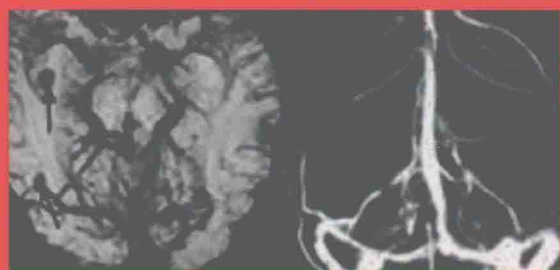
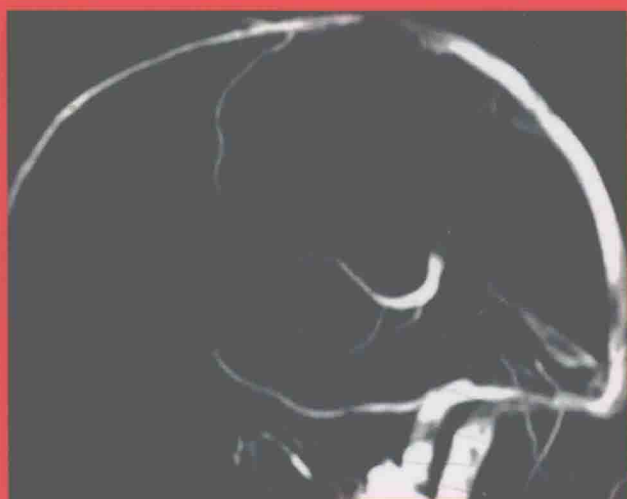
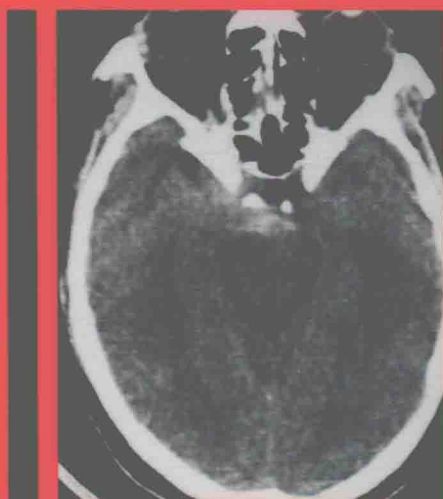


脑小血管病

诊断与治疗



主 编 李建章

脑小血管病

诊断与治疗

主 编 李建章

副主编 李 昕 牛延良 陈文武 富奇志 徐红卫

编 者

李建章 (郑州大学第二附属医院, 主任医师、教授、硕导)

李 昕 (郑州大学第二附属医院, 副主任医师、副教授、博士)

牛延良 (郑州大学第五附属医院, 副主任医师)

陈文武 (河南大学第一附属医院, 主任医师、硕导)

富奇志 (河南科技大学第一附属医院, 主任医师、博士、硕导)

徐红卫 (郑州大学第五附属医院, 副主任医师)

张 敏 (郑州大学第五附属医院, 主任医师、教授)

许予明 (郑州大学第一附属医院, 主任医师、教授、博导)

杨肖鹏 (郑州大学第二附属医院, 副主任医师、博士、硕导)

王金兰 (郑州大学第二附属医院, 主任医师、博士、硕导)

刘春岭 (郑州大学第二附属医院, 副主任医师、硕导)

侯立维 (郑州大学第二附属医院, 副主任医师)

李 楠 (郑州大学第二附属医院, 在读博士)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

脑小血管病诊断与治疗 / 李建章主编 . —北京: 人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-22167-2

I. ①脑… II. ①李… III. ①脑血管疾病-诊疗 IV. ①R743

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 036041 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

脑小血管病诊断与治疗

主 编: 李建章

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 19

字 数: 462 千字

版 次: 2016 年 4 月第 1 版 2016 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-22167-2/R·22168

定 价: 78.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主编简介



李建章,男,现年 78 岁,郑州大学第二附属医院神经内科教授、主任医师、硕士生导师。曾任中华医学会医疗事故鉴定委员会委员、中国癫痫协会理事、河南神经病学委员会副主任、医师协会会长等职。创立了《中国实用神经疾病杂志》,现任主编。主要从事医疗、教学、科研工作,主要研究方向为脑血管病,在传授医学新知识、推动河南神经内科事业发展、教书育人上有较好成绩,曾获省科技成果一等奖 1 项、三等奖 2 项、卫生部科技成果奖二等及三等各 1 项、省教委科技成果二等奖 2 项,在河南神经学界享有较高声誉,终身享受国务院特殊津贴,获河南医学会神经病学分会终身成就奖。

1990 年主编《脑血管病治疗进展》,学术期刊出版社

1993 年主编《头痛头晕诊断治疗学》,中国医药科技出版社

2008 年主编《神经系统疾病疑难病例分析》,人民卫生出版社

2010 年主编《神经科医师手册》,人民卫生出版社

2015 年主编《神经科医师手册(第 2 版)》,人民卫生出版社

2016 年主编《脑小血管病诊断与治疗》,人民卫生出版社

先后以副主编参编《偏头痛诊治大成》、《散发型脑炎的诊断与治疗》、《实用脑血管病学》、副主审《中华实用中风病大全》。

前言

在近 20 年中,脑血管病的防治取得了较大成就,尤其是影像技术的发展对其诊断、介入及手术治疗均起到了极大的推动作用,这主要集中在颅内外大血管卒中领域;相反约占卒中 1/4~1/3 的脑小血管病并未引起研究者及临床工作者重视。脑小血管病,是指脑血管内径小于 400 μ m 的包括小动脉、微动脉、毛细血管和小静脉病变所导致的一大组疾病,如 CADASIL、CARASIL、Fabry 等一组遗传性小血管病;皮质下缺血性脑血管、Sneddon 综合征等小动脉病;单纯皮质静脉及深静脉系统血栓形成等小静脉病;Susac 综合征等微血管病;以及微出血、可逆性后部白质脑病综合征、ANCA 相关性脑血管炎等,并未能为临床医生广泛认识,更未能在防治上取得进展。脑淀粉样血管病所导致脑出血的凶险性;对伴有微出血疾病的抗凝、抗血小板治疗会带来的大麻烦;小血管病变所致的“静息性卒中”、白质脱髓鞘等造成的认知障碍和痴呆越来越多等众多问题亟待重新认识。因此近年来在国际、国内脑血管病会议上,“小血管病大问题”“小血管病大麻烦”的呼声越来越高,麻烦在于患病率高:我国现有卒中患者约 950 万,而小血管病患者就有 3750 万;脑微出血病变大于一处的患者卒中相关死亡率是无微出血患者的 6 倍;血管性痴呆人群中 50% 以上有脑小血管病;老年期抑郁者中 1/3 为脑小血管病等。问题的严重性,并未被目前工作在第一线的临床医师充分了解,甚至有的根本就不认识,临床误诊误治现象广泛存在。

基于上述情况,本书对主要脑小血管病,从定义、病因、病理、发病机制、临床表现、诊断标准、影像学表现及防治等进行了较为全面的描述,并结合临床上遇到的一些实际病例做了说明。全书共 10 章,约 46 万字,图片 115 组,文、图对照颇为鲜明,能让读者有较大获益。相信本书的出版,对脑小血管病的检出及防治将会有较大的提高与推动,使患者受益。

由于水平有限,内容可能有错,病例选择可能不当,敬请指导。

李建章

2016 年 2 月于郑州

目录

第一章 总论	1
第一节 脑缺血后的微循环障碍	1
第二节 脑缺血与自由基	2
第三节 脑缺血与线粒体	6
第四节 皮质层状坏死	9
第五节 易栓症	12
第六节 脑与心血管病的异同	19
第七节 对脑缺血治疗的哲理思考	22
第八节 脑缺血治疗现状	27
第二章 脑小血管病概述	45
第三章 脑小血管病的影像表现及临床意义	56
第一节 腔隙性脑梗死	56
第二节 腔隙性脑出血	59
第三节 脑微出血	64
第四节 脑白质疏松症	71
第五节 血管周围间隙	80
第四章 脑小动脉病	87
第一节 皮质下缺血性脑血管病	87
第二节 Binswanger 病	92
第三节 Sneddon 综合征	98
第五章 遗传性脑小血管病	101
第一节 伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病	101
第二节 常染色体隐性遗传性脑动脉病及动脉硬化伴皮质下梗死及白质脑病	111
第三节 Fabry 病	117
第四节 Nasu-Hakola 病	129
第五节 淀粉样血管病	129
第六节 线粒体脑病伴乳酸酸中毒和卒中样发作	143
一、概述	143
二、线粒体脑肌病、乳酸酸中毒和卒中样发作综合征	146
第七节 遗传性内皮细胞病	155
第八节 共济失调-毛细血管扩张症	157

第六章 脑微血管病	163
第一节 血栓性血小板减少性紫癜	163
第二节 Susac 综合征	167
第三节 糖尿病性脑血管病	170
第七章 脑小静脉梗死	173
第一节 脑静脉梗死概述	173
第二节 单纯(孤立)皮质静脉血栓形成	177
第三节 脑深静脉系统血栓形成	184
第四节 慢性脑脊髓静脉功能不全	188
第八章 可逆性后部脑病综合征	192
第九章 脑血管炎	210
第一节 大动脉炎	210
第二节 巨细胞动脉炎	214
第三节 感染性脑动脉炎	219
第四节 原发性中枢神经系统血管炎	224
第五节 结节性多动脉炎	232
第六节 ANCA 相关血管炎	237
一、概述	237
二、显微镜下多血管炎	240
三、Churg-Strauss 综合征	246
四、Wegner 肉芽肿	249
五、三种血管炎的鉴别	250
第七节 结缔组织病性血管病	252
一、结缔组织病概述	252
二、类风湿关节炎	254
三、干燥综合征	255
四、白塞病	257
五、混合性结缔组织病	258
第八节 系统性红斑狼疮	260
第九节 川崎病	269
第十章 其他较少见的血管病	273
第一节 中脑周围非动脉瘤性蛛网膜下腔出血	273
第二节 肌纤维发育不良	276
第三节 头颈动脉夹层	281

第一章

总 论

第一节 脑缺血后的微循环障碍

【脑微循环概念】

脑的微循环是指外径在 $300\mu\text{m}$ (内径 $100\mu\text{m}$) 以内的血管系统,即毛细血管和它连接的微动脉及微静脉,是循环系统的基层结构,其基本功能是向全身各个脏器组织运送 O_2 及营养物质,排泄代谢产物,并且调节组织内液和血管内液,对维持组织器官功能和内环境的平衡起重要作用,健全的微循环功能是保证体内重要脏器执行正常功能的前提。

典型的微循环由微动脉、后微动脉、毛细血管前括约肌、真毛细血管、通血毛细血管、动-静脉吻合支和微静脉等部分组成。微动脉管壁有环形平滑肌,其收缩和舒张可控制微血管的血流量。微动脉分支成为管径更细的后微动脉,每根后微动脉向一支或数支真毛细血管供血,在真毛细血管的起始端常有 1~2 个平滑肌细胞形成毛细血管前括约肌,该括约肌的收缩程度决定进入真毛细血管的血流量。真毛细血管属交换血管。真毛细血管的血液经微静脉进入静脉,最细的微静脉管径约 $20\sim 30\mu\text{m}$,微静脉的舒缩状态可影响毛细血管血压,从而影响毛细血管处的液体交换和静脉回心血量。在微动脉与微静脉之间还可通过直捷通路和动-静脉短路发生沟通。静脉系统属容量血管,数量多、管壁薄、容量大,在静息状态下容纳全身循环血量的 60%~70%。

【微循环障碍原因】

脑梗死时首先发生微循环障碍,引起微循环障碍的原因,大体可分为以下几点。

1. 血管外因素 主要为有效微血管数目减少。动物实验表明:缺血中心区有效微血管数目的减少在缺血 0.5 小时基本已达高峰。缺血半暗带区,有效微血管数目从缺血 0.5 小时至 4 小时呈阶梯式进行性下降,4 小时时达低谷。有人认为局部脑梗死引起全脑微循环障碍。微血管数目减少原因:一是脑水肿压迫周围脑组织及血管;二是胶质细胞水肿,压迫微血管。由此看来,脑缺血后,即时脱水降颅压以减轻对微血管压迫;即时升高血压以增加脑灌注的治疗,可使治疗药物最大限度抵达缺血区,可有效改善缺血区微循环,减轻脑损害。实验研究也发现:缺血后即刻升高血压 20%~30% 能使梗死灶体积减小 66%~75%,缺血 1 小时及 2 小时升压使梗死体积分别减少 58%~60% 和 47%~52%。

2. 血管壁 主要指血脑屏障(BBB)。BBB 是脑微循环的主要结构及功能基础,由三部分组成,血管内皮细胞及其紧密连接、基底膜、星形胶质细胞足突。它在生理状态下为脑组织提供营养代谢,在脑梗死的损伤机制中又具有核心作用。其中以内皮细胞介导的微循环

障碍最重要。内皮细胞构成广泛的微血管网络,其总面积约为 7m^2 ,重量约为 1kg 。①内皮细胞从机械性防御结构看,微血管压力及流量的改变使内皮细胞基底膜增厚,微血管硬化,从而限制其最大舒张能力,导致自身调节机制紊乱。②内皮细胞是体内最大的“内分泌器官”,缺血缺氧、自由基等,可使内皮细胞激活,并分泌一系列活性物质,如内皮性一氧化氮、内皮素、依前列醇(前列环素)等。脑缺血产生的 TXA_2 、凝血酶、血小板活化因子、白三烯,血管周围神经游离的去甲肾上腺素和神经肽 Y 等均可作用于内皮细胞和血管平滑肌,使脑血管收缩,导致微循环障碍。③脑缺血或再灌注时产生的自由基可促使内皮细胞向凝固性变化。④内皮细胞表面 P-selectine 的出现和 ICAM-1 等黏附分子的表达,可促使血小板直接黏附于内皮细胞上并向组织内移行,加重微循环障碍。梗死后,脑微血管基底膜的 IV 型胶原、层连蛋白、纤维连接蛋白的含量明显减少,在缺血后 1 小时皮质下微血管的 VI 型胶原已开始弥散,4 小时时已经检测不到其表达,提示基底膜受到破坏。基底膜损害原因:①纤溶酶可降解层连蛋白和纤维连接蛋白;②基质金属蛋白酶家族(MMPs),尤其 MMP-2(明胶酶 A)和 MMP-9(明胶酶 B)能分解 IV 型胶原蛋白;③白细胞进入血管周围间质,直接损伤基底膜。BBB 破坏,可导致血管通透性增加等一系列损害。

3. 血管内因素 主要为:

(1) 微小血栓的形成:①血小板在 β -血小板球蛋白、ADP、血小板活化因子等因素的作用下被活化,通过自身的 GP IIb/IIIa 整合素受体而相互聚合;同时,大量凝血酶产生,在活化的血小板诱导下,在微循环内纤维蛋白原形成纤维蛋白并沉积。②在血管内皮细胞分泌的纤溶酶原激活物抑制剂 -1(PAI-1)的作用下,血液中的红细胞、白细胞、血小板和纤维蛋白一起沉积,从而形成微小血栓,阻塞微循环。

(2) 白细胞聚集:研究发现缺血 30 分钟中性粒细胞集聚,约 12 小时后达高峰,24 小时后浸润脑实质。缺血后,内皮细胞可产生肿瘤坏死因子 $-\alpha$ ($\text{TNF}-\alpha$)、白细胞介素 $-\text{I}\beta$ ($\text{IL}-\text{I}\beta$) 等白细胞趋化因子,促使白细胞和内皮细胞表达大量的黏附分子(P-selectine 的出现和 ICAM-1 等),导致白细胞黏附、聚集。白细胞黏附后,由于其变形能力差,加重血液黏稠度和血流动力学异常,从而引起毛细血管机械性堵塞、微循环障碍。

【微循环障碍危害及治疗】

脑微循环障碍可导致:①无复流现象:指脑缺血再灌注后在微小血管床内未能被示踪剂再灌注的状态。其造成的组织损伤实际上是缺血在时间上的延续和程度上的叠加。②低灌注状态:亦称低血流状态。主要是指在病因的作用下,体内的重要脏器微循环血流灌注在短时间内急剧降低,从而在临床上出现一系列低灌注引起的症状和体征。③迟发性脑缺血后低灌注:指继脑缺血再灌注一过性反应性充血后持续再灌注 1~4 小时出现的脑血流低下状态。再灌注损伤:能导致进一步的组织损伤与功能障碍。

微循环障碍的药物治疗,详见脑缺血治疗现状。

第二节 脑缺血与自由基

自由基是指电子轨道上含有一个或多个不配对电子的原子、分子或基团的总称,可分为:①氧自由基系列,在生物体内占绝大多数,主要包括单线态氧($^1\text{O}_2$),超氧阴离子(O_2^-),过氧

化氢(H_2O_2),羟自由基($\cdot\text{OH}$),过羟自由基,一氧化氮,过氧亚硝酸阴离子等。其中最具毒性损害的是:羟自由基:可破坏氨基酸、蛋白质、核酸和糖类;单线态氧:启动连锁反应、使生物膜、激素和脂肪酸过氧化。②脂质自由基系列,是由氧自由基与多聚不饱和脂肪酸生成的中间代谢产物,包括脂自由基,脂氧自由基,脂过氧自由基等。

生理状态下,人体在代谢过程中也产生一定量的自由基,但人体也存在相应的自由基清除系统,如:①超氧化物歧化酶(SOD);②过氧化氢酶和过氧化物酶(POO),③谷胱甘肽过氧化物酶等,防止或修饰自由基损伤,二者处于动态平衡。

【脑缺血时自由基大量产生】

在脑缺血等病理情况下,自由基产生增多,抗自由基系统活性及量减少,动态平衡被破坏,并启动自由基连锁反应,迅速攻击生物膜的脂类、糖、蛋白质和细胞内核酸,造成组织损伤。在脑缺血时自由基可大量产生的主要途径是:

1. 花生四烯酸代谢相关酶系统 见图 1-2-1。

2. 黄嘌呤氧化酶源性氧自由基生成 见图 1-2-2。

3. 金属离子 脑组织中富含游离铁、铜离子,其活性强,具有催化自由基生成作用:①活性铁作为激动剂,可激活稳定状态下的 O_2 生成 O_2^- ;②铁作为催化剂,可催化 Haber-Weiss 反应形成羟基;③铁催化 Fenton 反应产生羟基,强化自由基损害;④活性铁可直接催化脂质过氧化链式反应中的脂质过氧化物(ROOH)生成脂烷过氧化物自由基($\text{ROO}\cdot$),加重级联放大反应损害。铁离子可使级联放大反应速度增加 $10^3\sim 10^5$ 倍。铜的催化作用比铁离子强 10~60 倍。

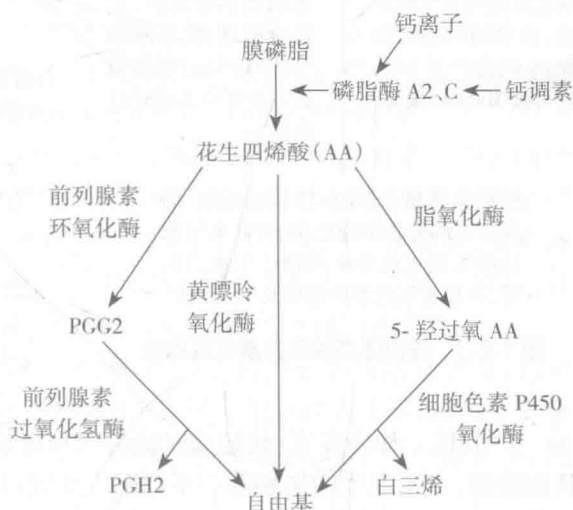


图 1-2-1 花生四烯酸代谢相关酶系统

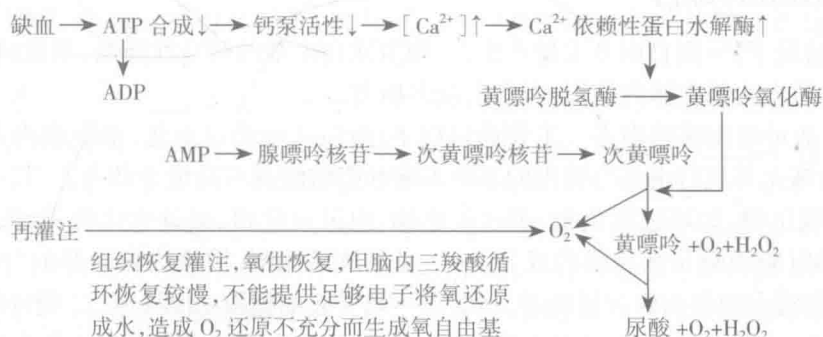


图 1-2-2 黄嘌呤氧化酶源性氧自由基生成

4. 一氧化氮 脑缺血时 NO 生成增多,①NO 能介导兴奋性氨基酸毒性,产生自由基;②NO 作用于不含血红素基团的铁蛋白,促使运铁素释放游离铁,促进自由基生成;③NO 和 O_2^- 二者反应生成亚硝基过氧化物 ($ONOO^-$) 并降解成羟基和二氧化氮自由基 (NO_2^-)。

5. 线粒体与自由基 见图 1-2-3。

6. 白细胞系统 见图 1-2-4。

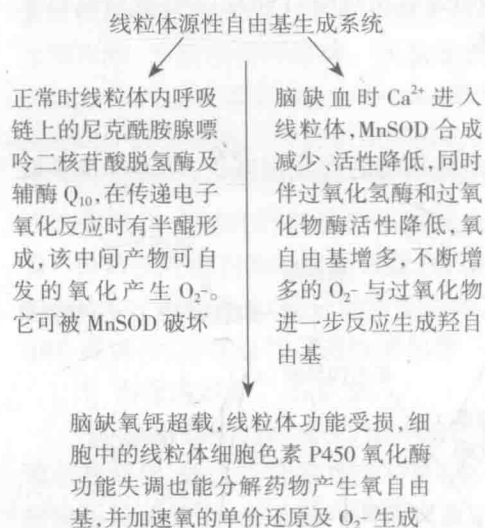


图 1-2-3 线粒体源性自由基生成系统

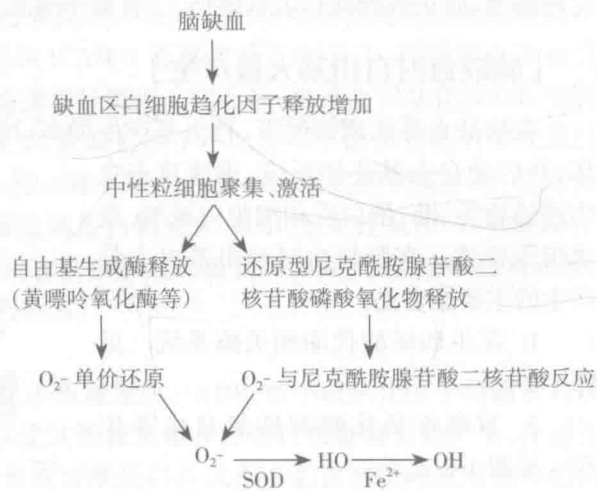


图 1-2-4 白细胞源性自由基系统

7. 其他 如内皮素:脑缺血时脑组织和血浆中内皮素增加,它可①刺激磷脂酶 A2 使膜磷脂降解,产生花生四烯酸等一系列反应生成自由基;②内皮素与其受体结合后激活磷脂酶 C,使磷脂酰肌醇水解产生三磷酸肌醇和二磷酸甘油,前者增加细胞内钙库的钙离子释放,进一步激活钙依赖性蛋白酶,促使自由基产生;后者激活蛋白激酶产生自由基。在缺氧时,缺血区神经元末梢释放 NA 及多巴胺- β -脱氢酶,儿茶酚胺在被单胺氧化酶降解过程中伴有大量电子产生。

【自由基损伤机制】

在病理情况下,一则自由基大量产生,二则清除自由基的酶活性降低,剂量减少,不足以清除自由基,使自由基在体内蓄积,可产生众多损害。

1. 自由基对细胞膜的损害 主要通过以下途径:①脂质过氧化:细胞膜内含有丰富脂类物质,自由基尤其氧自由基与膜内的多价不饱和脂肪酸具有高度亲和力,一旦结合便生成多种脂质过氧化物,如环过氧化物、表过氧化物、内过氧化物、聚过氧化物等,损害细胞膜;②胆固醇破坏:胆固醇是细胞膜的成分之一,又是抗氧化剂,被誉为自由基的“清道夫”,在脑缺血时细胞膜内的胆固醇含量耗竭,其结果一则引起细胞膜功能障碍,二则自由基反应毫不受抑制的进行,加重膜损害;③自由基可通过与细胞膜中的酶、受体、碳水化合物发生共价键结合,改变膜的结构,损害膜功能。

细胞膜损害后最终可导致:①膜中的多价不饱和脂肪酸与蛋白质比例失调,改变了膜的

液态性、流动性、通透性,使膜离子运转失常,膜功能紊乱;②影响膜内酶类和受体的活性及功能;③导致细胞膜形成新的离子通道,该通道对钙离子有特殊通透性,引起细胞质内和线粒体内钙超载;④促进细胞膜上的蛋白质与磷脂交联,引起蛋白质不可逆性抑制,促进衰老、动脉硬化。总之,自由基不仅引起膜功能紊乱,同时可造成生物膜结构破坏,导致细胞发生不可逆损害。

2. 自由基对细胞内部结构的损害 自由基可通过共价键结合攻击细胞内蛋白质,使其破坏,许多酶的活性丧失,具体表现为:①自由基可使核酸 DNA、RNA 链断裂,还可损害碱基修饰产物,引起细胞突变和致癌。②自由基可使溶酶体膜受损释放溶酶体酶,使细胞内许多底物受到有害水解。③自由基破坏线粒体,使能量产生受损。

3. 自由基对血管的损害 血管内皮细胞中含有比其他细胞更多的黄嘌呤氧化酶,它以基态氧作为电子供体,分解一分子次黄嘌呤就产生一个 O_2^- ,因此在再灌注时,脑血管是自由基最先攻击和损害最严重的组织,从而导致:①血管平滑肌松弛,血管扩张、麻痹;②血管内皮细胞、平滑肌细胞、弹力纤维变性、水肿、坏死,血管壁肿胀或塌陷;③血管对大分子物质通透性增加;④血小板在血管壁上聚集,巨噬细胞在血管内堆积,并释放毒性物质。

血管损伤的结局是导致微循环障碍,甚至出现无再流现象,其原因:①自由基损害内皮细胞,使其肿胀;②脑缺血时中性粒细胞聚集激活,一则可产生大量自由基,加重自由基损害;二则可释放白细胞趋化因子如白三烯等,又可引起大量中性粒细胞进一步聚集,堵塞微循环;③血管通透性增加,血浆外渗到组织间隙,组织压增加,压迫毛细血管;④血浆外渗,血液浓缩,黏度增加,红细胞变形能力降低而聚集,血小板聚集,形成红色或白色血栓。

4. 在自由基损害中,白质损害重,这是因白质与灰质不同,白质脂肪含量是 55%,其中白质髓鞘中脂肪含量为 70%,灰质脂肪含量是 30%,脂肪多易受脂质过氧化损害;白质少胶质细胞体及髓鞘中含铁量大,通过 Fenton 反应及 Haber-Weiss 反应产生羟自由基,损害重。

5. 在自由基损伤中,脑脊髓易受损害,这是因为:①神经元和胶质细胞膜中脂质丰富,富含胆固醇和不饱和脂肪酸,易受自由基损害;②脑细胞清除自由基能力差。含有中等量 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶,缺乏过氧化氢酶或其酶活性较低,谷胱甘肽及维生素 E 含量也少;③脑组织中含有较多催化自由基生成的铁离子,尤其二价铁;④脑组织中含有高浓度的维生素 C,当缺血时铁离子释放, Fe^{3+} 与维生素 C 作用可生成羟基;⑤神经元内含有大量溶酶体,其脂性膜易受自由基损害,使其内的各种水解酶释放到神经元胞质内,损害神经元。

6. 脑梗死时,在血流恢复灌注时脑损害加重,这是因为:①急性脑梗死血流未恢复灌注的缺血期(完全缺血期),氧及其他代谢底物被很快耗竭, O_2^- 产生受限,不足以启动剧烈的自由基连锁反应,自由基损害轻;②恢复灌注后氧供增加,但由于再灌注前严重和长期缺血,细胞器已发生不可逆损伤,不能进行正常能量代谢,氧不能被充分利用,而在一系列自由基生成酶等催化下(如在黄嘌呤氧化酶作用下)生成大量自由基;③再灌注后钙离子超载加重,可激活蛋白水解酶,使黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶,提高黄嘌呤氧化酶的活性,促进自由基生成;④恢复灌注后,可使缺血期因氧耗竭而停滞的烷自由基,向脂质过氧化物自由基转化,造成新的恶性循环。

7. 大量自由基蓄积,可启动自由基连锁反应(图 1-2-5),加重损害。

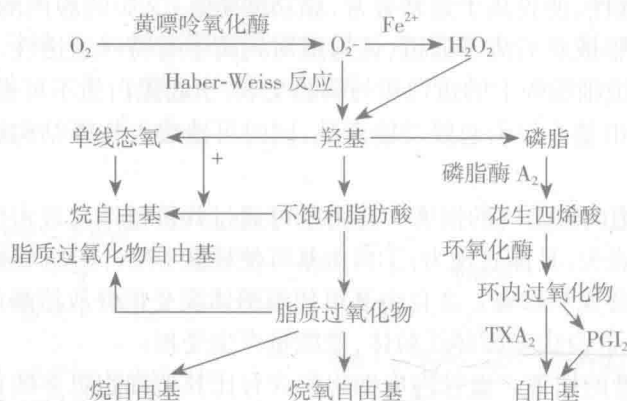


图 1-2-5 自由基连锁反应

第三节 脑缺血与线粒体

【线粒体结构与功能】

细胞由细胞膜、细胞质和细胞核三部分组成,细胞核在一定程度上控制着细胞的代谢、生长、分化和繁殖等活动。细胞质中含有:线粒体、高尔基复合体、内质网、溶酶体、核糖体、骨架系统等众多细胞器。

线粒体是由两层单位膜(外膜和内膜)围成的封闭囊状结构(图 1-3-1),是一种半自主细胞器,在所有的细胞器中,线粒体的结构和功能非常特殊。

外膜是包围在线粒体外表面的一层单位膜,厚 6~7nm,其内含有孔蛋白(通道蛋白),围成筒状圆柱体,中央有小孔,通透性较强,允许分子量为 10 000 以内的物质自由通过。

内膜厚 5~6nm,内膜组成比外膜复杂,它的组成成分与其他生物膜不同,内膜的膜脂成分中含有较多的心磷脂和神经酰胺;内膜中含有呼吸链酶组,通过呼吸链,线粒体基质内产生的还原当量物被氧化,同时形成跨线粒体内膜的质子梯度,这种质子梯度是推动氧化磷酸化的动力;内膜的通透性很差并有高度选择性,借助载体蛋白控制内外物质的交换。

内膜向内凹陷形成嵴,嵴内的空隙称嵴内腔,嵴与嵴之间的腔称嵴间腔。这些结构特点使得线粒体成为细胞质中一个相对独立的细胞结构。

嵴间腔又称基质室,其中充满凝胶状线粒体基质。①在基质中存在着与三羧酸循环、脂肪酸和丙酮酸氧化等有关的酶系。②基质是丙酮酸分解成乙酰辅酶 A,是进行三羧酸循环

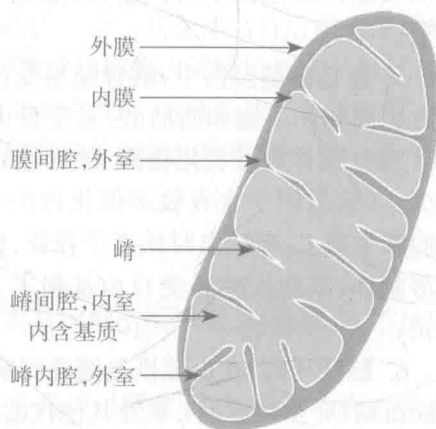


图 1-3-1 线粒体结构示意图

的场所,也是细胞利用乙酰辅酶 A 合成脂肪酸和胆固醇的重要场所。③基质中还有原核型的核糖体(70s 的核糖体)和拷贝数不等的线粒体 DNA。因此,在线粒体内能进行蛋白质合成和 DNA 复制、转录等生命活动。

线粒体内含有糖、脂肪、氨基酸等能源物质,是细胞的一个主要代谢场所:①糖酵解产生的丙酮酸在这里彻底分解成二氧化碳和水;②链脂肪酸在这里进行 β 氧化,产生的乙酰辅酶 A 也在这里最后彻底分解;③脂肪酸、胆固醇在这里合成;④更重要的是三羧酸循环在线粒体基质内进行,氧化磷酸化在线粒体内膜上进行,氧化磷酸化的关键装置是基粒(ATP 复合体),线粒体内膜上的呼吸链酶组是由 5 个酶复合体(I~V)组成。复合物 I、II、IV 组成主要的呼吸链,催化尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸的氧化,复合物 II、III、IV 组成另一条呼吸链,催化琥珀酸的氧化。这两条呼吸链可以接受在代谢过程中代谢物脱下的氢和电子,经过复合体的传递,最后传给氧气生成水。在电子传递过程中释放出能量,使二磷酸腺苷(ADP)磷酸化生成 ATP,一分子葡萄糖彻底氧化能生成 38 个或 36 个 ATP,以维持机体细胞代谢、分裂增殖、信息传递和离子转运等活动。机体吸入的氧 80%~90% 均被线粒体利用,机体内 95% 的 ATP 都是在线粒体内产生,故称线粒体是机体细胞的“动力工厂”。

线粒体功能异常与众多疾病有关,见图 1-3-2。

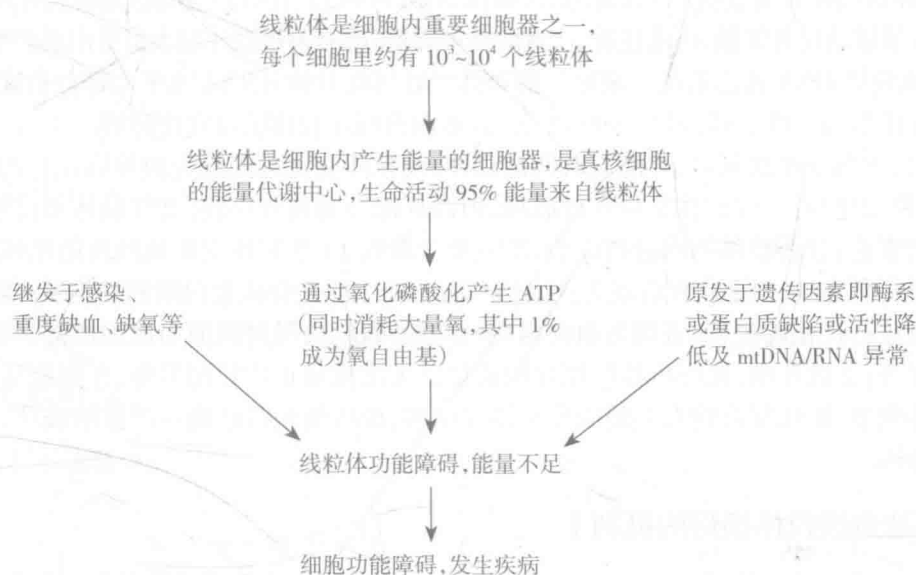


图 1-3-2 线粒体与疾病

【脑缺血缺氧时的线粒体】

不同部位、不同类型的神经细胞对缺血缺氧的易损性不同:大脑的小锥体细胞在缺血 8 分钟死亡;小脑中的梨状神经元在 13 分钟后死亡;延髓和脊髓的神经元死亡时间分别是 20~30 分钟和 45~60 分钟;交感神经节细胞的死亡时间最长可达 3.5 小时。在同一脑皮质内神经细胞对缺血缺氧也有不同的敏感性,如在大脑皮质中以 III~V 层损伤最重,这可能与不同细胞内能量代谢酶活性有关。

线粒体对缺血缺氧最敏感,是神经细胞损伤的最先发生变化部位之一。大量研究发现,脑缺血时线粒体的变化主要表现为:

1. 线粒体超微结构改变 ①正常时线粒体大量存在于胞质内,呈杆状,椭圆形,嵴排列整齐;②大脑中动脉阻塞缺血 2 小时,线粒体轻度肿胀;③缺血 4 小时,线粒体肿胀,嵴断裂,溶解,消失;④缺血 12 小时,线粒体损伤严重,数量减少,出现胞质空泡化;⑤缺血 24 小时,线粒体减少,消失,胞质空泡化,大量神经元受损。

2. 呼吸链的变化 脑缺血时,线粒体内的细胞色素 C 大多游离到胞浆中,从而氧端清除自由基的电子漏减少,造成氧自由基产生增多,导致呼吸链本身的酶复合物 I 和 II 活性均明显下降。

3. 膜流动性降低 磷脂是线粒体膜的主要组成部分,与线粒体 ATP 合成及膜的流动性密切相关。在脑缺血和低糖低氧损伤时,线粒体磷脂成分含量变化,可引起膜流动性降低;大鼠缺血 20 分钟,线粒体主要磷脂含量下降,膜流动性降低;再灌注 1 小时,主要磷脂含量和膜流动性降至最低,随着再灌注时间的延长,逐渐恢复。

4. 线粒体酶活性降低 氧化磷酸化系统是线粒体合成 ATP 的关键部位,由 5 个酶复合物组成。研究发现:脑缺血时线粒体复合酶 IV 活性显著降低,再灌注后恢复正常;成年大鼠脑缺血 15 分钟后线粒体复合物 I 活性降低,再灌注 30 分钟后其活性有所恢复;复合物 II、III、IV 在缺血时未见活性显著降低,再灌注后,三者活性均降低,推测为再灌注时大量自由基产生所致。

5. 线粒体 DNA 表达紊乱 缺血早期海马 CA1 区线粒体 mRNA 水平和部分由线粒体编码的线粒体蛋白活性下降,影响 mtDNA 表达,进而出现线粒体能量代谢障碍。

总之,在脑缺血缺氧时,并随着时间的延伸,线粒体变化可表现为四种形式及两个病理阶段:四种变化为:①线粒体呈局灶性破坏,但尚存部分嵴及双层膜;②线粒体极度肿胀,最终变成大囊泡;③线粒体的内含物碎裂,形成单个颗粒;④线粒体聚集成致密的嗜碱性细胞器,亦称暗线粒体。两个病理阶段为:①反应期,此期主要是合成蛋白质的细胞器,依赖所储存的能量进行代偿的过程,表现为粗面内质网的脱颗粒、内质网粗面与滑面池的扩张、高尔基体肿胀等;②破坏期,此时机体所储存的能量已无法满足正常代谢需要,在细胞质中出现大小不等囊泡、膜性复合物及类髓质样小体等结构,说明细胞器已遭到严重的破坏,最终导致细胞解体。

【脑缺血线粒体损伤的机制】

1. 钙超载 线粒体是细胞内主要的钙库,对细胞内钙水平起着重要的调节作用。正常时线粒体具有完善的 Ca^{2+} 摄取、释放系统,可以敏感而快速地感受 Ca^{2+} 信号,并作出恰当的反应,以维持生理状态下能量生成与利用平衡。脑缺血时,细胞 ATP 含量迅速降低,大量 Ca^{2+} 从细胞外向细胞内转移,细胞内 Ca^{2+} 和线粒体内 Ca^{2+} 大量聚积,钙超载使磷脂酶激活,磷脂分解,造成内膜结构受损,从而使线粒体氧化磷酸化作用减弱或停止。

2. 线粒体酶活性降低 脑缺血后,线粒体酶活性降低原因很多,如:①缺血后自由基生成增多;②缺血后线粒体呼吸功能降低;③ATP 的产生减少;④缺血后线粒体内膜通透性增高及 ATP 酶蛋白结构和(或)ADP/ATP 移位体的改变等。酶活性的改变影响线粒体功能,最终可导致细胞死亡。

3. 脑缺血导致神经元内的兴奋性氨基酸如 Glu 大量释放。兴奋性氨基酸对神经元的

损害作用,部分是通过损伤线粒体实现的。

4. 自由基损害 在缺血和再灌注条件下,神经元内产生大量自由基、活性氧等,造成线粒体膜脂质过氧化、蛋白质硝化,引起线粒体膜结构和电子传递链酶复合物等损伤。

【线粒体损伤后对脑的影响】

近年来研究发现,线粒体在整合各种死亡信号刺激、决定细胞命运的过程中起着枢纽的作用。线粒体损伤后,对脑可通过多种途径产生影响,如通过释放细胞色素 C 及其他凋亡相关启动因子 caspase 蛋白酶级联反应,诱导细胞凋亡;也可通过过度产生自由基、呼吸链电子传递的破坏和 ATP 产生的障碍,诱导细胞坏死性死亡;线粒体中产生能量逐渐减少,细胞内钙超载,进一步损害线粒体,最终导致细胞能量危象和细胞死亡。总之,线粒体功能障碍是导致脑缺血直接损伤和迟发性神经元坏死的主要原因,同时也是启动细胞凋亡的关键因素。

第四节 皮质层状坏死

脑皮质层状坏死(cortical laminar necrosis, CLN),也称假层状坏死(pseudolaminar necrosis),神经病理学定义为一个或多个脑皮质层的局灶性或弥漫性坏死,可发生在不同年龄,见于多种原因造成的中枢神经系统氧和(或)糖的摄取障碍以及脑能量代谢的遗传性或后天性缺陷异常。MRI 的临床应用,使 CLN 不再是一个组织病理学名词,它具有诊断、鉴别诊断以及确定脑损伤部位和程度的重要作用。

【病理】

脑皮质层状坏死是一种特殊类型的皮质坏死,常常是各种原因引起的严重缺氧缺血所致,在组织病理学上,它是一种泛坏死(pan-necrosis),包括受累区域的神经元、神经胶质和血管等的全部死亡,主要包括神经元缺血性改变、胶质反应和富脂肪巨噬细胞的层状沉积。

【发病机制】

机制不清楚,存在两种学说:

1. 血管学说 认为这种层状坏死分布符合大脑皮质的毛细血管分布形式,即认为大脑皮质毛细血管是按层状分布的,其形态异常或功能失调会影响神经组织的供血和供氧,引起脑皮质的神经元损伤。

2. 异感学说 认为 CLN 可能是一种选择性神经元坏死。不同区域灰质的不同类型神经元有着不同的化学结构、受体和神经递质等,对不同因素如缺氧、兴奋性氨基酸等的耐受和反应不同,灰质对缺血性损伤的耐受性明显不如白质。灰质分为 6 层,第 3 层最易受缺氧和缺糖的损害,第 5 层和第 6 层次之,第 2 层和第 4 层耐受性强,层状坏死常累及大脑皮质第 3、5、6 层,所以 CLN 主要累及灰质,可以累及 1 层或多层,或累及 1 个或多个脑叶皮质。累及部位以脑沟的两侧和底部的皮质明显,比脑回表面的皮质重。目前认为这两种学说在 CLN 的发生中共同起作用。

CLN 是一种进展和连续的病理学过程,在不同的时期和组织学阶段,其形态不同。最初是神经元的缺失,随后出现神经胶质增生,有时伴有海绵样变,以后出现组织软化伴残余血

管瘢痕,最终整个组织坏死。

【影像学特征】

CLN 好发于顶、枕、颞叶皮质的分水岭区,亦可累及基底核、丘脑、海马、桥小脑,影像表现具有特征性,且随时间而发生变化。

1. 在病程的急性期,MRI 平扫常无明显异常或 T1 信号稍高,DWI 在发病早期 24 小时内即可显示皮质高或稍高信号,对诊断缺血缺氧性脑病引起的 CLN 有重要意义。

2. 发病两周后,T1 上皮质区呈高信号,起病 1~2 个月达到峰值,高信号更明显,3 个月以后开始消退,但偶尔可持续长达 1.5 年;T2 虽亦呈层状高信号改变,但由于病变周围脑脊液高信号的影响,其高信号影常难以显示;FLAIR 像上呈高信号,由于抑制病变周围脑脊液,能更好地显示脑皮质信号改变,且在发病 1 个月时更明显,此时即使皮质短 T1 信号消失后,FLAIR 高信号仍可持续 1 年左右。高信号为沿脑皮质层状分布,在脑沟两侧和底部皮质比表面皮质脑回明显。增强 T1 病变区大脑皮质强化,呈线样、脑回样强化,在发病后 1~2 个月时最为明显,个别在 5 个月时仍能见到。

关于 T1WI 高信号出现的机制:认为 T1WI 高信号并不是由常见的正铁血红蛋白或出血、钙化等因素引起,而是反应性胶质细胞增生和富含脂肪的巨噬细胞沉积所致;另外泛坏死引起蛋白质的降解,高浓度的蛋白质和其他大分子通过限制水分子的运动,增强了“弛豫性”,引起 T1 弛豫时间缩短。还有在脑梗死后 T1 高信号的出现,可能与脑血流的重建和再灌注有关。

3. CLN 在 PDWI 显示的高信号,可能是由于反应性脑组织的活动质子增加所致。

4. CT 检查无出血或钙化,MRI 也未显示出血。

5. SWI 对微量出血有独特的敏感性,特别适合鉴别 CLN 和出血性梗死:有出血时局部呈低信号,CLN 病例大部分不存在出血(极少数可合并斑点状出血),故无低信号表现。SWI 还可区分乏氧性脑病及脑梗死。乏氧性脑病可见脑沟两侧脑回样高信号,表示有选择性的神经元死亡。脑梗死则表现为线、点样高信号。梗死后出血 T1WI 高信号,常在血管闭塞后 2 小时至 2 周内出现,易发生于灰质,特别是脑沟深部的皮质,典型表现为脑回样、波浪状或线状高密度,无沿脑皮质层状分布特点。

总之,T1WI 呈边缘清楚的、沿脑沟两侧的脑皮质呈层状分布的高信号和长时间的 FLAIR 高信号是本病在 MRI 上的特异征象。

【皮质层状坏死常见疾病】

其发病可能与各种原因所致皮质缺血缺氧、细胞能量代谢衰竭相关。因此常见于:脑梗死、低血糖、癫痫持续状态、脑外伤、免疫抑制剂的使用、放化疗、肾上腺危象、肝性脑病、线粒体脑肌病、脑膜炎等导致的皮质缺血缺氧、细胞能量代谢衰竭(图 1-4-1、图 1-4-2)。据统计 35 年间 139 篇与 CLN 相关的文章,发现前三位病因分别是脑缺血、脑缺氧、线粒体异常导致的卒中样发作,虽然病因各异,但最终导致脑部的病理改变具有一致性,与脑皮质结构有关。

脑梗死患者 MRI T1 上可出现高信号,而同时的 CT 上无高密度。Boyko 等报道 2 例脑梗死的病人 MRI T1 上皮质呈脑回状高信号,尸检证实为皮质层状坏死;Komiya 等报告 16 例脑梗死后皮质区出现短 T1 信号,认为发生机制也可能是皮质层状坏死;Fujioka 等报道 4