

精氨酸加压素对脑卒中继发性脑损伤的作用

孙函林 综述 李小刚 黄艳君 审校

【关键词】 脑卒中; 精氨酸加压素

中图分类号: R743.3

文献标识码: B

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.05.031

脑卒中是神经系统最常见的疾病之一,起病快,进展迅速,死亡率和致残率均较高,严重威胁患者的生命安全和生存质量。脑卒中的危害除了卒中本身引起原发性脑损伤外^[1],卒中引起的脑水肿、低钠血症、颅内高压等继发性脑损伤对神经功能有着更加严重的危害。精氨酸加压素(Arginine vasopressin, AVP)又称为抗利尿激素,是中枢神经系统的一种重要的神经递质。近年来其在脑卒中中发挥的作用日益受到研究者的重视,本文就精氨酸加压素对脑卒中的继发性脑损伤的影响进行综述。

1 脑卒中的继发性脑损伤

脑卒中常造成不可逆性的神经功能损害,轻者遗留瘫痪等后遗症,重者危及生命。脑卒中的继发性脑损伤主要包括脑水肿、颅内高压、低钠血症等。脑水肿是指各种病理条件下出现的脑组织含水量增加,脑组织体积增大,并引起相关各种神经功能障碍的病理生理过程。脑水肿的进行性发展程度与预后密切相关^[2]。目前,脑水肿多按发病机制分为以下四种类型:血管源性脑水肿、细胞毒性脑水肿、间质性脑水肿和缺血性脑水肿。脑水肿形成主要是脑细胞缺血缺氧、炎症反应、兴奋性氨基酸的释放引起,具体机制大致分为以下几方面:①脑损伤后脑细胞缺血缺氧,细胞膜上的Na-K ATP酶功能失调,细胞不能调节细胞容积从而出现水钠储留、细胞内渗透压升高进而脑组织内细胞的肿胀,脑实质内水分增加。②脑室周围的星形胶质细胞肿胀,持续肿胀引起血脑屏障发生障碍,脑脊液过室管膜渗入脑室周围白质中,引起脑水肿。③毛细血管内皮细胞血管内皮损伤后血管通透性增高有关,血浆从血管内漏入周围脑组织引起的水肿。在临床上一般是多种机制混合存在引起的脑水肿,星形胶质细胞在各种

脑水肿的形成中均发挥着重要作用。脑卒中后常出现颅内高压,表现为头痛、呕吐、眼底水肿甚至昏迷、脑疝形成危及生命。颅内高压的原因除了脑卒中后血肿本身的占位效应外主要是脑卒中后缺血缺氧、炎症反应、兴奋性氨基酸的释放等原因引起的脑细胞肿胀,脑组织体积增加,脑血流增加,静脉回流受阻所致。低钠血症(Hyponatremia)是临床上脑卒中常见的电解质紊乱,是判断疾病预后的重要指标,严重的低钠血症又可导致中枢神经系统功能进一步的紊乱,甚至危及生命,是升高病死率的重要因素,约增加30%的死亡率^[3]。低钠血症通常表现为血清钠迅速下降到130mmol/l,其原因有很多,比如病后使用大剂量脱水利尿剂,钠离子大量排出,颅内高压等原因造成频繁呕吐,进食减少等等,使钠离子从胃肠道丢失过多且摄入不足,与之相比更为重要的原因是精氨酸加压素分泌增加引起的抗利尿激素异常分泌综合征^[4](syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH)。

2 精氨酸加压素的分泌和分布

早在1895年,人们在垂体后叶的提取物中发现了一种具有较强的加压作用的物质即血管加压素(VP),因其具有抗利尿作用,故又称之为抗利尿激素(ADH),之后的研究发现VP成分中第九个氨基酸为精氨酸,故称为精氨酸加压素(AVP)。早期的研究认为AVP是由丘脑下部的室旁核和视上核的神经分泌大细胞合成,输送到神经垂体部贮存、释放入血发挥经典的抗利尿和缩血管作用,后来利用免疫组化的方法示踪发现在终纹床核、杏仁核、背正中核和蓝斑处亦有AVP神经元。最近的一些研究还发现大脑皮层细胞和视网膜细胞也可分泌AVP。Szmydynger-Chodobska J用RT-PCR的方法研究脑外伤后AVP V1a受体的表达,发现外伤后额顶叶皮层的各层细胞中均表达了AVP及V1a受体,损伤脑组织周围的星形胶质细胞中AVP及V1a受体从伤后8小时开始增加,4~6天达高峰,损伤同侧的大血管和毛细血管的

作者单位:621000 绵阳市第三人民医院(孙函林,黄艳君);
泸州医学院附属医院(李小刚)

通信作者:李小刚, E-mail: lixg5948@163.com

内皮细胞 AVP V1a 受体主要是在伤后 2~4 天表达增加,说明皮层也是 AVP 产生的重要来源^[5-6]。Moritoh S 在研究视网膜细胞的与精氨酸加压素的关系时发现视网膜细胞也可通过自分泌和旁分泌的方式合成分泌 AVP,并在视网膜细胞膜上表达 AVP 受体^[7]。所以我们推断在一定条件下可能还有更多的不同部位的细胞可以分泌 AVP。

在中枢神经系统中,AVP 神经元的轴突纤维可投射至多个不同的脑区,使 AVP 在中枢神经系统呈弥漫性分布,主要有四条通路:①视上核、室旁核的大细胞神经元中合成大分子的前激素,然后与后叶激素运载蛋白结合为复合体,此复合体沿下丘脑垂体束向垂体传递,前激素转化 AVP 储存于垂体后叶;②室旁核的加压素小细胞神经元分泌 AVP 至垂体门脉系统;③视上核加压素小细胞神经元的轴突延伸到第三脑室壁周围,参与调节脑脊液中的 AVP 的含量;④室旁核小细胞神经元发出纤维到脑干,脊髓。血液中的 AVP 是通过神经垂体释放的,故正常情况下 AVP 不能通过血脑屏障,脑脊液中 AVP 含量变化不影响与血液中 AVP 的含量。

3 精氨酸加压素与脑水肿

近年国外各种动物实验证明,AVP 与脑组织内水平衡有密切关系,参与脑水肿的发生发展。Vajda Z 等^[8]通过向大鼠脑室内注射 AVP 后,发现大脑皮质层含水量增加并形成脑水肿。Saffaraz D^[9]在体外培养的星形胶质细胞中加入 AVP,发现 AVP 可以增加细胞容量,引起细胞水肿。在低渗溶液中培养的星形胶质细胞用 AVP 处理 30min 后其细胞内容积明显增大,在 5min 时仍高于基础水平,且细胞容积扩大效应与 AVP 浓度呈正相关。同时加入 AVPV1 受体拮抗剂后能明显降低细胞水肿程度,而加入 AVPV2 受体拮抗剂后细胞水肿程度却没有变化,不能模拟拮抗效应,提示 AVP 引起星形胶质细胞容积增加的效应可能是通过 V1 受体作用的。Kleindienst A^[10]通过临床实验证实 AVP V1 受体能通过水孔蛋白 4 介导继发性脑损伤中的细胞毒性脑水肿,AVP V1 受体拮抗剂 SR49059 能有效减轻这种脑水肿;Rauen K^[11]等发现 AVP V1 受体基因敲除的小鼠在颅脑外伤后的继发性脑水肿明显低于野生型,精氨酸加压素 AVPV1 受体拮抗剂能有效减轻颅脑外伤和缺血性卒中后的脑水肿。

脑卒中后精氨酸加压素含量增加^[12],精氨酸加压素参与大鼠脑出血后脑水肿的发生发展机制可能是:①AVP 可通过作用于血脑屏障中毛细血管内皮

细胞膜上的 AVP 受体,激活 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ 同向转运体,促进细胞对 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 等电解质离子以及水的摄取,增加血脑屏障通透性,引起脑组织水肿。②精氨酸加压素能作用于 V1 受体(arginine vasopressin V1a receptor)调节星形胶质细胞膜上水通道蛋白 AQP4 的活性,影响脑组织的水分子的移动,进而参与血管源性和细胞毒性脑水肿的形成。水通道蛋白(aquaporin AQP)是一组与水转运有关的细胞膜转运蛋白,可双向转运水分子,是水分子进入和排出脑组织的主要通路,对脑内水分的含量有着重要的调节作用,AQP4 主要分布在星形胶质细胞的胞膜上,是胞膜的组成部分。AVP 可通过激活 Ca^{2+} -钙调蛋白依赖性蛋白激酶(CaM-K)或蛋白激酶(PKC)的细胞内信号通路,使 AQP4 表达开放增多、功能上调,细胞对水的摄取能力增强,引起弥漫性胶质细胞性水肿^[13]。③AVP 还可引起脑血管收缩,导致脑组织的循环障碍^[14],参与氧自由基形成钙超载等病理生理过程^[15-16]。

4 AVP 与低钠血症

AVP 又称为抗利尿激素,机体内一种重要的调节血浆渗透压和尿量的神经递质,作用于肾小管发挥其抗利尿作用,维持渗透压,参与全身的水代谢的调节,调节血容量并参与血压的控制。具体机制是 AVP 可通过作用于分布于肾脏集合管细胞的基底侧膜的 V2 受体,激活细胞内信号传导途径中的蛋白激酶 A(PKA),使细胞内囊泡中形成的水孔蛋白 2(AQP-2)磷酸化并使其插入集合管细胞顶膜,从而调节集合管对水的通透性。在脑卒中后可由于以下四个方面的原因导致 AVP 含量增加:①脑卒中后体温调节中枢受压,体温调定点升高,合并全身各个系统感染等原因引起高热,从而引起脑组织内 AVP 细胞内 AVP 表达上调分泌增加。②脑卒中后脑水肿导致颅内高压、天幕疝形成直接间接压迫下丘脑和垂体,造成垂体门脉循环受阻,血管牵拉损伤,下丘脑-垂体反馈机制紊乱,下丘脑、垂体及边缘系统受损功能紊乱,AVP 溢入血液使其含量升高。③脑卒中产生的应激反应可增加 AVP 的含量^[17]。④脑组织内兴奋性氨基酸^[18]、内皮素^[19]等物质含量的增加,可促进 AVP 的分泌和释放。血浆中精氨酸加压素含量显著增加,对肾小管 V2 受体作用更强,AQP-2 大量开放,肾小管对水的重吸收明显加强,使尿量减少,血容量增加,血钠含量降低致低钠血症,形成以尿液稀释功能障碍及低渗性等容量性低钠血症、高渗尿、尿钠增多为特征的 SI-

ADH^[20-21] 低钠血症进一步加重脑细胞水肿,升高颅内压,进一步加重神经功能损害。Goh 等^[21] 研究者用选择性 V2 受体拮抗剂进行了一项多中心、双盲、随机对照实验,发现在使用利尿剂的同时使用 V2 受体拮抗剂,可以有效改善患者的低钠血症。V2 受体拮抗剂 RWJ-351647 在鼠和灵长类的动物试验中显示出持续的排水作用^[17],进一步说明 AVP 是低钠血症发生发展的主要原因。

综上所述,脑卒中后 AVP 含量会增加,AVP 可通过各种不同途径参与脑卒中后脑水肿、颅内高压、低钠血症等病理过程产生,对继发性脑损伤的发生发展起着十分重要的作用,有效控制 AVP 含量的增加和 AVP 受体拮抗剂的应用或成为今后控制继发性脑损伤,改善神经功能的有效途径。

参 考 文 献

- [1] Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke* 1997 28(1):1-5.
- [2] Gebel JM Jr, Jauch EC, Brott TG, et al. Relative edema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke* 2002 33(11):2636-2641.
- [3] Kleindienst A, Schlaffer SM, Sharma N, et al. Development of an experimental model to study the pathophysiology of cerebral salt wasting following subarachnoid hemorrhage [J]. *Acta Neurochir Suppl* 2012 114:399-403.
- [4] O'Donoghue D, Trehan A. SIADH and hyponatraemia: foreword [J]. *NDT Plus* 2009 2(Suppl 3):iii1-iii4.
- [5] Pascale CL, Szmydynger-Chodobska J, Sarri JE, et al. Traumatic brain injury results in a concomitant increase in neocortical expression of vasopressin and its V1a receptor [J]. *J Physiol Pharmacol* 2006 57(Suppl 11):161-167.
- [6] Szmydynger-Chodobska J, Chung I, Ko? niewska E, et al. Increased expression of vasopressin v1a receptors after traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma* 2004 21(8):1090-1102.
- [7] Moritoh S, Sato K, Okada Y, et al. Endogenous arginine vasopressin-positive retinal cells in arginine vasopressin-eGFP transgenic rats identified by immunohistochemistry and reverse transcriptase-polymerase chain reaction [J]. *Mol Vis* 2011 17:3254-3261.
- [8] Vajda Z, Pedersen M, Dóczy T, et al. Effects of centrally administered arginine vasopressin and atrial natriuretic peptide on the development of brain edema in hyponatremic rats [J]. *Neurosurgery* 2001 49(3):697-704.
- [9] Saffaraz D, Fraser CL. Effects of arginine vasopressin on cell volume regulation in brain astrocyte in culture [J]. *Am J Physiol* 1999 276(3Pt 1):E596-601.
- [10] Kleindienst A, Dunbar JG, et al. The role of vasopressin V1A receptors in cytotoxic brain edema formation following brain injury [J]. *Acta Neurochir (Wien)* 2013 155(1):151-164.
- [11] Rauen K, Trabold R, Brem C, et al. Arginine vasopressin V1a receptor deficient mice have reduced brain edema and secondary brain damage following traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma* 2013 30(16):1442-1448.
- [12] Manaenko A, Fathali N, Khatibi NH, et al. Post-treatment with SR49059 Improves Outcomes Following an Intracerebral Hemorrhagic Stroke in Mice [J]. *Acta Neurochir Suppl* 2011 111:191-196.
- [13] Manaenko A, Fathali N, Khatibi NH, et al. Arginine-vasopressin V1a receptor inhibition improves neurologic outcomes following an intracerebral hemorrhagic brain injury [J]. *Neurochem Int* 2011 58(4):542-548.
- [14] Fernández N, Martínez MA, García-Villalón AL, et al. Cerebral vasoconstriction produced by vasopressin in conscious goats: role of vasopressin V(1) and V(2) receptors and nitric oxide [J]. *Br J Pharmacol* 2001 132(8):1837-1844.
- [15] Hess J, Jensen CV, Diemer NH. The vasopressin receptor of the blood-brain barrier in the rat hippocampus is linked to calcium signaling [J]. *Neurosci Lett* 1991 132(1):8-10.
- [16] Armstead WM. Vasopressin-induced protein kinase C-dependent superoxide generation contributes to ATP-sensitive potassium channel but not calcium-sensitive potassium channel function impairment after brain injury [J]. *Stroke* 2001 32(6):1408-1414.
- [17] Pournajafi-Nazarloo H, Kenkel W, Mohsenpour SR, et al. Exposure to chronic isolation modulates receptors mRNAs for oxytocin and vasopressin in the hypothalamus and heart [J]. *Peptides* 2013 43:20-26.
- [18] Rossi NF, Chen H. Aminopropionic acid receptors in paraventricular nucleus mediate pressor and vasopressin responses to endothelin-1 in subfornical organ [J]. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006 231(6):1075-1080.
- [19] Rossi NF, Chen H. PVN lesions prevent the endothelin-1-induced increase in arterial pressure and vasopressin [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001 280(2):E349-356.
- [20] Hayashi K, Wakino S. Syndrome of inappropriate secretion of ADH (SIADH) [J]. *Nippon Rinsho* 2005 63(3):506-509.
- [21] Goh KP. Management of hyponatremia [J]. *Am Fam Physician* 2004 69(10):2387-2394.

(收稿日期:2014-09-25)