

# 脑肿瘤术后脑水肿与内皮素相关性的研究进展

颜丽<sup>1</sup> 综述 薛洪利<sup>2</sup> 审校

1. 辽宁中医药大学 辽宁 沈阳 110032

2. 沈阳军区总医院神经外科 辽宁 沈阳 114000

**摘要:** 脑水肿作为一种脑肿瘤术后常见的临床病理表现,其发生发展机制与血浆中内皮素含量的动态变化形成时相一致。内皮素作为一种强烈收缩血管物质,通过增加血管内皮的通透性,促进钙离子内流,抑制一氧化氮的生成及产生氧自由基等途径加重脑水肿。本文主要介绍脑肿瘤术后脑水肿的发生发展机制及传统治疗方式,并对内皮素在神经系统中的生物、化学性质与脑肿瘤术后脑水肿的相关性及目前国内外以内皮素的相关性治疗加以综述。

**关键词:** 脑肿瘤术后; 脑水肿; 内皮素; 内皮素受体拮抗剂; 臭氧

脑水肿是一种脑体积增加及颅内压增高的临床病理现象。其根本机制是血-脑屏障损伤及脑缺血、缺氧而引起的水、电解质代谢紊乱及在脑细胞膜内外的不平衡分布,而导致水分蓄积在细胞的内外。

近年来,利用神经化学和分子生物学技术,对脑肿瘤术后脑水肿的发病机制及治疗进行更深入的研究,涉及血-脑屏障功能、脑微循环、钙离子通道、水通道蛋白等各个方面。其中内皮素(Endothelin, ET)作为一种血管活性物质,其明显的血管收缩功能及增加毛细血管壁的通透性能力是导致脑水肿发生的重要因素。

## 1 脑肿瘤术后脑水肿的发病机制及病理生理

脑肿瘤本身是脑组织的一种异物刺激,其产生的血管内皮生长因子,血小板活化因子及肿瘤细胞分泌的类固醇激素及受体等都为致肿因子。他们通过毛细血管内皮细胞进入肿瘤间质引起瘤周水肿。并增强血管通透性,导致血浆渗漏,引起血管源性水肿。此外,手术操作过程中的牵拉、电烙等处理会直接造成术区毛细血管损伤,血脑屏障破坏,血管通透性增加,其次在肿瘤切除过程中对周围的引流静脉直接损伤,导致静脉回流障碍,该区域脑组织缺氧,组织胺等酸性代谢产物增多,造成血-脑屏障破坏引起毛细血管通透性增加,引起以脑蛋白质为主的血管源性脑水肿<sup>[1]</sup>。以上两者为早期脑水肿的主要表现形式。当脑组织细胞持续缺血、缺氧,就会改变颅内血流动力学,加重脑内血管反应性降低,使 ATP 减少,使兴奋性氨基酸大量释放,加剧正常维持细胞内外离子平衡的钠-钾

离子泵迅速衰竭,钠离子顺其电化学梯度由细胞外流入细胞内,使细胞内渗透压增高,同时激活膜磷脂 A<sub>2</sub> (Membrane phospholipid A<sub>2</sub> PLTA<sub>2</sub>) 受体耦联的钙离子(Ca<sup>2+</sup>)。大量 Ca<sup>2+</sup> 内流,钙泵活性降低,细胞内 Ca<sup>2+</sup> 超载是导致神经细胞死亡的最后共同途径。钙超载加重脑水肿的形成,形成恶性循环。

## 2 脑肿瘤术后脑水肿期内皮素变化及相关研究

### 2.1 内皮素的存在形式

内皮素是体内重要的代谢及内分泌器官—血管内皮细胞分泌的一种具有强大的收缩血管和加强心肌收缩力的物质。他们不仅存在于神经组织中的血管内皮细胞中,更有一部分分布于神经细胞里,其在血脑屏障中有重要意义<sup>[2]</sup>。据实验研究表明<sup>[3]</sup>,神经系统本身可合成并释放 ET,内皮素已经不仅是血管内皮细胞所产生的一种激素,更是一种新型神经递质。

### 2.2 内皮素在脑肿瘤术后脑水肿中的病理生理意义

脑肿瘤术后脑水肿发病原因类似于创伤性脑水肿。大体上分两种:一是血管源性水肿,机制为肿瘤具有占位效应,对瘤周脑组织具有压迫作用,并引起血脑屏障的破坏;二是由于脑组织受压导致血、氧供应差而引起的细胞性水肿。两种形式共存并相互演变,形成恶性循环,加重脑水肿,造成神经功能缺损,严重影响患者生存质量。ET 水平与脑损伤的严重程度密切相关,在脑组织的各种细胞中星形胶质细胞最为敏感,故细胞性脑水肿主要是

收稿日期: 2013-06-04; 修回日期: 2013-08-26

作者简介: 颜丽(1988-),女,辽宁中医药大学研究生,主要研究方向: 颅脑肿瘤及颅内血管病变的微创手术治疗。

通讯作者: 薛洪利,沈阳军区总医院神经外科教授,硕士研究生导师,主要研究方向: 颅脑肿瘤及颅内血管病变的微创手术治疗。

脑内星形胶质细胞的水肿<sup>[4]</sup>。在脑组织缺血、缺氧下,星形胶质细胞保护性合成大量 ET,ET 对星形胶质细胞延长生存时间有重要意义。ET 能够改变星形胶质细胞的功能,并从受损的血管内皮细胞、胶质细胞中渗出,血脑屏障的破坏也可使大量合成的 ET 进入外周<sup>[5]</sup>。

Mihara<sup>[6]</sup> 等人研究发现 ET 受体拮抗剂 S-0139 能明显降低大鼠缺血再灌注后脑组织的含水量,并且脑组织含水量与血浆 ET 呈正相关,表明 ET 参与了脑水肿的形成过程。其中可能机制为:ET 强烈收缩血管,脑内 ET 过度释放,激活磷酶 A<sub>2</sub>,增加血管内皮通透性。其次,ET 导致 Ca<sup>2+</sup> 通道开放,引发钙超载,钙泵活性减退,导致脑水肿加剧。自由基对细胞膜损害产生细胞毒性水肿,ET 导致大量氧自由基产生,导致细胞膜通透性、流动性增加,发生细胞性脑水肿。此外,内皮素与一氧化氮(Nitric Oxide, NO)两者在脑内保持动态平衡,作为血管、生物活性物质可调节血流动力学反应和血管张力,一旦平衡打破,则血管自动调节功能紊乱,加重血管源性脑水肿<sup>[7]</sup>。另一方面,谷氨酸(Glutamate, Glu)的兴奋性毒性也是造成细胞膜损伤的原因之一。内皮素能抑制兴奋性氨基酸,尤其是谷氨酸的转运,使其神经毒性增强,增强 Ca<sup>2+</sup> 超载,加剧细胞凋亡。

此外,内皮素与脑肿瘤本身的发生发展也有密切关系。在胶质瘤中内皮素受体的靶点高于正常脑组织的靶点<sup>[8]</sup>;而在脑膜瘤中,内皮素可诱导 DNA 合成增加,与肿瘤细胞的增殖密切相关。

### 3 脑肿瘤术后脑水肿的相关治疗研究

适时、合理治疗脑水肿是减轻脑组织损害、改善预后、提高生活质量的关键因素<sup>[9]</sup>。

#### 3.1 传统脑水肿的治疗方法

目前,临床最常用的治疗脑水肿的方法为静脉滴注 20% 甘露醇。这种治疗方法通过建立血浆和神经细胞内的浓度梯度来降低颅脑组织的含水量,并减少脑脊液的分泌和加强其再吸收,从而使脑脊液容量减少以达到降低颅内压的目的。脱水降压奏效快。当然,这种方法也是有它的缺陷的。当多次使用甘露醇会使渗透压梯度反向移位造成脑组织含水量增加以致脑水肿加重继而升高颅内压<sup>[10]</sup>。此外,当体内甘露醇百分之九十以上都要经肾脏排至体外时就会影响到肾功能。长期如此将会导致水盐代谢失衡、急性肾功能衰竭、急性肾损伤等症<sup>[11]</sup>。速尿作为脱水剂,其在减轻脑水肿方面的主

要作用是降低血管源性水肿和抑制脉络中脑脊液的分泌。但临床单独使用速尿降颅压脱水效果微弱。速尿主要副作用是易造成低血容量,并有可能引起电解质紊乱。应注意补充钾,防止发生低钾血症。

糖皮质激素通过抑制血管内皮生长因子表达,减少组胺和缓激肽等致炎因子的分泌,对抗自由基,稳定细胞膜内的钙离子通道,从而稳定血脑屏障、降低毛细血管通透性,减轻脑水肿<sup>[12]</sup>。目前,糖皮质激素已被临床广泛应用于防止脑肿瘤术后脑水肿的形成和促进脑水肿的消散,尤其适用于血管源性水肿。但长期大量应用糖皮质激素可降低抗感染及抗肿瘤的免疫功能,升高血糖,诱发上消化道出血,还可导致水钠潴留从而升高血压。

### 4 新型治疗脑水肿方法

#### 4.1 内皮素受体拮抗剂对脑水肿的治疗研究

目前分子生物学研究证实所确认的内皮素受体至少存在 3 种:ET-A 受体(Endothelin receptor A ET-AR),ET-B 受体(Endothelin receptor B ET-BR)及 ET-C 受体(Endothelin receptor C ET-CR)。他们广泛分布于各器官组织,其中 ET-BR 在体内分布最广,尤其是在中枢神经系统中。Bosentan(波生坦)是目前所知作用最强的 ET 受体拮抗剂<sup>[13]</sup>。他与 ET 受体的结合具有特异性,对其它肽类如前列腺素、神经介质与其受体的结合无作用,经静脉或口服应用 Bosentan 拮抗了血管对 ET 的加压反应,其作用持久,此外 Bosentan 亦可拮抗 ET 的降压及升压作用<sup>[14]</sup>。

研究表明,内皮素受体拮抗剂对全脑缺血再灌注引起海马区神经元损伤有部分保护作用;内皮素通过其受体的调节在颅脑损伤后脑缺血的形成中有重要作用。应用 ET 受体拮抗剂可以防治颅脑创伤后脑缺血,减轻脑水肿<sup>[15]</sup>。

#### 4.2 臭氧对脑水肿的治疗研究

臭氧即三氧(Ozone O<sub>3</sub>),是由 3 个氧原子构成的强氧化物质。臭氧技术在医学界的应用历史悠久,以往主要集中于三氧的物理治疗。临床多用于烧、烫伤,腰椎间盘突出及妇科子宫、附件等炎症性疾病。近年来,随着生物医学、临床医学以及设备制造新技术的发展,医用三氧化学治疗作用凸显,目前已临床研究与应用的热点<sup>[16-17]</sup>。

医用三氧是医用纯臭氧和医用纯氧气的混合气体。医用三氧自体血回输技术,是采用患者外周静脉抗凝全血 50~100 ml,于常压下,在体外通过与精确定量的三氧气体反应,经静脉回输。臭氧在

体内增强血红蛋白的携氧能力,提高组织供氧,激活循环系统及免疫系统组织器官的代谢和功能,来治疗各种疾病和改善机体功能状态。在神经系统方面,臭氧治疗对脑血流有明显改善作用,提高脑细胞氧供,从而促进神经功能的恢复<sup>[18]</sup>。

颅脑手术后的脑水肿是细胞的损伤, $\text{Ca}^{2+}$ 浓度的明显增高,微小血管的强烈收缩及血管通透性改变等一系列化学变化的综合体现。而这些正是臭氧能够作用的靶点。医用三氧自体血回输技术可让通过血液循环到达缺血缺氧的脑组织的 ATP 含量显著提高,从而恢复钠钾的活性并均衡细胞外离子<sup>[19]</sup>。同时,三氧自体血回输技术的运用还能增加血氧在血浆中的含量,使缺血组织微循环得到改善,还有助于恢复细胞功能。不仅如此,臭氧疗法还可活化纤维蛋白溶解系统,能够防止血流迟缓区域形成血栓,使微血栓更容易溶解,促进血流流动。

脑肿瘤术后为预防肿瘤复发最主要的治疗方法是放疗或化疗。由于放、化疗对机体免疫功能具有较强的破坏作用,因此,肿瘤术后放疗或化疗时,把提高免疫功能作为肿瘤治疗与辅助治疗的重要手段<sup>[20]</sup>。三氧可激活免疫活性细胞,生成多种免疫活性因子,有利于患者细胞免疫功能的恢复。并可清除肿瘤放、化疗过程中形成的自由基,消灭残留的肿瘤细胞,增加局部的氧饱和度,增加肿瘤对放、化疗的敏感性,减少复发。

内皮素参与脑肿瘤术后脑水肿病理生理过程,并与脑肿瘤细胞增殖相关。臭氧作为目前国内外一种新型的治疗颅脑手术后脑水肿的重要手段,越来越得到重视和关注。所以关于臭氧疗法对肿瘤术后脑水肿中内皮素的动态变化影响的研究具有重要意义,也是我们今后要研究的课题。

## 5 临床研究与展望

综上所述,ET 与脑肿瘤术后脑水肿的发生、发展密切相关,在脑水肿的病理生理过程中起到重要作用。目前除上已概述的治疗方法,还有 ET 转化酶抑制剂、内皮素基因治疗<sup>[21]</sup>、高压氧及中药等相关治疗对脑水肿的治疗在国内外也有进行广泛研究。ET 及其相关治疗在对患者术后脑水肿导致神经功能障碍并改善患者预后生存质量方面具有良好的研究发展前景。

## 参 考 文 献

- [1] 梁滔岩,李月清,崔芙蓉. 术中应用亚低温减轻脑肿瘤患者术后脑水肿的体会. 齐鲁护理杂志, 2007, 13(2): 16-17.
- [2] Reijerkerk A, Lakeman KA, Drexhage JA, et al. Brain endothelial barrier passage by monocytes is controlled by the endothelin system. *Neurochem*, 2012, 121(5): 730-731.
- [3] Schinelli S. The brain endothelin system as potential target for brain-related pathologies. *CNS and neurological disorders*, 2002, 1(6): 543-553.
- [4] 赵继宗,周良辅. 神经外科学(第一版). 人民卫生出版社, 2007, 52-53.
- [5] 唐超,薛洪利. 内皮素与创伤性脑水肿. 国外医学神经病学神经外科学分册, 2004, 31(4): 394-395.
- [6] Mihara SI, Ninomiya M. Protective effect of endothelin in type A receptor antagonist on brain edema and injury after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke*, 2001, 32(9): 2143-2148.
- [7] 袁淑娟,张生林. 脑出血后脑水肿脑脊液内皮素、一氧化氮关系的探讨. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 1(9): 514-515.
- [8] Michinaga S, Ishida A, Takeuchi R et al. Endothelin-1 Stimulates Cyclin D1 Expression in Rat Cultured Astrocytes via Activation of Sp1. *Neurochemistry international*, 2013, 63(1): 25-34.
- [9] 徐如祥. 创伤性脑水肿研究进展. 中国现代神经疾病杂志, 2004, 4(3): 141-145.
- [10] 周冀英,贾建平. 颅内压监测与脑血管疾病的研究现状. 中国药物与临床, 2004, 4(4): 245-248.
- [11] 洪敬尧,王晓林. 容量控制对甘露醇致肾功能损害的影响. 河北医药, 2012, 34(14): 2179.
- [12] 任万印,荆国杰. 脑水肿发病机制及治疗的研究进展. 医学综述, 2012, 1(6): 822-823.
- [13] Dhaun N, Pollock DM, Goddard J. et al. Selective and mixed endothelin receptor antagonism in cardiovascular disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2007, 28(11): 573-579.
- [14] 曲友直,高国栋. 内皮素抑制剂及其受体拮抗剂的研究进展. 卒中与神经疾病, 2001, 8(4): 251.
- [15] 刘宏,舒斯云,包新民. 内皮素受体拮抗剂 BQ-123 对全脑缺血再灌注后脑组织损伤的保护作用. 中国临床药理学与治疗学杂志, 1997, 29(2): 981.
- [16] 张涛,叶惠珍,梁兆然. 医用三氧自体血回输的安全应用. 医学研究杂志, 2009, 38(7): 130-131.
- [17] Bocci V. The case for oxygen-ozone therapy. *British journal of biomedical science*, 2007, 6(1): 44-49.
- [18] 尹月,沈雪莉. 臭氧治疗对急性脑梗死患者脑血流的影响. 中国当代医药, 2013, 20(3): 27-28.
- [19] 薛常虎,吴军,郑卫娟. 臭氧治疗急性脑梗死 52 例疗效观察. 陕西医学杂志, 2013, 42(1): 119-120.
- [20] 张涛,叶惠贞,梁兆然. 恶性肿瘤的三氧治疗. 中国医学创新, 2010, 7(30): 185-186.

[21] Liu Y, Ye F, Yamada K, et al. Endothelin-3/endothelin receptor B signaling maintains cellular and molecular properties

of glioblastoma stem Cells. Molecular Cancer research, 2011, 9(12): 997-1007.

## 小胶质细胞与恶性胶质瘤相互关系的研究进展

周济, 易良 综述 许民辉 审校

第三军医大学大坪医院神经外科, 重庆 400042

**摘要:** 近年来, 大量研究显示小胶质细胞与胶质瘤的发生及发展有着密切的关系。恶性胶质瘤细胞不但能通过分泌细胞因子, 作用于小胶质细胞表面相应的受体促进其向胶质瘤中浸润, 还能够诱导其向 M2 型极化, 参与胶质瘤免疫抑制微环境的形成。同样, 小胶质细胞也能够促进胶质瘤细胞的增殖、迁移、药物耐受等恶性生物学行为。本文就小胶质细胞与恶性胶质瘤之间相互关系的研究做一综述, 以期为恶性胶质瘤的研究及治疗提供新的思路。

**关键词:** 小胶质细胞; 胶质瘤; 肿瘤微环境

尽管我们在恶性胶质瘤的综合治疗上取得了不少进展, 但其治疗效果仍不理想, 患者的平均生存时间为 12 ~ 14 个月<sup>[1]</sup>。采取新的治疗策略, 提高恶性胶质瘤的临床治疗效果成为了目前神经外科领域亟需解决的问题之一。恶性胶质瘤细胞需要与其所在的微环境进行双向信息交换, 从而维持和促进肿瘤细胞的生长, 侵袭、放、化疗耐受等恶性生物学行为。其中, 恶性胶质瘤微环境中的关键细胞—小胶质细胞与胶质瘤的关系尤为密切, 在恶性胶质瘤发生、发展中有着十分重要的作用。本文就小胶质细胞与恶性胶质瘤之间相互作用及其在胶质瘤发生、发展中作用的研究进展进行综述。

### 1 恶性胶质瘤中的小胶质细胞来源仍存在争议

小胶质细胞约占中枢神经系统细胞总数的 10%, 其在免疫监视、突触完整性的维持、神经病理性疼痛及神经退行性疾病的发展过程中扮演着重要的角色<sup>[2-3]</sup>。早在 1925 年, Wilder 博士<sup>[4]</sup>首先描述了小胶质细胞在恶性胶质瘤中浸润这一现象。然而, 恶性胶质瘤中小胶质细胞的来源目前仍存在争议。Ginhoux 等<sup>[5]</sup>的研究发现成年大鼠脑中的小胶质细胞主要来源于胚胎前 8 天以前原始卵黄囊的髓系前体细胞, 而出生后的血液循环中造血前体

细胞如单核细胞并不是其来源。相反, 有研究者则认为骨髓来源的巨噬细胞至少也是胶质瘤中小胶质细胞的一个重要的组成部分<sup>[6]</sup>。据上所述, 浸润在胶质瘤中的小胶质细胞至少具有以下两个来源: 大脑中固有的小胶质细胞和骨髓来源的单核细胞。已有的研究多将小胶质细胞与浸润的巨噬细胞视为一个整体进行研究。但有研究表明, 小胶质细胞和浸润的巨噬细胞在发育上的来源不同, 就可能导致其在疾病中的作用不同<sup>[7]</sup>。因此, 有效鉴别小胶质细胞和巨噬细胞, 并探讨各自在胶质瘤恶性生物学调控中的作用, 对进一步理解小胶质细胞与胶质瘤之间的关系具有十分重要的意义。

### 2 恶性胶质瘤细胞对小胶质细胞的驯化作用

小胶质细胞具有高度的可塑性, 可根据所处微环境发生形态与功能改变。接收恶性胶质瘤细胞的驯化是小胶质细胞从抗肿瘤作用向促肿瘤恶性生物学行为转变的关键环节。

#### 2.1 恶性胶质瘤细胞促进小胶质细胞向肿瘤趋化

小胶质细胞向恶性胶质瘤中发生趋化浸润, 是其接受胶质瘤细胞进一步驯化的前提。小胶质细胞的浸润过程主要由恶性胶质瘤细胞分泌的趋化因子和生长因子如单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte

基金项目: 国家自然科学基金面上项目: Neurotensin/sortilin 调控小胶质细胞构建胶质瘤干细胞炎症微环境的机制研究, 编号(81270039); 靶向 CXCR1/STAT3 信号通路调控胶质瘤干细胞“干性”的机制研究, 编号(81272785)

收稿日期: 2013-05-29; 修回日期: 2013-08-09

作者简介: 周济(1985-), 男, 在读博士, 主要研究方向: 恶性胶质瘤恶性生物学的调控机制。易良(1982-), 男, 主治医师, 博士, 主要研究方向: 恶性胶质瘤炎症微环境的构建。

通讯作者: 许民辉(1960-), 男, 教授, 博士, 博士研究生导师, 主要研究方向: 颅内肿瘤诊治及颅脑损伤后继发性脑损害的研究。