很相似的过程,其区别在于引起的原因不同,前者是血管破裂、血液流出血管外所引起的;后者是血管未破而是血管内壁受损伤时所引起的。但在

这两个过程中,均是血小板发生黏着、聚集和释放反应等活动最后形成血栓。出血性脑血管病发生后主要靠血小板的止血功能发挥作用,以阻止出血。

血管壁破裂后几秒钟,血小板与暴露出来的血管壁各层组织接触时发生黏着并释放ADP,破坏的红细胞也释放ADP以及红细胞和受损组织释放组织凝血酶等,使止血过程启动。随着血小板的不继聚集增加,受损血管不断地释放组织凝血酶,使凝血过程迅速发生反应,最后生成血栓块,阻塞破裂的血管,达到止血作用。一般来讲出血后15秒,就有纤维蛋白的形成;30秒时,血管破损处出现大量的血小板聚集和较多的纤维蛋白;1分钟时,纤维蛋白丝合成索状并网络大量红细胞形成较大的血栓;3分钟时,血小板伸出的伪足发生收缩,使血块回缩,血块变得较坚实,最后起到有效的止血目的。整个止血过程需要3分钟,如超过此时间,则可能系血小板功能障碍。因此,对于出血性脑血管病患者,由于没有凝血功能障碍,当发生出血时,均能在较短时间内可以自动止血,所以,一直有人认为这类患者使用止血药没有必要。

血小板功能障碍或数量减少,导致凝血功能低下和毛细血管脆性增加,容易导致颅内出血的可能。这种情况多见于原发性和继发性血液病。

九、血液流变学

血液流变学是研究血液的流动性、聚集性、凝固性和血细胞的变形性等的一门科学。血液流变性是指血液在外力作用下在血管内流动及血细胞变形的能力。血液流变性愈强,愈有利于血流在血管内的流动。正常生理状态下,血液流变性保持在一定的范围,达到维持体内的正常血液循环,尤其是微循环,以对全身各器官组织供应足够的血液,保持正常的组织细胞代谢需要。

血液流变学的中心是血液的黏稠度,而后者与缺血性脑血管病有关。但是,血液流变学在缺血性脑血管病的发生方面不起主要因素,只是在缺血性脑血管病发病后的病理过程及治疗学上有一定的重要性。在20世纪80年代后期,在我国曾兴起一阵通过检测血液流变学的各种指标,以预测是否将要发生脑中风的做法达到了登峰造极的程度。脑血管的发病机制比较复杂,其是由多种因素综合所致。血液流变学在缺血性脑血管病的发生方面起着一定的作用,但不是主要作用。例如,一位正常的年轻人发生出血性休克,其血液流变学发生明显的变化,如血流缓慢、血液黏稠度明显增加,但由于其血管壁没有病变,则不一定发生缺血性脑血管病。一般认为,只有在血管壁存在病变的基础当出现血液流变学异常时,方有可能发生缺血性脑血管病,且还有其他的多因素也同时参与发病过程。因此,通过检测血液流变学及其有关的指标,来预测在一定时间内是否发生脑中风是不科学的,也是不可能的。缺血性脑血管病发生后,血液流变学的异常可以加重缺血的病变组织,通过改善血液流变学,可以部分有效地达到治疗缺血性脑血管病的作用。

第二节 脑血管病的病理生理机制

脑的血供占每分心搏出量的20%,耗氧量占全身耗氧量的20%~30%,由于脑的能量来源主要依赖于葡萄糖的有氧氧化,几乎无能量储备,因此脑组织对氧的需求远较其

他组织高,对缺血、缺氧性损害十分敏感。阻断脑血流 30 秒钟脑代谢就会发生改变,1 分钟后神经元功能活动停止,如果缺血超过 5 分钟即可发生脑梗死。但不同部位的脑组织对缺血、缺氧的敏感性存在差异,以大脑皮层(第 III、第 IV 层)、海马神经元最为敏感,其次是纹状体和小脑 Purkinje 细胞,脑干运动神经核的耐受性较高。

正常情况下,脑血管具有自动调节功能,脑血流量与脑灌注压成正比,与脑血管阻力成反比。正常脑组织的局部脑血流量(rCBF)约为 $50\text{ml}/(100\text{g} \cdot \text{min})$ 。当血管狭窄或闭塞时,脑组织处于缺血缺氧的病理状态,脑血管的自动调节机制发生障碍导致 rCBF 下降,从而开始了缺血性脑血管病的病理生理演变过程。脑缺血的病理生理过程经历了两个时相:①突触传递衰竭。rCBF 约为 $18 \pm 2\text{ml}/(100\text{g} \cdot \text{min})$,表现为脑自发电活动和诱发电位消失,脑血氧供应水平较低,脑损害为可逆性。②膜泵衰竭。rCBF 约为 $10 \pm 2\text{ml}/(100\text{g} \cdot \text{min})$,表现为离子泵功能障碍,脑细胞发生水肿、坏死,脑损害为不可逆性。

脑血管病的病理生理进程是一个动态、复杂的过程,受到诸多细胞内外理化因素的影响。研究表明,兴奋性氨基酸(excited amino acids, EAAs)的释放、自由基(free radical, FR)的生成增加、钙超载、相关凋亡基因的表达及炎症反应等在缺血缺氧性脑损伤中发挥了重要作用。

一、兴奋性氨基酸的细胞毒性作用

EAAs 主要有谷氨酸(Glu)和 d 门冬氨酸(Asp),脑内以 Glu 占优势。在生理条件下,EAAs 可参与感觉信息处理、协调运动及认识过程的学习和记忆等。

脑缺血缺氧造成的能量代谢障碍可使质膜上 Na^+-K^+ ATP 酶活性下降,胞外 K^+ 显著增多,神经元去极化,使 Glu 大量释放;同时由于 Na^+/K^+ 跨膜梯度破坏及神经元去极化,抑制了胶质细胞对 Glu 的摄取,使细胞间隙 Glu 大量积聚。

EAAs 主要通过 Ca^{2+} 超载介导细胞损伤。EAAs 可通过激活 N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体使该受体调控的 Ca^{2+} 通道病理性开放,引起 Ca^{2+} 超载;EAAs 也可激活代谢型海人藻酸盐/a-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(KA/AMPA)受体而促进 Na^+ 内流和 K^+ 、 Cl^- 外流,细胞膜持续去极化,进而启动电压依赖性 Ca^{2+} 通道开放,进一步加重 Ca^{2+} 超载。细胞内 Ca^{2+} 增多,可激活磷脂酶 A_2 、磷脂酶 C,使膜脂质降解,并释放大量的花生四烯酸(AA)、白三烯及血小板活化因子(PAF)等活性物质,使血管收缩,血-脑脊液屏障破坏。此外,EAAs 也可刺激一氧化氮合酶(NOS)产生过量的一氧化氮(NO),加重神经元损害。

二、自由基毒性作用

自由基广泛存在于生物体内。人体内的自由基主要有超氧阴离子,羟自由基(OH)、单线态氧(O_2)、NO、烷自由基、烷氧基和烷过氧基、脂质过氧化物自由基等。性质极不稳定,它在生物体内广泛存在,往往是诱发自由基连锁反应的启动环节。OH 是危害最大的自由基,具有较高的反应性。生理条件下,自由基可参与降解药物、杀灭细菌、调节机体免疫力等,但在某些病理条件下,过多的自由基可导致机体损伤。

缺血脑卒中时,自由基主要通过花生四烯酸代谢途径、黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶系统及 NOS 途径三条途径产生。

自由基对脑组织的损伤主要发生在缺血后再灌注期。脑缺血缺氧使脑细胞、线粒体

破坏,不能通过有氧氧化产生 ATP,氧在黄嘌呤氧化酶的作用下产生氧自由基,再灌流时烷自由基使脂质过氧化物自由基反应得以延续,进一步攻击不饱和脂肪酸;同时 Ca^{2+} 提高黄嘌呤氧化酶活性,高价铁可促进氧自由基迅速转为 OH^- ,重新激发自由基连锁反应。自由基可通过以下机制加重缺血性脑损害:①作用于多价不饱和脂肪酸(PUFA)发生氧化反应;②诱导 DNA、RNA、蛋白质和氨基酸的交联和氧化;③促使多糖分子聚合和降解。

三、 Ca^{2+} 超载

正常生理状态下,细胞内外 Ca^{2+} 浓度相差近万倍,主要通过 NMDA 受体通道、电压依赖性 Ca^{2+} 通道、内质网 Ca^{2+} 通道、线粒体 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换系统、 Ca^{2+} -ATP 酶及钙调蛋白(CaM)等离子通道来维持这种正常的梯度。

Ca^{2+} 超载及其所触发的一系列有害代谢是导致细胞死亡的“最后共同通路”。脑缺血缺氧后,细胞内 Ca^{2+} 超载的原因有:①由于缺血缺氧,ATP 合成减少,离子泵尤其是 Na^+/K^+ 泵功能降低,使大量 Na^+ 内流, K^+ 外流,细胞膜电位下降产生去极化,导致电压依赖性 Ca^{2+} 通道开放,大量 Ca^{2+} 内流;② K^+ 和蛋白激酶 C(PKC)等作用,EAAs、内皮素(ET)和 NO 等物质释放增多,可使受体依赖性 Ca^{2+} 通道开放,大量 Ca^{2+} 内流;③胞内 Ca^{2+} 增多可激活磷脂酶,产生二酰甘油、前列腺素、三磷酸肌醇(IP_3)等物质,使细胞内储存的 Ca^{2+} 释放,导致 Ca^{2+} 超载;④缺血缺氧产生的自由基使质膜发生脂质过氧化反应,影响了膜的通透性及离子运转,引起 Ca^{2+} 内流;⑤脑缺氧时,多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)和乙酰胆碱等增加,均可促进 Ca^{2+} 内流及胞内 Ca^{2+} 的释放。胞内 Ca^{2+} 浓度的过度增高可通过 PKC、蛋白酶 S I 和 II、磷脂酶 A_2 、磷脂酶 C、 Ca^{2+} -CaM 依赖的蛋白激酶 II(PKII)、核酸内切酶、中性蛋白酶等作用而导致神经元的坏死或凋亡。

四、凋亡调控基因的激活

凋亡是基因调控的一种细胞“自杀”行为。神经元凋亡受到诸多内外因素的调控,其中缺血性损伤是诱导基因表达最强烈的刺激之一。脑缺血后,神经元生存的内、外部环境发生了变化,多种因素如 EAAs 浓度升高、大量自由基释放、细胞内钙超载等,最终通过相关调控基因的激活启动凋亡过程。

缺血性脑损伤所致的细胞凋亡大致分为 3 个阶段:启动期、效应期和降解期。启动期是指脑缺血后神经细胞膜接受凋亡信号,启动凋亡程序的阶段,主要包括:死亡受体与配体结合或与其抗体交联,导致膜寡聚化, NMDA 及非 NMDA 离子型受体兴奋等。效应期是指凋亡启动后,胞质内发生变化的阶段,主要包括:促凋亡酶的激活和抗凋亡酶的失活,线粒体结构与功能的改变等。降解期是指凋亡细胞核内发生变化的阶段,主要表现为 DNA 裂解成片段,其电泳表现可见典型的 DNA 梯。

参与神经元凋亡调控的基因主要有:

1. Bcl-2 家族基因

Bcl-2 是 1984 年 Tsujimoto 等从滤泡性淋巴瘤中分离出来的一种癌基因。Bcl-2 家族成员分为两类,一类能促进细胞凋亡,包括 Bax、Bcl-xs、Bad、Bak、Bik 等;一类能抑制细胞凋亡,包括 Bcl-2、Bcl-xl、Mcl-2、Bag-1、Al、Ced-9 等。Bcl-2 家族主要通过成员之间形成的同源或异源二聚体来调节细胞的死亡和存活。其中,

Bcl-2 在进化过程中高度保守, 功能也相对保守, 它通过阻断细胞凋亡而促进细胞存活, 维持细胞生存, 而 Bax 与 Bcl-2 功能相反, 诱导细胞凋亡。因此, Bcl-2 和 Bax 的各自表达强度和其比值决定细胞命运, Bax 占优势时促进细胞死亡, Bcl-2 占优势时阻止细胞死亡。动物实验表明, 短暂性局灶性脑缺血后 20 分钟海马 CA1 区 Bcl-2 的表达开始升高, 3d 达峰值, 可持续 7d。Linnki 等 (1995) 研究表明, 将 Bcl-2 基因导入神经细胞可大大减少脑缺血后的梗死面积。Bcl-2 对自由基、无糖、Glu、去生长因子等所致的细胞凋亡皆有抑制作用。而在脑缺血后神经元细胞死亡之前, 会出现 Bax 水平增高。Bcl-2 抑制细胞凋亡的机制可能在于: Bcl-2 与凋亡促进基因 Bax 相拮抗, 抑制细胞色素 C 自线粒体释放至细胞质, 阻止胞质内细胞色素 C 对 Caspase 蛋白酶的激活。

2. Caspase 家族基因

半胱氨酸 d 氨酸蛋白酶 (Caspase) 家族是一类在氨基酸序列、结构及底物特异性方面都具有相似性的半胱氨酸蛋白酶。Caspase 从功能上分为两类: ①激活或调节其他的 Caspase, 包括: Caspase-1、Caspase-2、Caspase-4、Caspase-5、Caspase-8、Caspase-9、Caspase-10; ②介导细胞凋亡下游的执行阶段, 包括: Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7、Caspase-14, 其中 Caspase-3 是凋亡过程中最主要的蛋白酶, 是多种死亡受体介导凋亡途径的共同下游效应部分, 是细胞凋亡蛋白酶反应的必经之路。

Caspase-3 以酶原的形式存在。当脑缺血导致神经元凋亡时, Caspase-9 被激活, 并将 Caspase-3 酶原裂解为两个分别长达 29kD 和 17kD 的活性片段, 进而酶解切割特异性底物 PARP (poly (ADP-ribose) polymerase)、DNA 依赖性蛋白激酶 (DNA-PK)、类固醇调控元件结合蛋白 (SREPB) 等。Caspase-3 能抑制无活性的脱氧核糖核酸酶 (inhibitor of Caspase-activated deoxyribonuclease, ICAD) 的活性而使 CAD (Caspase-activated deoxyribonuclease) 释放, 后者发挥核酸酶的功能而导致 DNA 断裂。此外, Caspase 还可裂解 Bcl-2 蛋白, 直接分解结构蛋白, 切断 DNA 的复制与修复, 干扰剪切, 并诱导细胞表达吞噬信号, 最终使细胞分解为凋亡小体而被其他细胞吞噬。

3. P53 基因

p53 基因有野生型和突变型两种类型, 一般认为突变型 p53 有抗细胞凋亡的作用, 而野生型 p53 不具备该功能。Maeda 等研究短暂性脑缺血后 p53 的表达情况, 发现缺血区突变型 p53 蛋白呈阳性反应, 出现于再灌注后 6~96h, 且与脑缺血的严重程度呈正相关, 神经元、胶质细胞和细胞间隙均有表达, 而缺血对侧不明显。研究还发现, p53 敲除的小鼠对局部脑缺血损伤的敏感度下降; 在颗粒神经元中加入 EAAs, 可诱导神经元中 p53 的表达。p53 在脑缺血所致的神经元损伤中有两种作用, 主要是激活 DNA 的修复过程, 但如修复失败, 则启动凋亡作用。诱导神经元发生凋亡时, 主要是激活神经元中凝结因子 (SF1) 的表达, 形成凋亡级联反应。

4. Fas 基因

Fas 是 I 型跨膜蛋白, 分子量 45kD, 属肿瘤坏死因子 (TNF) 受体家族。FasL 是一种分子量约 40kD 的 II 型跨膜蛋白, 属 TNF 家族成员。Fas 含死亡结构域 (death domain, DD), 与 Fas 发生反应的蛋白是 Fas 死亡结构域相关蛋白 (Fas associated death domains, FADD), Fas 与 FADD 通过 DD 形成二聚体而相互作用。FADD 的 N 末端称为死亡效