

国外医学

GUOWAI YIXUE

神经病学分册增刊
神经外科学

脑水肿专集

已见关系

湖南医学院主编

1982年

脑 水 肿

——病理、诊断和治疗

Cervós-Navarro J and Ferszt R 著

国外医学 神经病学 分册《脑水肿》翻译组译
神经外科学

主 校

虞佩兰 曹美鸿 李家贤 吴中匡

校 对

虞佩兰 曹美鸿 李家贤 吴中匡
李镜荣 梁觉如 许雪娥 王可嘉
肖剑秋 郑德枢 罗正曜 陆雪芬
郑丰任

图片翻拍

谢济众

国外医学 神经病学分册 《脑水肿》专集
神经外科学

编辑出版者：湖南医学院第一附属医院
神经病学、神经外科学分册编辑组

印刷者：湖南省新华印刷一厂

代号：42—11

定价：1.60元

内 容 提 要

脑水肿是许多危重疾病常伴发的病症,近年来国外对此专题的研究进展较快。本书收集了1979年柏林召开的脑水肿国际性会议的部分重要论文,内容丰富新颖,反映了国外有关脑水肿的新进展。全书分为五个部分:1.脑水肿实验测定的物理学方法;2.脑水肿解剖学的改变;3.脑水肿生物化学与药理学的改变;4.脑水肿动力学与生理学;5.脑水肿的诊断与治疗。书中详细讨论了脑水肿的病理变化,对方法学方面的描述较具体,并介绍了脑水肿诊断的各种新技术,对脑水肿的联合治疗方法亦作了深入探讨。本书的出版可以提高与促进我国有关脑水肿基础医学和临床医学方面的研究,也可作为其它科研项目方法学方面的参考书。

限于我们的外语水平和专业知识,错误在所难免,望读者批评指正。

目 录

前言.....	(1)	绪论.....	(2)
---------	-----	---------	-----

脑水肿实验测定的物理学方法

研究脑水肿的物理方法.....	(5)	法.....	(10)
以脑水肿液的成分来反映脑细胞外间隙的变化.....	(9)	脑水肿颅内压监护方法的改进.....	(14)
脑比重测定作为脑水肿研究的一种方法.....		沙土鼠实验性缺血时大脑血液动力学的变化.....	(18)

脑水肿解剖学的改变

在正常与实验条件下应用示踪物后大脑微血管系的超微结构渗透性特性.....	(23)	实验性脑水肿神经胶质细胞肿胀的生物学.....	(32)
血脑屏障损伤时的内源性和外源性蛋白质示踪物的行径.....	(27)	脑积水时脑脊液性水肿及其后果.....	(35)
水肿性脑病的微细结构.....	(30)	放射性脑水肿.....	(38)
		缺血后脑水肿: 定量和演变.....	(47)

脑水肿生物化学与药理学的改变

脑水肿因子: 特别有关血浆成分和谷氨酸盐的当前情况.....	(52)	发生中的作用.....	(75)
细胞膜脂质对脑水肿发病机理的意义: 磷脂和花生四烯酸(发生脑缺血时最早改变的膜成分).....	(63)	血管源性脑水肿的代谢和电生理学的结果.....	(79)
脑水肿的代谢基础.....	(66)	脑水肿的定量放射自显影术研究和多种同位素放射自显影技术的比较.....	(86)
实验性缺血性脑水肿的生化.....	(70)	放射性去氧葡萄糖脑功能活动图在脑创伤研究中的应用.....	(93)
二丁酰 ³ H, 5'-环磷酸腺苷在脑水肿		脑水肿细胞核的病理生理.....	(97)

脑水肿动力学与生理学

时间和血流为灵长类大脑皮质在局部缺血后水肿形成的因素.....	(102)	脑水肿的生物力学及其对局部脑血流的影响.....	(121)
弥漫性脑水肿的局部解剖.....	(105)	血管源性脑水肿的消散.....	(128)
高血压在梗塞性脑水肿发病中的作用.....	(110)	有关血管源性脑水肿消散的进一步研究成果.....	(133)
猫脑实验性肿瘤周围的水肿.....	(113)		
中枢神经内分泌系统对脑容积的调节.....	(120)		

脑水肿的诊断与治疗

脑水肿和神经功能: CT、诱发反应和 临床检查.....(136)	缺血性脑水肿的作用.....(156)
卒中时大脑肿胀的时程:尸检和CT相 关的研究.....(141)	急性局灶性缺血的形态学改变: 对渗 透疗法的反应.....(160)
外伤性脑水肿的电子计算机X线断层 扫描.....(148)	脑肿胀及脑水肿的治疗.....(166)
脑水肿: 活体内正电子放射断层摄影 术的评价.....(153)	应用短程和长程地塞米松及利尿剂抗 水肿疗法在临床、化学和CT方面的 评价.....(171)
内源性中枢神经系统抑制剂对沙土鼠	脑水肿的联合疗法.....(178)

前 言

Cervós-Navarro J and Ferszt R

几乎没有一个神经学的病征象脑水肿那样是无所不在的。脑水肿的定义被认为是水份在脑组织中的病理性蓄积，在各种学科中，已见到一大批有关脑水肿的文献报导。然而许多专家承认，他们对脑蓄积水份的过程并不完全了解。临床医生所提供的充分的证据表明，令人满意的治疗方案尚待逐渐形成。在神经外科、神经科、麻醉科和加强监护医学，每日都会碰到对脑水肿治疗所发生的错误。

现在已经清楚，所谓“脑水肿”这种情况，是广泛的疾病过程的一个基本方面。因而对脑水肿机理的稳固的学说必定会超出单一实验模型或超出一种特殊研究方法的范围；只有通过多种训练的努力，才能有充分

的希望取得成功。因此，本书目的旨在汇总对脑水肿问题的许多不同的思想方法。

在比较有争论的方面的评论章节中，读者将会发现有各种概念性的争议；这些高度的个体的成就证明这是一个活跃的讨论议题，同时又是一个处于混乱之中的议题。本书试图阐明关于脑水肿的各种不同的观点，并试图在目前可提供的这一批复杂的结果中找到一个脑水肿的结构。

目前，充满活力的脑水肿的研究表明，除了水份之外，还有更多的因素与脑水肿有关。这里，作者尽力介绍在现有的技术状况下，一个综合而又简明的见解的主导思想。

吴中匡 李家贤译 虞佩兰校

绪 论

Cervos-Navarro J and Perszt R

历史记载

未被固定的脑是一个半液体器官。古代的人们认为脑的液体组成多少是有些神秘莫测的。据说可能在公元前三百年, Herophilos 认为灵魂位于第四脑室。Marcello Malpighi (1628~1694) 把脑比作一个有节奏地收缩和膨胀的大腺体, 它通过在放大镜下可以看得见的精细的管道迷路泵出液体。十七世纪末, T.S. Soemmering 按照此传统概念推测, 认为脑液是最高神经功能的中心。许多证据表明早期的观察者被脑的液样外貌所迷惑, 人们不知道脑水肿首次被认识的确切时间, 对脑水肿首次的认识很可能是在十八世纪末的某时, 在出现尸体解剖的时候。

1804年, Voigtel 写了“过大的软脑……肿胀到头颅范围之外”一文。十八世纪, Schoenlein 的一般的和特殊的病理学和治疗学系统还根深蒂固。在1834年版本中, 本文作者在第十五章“中枢神经系统疾病的类别”一文中, 发现第一组为“神经系统中枢部分的积水”, 其中有“急性、慢性和老年性脑积水”。很明显, 解剖学家和医生要认识“在某些情况下, 脑的肿胀是由于脑室的增大, 而在另一些情况下, 是由于脑组织本身容积的增加”, 是需要一定的时间的。在1797年 Sprengel 的资料中和 Marshall Hall 的教科书中, 对脑水肿的进一步论述仅有两篇文献。

然而对脑水肿的兴趣正在增加。1855年 Cannstatt 复习了14篇以前的有关“部分或整个脑肥大”问题的文章。在 Cannstatt 的一些病例中, 脑室呈裂隙样, 脑变重, 且脑回变平。

Monro 在1783年发表了观测的资料, 脑被禁闭在有限的空间, 此空间是一个生死关键的参数, 后来又由 Kellie 和 Burrows 作了阐述。病理学家在十九世纪中叶首次开始探索, 象头颅这样一个被限定空间的脑容积的增加(尚不能肯定地定义为“急性肥大”、“脑肿胀”和“脑积水”)对患者是否有害, 或者这种脑容积的增加是否是脑组织被水所充盈, 较严格地说, 即“脑水肿”是否具有病理学的重要性。

Rokitansky 认为脑水肿对“脑大小的异常”并不特别重要; 而认为其他因素, 如脑内血管的充盈, 似乎更为重要——这个看法早于“血液动力学肿胀”的概念约有一个世纪。另一方面, Magendie 于1841年首先完成了脑组织的干重测定, 脑组织中丰富的水份含量给他留下了深刻的印象。同一时代, Andral 于1838年在他的脑水肿一文中提出了一个崭新的病原学理论。根据 Andral 的假设, 由于血管功能障碍, 致使“进入脑组织的浆液增加”引起脑水肿——又早于血管源性脑水肿的理论一百多年。

组织病理学家对脑水肿依然是多少有些困惑不解的, 因此对把脑水肿本身的重要性看作为临床表现的一个原因的人来说, 是一个严重的挫折。虽然根据肉眼检查, 有些脑较其他脑重而湿, 但与肉眼检查相一致的组织病理学的发现则非轻而易举之事, 甚至在 Nissl 等新技术被使用之时亦如此。1904年 Anton 对这一问题提出了有当代思想的一篇有价值的评论, 但可靠地说, 光学显微镜不产生如同早年在脑研究的其他方面那样有决定性的和引人注目的资料。脑水肿的神经病理

学仍保留在主要为肉眼形态学的迷惑不解的占位性病灶,此病灶可导致占位性脑移位。

这个总的情况为 Martin Reichardt 的研究提供了背景,使他的兴趣集中于脑的容积的改变,而不去管这种改变的各种难以捉摸的原因。Reichardt 似乎认为,就大多数脑肿胀病例的起源而言,脑水肿是一个可被忽视的因素。然而,这种对脑肿胀的概念曾有若干反复:脑肿胀是一个相对的现象(对所给予的个体正常的脑容积相对而言),这意味着只有在已知头颅的容量时,并且假如建立起在头颅的容量和脑的容积二者之间的可靠关系时,才能对脑肿胀作出诊断。这一点被忽略真是太常见了。在 Reichardt 看来,肿胀脑典型地有一干燥表面,这似乎表明,除水份之外,还有某些成份引起了脑容积的改变。然而,组织病理学分析所提供的材料,象在脑水肿提供的一样,是无说服力的。Reichardt 企图把脑肿胀和脑水肿规定为两个分开的和独立的实体,虽然 Scheinker 的“肿大”(“tumefaction”)这个名称可能和 Reichardt 的“脑肿胀”有联系,但未能得到德国以外的普遍赞同。

早期的作者们偶尔碰到普遍脑水肿的局部变化,1935年,当 Jaburek 发现某些部位的水肿倾向较另一些部位更明显时,他提出了局部水肿形成的问题。这一假说具有一定的吸引力,因为它与较普遍的 C. Vogt 和 O. Vogt 二氏特异感受性的概念相一致。根据 Jaburek 的观察,大脑皮质没有特别的水肿倾向;只是在水肿形成的极期大脑皮质才似乎呈海绵状,甚至在这种情况下水肿似乎不从皮质向白质蔓延。认为白质本身较灰质有更大的水肿倾向,在此处,水肿可导致组织破坏——即 Scheinker 的“液化”和 Jacob 的“水肿性坏死”。

虽然根据 Penfield 和 Cone 的看法,在他们所称之为“急性肿胀”的过程中(也被 Bailey 等称之为“粘液变性”),少突神经胶质细胞特别易受累,然而脑水肿的组织病理学

实质仍然不清楚。进一步神经胶质细胞的改变,例如具有短而圆足突的 Alzheimer 阿米巴样神经胶质细胞和偶然的星形细胞突破折,可能是非特有的,并且不仅仅是由于水肿所致。

广泛的组织病理学工作已证实了 Andral 的假设。在某些脑水肿病例中,曾发现有血管周围物质(有时为嗜酸性物质),据 Scheinker 的观察,这些物质显然穿过血管,一些血管已发生“变性改变”。Scholz 把这种水肿形成的类型称之为“血浆性水肿”。Zuehlch 在 1959 年对水肿形成的问题作了一次广泛的论述。

尽管有少数几个可被利用的关于水肿形成的线索,然而对于水肿的扩展所知甚少,特别对于水肿的消散更是一无所知。Jaburek 曾假设水肿液的阴影沿着预先存在于组织中的裂隙通过脑,早在 1939 年 Hallervorden 相应地提出所谓水肿的流体力学理论,水肿液是沿着压力梯度而扩散的。然而这些假说缺乏实验证据。同时认为在一定情况下,脑脊液可穿过脑室壁,正如多年前 Magendie 所预言的那样;这是否表示水肿液引流的机制仍要推究。

早期对实验性脑水肿的研究是谨慎的。1901 年, Kocher 在德国, Cannon 在美国曾试图制造外伤性脑水肿模型。20 年后,Weed 和 McKibben 开创了水中毒模型并引起全脑水肿。尔后发展了许多外伤性水肿模型,在刺伤周围有明显水肿。特殊的水肿模型及其发展将在本书各章予以讨论,在 Garcia 等的一章中又作了总结。尽管在许多实验中,通过产生局部的和全脑的损害的许多方法,迅速地引起脑水肿,这已是明显的,但该现象的确切解释依然是一个问题。

电子显微镜

人们在开始使用电子显微镜研究时,对它寄予了高度的希望。材料经四氧化锇浸泡或灌注而被固定,且包埋在甲基丙烯酸树脂

中。四氧化铁的穿透速度是较慢的(0.1毫米/小时);这样使暴露的大脑皮质的固定相对好些,而白质的固定在性质上是不一致的。

异丁烯酸盐也在白质中产生许多髓磷脂的人工产物,导致不良的图象质量。而且大多数脑组织活检获得的材料是来自大脑皮质的。在二十世纪六十年代初,所有这些因素均为众所周知的迷,在那时电镜不能发现反复被传统的组织病理学所描述的细胞外液的蓄积。脑细胞外的腔隙似乎被限制在神经胶质细胞足突之间的不到200埃的裂隙之中。这不仅与组织病理学所见相矛盾,而且也与一系列非形态学的研究相矛盾,非形态学的研究提示在细胞外间隙有一个相当大的空隙。

十分有意义的是,有助于解决此难题的是来自白质的活检材料,而不是实验资料;当白质被研究时,发现细胞外间隙容积在不同的区域有很大的不同,这一点变得明显了。早期的作者们曾经设想,除细胞外间隙的扩大外,液体也可能蓄积于星形细胞,而少突神经胶质细胞似乎不起重要作用。通常在许多水肿模型中,水肿不分离髓磷脂的板层,而三-乙基-锡性水肿则是值得注意的例外。

当代的问题

近20年来,脑水肿研究已广泛开展并成为许多大型座谈会的主题。

虽然脑水肿可因形成的方式不同而产生不同类型的脑水肿,仅有很少的脑水肿模型已被人们所公认,即由一种特殊的脑水肿刺激物引起的特殊脑水肿动物模型。脑水肿的模型有坏死周围性水肿、放射性水肿、肿瘤周围性水肿、脑积水性水肿、炎症性水肿、粒细胞性水肿、渗透性水肿、缺血性水肿和某些毒性水肿。上述水肿,多数在本书有关章节中予以讨论。目前,虽然对触发水肿的形成来说,血脑屏障本身的破坏是否是一个足够的刺激因素还不清楚,把血脑屏障受损的一种水肿类型(“血管源性水肿”)和血脑

屏障几乎完好的另一种水肿类型(“细胞毒性水肿”)区别开来,依然是一个有益的概念。

有关血脑屏障破坏的明确的解剖学基本形态结构的研究已产生多少有些不一致的结果。多年来认为内皮细胞间连接处的开放是一个主要的通路;然而后来的研究证明,有一些血管源性水肿模型中,多数内皮细胞间的连接处仍完好无损。另一方面,也已证明,紧密连接处渗透性开放,并非必然导致脑水肿或者甚至是脑损害。小泡转运提供了一个变更通路。脑内皮细胞的小泡活性显示轻微的区域性的变化,但在正常时候其活性一般是极低的。早在1964年电子显微镜证明,在水肿组织中的未坏死的内皮细胞的小泡活性增加。以后的工作揭示,在各种实验情况下,也同样涉及水肿,内皮细胞能够吸取血管内的示踪剂,并且似乎能把示踪剂转运到远离管腔的内皮细胞膜。

用于证明经内皮细胞转运的示踪剂实验的意义已受到挑战。不过设想大分子量物质在原则上是经内皮的转运这是可能的,这似乎是一个相当有用的假说。在各种水肿模型中,只要我们不确切了解小泡转运在多大程度上可能促使水肿液经内皮细胞的通透,则这种定量的问题就不能下结论。有些含糊的所谓“小泡活性”正在被更确切的解剖学上的术语所取代。区分微胞饮作用和巨胞饮作用以及内皮细胞胞浆中其他的小管结构,对进一步研究可能被证明是有益的。

且不说在水肿时对脑血管壁的研究,关于其他组织成分的超微结构的许多优秀的系统性文章已有报导。正如在本书Hirano的一章所讲的,电子显微镜的使用可能会进一步出现奇迹。

在对生物化学的研究方面亦已被重视,关于水肿的触发因素依旧涉及较多的组织因子。

原则上,水肿可能通过脑组织的裂隙沿着流体力学梯度扩展的理论,已经受到时间的检验。Reulen等发现存在使液体从坏死区

大幅度流向脑深部白质的驱动力的有力证据。对水肿形成的脑的机理特征性的进一步研究,倾向于确证水肿扩展的流体力学的理论。在水肿扩展的大幅度流动理论的支持者和那些假定可能涉及生物化学物质即所谓“水肿扩展因子”的支持者之间,没有基本的分歧。生物化学物质可能影响到距脑损害部位有一定距离的血管的渗透性。

当人们考虑水肿消散的临床重要性时,意外地发现对此题所作的工作比较少。液体经室管膜引流依然是一个有理由的机制,并很可能与水肿扩展的流体力学理论相一致。然而Klatzo等在他的文章中对水肿消散的一般问题,是经室管膜引流相关的问题提出异议。他们的观点是,渗出液被星形细胞的吸收和消化是在清扫水肿液的组织之中所涉及的主要因素。

在此处可能起作用的另一机制是所谓逆行性胞饮作用。几年前, van Deurs曾证实在内皮细胞中示踪物质的逆行性运动中的一些表现。其他的作者已证实他的工作,指出在水肿消散时很可能涉及到小泡的活性。然而,尚缺少定量资料。

如果脑水肿在本质上涉及充满脑细胞外和细胞内间隙含有各种不同量蛋白质的水分的话,则出现了老问题:脑水肿的功能重要性在何处?是否脑组织水份的增加只不过是

一表面现象,是较普遍水肿性脑病关键性参数的一个明确方面?这些关键性参数是超出了我们知识范围之外的。对外伤性水肿脑的功能,进行定量的自体放射摄影的评价的结果表明,有一种潜在的广泛性的脑病存在;在其他方面,冷冻伤模型就产生了局部的水肿。进一步的工作可能是企图联系在活体内伴有水肿形成的代谢改变与其他参数的关系。正电子放射X线断层摄影,作为精确地研究这个问题的一个强有力的工具已经出现。目前总的来说形态学和临床的研究尚未获得可靠的结果。当最值得注意的诊断工具(电子计算机X线断层扫描)的强大潜力出现之时,关于水肿的脑的代谢改变方面的实验研究在临床上的重要性将会增加。

在既未死亡也未手术的许多临床情况下的脑水肿的资料,将首次可以被利用。在外伤时以及在其他所有推测因脑水肿起了关键作用的情况下,这些发现将肯定地对脑水肿的重要性的意见起了一定的影响。

尽管有广泛的实验研究,水肿的治疗仍是经验性的。进一步的临床工作已导向较恰当的联合疗法,以企图获得最大疗效和最小副作用。在治疗章节中对传统的和新的治疗方案作了广泛的讨论。

李家贤 聂爱馨译 虞佩兰校

研究脑水肿的物理方法

Go K G

脑水肿的研究发现,在颅内压增高并最后发生致命性脑疝的情况下,其特征为脑的体积增大。正如Klatzo分类所述,所有类型的脑水肿,虽然可能有几种发病机制,但含水量增加则为主要结果。无疑,对了解水分蓄积的机制已进行了许多研究,包括生理学、化学、物理学和组织学的方法,这些研究已说明在脑水肿发生时组织结构的变化、

血脑屏障的作用、组织新陈代谢的改变及其血管运动自动调节的障碍。进一步应用这些方法,确定脑水肿是否发生(如在假性脑瘤、子痫以及伴有肝衰竭或严重烧伤的脑病等情况),并且因而影响对以上疾病的治疗方案;另一方面在有脑水肿的情况下可能提供根据,以选择那些适用于个别病例的某些诊断技术。最后,研究脑水肿使用的有些方法,

可用来估价治疗试验的结果。本研究希望简要地提供若干物理方法,其中有些是经典的技术,而其它技术有待进一步评价。

组织重量

测定含水量的最简单方法,早在1939年为 Stewart-Wallace 所应用,包括测定脑组织样本湿重,随后称取干重。

$$\text{干重}\% = \frac{\text{干重}}{\text{湿重}} \times 100\%$$

$$\text{含水量}\% = 100\% - \text{干重}\%$$

通过比较含水量的百分率,可能提示含水量已发生增加,但是并不能表示每单位量的组织增加了多少水。为此,含水量的更好表示方法如下:

$$\text{水(克)}/100\text{克干组织} = \text{含水量}\% \times 100\text{克}/\text{组织干重}\%$$

通过比较有病变的脑组织样本和对照脑组织样本的含水量,能估计脑水肿的程度。然而,因为脑含水量随年龄不同而改变,例如,将成年动物与幼年动物作比较,则需使用以下公式:

$$\text{肿胀}\% = \frac{\text{正常组织干重}\% - \text{水肿组织干重}\%}{\text{水肿组织干重}\% - \text{水肿液干重}\%}$$

正如在估价某些制剂的疗效的研究中所指出的那样,必须测定总体积的改变,包括对全脑和半球的分析。然而,特别是当水肿范围小时,由于有大块的正常组织的影响,可能使水肿组织的改变变小(使平均含水量减少——译者),使得差异不显著。选用小的、有代表性的组织样本,可抵消此弊病;虽然,也应该注意到不同部位的含水量有相当大的差异,甚至在白质也是这样;并且在称量小样本时还特别存在着因蒸发而使水分丢失的危险。

比 重

为一种测定小样本组织含水量的敏感技

术。用一有液体刻度(gradient)的特制量筒,进行组织比重的测定。组织的比重是根据组织样本在刻度筒内下沉的深度来测定的,刻度筒内的液体由有机溶剂的一种分层混合剂(如溴化苯和煤油)所组成。深度与比重的关系用已知盐溶液滴入刻度筒的方法来标定。利用 Nelson 氏方程式根据组织比重计算含水量:

$$\text{水(克)}/\text{组织(克)} = 1 - ((\text{组织比重} - 1) / (1 - 1/\text{组织固体比重})) \times \text{组织比重}$$

对所给予的组织来说,组织固体比重是恒定的,并且能通过此组织的正常含水量和比重算出来:

$$\text{组织固体比重} = 1 / (1 - ((\text{组织比重} - 1) \times \text{湿重} / (\text{干重} \times \text{组织比重})))$$

Marmarou 等把第一个方程重新排列为直线性方程,使得水(克)/组织(克)与样本组织比重的倒数成线性相关。除了评价脑较小范围的水肿的敏感性之外,这一方法的优点是在煤油中的组织所含的水分因蒸发而丢失者减到最低限度。

电子计算机 X 线断层摄影

电子计算机 X 线断层摄影(CT)为一种无损伤的技术,它已用于活体(受实验者)脑水肿的研究。原则上这个技术包括组织对于一组脑断层面的各个点的空间矩阵(细胞间质)的 X 线吸收值的计算数据,这是从窄条的 X 线束以不同角度通过头部的切层面内输送的读数。为了显示切面的图像,可以从矩阵以体层照片形式而重建,矩阵的每一图像点表示相应的切面组织的单位体积的密度。吸收系数通常根据刻度来表示,其范围从骨的 +500 单位到空气的 -500 单位,零点则代表水的密度。

因为脑组织的吸收系数比水多 3%, CT

* 原文公式为: $\text{干重}\% = \frac{\text{湿重} - \text{干重}}{\text{湿重}} \times 100$, 可能有误

——译者注。

扫描的低衰减值可能与脑水肿时水含量的增加有关。确实如此,脑水分增加10%,其密度就会相应地减少3个单位。然而这并不是简单的关系,因为组织密度也取决于脂质的含量,它们的吸收系数较水少10%;并且还取决于血的容量,因为血中的铁可升高衰减。因此,正常脑皮质虽然含有较多的水,仍比正常白质有较高的衰减。除此以外,在脑病变时,固体、脂类、水和血的正常的相对比例可能发生改变,所造成对组织密度的影响是多方面的,不能单一地用含水量的影响来推论。

利用对比加强,对病变提供附加的资料,通常作为标准CT扫描的辅助手段。主要地基于静脉注射的对比剂透入到组织内,这种资料表示在血管源性水肿所发生的病变区血脑屏障破坏的范围。

核磁共振

通过核磁共振(NMR)的技术,可以用来研究水的状态,如反映磁场内水质子的特性。在一大的、静力磁场中,样本的质子在一定程度上沿着磁场的方向排列,导致在一个小磁矩中形成平衡状态。在脉冲的核磁共振技术方面,这种平衡状态被所选择的等于质子共振频率的短而强的射频脉冲所破坏。在每一脉冲之后,质子以指数弛张函数的方式回到平衡状态,以两个弛张时间为特征: T_1 代表静力磁场方向的弛张, T_2 代表与 T_1 垂直方向的弛张。弛张时间,作为它们反映质子动力学的特性,可通过质子与周围细胞的大分子相互作用来测定。后者限制水分子的运动,引起它们的质子迅速弛张,而质子在液体环境中(例如水肿时水的蓄积)趋于缓慢弛张,与纯水的弛张时间相接近。因此,水肿脑组织的弛张时间,在一定程度上反映了组织的含水量。而且,在一种组织中质子的弛张特性,可表示组织间隔之间水质子交换的动力学。因为核磁共振技术是无创伤性的,很多人正在力图设计适用于临床

使用的仪器。这牵涉到研究能产生包括被研究器官的磁场的磁铁结构,和照像技术的发展,这种技术能在合理的期限之内将核磁共振信号改变成恰当的、立体的、清晰的图象成分。

同位素研究

水的同位素已应用于组织中水的动力学研究。有人用 $^3\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ 证实了体内组织(包括脑组织)中水的迅速交换。然而,因为水积蓄的动力学相对地比弥漫的水的交换的动力学缓慢;根据在组织标本中同位素水的分析研究,例如在脑水肿时,水的净移动,倾向于难于确定。

较有希望的途径似乎是用 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 的方法,在一次注入水的同位素通过脑的期间,使用本方法能估计水的微小变化(即水从血液进入脑组织)。利用本技术已建立了血脑屏障对水的通透性的阈值,正如用电刺激脑内去甲肾上腺素能中枢时,血脑屏障通透性已发生的变化。

电阻抗研究

用低频交流电测定脑组织的电阻抗,可用于估计脑细胞外间隙的大小,因为电流主要由细胞外的离子所输送,而外周的细胞膜阻止了细胞内离子的参与。虽然常常根据细胞外间隙的标志物(例如硫氰酸和硫酸盐的离子)的分布来测定细胞外间隙,阻抗测定仍被认为是辅助方法。使用脑内电极已能精确地测定正常脑组织的阻抗。根据这种资料已经推算出皮质细胞外间隙为27~30%。临床装置通常用一个参考的电极置于皮肤,探查电极则插入脑内。根据组织结构的特殊的阻抗(白质阻抗最高、脑脊液腔最低、灰质居中)所产生的图形和特征,已能在立体定位神经外科方面,用阻抗记录来帮助测定电极尖的部位。此外,自1923年以来,这项技术也被用来作脑肿瘤的定位,因为肿瘤的阻抗低,这种低阻抗可能是由于肿瘤

内和周围存在的血管性水肿所致。在血管性脑水肿,例如实验动物冷冻伤之后,由于液体外渗,使细胞外间隙扩大,导致阻抗的降低。液体外渗由冷冻伤处蔓延到下面的白质,可用装有环状电极的探头来监测。因为通过上述安排测得的阻抗值,也可通过缚于皮肤的参考的电极测得的电阻和全身细胞外间隙的大小来确定。此值在个体之间变化甚大,在估计改变时,需要标准化(例如与对照值相比较)。

放射性标记物

研究血管源性脑水肿时血脑屏障的破坏,常包括静脉内注射标记物,它可外渗到损伤区。有些标记物(如与血浆蛋白相结合的伊文思兰或放射性碘化血清白蛋白和钨白蛋白)构成蛋白质渗出物的一个组成部分,而其它标记物(如荧光素钠或高锝酸钠)可能作为游离物进入病灶区。对病区伊文思兰染料外渗的定量估计表明病区活性染料和外渗放射性碘化血清蛋白的量之间的关系。全部水肿脑的放射性碘化血清蛋白含量放射性测定对于估计实验动物血管源性水肿的总程度是有价值的。在临床上用扫描图评价脑摄取放射性碘化血清蛋白和高锝酸盐情况,对估计血管源性脑水肿,为一种有价值的无损伤性的方法。然而由于病灶区如有血管形成和组织代谢的因素可能引起错误的解释,这些因素似乎也影响示踪剂的吸收。脑梗塞形成的初期,扫描图显示缺损是典型早期发现,这种扫描以后,根据实验研究,表现出与脑缺血的最初细胞毒性期相符合,而脑缺血以后发生的血管源性阶段,可能确实存在蛋白质示踪剂的外渗。

一旦渗出物进入脑组织,由于细胞摄取标记蛋白质,使蛋白质结合标志物易于滞留在组织中一段时间,而不结合的小分子复合物由于较快地弥散而被除去。另一方面标记物与蛋白结合多久的问题尚未解决,这可能取决于使用的制剂。

颅内压记录

颅内压记录本身可能是一个目的,因为颅内压是一项重要参数,可用来确定占位性病变时脑血流灌注状态。在脑水肿的研究中,特别是在临床不可能进行活体检查作为“脑水肿存在的唯一的真实的确切标准”以发现含水量的增加时,则颅内压力的记录可以提供一种相对无损伤的方法,以监护脑体积的增加。但是,脑体积的增加和颅内压之间的关系并非简单。根据压力—容量曲线表现的这种关系,即在最初脑肿胀时,颅内压仅轻微上升;只是在脑脊液腔适应膨胀的能力被用完时,颅内压才开始上升。因此,在年龄较大的患者,由于脑萎缩而有较大的脑脊液腔时,需要更严重的脑肿胀才会发生颅内压升高。而且,由于颅内压增高的非特异性,有理由使用其它诊断方法(例如CT扫描、闪烁扫描图和血流测定),以除外颅内压升高的其它原因和确定血脑屏障的完整性。值得注意的是血管扩张(如手术时或实验性丘脑下部病变的“急性脑肿胀”)、血肿(严重头部外伤后)或甚至脑室扩张,可能是错误解释的原因。

水肿液的分析

严重的血管源性脑水肿时(例如严重冷冻伤之后),水肿液可被分离而获得,并可分析它的成份。使用针插入不同的深度到病灶和下面的水肿区以分离出液体,使蓄积在水肿组织小间隙内的液体,依靠升高的组织压力的推动进入针内。液体通过接在针后的细的聚乙烯塑料管而被收集,管内充有汽油,以防止水肿液的蒸发。

与过去从全脑组织样品所获得电解质的结果相反,从水肿液直接取得的结果证实此种液体来源于血管。而且,液体成分随后的改变证实了液体动力学的若干特征(如液体优先进入白质)。

局限在脑组织细胞外的水肿液,也提供

一种在活体中研究的方法（与研究脑切片使用的方法不同），这一方法亦可能在不同情况下研究细胞成分的交换。这样，根据水肿液中高分子量溶质的浓度的高低，说明在大脑

内注射毒毛旋花子甙G或缺氧之后，水肿液转移进入细胞内可能变得明显了。

胡全美译 虞佩兰校

以脑水肿液的成分来反映脑细胞外间隙的变化

Go K G et al

严重的冷冻伤之后所产生的大量水肿液，可通过插入脑组织的针头连接到聚乙烯管加以收集并对其成分进行分析。

除了研究冷冻伤之后一定时间内水肿液成份改变之外，水肿液也可起到媒介的作用，反映在各种情况下（例如低氧时）组织生物化学的反应。因为低氧的基本特征为能量不足，影响到细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵。在脑组织内注射毒毛旋花子甙G可作为另一使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵失活的方法。

实验研究指标有以下几项： Na^+ 和 K^+ 的含量；胶体渗透压（COP）（反映蛋白质的含量）；静脉内注射放射性 ^{51}Cr 标记白蛋白，以显示屏障损害情况；以及乳酸脱氢酶（LDH）与肌酸磷酸激酶（CPK）等酶类，以此提供有关细胞损害的情况。

在对照组，只给予冷冻损伤，在冻伤后整个5小时期间，水肿液的 Na^+ 始终无变化。 K^+ 在早期上升，估计是从冷冻受损害的细胞所释放的结果；然后 K^+ 逐渐降低，可能因水肿液扩散到白质而被稀释之故。

灰质和白质水肿液的电解质含量似乎无差异，提示在灰质和白质两组之中电解质的移动是相似的。另一方面，如考虑COP和 ^{51}Cr 标记白蛋白放射活性这两种蛋白质渗出的参数，它们初期在白质中呈现出高水平，随着水肿液的扩散经过一定时间而降低；在灰质中的水平却上升，反映在灰质中渗出物的移动较迟缓。用细胞酶LDH和CPK的也可观察到与此相同的变化形式。

当诱发低氧时， K^+ 明显升高，无疑是由

于能量不足而妨碍细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵的运转，不能使 K^+ 从细胞外的水肿液泵进细胞内所致。至于高分子量标记物，作者发现COP、 ^{51}Cr 标记白蛋白放射活性、LDH和CPK均增高。这些变化可能是由于 K^+ 和 Na^+ 移入细胞内时，使细胞外水肿液中这些溶质浓缩和细胞外间隙变小的结果。由于 Na^+ 的含量没有改变，因此看来似乎 Na^+ 的移动与水的移动是均衡的。

在注射毒毛旋花子甙G后发生大致相同的改变： K^+ 、COP、 ^{51}Cr 标记白蛋白放射活性、LDH、CPK均增加，再次提示由于 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵失活和水进入细胞，使这些溶质浓缩。然而，不同的是 Na^+ 明显降低。

钠是细胞外主要的阳离子，尽管它显著地降低，但水肿液渗透性会发生变化则是不可思议的，而这一点已确实通过对水肿液渗透性的测定所证实。为了确定 Na^+ 是否可被其他渗透活性物质所替代，作者检查了乳酸盐、总体 NH_2 （包括氨基酸、蛋白质和可能存在的尿素）的含量。虽然低氧时乳酸盐显著上升，而注射毒毛旋花子甙G之后，和对照组比较乳酸盐无明显改变。对照组总体 NH_2 的减少与所观测到的蛋白质的形式相仿。在注射毒毛旋花子甙G后，总体 NH_2 仍无改变，在低氧时甚至上升。换言之，作者尚未发现在注射毒毛旋花子甙G后如何来补偿钠的降低。因此，可能还包括着另一种自源性渗透的问题。

脑细胞外间隙的变化已被类似的实验所证实，在这组实验中用一根在不同深度上带

有若干个环的阻抗电极在各个不同深度上测定脑组织的阻抗(见图)。在对照组,阻抗的减低提示细胞外间隙扩大。由于渗出液扩散进入白质,因而环的位置愈深,阻抗减低也

出现愈迟。在低氧组,阻抗先降低然后增加;注射毒毛旋花子甙G后可见到同样的改变,提示液体转入细胞内,使细胞外间隙缩小。

沈菊英译 虞佩兰校

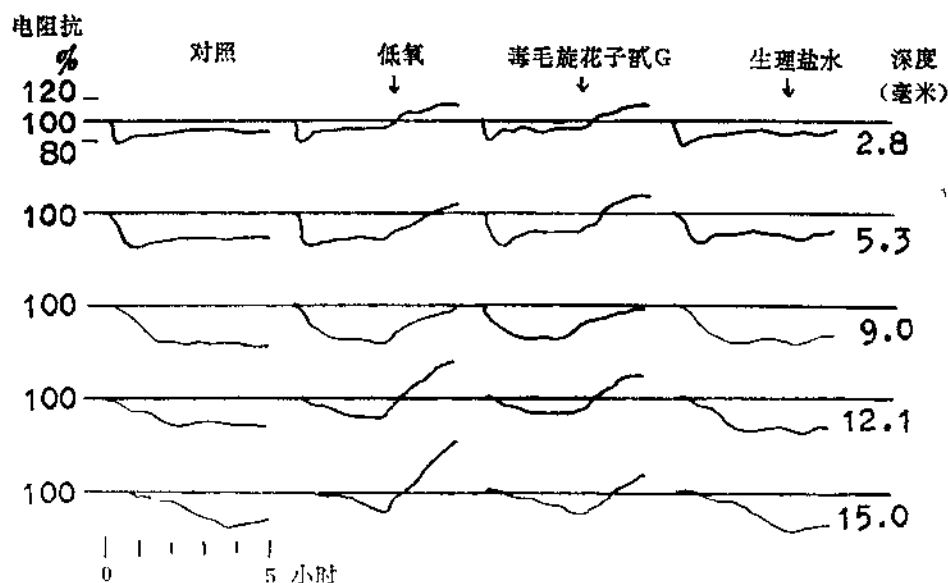


图 冷冻所致脑水肿伴有低氧、注射毒毛旋花子甙G或生理盐水时电阻抗的改变(初始值为100%),对照组仅由冷冻诱发脑水肿。

脑比重测定作为脑水肿研究的一种方法

Ferszt R et al

脑比重测定法,即测量脑的比重值,可以追溯到19世纪,也就是说,它们早于常规的组织学技术。早在1762年Muschenbroeck^k首次作了脑比重的测定。到了19世纪后半叶,已有比较精确的记载。Schröder根据这些历史性资料重新计算了比重;表1中列出了他对计算结果的修正意见,其中包括同时期其他作者的资料。尽管采用各种不同的技术,并且在较早的文章中曾遇到若干技术问题,但资料的差异相对较小。

早先,作者们并没有涉及到脑水肿的研究。他们主要的兴趣在于探讨精神病患者异

表1 早期和现代所测定的比重

作者	平均比重	种类
Sankey, 1853	1041.3	人
Skae, 1854	1042.4	人
Bucknill, 1855	1039.4	人
Bastian, 1866	1040.2	人
Obersteiner, 1892	1041.2	人
Nelson et al., 1971	1048	鼠
Nelson, 1974	1047	鼠
Tornheim et al., 1976	1049	猫

常的脑组织密度。显然,这些测定结果是毫

无价值的,因此19世纪对脑比重测定的研究没有持续多久。

1905年Reichardt提出了脑肿胀的理论,使之与脑水肿相区别,他发现脑水肿的神经组织的比重没有变化。

Burkhardt发展了一种很敏感的机械系统,即将一个器械刻度尺浸泡在已知比重的液体中,来测定整个人脑的比重。在进行大量尸检材料测量之后,Burkhardt对水肿的脑组织的研究,未能得出确定的结果。在某些脑,即他称为“真正水肿”的脑,发现比重有明显的降低,而另一些肉眼看起来肿胀的脑,其比重则高于正常。这些结果基本上与Shlütter和Nelson相一致。Burkhardt的浸泡机械装置对于实验性脑水肿研究的局限性是明显的;只有使用较大的脑组织块,才能获得精确资料,同样在动物实验中这也是不可能办到的。

Lowry和Hunter曾提出将组织浮在规定的比重液体中,来测定血清蛋白浓度。在1965年Laborite和Weber采用了一组已规定比重的硫酸铜溶液,作为测定水肿鼠脑的变化。Nelson等在1971年为了同样的目的,曾使用煤油和溴苯(Bromobenzol)的连续梯度量筒。以后许多研究脑水肿的作者都采用了这种方法,本卷的许多作者也采用了这种方法。

此法正获得广泛应用,因为它操作比较简单,并且可以很精确地测出比在干重测定中还小的组织块的比重。作者已经对几种不同的脑水肿模型应用了微比重测定法。这种方法促使作者进行了大量的、以前没有报导过的观察。并且证明这种方法在这个范畴内是适应的。

减速动力学

微比重测定法的实验设计原理是简单的:把组织块投入装有煤油和溴苯的连续梯度量筒内〔注〕,它在该筒某一点时即停止下降。作者规定这个点为浮点,并把标准化的

硫酸钾溶液的浮点与组织块的浮点进行比较。

作者的观点与Nelson一致,认为以浮点来确定比重为最好。可是更仔细的观察浸泡在梯度量筒中的组织块的动力学,发现主观估计为浮点的参照点,正是组织块在量筒中减速运动动态曲线上由起初的快相转变为后来成为慢相的转折点。第一相流速和第二相流速的差异,使人们能够较容易的确定浮点。

Nelson认为组织块的比重决定了它进入量筒中的飘流速度。然而在作者的实验中,组织块本身的大小和成份也明显地影响它的速度。用100~500毫克比较大的组织块进行试验,在快相与几乎可被忽视的飘流速度的第二相之间,显示了明显的差异,所以使得确定由一相转变到二相的这个点变得十分简单。30毫克范围以内的组织块沉落大约30秒钟以后,便进入到一个比较缓慢的第二相。

当采用在1~5毫克范围内的组织块时,可以发生一些严重的问题。这么大的组织块有一个非常慢的第一相和快的第二相,显然是由于在它们较大的体表面积上,存在着较大的摩擦;因此在这种情况下测定浮点几

注:连续梯度是根据Nelson最初的方法修改后所制备的,原始溶液使用溴苯(Merck-Schuchardt,801786型,d₂₀[°]1.494, d₄[°]1.496——GC98%)和煤油180°~210°的分馏部分。轻溶液比重1.000,由石油234.445克和溴苯174.829克组成,配成总量410毫升。重溶液比重为1.070,由石油240.779克和溴苯282.593克组成,配成总量490毫升。总梯度溶液量为900毫升。制备的原理与其他作者所用的方法基本相同。然而微比重测定用的是2×20×25厘米专用的透明容器,这就比常规的圆管要准确得多,应用范围更广泛。制备5个标准硫酸钾溶液,其比重在1.025~1.045之间。在测定范围内所要求的梯度深度和比重之间几乎呈线性关系;全部5个标准溶液平均相关系数为-0.9978是合适的,其变动范围不超过-0.999391到0.9935126。测定后用直径不大于1.5毫米的空心玻璃管吸到标本的表面,将组织标本轻轻移出连续梯度量筒。然后将取出的标本置入10%福尔马林中12小时,轻洗后再固定96小时,然后包埋在石蜡中。用于电镜检查,组织标本需用磷酸盐缓冲液清洗后,在5%戊二醛中浸泡4小时,再把它们保存在磷酸盐缓冲液中以备。