

## 交感神经在脑血管疾病中作用机制的研究

魏兴梅<sup>1</sup>, 龚宁宁<sup>1,2</sup>, 仲骏<sup>\*1,2</sup>

1. 上海交通大学医学院, 上海 200025

2. 上海交通大学医学院附属新华医院神经外科, 上海 200092

**摘要:** 交感神经在脑血管中分布广泛, 生理状态下对脑血管收缩扩张及脑血流量的调节等具有重要作用。在一些病理状态下, 如脑血管疾病及脑外伤应激中, 交感神经过度收缩脑血管及其递质过度释放会导致脑损伤。而交感神经阻滞及神经递质受体封闭对此类疾病有一定的疗效。本研究回顾脑血管交感神经系统的分布及其生理、病理作用, 分析相关递质和介导因子, 并对其在脑出血、脑缺血和脑外伤等中的作用和机制做一综述。

**关键词:** 脑血管; 交感神经; 去甲肾上腺素能神经元; 交感神经阻滞

交感神经在脑血管分布广泛, 并在改善脑循环、促进脑部代谢和修复等方面发挥着重要作用, 目前脑血管交感神经在各种病理状态下的作用机制仍不完全清楚, 文章就交感神经在脑血管疾病及脑外伤应激中的作用做一综述。

### 1 交感神经在脑血管上的分布及作用

自1962年, Falack和Hillarp首次应用荧光组化技术观察到脑血管上有单胺类神经支配以来, 多个研究已经证实基底动脉、椎动脉、大脑表面的微小动脉和静脉壁均有丰富的肾上腺素能神经纤维分布<sup>[1]</sup>, 其中又以脑底动脉环的大动脉及其分支上最密集, 这些纤维一直分布到直径15~20 μm的血管上。且神经分布的密度与血管管径的大小呈正相关<sup>[2]</sup>。根据研究推测: 源于颈交感神经节发出的纤维主要分布到脑实质外的血管, 少数分布于脑实质内; 源于中枢的肾上腺素能神经纤维分布于脑实质内血管<sup>[2]</sup>。

交感神经轴突末梢主要释放去甲肾上腺素和乙酰胆碱, 共同调节血管的舒缩<sup>[3]</sup>, 影响脑血流量(cerebral blood flow, CBF)<sup>[4]</sup>, 正常情况下交感神经维持了脑血管的基本张力<sup>[5]</sup>。当交感神经兴奋时, 脑血管收缩, 尤其在严重情况下, 如蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)引起的脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS), 交感神经对CBF的影响更为重要<sup>[6]</sup>。Goplerud等的动物实验证实, 切断颈交感神经节可以减弱窒息所致的脑血管收缩反应<sup>[7]</sup>。临床上, 应用交感神经阻滞(sympathetic

blockade, SB)可改善急性脑梗时的侧枝循环, 从而减少梗死面积, 改善预后<sup>[8]</sup>。

### 2 病理状态下脑血管交感神经的作用

#### 2.1 脑出血时交感神经作用

交感神经控制脑血管的收缩和扩张, 在蛛网膜下腔出血及脑实质出血中发挥重要作用。蛛网膜下腔出血, 血液成分与动脉外壁异常接触, 在SAH后即刻, 由活化血小板形成的血凝块封闭了动脉瘤破口, 同时释放出强有力的收缩产物, 在动脉瘤邻近的动脉产生了短暂的早期痉挛。在最初的48 h, 蛛网膜下腔的血液导致炎症应答。SAH后2 h, 炎症反应即可引起浸润白细胞和巨噬细胞数量的增加从而导致血管结构改变加重痉挛<sup>[9]</sup>。通过上述一些列反应, 主要为炎症刺激, 造成脑动脉形态和功能的变化<sup>[10, 11]</sup>, 其中重要的一个环节就是引起血管收缩的物质(包括氨基酸代谢产物环氧合酶、内皮素等)增加, 而引起血管舒张的物质(包括一氧化碳、超极化因子、前列环素等)减少, 通过交感神经的缩血管作用使得内膜皱缩, 紧密连接开放, 内弹力板断裂; 中层纤维化增厚, 平滑肌细胞增殖, 显示出坏死征象; 外膜巨噬细胞浸润, 神经末梢毁损等一系列机制使得血管壁细胞变性而导致血管痉挛<sup>[12]</sup>。贺纯静等应用兔颈交感神经阻滞的模型得出颈交感神经节阻滞可缓解SAH后的CVS<sup>[13]</sup>。研究发现蛛网膜下腔出血引起脑血管痉挛的发生部位, 以大脑前动脉和大脑中动脉更为多见, 而大脑后动脉血管痉挛却少有报告<sup>[14]</sup>。这与相关研究

收稿日期: 2013-08-16; 修回日期: 2013-11-12

作者简介: 魏兴梅(1990-), 女, 本科在读, 主要从事面肌痉挛发病机制的研究。

通讯作者: 仲骏, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事微创治疗面肌痉挛、三叉神经痛和颈、腰椎病的研究。

显示的大脑后动脉的交感神经分布密度远较近似管径的大脑前、中动脉和基底动脉要低结论一致<sup>[15]</sup>。这些都提示交感神经引起的脑血管收缩等效应在脑出血时脑血管痉挛中发挥了重要的作用,利用交感神经阻滞可以有利于防止病情恶化、促进恢复。

长期的交感神经刺激可以引起自发性蛛网膜下腔出血而且诱发脑血管痉挛<sup>[16]</sup>,也证明了交感神经在脑出血及其损伤中发挥着重要的作用。这也可以解释为什么脑出血易发生于情绪激动、活动用力的情况下。

## 2.2 脑缺血时交感神经作用

脑缺血时,单胺类神经介质从损伤的突触末梢中大量释放,进入突触间隙和脑实质中,并向周围弥散,是缺血后脑损伤的重要原因,称之为单胺类神经递质的异常释放。但是其摄取却会减少<sup>[17]</sup>,通过一系列反应造成脑血管痉挛,加重脑缺氧。同时交感神经的过度激活也是卒中诱发免疫抑制的重要介导因子<sup>[18]</sup>。但交感神经对缺血性脑卒中的作用不都是负面的,有学者通过建立椎基底动脉系缺血的动物模型,证明交感神经对脑血管的支配作用在缺血性卒中的病理过程中起着一定的积极作用<sup>[19]</sup>,因为它维持了正常情况下脑血管张力,也能在缺血、缺氧时能有效地增加脑血流,限制局灶性梗塞范围的扩大,对邻近的脑组织起着保护性作用。这说明交感神经的适当应激对人体是有利的,但若过份刺激破坏了交感-迷走的平衡则会造成损害,而星状神经节阻滞(stellate ganglion block, SGB)阻断病理超交感神经活性,恢复交感与副交感的平衡<sup>[20]</sup>,即SGB只抑制增高的交感神经活性<sup>[21]</sup>,所以对人体是有益的。近年来SGB治疗脑缺血疾病在临床上已显示出良好的前景,文献报道SGB后大脑前、中、后动脉,椎动脉,颈动脉等的血流速度、血流量、血管直径均增加,血管阻力下降<sup>[22]</sup>。对SGB治疗前后的Meta分析结果显示治疗前后大脑中动脉平均血流速率改变明显( $OR = 11.438$ ),椎动脉的平均血流也改变明显( $OR = 8.575$ ),分别为治疗前的11倍和8.5倍<sup>[23]</sup>。说明星状神经节阻滞通过对脑血管结构和血流动力学的改变,减弱脑血管的收缩反应,增加脑血流,改善缺血区的血供和氧供而治疗脑缺血疾病。

可见如果能适当控制交感神经的作用,维持自主神经系统的稳定,将会对脑血管疾病的防治大有

裨益。此外从封闭交感神经递质受体方面着手的研究已经显示出良好前景,H(2)S-NMDA受体拮抗剂衍生物S-美金刚在防止缺血性神经元死亡中具有良好的疗效<sup>[24]</sup>,为脑缺血疾病的治疗提供了一种新颖的治疗方法。

## 2.3 脑外伤后交感神经作用

脑外伤后交感神经递质释放增加,深入研究发现去甲肾上腺素能神经元在分子水平的表达亦相应增加,其对伤后脑组织的自我修复具有重要作用。有研究证明脑外伤后大鼠脊髓内去甲肾上腺素能神经元的表达增强<sup>[25]</sup>,应用免疫组化和半定量逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)方法检测到多巴胺-β-羟化酶(Dopamine-β hydroxylase, DBH)的表达变化。且证实了脊髓内DBH的mRNA表达增加。去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)增加一方面增加了脑、心脏等重要组织的血液供应,另一方面影响延髓的呼吸中枢,使呼吸加深、加快,以满足应激时细胞代谢的需要,此外通过调节神经胶质细胞和脊髓周围神经损伤后胆碱能神经元的可塑性发挥了对神经病理性疼痛的抑制作用<sup>[26]</sup>,而且研究发现在使用吗啡镇痛、针刺镇痛的大鼠脊髓后角,其NA释放也增加<sup>[27]</sup>。用同样的研究方法也有人证明大鼠脑外伤后蓝斑内去甲肾上腺素能神经元显著增加<sup>[28]</sup>,蓝斑(locus coeruleus, LC)是神经系统NA的最重要来源,脑外伤应激,使LC内的NA能神经元被激活,NA合成增多,通过其广泛的投射系统释放到神经系统内各个部位,以实现伤后的功能调节和加快其功能恢复<sup>[29]</sup>。因为有研究发现,增加体内NA水平的药物可加快感觉运动皮质创伤后的功能恢复,反之,则会减慢其恢复<sup>[30]</sup>。这些都说明交感神经系统在脑外伤后病理生理变化及功能恢复和预后方面发挥着重要的作用。但其过度应激所带来的负面效应也是显而易见的。外伤后机体的自我修复机制也会使交感神经元代偿性增加从而减少创伤,但其究竟是从何种神经元转化而来的尚需进一步研究。

## 3 小结

综上所述,脑血管上含有丰富的交感神经肾上腺素能神经纤维,其分布随管径变细而逐渐稀疏,交感神经兴奋时具有缩血管,调节脑血流量的作用,正常情况下维持了脑血管的基本张力。在脑出血和脑缺血等脑血管疾病下其过度应激都将对人体造成伤害,利用交感神经阻滞及封闭交感神经递

质受体有利于恢复交感-迷走平衡,可以扩张血管,增加脑血流,从而增加病变区的血供和氧供,在临床上应用前景广泛。脑外伤后交感神经纤维表达增加,通过一系列生理反应促进机体修复。交感神经的具体支配通路和转化作用机制还有待进一步研究,其不仅可为脑血管性疾病的发生、发展提供形态学依据,还能为新药和新型治疗方法的研发改进提供理论基础。

#### 参 考 文 献

- [1] 翟路,张文萃. 人脑血管交感神经支配的研究(一) 荧光组织化学法观察. 中国临床解剖学杂志, 1986, 9(2): 88-91.
- [2] 范光碧,余崇林. 脑血管神经支配的研究. 四川解剖学杂志, 2005, 13(14): 39-41.
- [3] Hammner JW, Tan Co, Tzeng YC, et al. Cholinergic control of the cerebral vasculature in humans. *J Physiol*, 2012, 590(Pt24): 6343-6352.
- [4] Jensen LJ, Holstein-Rathlou NH. The vascular conducted response in cerebral blood flow regulation. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(5): 649-656.
- [5] Hammner JW, Tan CO, Lee K, et al. Sympatic control of the cerebral vasculature in humans. *Stroke*, 2010, 41(1): 102-109.
- [6] Ter Laan M, Van Dijk JM, Elting JW, et al. Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans: a review. *Br J Anaesth*, 2013, 111(3): 361-367.
- [7] Goplerud JM, Wagerle LC, Delivorian PM. Sympathetic nerve modulation of regional cerebral blood flow during asphyxia in newborn piglets. *Am J Physiol*, 1991, 260(5 Pt2): H1575-1580.
- [8] Moore DC, Stellate ganglion block-therapy for cerebral vascular accidents. *Br J Anaesth*, 2006, 96(5): 666.
- [9] Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(6): 539-552.
- [10] Yan JH, Yang XM, Chen CH, et al. Pifithrin-alpha reduces cerebral vasospasm by attenuating apoptosis of endothelial cells in a subarachnoid haemorrhage model of rat. *Chin Med J(Engl)*, 2008, 121(5): 414-419.
- [11] Parker BL, Larsen MR, Edvinsson LI, et al. Singal transduction in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage—a phosphoproteomic approach. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(8): 1259-1269.
- [12] 王万勤,余永强. 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛研究进展. 中国医学影像技术, 2006, 22(3): 474-477.
- [13] Chun-jing H, Shan O, Guo-dong L, et al. Effect of cervical sympathetic block on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Acta Cirurgica Brasileira*, 2013, 28(2): 89-93.
- [14] Coutard M, Mertes P, Mairose P, et al. Arterial sympathetic innervation and cerebrovascular diseases in original rat models. *Auton Neurosci*, 2003, 104(2): 137-145.
- [15] Loesch A, Cowen T. On the presence of neurotrophin p75 receptor on rat sympathetic cerebrovascular nerves. *J Mol Histol*, 2008, 39(1): 57-68.
- [16] Liu Y, Jolly S, Pokala K. Prolonged paroxysmal sympathetic storming associated with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Case Rep Med*, 2013, 2013(1): 1-4.
- [17] Culmsee C. Targeting beta2-adrenoceptors for neuroprotection after cerebral ischemia: is inhibition or stimulation best? *Anesth Analg*, 2009, 108(1): 3-5.
- [18] Harms H, Reimnitz P, Bohner G, et al. Influence of stroke localization on autonomic activation, immunodepression, and post-stroke infection. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32(6): 552-560.
- [19] 徐蔚,许林峰,六道坤. 椎基底动脉系缺血时植物神经作用的实验研究. 中华神经外科杂志, 2002, 18(1): 47-49.
- [20] Lu J, Shi Z, Su Y. Effect of cervical sympathetic ganglia block on the mortality of mice with combined radiation and burn injury and its possible mechanism. *Chin J Rehabil*, 2006, 10(34): 177-181.
- [21] Huang HD, Tamarisa R, Mathur N, et al. stellate ganglion block: A therapeutic alternative for patients with medically refractory inappropriate sinus tachycardia? *J Electrocardiol*, 2013, 46(6): 693-696.
- [22] Kim EM, Yoon KB, Lee JH, et al. The effect of oxygen administration on regional cerebral oxygen saturation after stellate ganglion block on the non-blocked side. *Pain physician*, 2013, 16(2): 117-124.
- [23] Zhou Zhizhong, Tan Wenjie, Liu Hejun, The meta analysis of stellate ganglion block's effects on cerebral blood flow. *Chinese Journal of Rehabilitation*, 2012, 27(7): 648-651.
- [24] Marutani E, Kosugi S, Tokuda K, et al. A novel hydrogen sulfide-releasing N-methyl-D-aspartate receptor antagonist prevents ischemic neuronal death. *J Biol Chem*, 2012, 287(38): 32124-32135.
- [25] Yu WH, Sun SQ, Wang KJ, et al. Changes in noradrenergic neurons in the rat spinal cord after brain injury. *Zhongguo Wei Zhong Bjing Ji Jiu Yi Xue*, 2007, 19(6): 349-352.
- [26] Hayashida K, Peters CM, Gutierrez S, et al. Depletion of endogenous noradrenaline does not prevent spinal cord plasticity following peripheral nerve injury. *J Pain*, 2012, 13

- (1): 49-57.
- [27] Harriott AM, Gold MS. Serotonin Type 1D Receptors (5HTR) are differentially distributed in nerve fibres innervating craniofacial tissues. *Cephalalgia*, 2008, 28(9): 933-944.
- [28] Yu Weihua, Sun Shanguan. Changes in noradrenergic neurons in the rat locus coeruleus after brain injury. *Chin Crit Care Med*, 2007, 27(3): 232-234.
- [29] Alba-Delgado C, Borges G, Sanchez-Blazquez P, et al. The function of alpha-2-adrenoceptors in the rat locus coeruleus is preserved in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012, 221(1): 53-65.
- [30] Feeney DM, De Smet AM, Rai S. Noradrenergic modulation of hemiplegia: facilitation and maintenance of recovery. *Restor Neurol Neurosci*, 2004, 22(3-5): 175-190.

## MicroRNAs 对创伤性脑损伤的影响及机制

于鹏 综述 江荣才 审校  
天津医科大学总医院神经外科,天津 300052

**摘要:** 创伤性脑损伤 (Traumatic Brain Injury, TBI) 危害大,但是对其发病机制还远未被充分了解。microRNAs (miRNAs) 是有调控功能的非编码 RNA。最新研究表明 miRNAs 广泛存在于脑组织中。TBI 后无论是在人或鼠的脑中多种 miRNAs 的表达发生改变,且 TBI 后不同时间点的 miRNAs 表达丰度存在差异。而且,现已确定部分 miRNAs 可通过调控相应蛋白表达,从而调控脑组织中细胞增殖,凋亡和分化等功能。TBI 的损伤机制较多,包括 TBI 后的炎症、血管生成及细胞毒性等。现以证实 miRNAs 与上述过程有关联。本文结合相关文献就 miRNAs 对 TBI 的影响及机制予以阐述。

**关键词:** MicroRNAs; 创伤性脑损伤; 炎症; 血管生成; 细胞毒性作用

miRNAs 是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA,其大小长约 20~25 个核苷酸。成熟的 miRNAs 是由较长的初级 RNA 经过一系列核酸酶 (Dicer) 的剪切而产生的,随后组装进 RNA 诱导的沉默复合体,通过碱基互补配对的方式识别靶 mRNA,并根据互补程度的不同指导蛋白质的合成。

TBI 是常见病, TBI 后会出现继发性脑损伤,涉及氧自由基的形成,氧化应激,炎症,坏死,凋亡,轴突的损伤,并以细胞及突触的退化而告终。目前已发现数种 miRNAs 与上述过程有关联,如 miRNA-21 可以调节肿瘤坏死因子- $\alpha$  家族中的 Fas ligand 蛋白 (FASLG)。miRNA-497 可参与抗凋亡蛋白 (Bcl2, Bclw) 的调节。有资料表明 miRNA-378 可以通过抑制半胱天冬酶来减少缺血引起的细胞凋亡<sup>[1]</sup>。尽管 miRNAs 关于创伤性脑损伤的报道尚少,尚处于起步阶段,但了解 miRNAs 在 TBI 中的作

用机制,对于探索 TBI 的诊治策略具有重要意义。

### 1 miRNAs 与创伤性脑损伤的关系

有人检测到在 TBI 鼠模型的海马中,有 31~50 种 miRNAs 表达下调和 16~35 种表达上调。这些 miRNAs 参与细胞分化、增殖等功能。进一步研究发现: TBI 后不同时间点的同种 miRNA 表达变化并不相同, miRNAs 的表达差异以伤后 24 小时最常见。而伤后 7 天, 75% 的 miRNAs 表达水平恢复正常。伤后 7 小时,与神经元的发育相关的 miRNA-9 上调明显,与干细胞分化相关的 miRNA-290 上调最显著。相反,参与转录因子 Mef2C 调节的 miRNA-27b 则下调; 伤后 24 小时,抑制细胞凋亡的 miRNA-34a 明显上调<sup>[2,3]</sup>。同样是在 TBI 鼠模型中,伤后星形胶质细胞中 miRNA-21 持续上调。该 miRNA 可调节星形胶质细胞的大小和胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 的表达<sup>[4]</sup>。星形胶质细胞增生有助于伤口的恢复,而下

收稿日期: 2013-10-12; 修回日期: 2013-12-17

作者简介: 于鹏 (1988-), 男, 天津医科大学总医院在读研究生, 主要从事脑创伤研究。

通讯作者: 江荣才 (1969-), 男, 主任教授, 博士生导师, 主要从事脑损伤及血管生成方面研究。