

脑

水

肿

黄如训



# 脑 水 肿

黄 如 训

科学普及出版社广州分社

一九八〇年四月

# 脑 水 肿

黄 如 训

封面设计 赖征云

---

科学普及出版社广州分社

广州市教育北路大华街兴平里二号

广东新华印刷厂印刷

开本787×1092 1/32印张 字数8万

1980年第一版 1980年第一次印刷

---

数 1—16,000 定价 0.35 元

统一书号 13051·60001

## 序

脑水肿是神经科临床中最常见的现象之一。由于它的原因很多,病理变化,发病机制和临床表现也相当复杂,所以采用的治疗措施要针对不同的原因和病情而有所不同。本册子是黄如训医师根据较新的文献资料,结合多年的临床经验,对脑水肿作一全面系统的说明。原稿曾在广东各地讲述,受到广大医务工作者的欢迎。我阅读这本册子后,认为它对各科临床医生,特别是神经精神科医生是很有参考价值的。它的重点放在脑水肿的临床方面,包括检查、诊断、临床症状和治疗,对脑水肿的发展原因、机制、病理和有关的基础知识亦作了扼要的说明,使读者手执此书即能对脑水肿问题有较全面的了解,而在处理此类病人时胸有成竹。

中华医学会广东分会神经精神科学会

主任委员 莫淦明

一九八〇年三月二十五日

# 目 录

|                    |        |
|--------------------|--------|
| 第一章 血脑屏障           | ( 1 )  |
| 第一节 血脑屏障的组织结构      | ( 1 )  |
| 一、中枢神经系统血管的结构特点    | ( 2 )  |
| 二、中枢神经系统血管周围的结构特点  | ( 4 )  |
| 三、胞膜               | ( 5 )  |
| 四、脑的特殊区            | ( 6 )  |
| 第二节 血脑屏障的理化性质和生理功能 | ( 8 )  |
| 一、被动扩散             | ( 8 )  |
| 二、易化扩散             | ( 9 )  |
| 三、主动性转运            | ( 9 )  |
| 第二章 脑水肿的病理和分类      | ( 11 ) |
| 第一节 病 因            | ( 12 ) |
| 第二节 病理形态           | ( 13 ) |
| 一、肉眼形态观察           | ( 13 ) |
| 二、组织学征象            | ( 15 ) |
| 第三节 病理生理           | ( 17 ) |
| 一、压力因素的作用          | ( 18 ) |
| 二、毒性作用             | ( 19 ) |
| 三、血脑屏障机能障碍         | ( 20 ) |
| 第四节 病理生化           | ( 24 ) |
| 一、主要生化改变           | ( 24 ) |
| 二、生化改变的机理          | ( 26 ) |

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| 第五节 脑水肿的类型 .....        | ( 29 ) |
| 一、血管源性脑水肿 .....         | ( 29 ) |
| 二、细胞毒性脑水肿 .....         | ( 30 ) |
| 三、渗透性脑水肿 .....          | ( 31 ) |
| 四、间质性脑水肿 .....          | ( 31 ) |
| 第三章 脑水肿的临床表现 .....      | ( 33 ) |
| 第一节 颅内压增高的一般症状 .....    | ( 34 ) |
| 一、头 痛 .....             | ( 34 ) |
| 二、呕 吐 .....             | ( 34 ) |
| 三、视乳头水肿 .....           | ( 34 ) |
| 第二节 生命机能改变的症状 .....     | ( 36 ) |
| 一、意识及精神障碍 .....         | ( 36 ) |
| 二、呼吸和循环改变 .....         | ( 37 ) |
| 三、体温调节障碍 .....          | ( 39 ) |
| 第三节 神经系统受损体征及其并发症 ..... | ( 40 ) |
| 一、眼部征象 .....            | ( 40 ) |
| 二、锥体束受损征象 .....         | ( 42 ) |
| 三、急性肌张力改变 .....         | ( 43 ) |
| 四、其他征象 .....            | ( 44 ) |
| 五、内脏合并症 .....           | ( 44 ) |
| 第四节 常见疾病的脑水肿 .....      | ( 45 ) |
| 一、急性脑血管病 .....          | ( 45 ) |
| 二、炎症性疾病 .....           | ( 47 ) |
| 三、外 伤 .....             | ( 48 ) |
| 四、脑肿瘤 .....             | ( 49 ) |
| 五、脑缺氧 .....             | ( 50 ) |
| 六、急性水中毒 .....           | ( 50 ) |
| 七、脑积水和良性颅内高压症 .....     | ( 51 ) |

|                                |        |
|--------------------------------|--------|
| <b>第四章 脑水肿的诊断</b> .....        | ( 52 ) |
| <b>第一节 临床征象的分析</b> .....       | ( 52 ) |
| <b>第二节 脑水肿和脑疝的解剖部位诊断</b> ..... | ( 54 ) |
| 一、局灶性脑水肿 .....                 | ( 54 ) |
| 二、弥散性脑水肿 .....                 | ( 55 ) |
| 三、脑 疝 .....                    | ( 55 ) |
| <b>第三节 实验室和辅助检查</b> .....      | ( 58 ) |
| 一、脑脊液检查 .....                  | ( 58 ) |
| 二、眼底照相检查 .....                 | ( 59 ) |
| 三、X线检查 .....                   | ( 60 ) |
| 四、脑电图检查 .....                  | ( 63 ) |
| 五、脑超声波检查 .....                 | ( 64 ) |
| 六、脑血流量测定 .....                 | ( 64 ) |
| 七、放射性同位素脑扫描 .....              | ( 65 ) |
| 八、电子计算机断层脑扫描 .....             | ( 66 ) |
| <b>第五章 脑水肿的治疗</b> .....        | ( 67 ) |
| <b>第一节 病因治疗</b> .....          | ( 67 ) |
| <b>第二节 生理性和物理性治疗</b> .....     | ( 68 ) |
| 一、水电解质平衡 .....                 | ( 69 ) |
| 二、血压的控制 .....                  | ( 72 ) |
| 三、血二氧化碳和氧分压的调整 .....           | ( 73 ) |
| 四、低温疗法 .....                   | ( 75 ) |
| <b>第三节 药理性治疗</b> .....         | ( 77 ) |
| 一、脱水剂 .....                    | ( 77 ) |
| 二、肾上腺皮质激素 .....                | ( 89 ) |
| 三、强心甙类药物 .....                 | ( 92 ) |
| 四、巴比妥类药物 .....                 | ( 93 ) |
| 五、促进脑组织机能恢复的药物 .....           | ( 93 ) |

|                    |         |
|--------------------|---------|
| 第四节 手术治疗 .....     | ( 95 )  |
| 第五节 对症治疗 .....     | ( 96 )  |
| 一、呼吸障碍的处理 .....    | ( 97 )  |
| 二、循环障碍的处理 .....    | ( 99 )  |
| 三、胃肠障碍的处理 .....    | ( 100 ) |
| 四、急性肾功能衰竭的处理 ..... | ( 101 ) |
| 五、肌张力障碍的处理 .....   | ( 102 ) |
| 六、体温调节障碍的处理 .....  | ( 102 ) |
| 七、其他对症处理 .....     | ( 102 ) |
| 第六节 治疗方法的选择 .....  | ( 103 ) |
| 主要参考文献 .....       | ( 104 ) |



# 第一章 血脑屏障

血脑屏障的原意是指脑、脑脊液与血液间的物质交换受到某种程度限制，使脑细胞外液与血液间的成份保持着一定程度的差异。从解剖生理上看，血与脑脊液间、脑脊液与脑间、血与脑间都存在着这种限制，因而有人分别称为血—脑脊液屏障、脑脊液—脑屏障及血脑屏障。近年研究表明，三者是统一的系统，是调节的界面（Regulatory interface），或是血液与神经实质的连续界面。这种调节界面的存在，不仅是单纯被动的保护性屏障，而且能有选择地将脑内有害或过剩物质泵出脑外，调节中枢神经系统的生理平衡，从而保持脑的内环境恒定。脑内环境恒定与保证中枢神经系统正常生理功能有密切联系，在许多脑部疾病特别是脑水肿的发病机制及神经药理学中都占重要位置。故认识血脑屏障的正常结构和生理功能，了解脑水肿的发病机理和治疗有积极的意义。

## 第一节 血脑屏障的组织结构

具有血脑屏障的部位，最主要的特征是细胞间以紧密接合（Tight junction）的方式互相连结。这种紧密接合，有效地阻碍着细胞间的扩散。脑血管内皮、脉络丛上皮、蛛网膜和神经束膜上皮以紧密接合的方式互相连结，象是形成了一道连续的细胞膜层。血脑界面交换就在这些连续的细胞膜层中发生。因而说细胞膜系统和紧密接合是血脑屏障的主要结构基础。

## 一、中枢神经系统血管的结构特点

中枢神经系统的毛细血管通透性与其他外周毛细血管有显著差异，形态学上也有其结构特点。电子显微镜观察表明，具有血脑屏障作用的区域，其毛细血管的超微结构特征是毛细血管内皮细胞缺乏小孔和收缩蛋白，内皮细胞间的间隙狭小，构成紧密接合，基膜完整而连续，基膜外有胶质膜覆盖，毛细血管周围无结缔组织间隙。这些便构成血脑屏障的形态学基础。

### (一) 脑毛细血管内皮

脑毛细血管内皮是脑与血液之间的第一道隔膜，能阻挡台盼蓝等大分子透过，提示面向毛细血管腔的皮内细胞，具有血脑屏障功能。在形态学上，脑毛细血管内皮细胞与其他外周血管有所不同：

1. 吞饮小泡 肌肉毛细血管内皮有丰富的吞饮小泡，这对大分子物质的转运有重大意义；脑毛细血管很少这种小泡，或只见于小动脉的某些节段。

2. 收缩蛋白 皮肤肌肉的毛细血管内皮细胞有一些收缩蛋白，使细胞收缩，从而加宽细胞间的距离导致通透性增加；脑毛细血管内皮细胞缺少收缩蛋白，不会收缩，即使应用组织胺后通透性也不增加。

3. 酶的调节 脑毛细血管内皮有特异的酶系统，可调节物质的转运，这对特种氨基酸的转运有重要意义。例如帕金森氏病时，黑质一纹状体的多巴胺能神经通路变性，脑内多巴胺耗竭。治疗此病的药物不是多巴胺而是左旋多巴。前者不能透过血脑屏障，后者则可，且在脑毛细血管内皮细胞中被多巴脱羧酶脱羧而成多巴胺，透入脑组织，具有治疗作用。因此，酶系统调节有重要作用。

## (二) 内皮细胞间的紧密接合

内皮细胞间的紧密接合亦称闭锁带。胞膜间有微纤维网连结，在细胞周围形成连续的带状层，细胞间隙很窄，常少于两个细胞膜的宽度。通常在电子显微镜下可见到细胞膜有内、中、外三带。当两个细胞共同构成紧密接合时，两个细胞膜的外带融合在一起而形成均匀的接合中间带，使之成为五层式的融合结构。冰冻劈开复原法 (Freeze-cleaved replicas) 研究表明，紧密接合并不是互相融合，而是两个细胞膜被同一纤维束捆绑在一起。这些纤维束如果是短而稀疏，则可以让离子镧 ( $\text{La}^{+++}$ ) 通过，电阻较低，称为漏层；如果纤维束长而稠密，并与扩散方向垂直，则有效地阻挡  $\text{La}^{+++}$  通过，称为不漏层。紧密接合的这种连结相当坚固，一般机械张力只可使之变形，不能使之分离，也不被钙离子螯合剂或蛋白水解酶所破坏；只有在细胞损伤后才可有接合点分离。故紧密接合决定着所连结细胞的代谢和结构的完整性。

紧密接合的作用还象带负电荷的疏松胶质一样，具有鉴别阴阳离子的作用，使阳离子比阴离子有更大的通透性。

脑毛细血管、小动脉、小静脉的内皮细胞间以紧密接合的方式互相连结，形成一连续的细胞层，从而可阻挡中性镧、辣根过氧化酶等示踪物透过。因此，大多数认为紧密接合是血脑屏障的重要形态学基础。但紧密接合的数量和类型是可变的，它们的开放或关闭很可能有调节物质交换的作用。

## (三) 基膜

基膜为含中等电子密度的连续层，厚为  $200 \sim 500 \text{ \AA}$ ，当重金属盐染色时呈纤维性，因而有认为是微纤维组成的网状骨架，网眼内充以无定形质 (Amorphous matrix) 的网状膜。有血脑屏障的部位，脑毛细血管的基膜完整连续，而内分泌

腺、肾小球、脉络丛、松果体等毛细血管的基膜并不连续。还有见到脑毛细血管的基膜与神经胶质突的足板有核 貳 磷酸酶的，故认为它也参与血脑屏障的组成，可看作是血与脑间的第二道隔膜。当用胶原酶破坏基膜胶原后，脑脊液中的脯氨酸浓度增加，这也提示与血脑屏障有关。

## 二、中枢神经系统血管周围的结构特点

中枢神经系统血管周围的结构有其特点，表现为血管外有胶质突覆盖，毛细血管周围间隙狭小等。

### (一) 毛细血管周围的神经胶质突

光镜下见到的神经胶质细胞，特别是星形细胞的突起，伸到毛细血管壁上，成为近端小、末端大的“足板”，包绕着毛细血管的基膜，形成血管外的胶质膜（有认为只包绕血管壁的85%）。胶质突紧贴在基膜上，其间只有 $20\sim 30\text{\AA}$ 的间隙。

实验性脑炎，若仅血管本身受损未累及胶质突时，则血中的活性染料通过血管壁后，就在胶质突边界处受阻；只有当胶质突同时受损时，活性染料才能入脑组织。故认为胶质膜也是血脑屏障的组织结构之一。实验中也发现有蛋白颗粒能进入胶质细胞内的，因而设想星形细胞的胞质，相当于其他器官组织的结缔组织基质，具有分配物质的功能。也曾提出星形胶质细胞能将脑细胞外液中的某些物质运送到“足板”，再释放到与毛细血管相邻的间隙中，造成那里高浓度现象，再沿浓度梯度扩散到毛细血管腔中。

有些资料指出，脑毛细血管外的胶质突不仅有机障作用，而且有主动转运的功能，通过它使血液与中枢神经系统间活跃地进行物质交换。因此，脑毛细血管外的星形细胞或少突胶质细胞可看作是一种细胞内通路，成为毛细血管与神经元间物

质交换的中介。也有见到铁蛋白穿到神经胶质细胞突间裂隙的。然而在幼小动物的胶质突尚未发育时，已有血脑屏障功能。故也有认为胶质突同血脑屏障的关系不很大，仅可看作血与脑间的第三道隔膜。

### (二) 狭小的细胞外隙

除中枢神经系统外，大多数器官有明显的细胞外隙，并充满着间质液。血液与细胞间的物质交换，都是通过细胞间质液进行的。电子显微镜研究表明，脑组织主要是由密集的神元元和胶质细胞及其纤维组成，两细胞间的距离很窄，只有 $100\sim 200\text{\AA}$ 。据推算，小细胞成份多的部位，细胞外隙约为脑组织的30%；如果细胞直径为 $0.1\mu$ ，则细胞外隙将减到5~7%；细胞直径为 $0.5\sim 0.75\mu$ 时，细胞外隙的总量将会更小。实验测定，全脑的组织间隙平均为5%左右。

血液与脑神经元之间的物质交换，需要以细胞外液为中介，细胞外隙狭窄，自然会阻碍细胞外液体的对流和物质交换。菊粉脑室灌流结果表明，离脑脊液越远的部位菊粉浓度越低，也提示血管外成份有扩散性屏障，故细胞外隙小可能有一定的屏障作用。

### (三) 基质

中枢神经系统的毛细血管外周间隙及细胞间隙，含有一种PAS染色阳性粘多糖或粘蛋白，称为基质。它能抵抗透明质酸酶的分解，这与周围血管的粘多糖有显著差别。由于基质粘滞性大，故也有限制物质交换的作用，相信这同血脑屏障有关。

## 三、胞 膜

胞膜指的是细胞内外的界限膜，厚为 $75\sim 100\text{\AA}$ 。现在其精确的分子结构尚未完全确定，只知是由双层脂类（主要为磷

脂)镶嵌着各种蛋白而成的生物膜。脂类是具有特殊化学性质的长链分子,一端由磷酸和硷基组成极性基团,称为亲水端,另一端是脂肪的烃链,称为疏水端。两层磷脂的亲水端指向膜的内外两表层,疏水端指向膜的中央。电子显微镜下见到两表层电子密度高、中间密度低的三层式结构。疏水中间带让脂溶性物质透过,但阻挡非脂溶性物质。这是脂溶性物质易透过血脑屏障的重要原因。

在以磷酸为支架的生物膜上,还镶嵌着各种不同的蛋白,这些蛋白部分或完全穿过类脂层,在胞膜上移动,从而构成对某些特定分子或离子的“通道”。这些通道蛋白空间的构型改变,使膜对特定分子通透性增加或减少。胞膜具有的选择通透性、易化扩散、主动转运等功能,主要由膜上镶嵌的蛋白所决定。

各种组织细胞的胞膜所镶嵌的蛋白结构不同,其功能也就各异。胞膜的通透性是解决包括血脑屏障现象的很多生物过程的关键。要了解同血脑屏障有关的胞膜通透性,就必须认识中枢神经系统各部位胞膜的分子结构、酶的成分、代谢活动,而这些问题目前尚待探讨。

脑毛细血管内皮细胞的胞膜和毛细血管外周的胶质突胞膜,曾被指为血脑屏障的位置。其理由是这些细胞的胞膜均能阻挡活性染料和银颗粒穿过。还有人认为,脑毛细血管内皮细胞、神经胶质细胞、脉络丛上皮细胞、蛛网膜和神经束膜的上皮细胞等的胞膜,都参与调节血脑屏障的作用。

#### 四、脑的特殊区

注射活性染料和示踪物质研究表明,中枢神经系统某些区域的毛细血管有较大通透性,称为脑的特殊区。它包括延脑极

后区 (Area Postrema)、下丘脑正中隆起、松果体、后联合下器官 (Subcommissural organ)、垂体后叶、脉络丛等。这些区域是高度特殊化的组织，表现有内分泌腺活动，共同特点是：血窦多，窦外无胶质突，仅有嗜银网状纤维包裹，毛细血管内皮有小孔，毛细血管基膜不连续并与邻近胶质突分开，形成血管外周间隙宽大，使一些大分子物质(如台盼蓝)透过。脑特殊区血管通透性增加，可能具有特殊的生物学意义，例如极后区接近延脑呕吐中枢和化学受体激发区 (Chemoreceptor trigger zone)，血管通透性大容易监视血中毒物的浓度，并在必要时以呕吐的方式将它排出；正中隆起和松果体能控制激素的释放，血管通透性增加易感受血中激素浓度，提供负反馈性控制，从而保持脑内环境恒定。

近年来脑的特殊区特别是脉络丛受到重视。它的血管虽无阻挡大分子物质透过的作用，但其绒毛上皮细胞层却能限制血—脑脊液间交换过程。它的结构有如下特点：脉络丛是珊瑚状的绒毛结构，伸入脑脊液中，表面是单层上皮细胞，细胞绒毛面与脑脊液接触，基底面接脉络丛的基膜。基质中有丰富的毛细血管。蛋白质和亲水性溶质由血到脑脊液间的屏障不在脉络丛的毛细血管壁上，而在绒毛上皮细胞间紧密接合形成的顶端闭锁带处。因为这些毛细血管是多孔性的，可容许大分子物质透过。

当由血注入过氧化酶等示踪剂时，这些物质可透过脉络丛的毛细血管，进入基质结缔组织中，并扩散到脉络丛上皮细胞间隙。但不能透过绒毛细胞间隙顶端的紧密接合处，因而不能进入脑脊液中。当台盼蓝蛋白注入血中时，可染蓝脉络丛基质，却不能进入脑脊液中。因此，脉络丛上皮及其顶端的紧密接合是由血到脑脊液的重要屏障。脉络丛还有主动转运的酶系

统，能将过剩的阴离子、糖、青霉素等“泵”出脑脊液外，以保持脑脊液成分的恒定。

上述资料表明，血脑屏障的形态学基础不是单一的结构，而是几种结构的综合。脑毛细血管的内皮细胞及其细胞间的紧密接合、基膜、神经胶质突、狭窄的细胞外隙、基质和胞膜系统都参与了血脑屏障的组成。其中毛细血管内皮细胞膜及其紧密接合连成的一道隔膜更受重视。由于这些结构，就使脑、脑脊液和血液间的交换受到限制，而形成维持脑内环境恒定的一道防线。当这些结构受到损害时，就使毛细血管的通透性发生改变，而这改变在形成脑水肿中起重要作用。

## 第二节 血脑屏障的理化性质和生理功能

细胞膜系统包括细胞间紧密接合是血脑屏障的重要组成部分，故血脑屏障可视为扩散性屏障。其通透性受物理化学性质的制约，即决定于渗透梯度、流体静压、电化性质、脂溶性、溶质分子半径、胞膜的有效孔径和血管壁的物理状态等。

### 一、被动扩散

长期以来有人将血脑屏障视为类脂膜，其通透性受流体动力学原理制约。若膜对溶质不通透，则流过膜的液体容量仅由渗透压和流体静压的差异所决定；如果膜对溶质能通透，则流过膜的静容量取决于溶质分子大小和胞膜的有效孔径（用来说明血管的通透性）。脑毛细血管内皮的有效孔径为 $14\sim 18\text{\AA}$ ，故小于 $18\text{\AA}$ 的分子，应能扩散过脑毛细血管内皮。尽管现有电子显微镜未见其有效小孔，但基于水和小分子的快速交换，推测有被动扩散过程。小分子物质通过细胞膜或漏层的紧密接



合处扩散，一些小分子的非电解质如尿素经细胞膜扩散，一些离子如  $\text{L}_3^{+}$  经漏层紧密接合处扩散，而水则经细胞膜和细胞间隙扩散。估计脂溶性物质是直接通过细胞膜扩散的。

## 二、易化扩散

用物理化学观点，不能全部解释血脑屏障的复杂现象，被动扩散也只能说明血管内外所有物质交换的小部分；脂溶性也不能解释大于有效孔径的物质透过血管壁的机理；一些物质如单糖透过人工脂膜的扩散比天然生物膜慢得多。因而认为有易化性扩散参与血脑屏障的复杂作用。此过程是可逆的，即可自外向内，也可自内向外扩散，而且具有饱和性、亲和力、竞争性、立体结构特异性（Stereospecificity）等特点。故血脑屏障对各种物质的透过有不同速率，不完全同浓度成正比。

## 三、主动性转运

血脑屏障不单是被动地选择阻挡某些物质由血入脑组织起保护性屏障作用，而且还主动地转运许多外源性和内源性物质的通透。故主动转运是物质透过细胞的一条重要途径。鉴于此过程是逆浓度梯度转运，并消耗能量，如果阻断能源，则会停止主动转运。据信主动转运是通过细胞上的酶蛋白中介的，也有饱和性、竞争性和立体结构特异性等特点。

脉络丛复杂的离子转运系统与分泌功能密切相关。当脑脊液分泌增加时，离子的转运就增加；而当脉络丛的离子转运系统被抑制时，脑脊液的生成也就减少。故脉络丛在分泌脑脊液的同时，还主动将某些物质“泵”回血流。现知血—脑、血—脑脊液、脑—脑脊液之间均有活跃的“离子泵”（Ion Pump）活动，可向内输送物质入脑，也可向外将物质送回血流。这种双