



电子、语音版

·综述·

动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血病理生理学机制的研究现状

李娜¹, 张立平², 孙晓曼², 潘亚文^{1,2,3}

1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730000
2. 兰州大学第二医院, 甘肃 兰州 730000
3. 甘肃省神经病学重点实验室, 甘肃 兰州 730000

摘要: 动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)是仅次于脑梗死、脑出血的第三大神经系统危急重症,其并发症迟发性脑缺血(DCI)是导致aSAH患者住院时间延长、神经功能预后较差及病死率较高的主要原因。以往的研究认为脑血管痉挛(CVS)是导致DCI的唯一因素,现有研究证实,DCI是多种机制相互作用的结果。该文总结了目前aSAH后导致DCI的病理生理学机制相关研究,目的是通过这些机制寻求能早期预警DCI发生的指标和治疗靶点,提高患者的预后。

关键词: 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;迟发性脑缺血;病理生理学机制

中图分类号:R743

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.04.009

Current status of research on the pathophysiological mechanisms of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage

LI Na¹, ZHANG Liping², SUN Xiaoman², PAN Yawen^{1,2,3}

1. The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China
2. The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China
3. Key Laboratory of Neurology of Gansu Province, Lanzhou, Gansu 730000, China

Corresponding author: PAN Yawen, Email: pyw@lzu.edu.cn

Abstract: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) is the third most critical neurological condition, following cerebral infarction and intracerebral hemorrhage. Its complication, delayed cerebral ischemia (DCI), is a significant cause of prolonged hospitalization, poor neurological outcomes, and high mortality in patients with aSAH. Previous studies considered cerebral vasospasm as the sole factor leading to DCI, while current research has confirmed that DCI is the result of the interaction between multiple mechanisms. This article summarizes the pathophysiological mechanisms leading to DCI after aSAH, in order to identify early warning indicators and treatment targets for DCI and improve the prognosis of patients.

Keywords: aneurysmal subarachnoid hemorrhage; delayed cerebral ischemia; pathophysiological mechanisms

在全球范围内,每年动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)患者有近50万例^[1],尽管近年来aSAH的发病率一直在下降,但是该病一旦发生,其致死率、致残率较高,患者的生存及预后往往较差。约有20%~30%的aSAH患者会在发病后

第4~10天发生迟发性脑缺血(delayed cerebral ischemia, DCI),多表现为多灶性或弥漫性病变,是导致aSAH患者住院时间延长、神经功能预后较差及病死率较高的主要原因^[2-3]。

DCI是一种由多种因素共同作用并随着时间变化不

基金项目:国家自然科学基金地区基金(82360566)。

收稿日期:2025-04-03;修回日期:2025-06-18

通信作者:潘亚文,Email:pyw@lzu.edu.cn。

断演变发展的疾病。DCI是指由脑缺血引起新的局灶性神经功能障碍,或格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)下降2分且持续时间超过1 h;或CT显示出与临床体征相符的新发低密度病变;或除缺血或梗死外无其他可解释的(如局灶性癫痫,再次脑出血等)临床体征病变,并排除手术相关的梗死^[3-5]。DCI的病理生理机制

十分复杂,大量研究表明,这些因素如早期脑损伤(early brain injury, EBI)、脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)、微循环功能障碍、微血栓形成、脑自动调节功能障碍、皮质扩散去极化(cortical spreading depolarizations, CSD)、炎症反应、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏、细胞凋亡等都参与调控DCI的病理生理机制(见图1)。

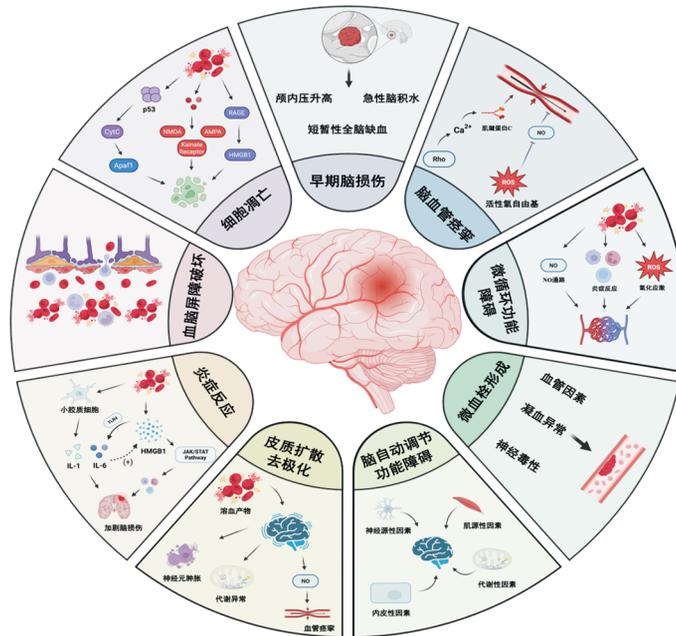


图1 DCI病理生理机制图

1 EBI

脑动脉瘤破裂后最初的生理变化如脑出血、颅内压升高、短暂性全脑缺血以及急性脑积水等引起的机械性脑损伤即为EBI,通常在aSAH后1~3 d内发生,容易引起脑组织继发性损伤,是导致aSAH患者不良结局的主要决定因素^[6]。

EBI的脑水肿包括细胞毒性水肿和血管源性水肿,是导致aSAH患者预后不良的直接病理因素之一,两者可能是由肌腱蛋白C(tenascin C, TNC)诱导引起^[6-7]。TNC是一种非结构性、可诱导、分泌型和多功能的细胞外基质高分子糖蛋白,可以在外周血或脑脊液中测量^[7]。TNC的水平在生理条件下表达较低,但病理条件下在各种促炎性和抗炎性细胞因子、缺氧、活性氧和机械应力的作用下容易短暂地上调,且与致病性损伤的位置或类型无关^[8]。研究发现,aSAH后TNC可能通过各种信号途径调节炎症细胞的激活、黏附、滚动和渗透,从而促进aSAH的炎症反应,此时脑脊液中TNC水平会立即上升,并且在前三天达到峰值,随后随时间推移而下降^[8-9]。研究表明,在aSAH或EBI的脑脊液中诱导更多的TNC,会分别或同时引起血管痉挛和DCI,也就是说,DCI可能是由TNC诱导的严

重血管痉挛和/或由TNC诱导的EBI引起的^[10]。TNC在aSAH后的脑损伤和脑水肿中发挥着重要作用,可能是EBI的神经炎症、BBB破坏、神经元凋亡以及CVS的关键介质^[7]。进一步研究可能会促进将TNC作为EBI和DCI的非侵入性诊断或预测的生物标志物,并开发针对TNC的分子靶向药物,有助于改善aSAH患者的预后。

2 CVS

脑血流灌注不足与代谢需求增加是导致DCI的最终原因,因此,任何减少脑血流灌注或增加代谢需求的病理事件都可能导致DCI。aSAH后的第一次病理损伤是短暂性全身缺血发作,这种缺血发作在早期引发血管功能障碍,从而导致内皮损伤和BBB破坏。CVS是指在CT血管成像(computed tomography angiography, CTA)、磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)或数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)等放射学检查中所观察到的大脑血管动脉狭窄,在动脉瘤破裂后3~4 d出现,7~10 d最严重,2~3周后可缓解^[4],血管痉挛是由血管平滑肌收缩增加和延长引起的。

血管平滑肌对致挛物质的收缩反应性增强参与了CVS的发病机制。血管平滑肌张力受细胞内Ca²⁺浓度和

Ca²⁺敏感度的调节。当细胞内Ca²⁺浓度增加时会激活Ca²⁺/钙调素非依赖性肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK),随后肌球蛋白轻链发生磷酸化,从而导致血管平滑肌收缩^[11]。Ca²⁺敏感性主要受Rho激酶调节。aSAH后,致痉挛物质如氧合血红蛋白、内皮素-1、细胞因子和血栓素A2通过跨膜G蛋白偶联受体激活Rho激酶的信号传导通路,导致肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)活性降低以及MLCK活性增加,从而引起血管平滑肌收缩,导致CVS的发生^[11-12]。其他信号传导途径,如丝裂原活化激酶、蛋白激酶C和拉链相互作用蛋白激酶(zipper-interacting protein kinase, ZIPK),也可能参与血管平滑肌收缩和aSAH后的血管痉挛。内源性血管活性物质,包括血管扩张剂,如一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列环素和內皮源性超极化因子,以及血管收缩剂,如内皮素-1、血管紧张素II和血栓素A2等也会影响血管平滑肌张力^[13]。NO是一种强有力的内源性血管舒张剂,在调节血管紧张度中扮演着重要角色。当aSAH发生后,活性氧自由基的增加会降低NO的生物利用度,导致血管舒张受损^[14],从而导致CVS。然而,70%的aSAH患者会出现CVS^[15],但仅有30%的患者并发DCI,并且其出现的部位与CVS的血管分布范围并不完全相同^[3, 16]。发生CVS的供血区域及严重程度与脑缺血梗死的部位及程度不总是一致的,并且与DCI的发生及不良预后之间并无明确的相关性^[17]。这表明,血管痉挛并不是决定aSAH患者并发DCI及不良预后的唯一因素。

3 微循环功能障碍

aSAH后颅内缺血性损伤不仅发生在脑实质内大血管水平的血管痉挛,脑实质内较小的微血管(小动脉和毛细血管水平)也会发生改变。在正常的生理情况下,由神经元、中间神经元、星形胶质细胞、基底细胞和平滑肌细胞组成的神经血管单位会引起微血管扩张,以响应更高的神经元活动^[18]。在中枢神经系统中,神经细胞分泌谷氨酸递质,其与星形胶质细胞表面的代谢型受体相结合,会引起细胞内Ca²⁺浓度上升,促使邻近小动脉的星形胶质细胞末端分泌舒血管因子^[15, 19]。当aSAH发生后,血液在蛛网膜下腔汇集,红细胞分解产生血管活性物质,这些物质沿着血管系统移动并到达较小的血管引起包括NO通路、氧化应激、细胞黏附分子和炎症的改变,导致神经血管耦合被逆转,引起短暂或持续的微血管收缩,从而导致微循环功能障碍^[19-20]。根据Poiffuille定律,即通过圆柱体的流量与半径的四次方成比例,这种血管收缩可能对向脑实质输送必需的氧气和营养物质产生影响^[21],并且,平滑肌细胞和周细胞的激活也可导致微血管收缩,然后

可能使血液从该区域分流并导致其他区域的过度灌注^[22],这些原因导致的血管收缩可表现为DCI的缺血性损伤。

从超早期到亚急性期的微循环功能障碍可能是aSAH患者发生DCI以及不良结局的致病因素之一^[23]。脑循环时间(cerebral circulation time, CCT)被认为可以反映微循环损伤的状态,DSA被认为是评估CCT的最可靠方法^[24]。一项基于DSA的CCT研究通过单因素变量及多因素变量分析^[23]证实了CCT差异的增加可能是aSAH患者并发DCI以及不良结局的风险因素。这些结果表明,DCI和不良结局不仅可能受到超早期微循环功能障碍的影响,而且可能受到EBI中持续性微循环功能障碍的影响,并逐渐加重。因此,临床中CCT的差异可作为预测DCI发生和不良结局的指标。

4 微血栓形成

aSAH的患者,在EBI和DCI阶段均可观察到微血栓形成,微血栓广泛分布在脑内,而梗死区域内最为常见,微血栓由聚集的血小板、白细胞和纤维蛋白组成^[25]。Sabri等^[26]的研究结果表明,小鼠发生aSAH后,由于小动脉收缩、NO水平降低、P选择素水平升高以及神经元凋亡等原因,aSAH小鼠的小动脉内微血栓的负荷增加。这一发现表明,在NO、P选择素因素以及其他与凝血和纤溶因子相关的微血管收缩发生后,微血栓有可能在微血管内部原位生成。值得注意的是,这些微血栓在大脑的2个半球都能被观察到,这进一步证实了观察到的微血栓不只是一由动脉瘤破裂位置的內皮损伤导致的。活化的血小板会释放谷氨酸,高浓度的谷氨酸具有神经毒性^[27]。研究发现,aSAH大鼠脑脊液中的谷氨酸水平升高,微血栓的位置与兴奋毒性的区域标记物之间存在关联,表明微血栓内的血小板可能是毒性谷氨酸的来源^[28]。aSAH后细胞外谷氨酸浓度升高,且不同区域浓度不同,因此脑组织区域内谷氨酸水平的变化可以认为是发展为DCI的区域存在微血栓^[29]。

血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)是由血管內皮细胞和巨噬细胞合成的一种多聚糖蛋白,主要功能是刺激血小板活化、调控血小板黏附过程、促进血栓形成以及携带血浆VIII因子并维持其稳定性^[30]。vWF被认为是內皮细胞损伤及功能障碍的主要生物标志物,vWF在正常生理情况下为无活性状态,而当血管內皮细胞损伤会导致vWF被激活,并大量释放到內皮下和血管内^[31]。当aSAH发生后,脑血管损伤区域的vWF可能诱导血小板聚集形成血凝块,同时促使血小板活化使周围的微血管挛缩,造成局部血流动力学紊乱,导致脑组织灌注障碍并发生DCI^[32]。微血栓可通过在整个大脑中产生相应的微

梗死区域而对神经功能产生有害影响,在DCI中观察到的神经功能障碍以及aSAH中常见的长期认知缺损可能都是微血栓形成的结果。因此,动态监测血浆vWF变化可作为DCI风险预警指标,有利于实施早期诊疗策略,改善患者神经功能预后。

5 脑自动调节功能障碍

脑自动调节(cerebral autoregulation, CA)是通过调节和平衡脑血流动力学以维持相对稳定的脑血流量和脑组织灌注的生理机制,它是一种复杂的动态调节,肌源性、神经源性、代谢性和内皮性因素相互作用参与CA的调节机制^[33]。但是,脑血流自动调节功能只能在一定生理范围内进行调控,超出此范围可能会引起因脑灌注压不足、过度灌注或其他机制从而导致脑损伤^[34]。aSAH患者早期CA失衡及脑血管反应性障碍是患者发生CVS和DCI的重要原因^[35]。

研究^[34]发现,aSAH患者的CA功能障碍通常先于DCI发生,并且其自动调节信息有助于预测DCI的发生。压力反应性指数是指平均动脉压和颅内压的相关性^[36]和氧反应性指数即脑灌注压和脑组织氧合的相关性^[37]都被认为是评估CA的指标,且两者是不可互换的自动调节指标,因为它们可能测量不同的调节机制^[34]。压力反应性指数代表肌源性反应,即血压波动时会触发脑血管张力的改变,通过血管的收缩或舒张,来维持恒定的脑血流量^[33]。氧反应性指数是基于脑灌注压变化而改变的脑组织氧合的波动,可以作为脑灌注调节的辅助监测,但是受到其他因素的干扰,如耗氧量、血红蛋白、pH值、PaCO₂、PaO₂等^[38]。不过,脑组织氧合与脑灌注的相关性可能会增强脑血流量的信号,有助于早期检测与DCI相关的局部灌注紊乱。

6 CSD

CSD是一种缓慢传播的去极化波,从发病区域向各个方向扩散,引起扩散性抑制、代谢活动增强和细胞内外离子稳态的破坏,这种破坏可以导致细胞内外渗透不平衡、神经元肿胀以及树突状结构的扭曲,并释放大量的神经递质,导致相邻神经网络之间发生功能障碍^[15, 39]。aSAH患者的CSD发生率为72%~80%^[40]。研究发现,CSD与微血栓形成以及神经炎症之间的复杂相互作用在DCI的病理机制中发挥着重要作用^[41]。

当细胞损伤时,细胞外液中谷氨酸清除机制受损以及神经元释放等导致细胞外谷氨酸和K⁺浓度急剧上升。随着细胞外液中谷氨酸盐和K⁺浓度持续升高,CSD可使多种通道同时打开且电导明显升高,ATP依赖性、电压门控性、离子渗透性和半通道被激活,导致进一步的兴奋性毒性、神经炎症和细胞凋亡^[42]。并且CSD可能会因细胞

恢复延迟或失败而导致DCI^[18]。

CSD可通过抑制局部血管扩张剂NO的产生,并促进细胞外液中K⁺浓度升高,使血管平滑肌去极化,从而促进血管收缩,导致局部血流量减少^[18]。在动物模型中,CSD的延长被证明可引起广泛的坏死,并导致小胶质细胞中活性氧的产生增加^[43],而随着活性氧的积累,膜脂和蛋白质的过氧化作用会对平滑肌离子通道产生影响。一项随机对照试验通过使用DSA测量aSAH发病后7~11d的近端和外周脑循环时间来评估在DCI发生时CSD、CVS和微循环功能障碍之间的相互作用。多因素分析表示,造影当日CSD表达是导致DCI的唯一因素^[44-45]。Dreier等^[46]研究发现,通过局部应用K⁺和血红蛋白可诱导大鼠发生CSD,说明K⁺和游离血红蛋白是aSAH后溶血红细胞的特征。他们假设,以这种方式诱导的CSD可能在aSAH的不良预后中起重要作用,并且在随后的实验中得到验证。将“溶血产物”(即在人工脑脊液中添加K⁺和血红蛋白)会导致CSD发生,还会导致大量神经元细胞死亡和反应性胶质增生^[47]。aSAH后发生的CSD可预测DCI的发展,并表示CSD的积聚可能延长组织缺氧的持续时间,并且积聚的CSD对DCI的病理作用可能比单独的去极化更重要^[29]。

7 炎症反应

炎症被认为是颅内动脉瘤形成、生长和破裂的关键因素,小胶质细胞作为中枢神经系统中常驻免疫细胞是动脉瘤发病机制的关键因素之一,也是aSAH后神经炎症和神经元损伤的关键介质,可通过分泌炎症细胞因子来协调神经炎症,也可导致细胞死亡^[29, 48-49]。白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)是一种主要由小胶质细胞产生的多效性细胞因子,IL-1受体在神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞和内皮细胞中表达,在大脑的生理和病理条件下均发挥重要作用^[18]。神经损伤时,在神经炎症细胞因子的作用下,IL-1水平会出现病理性上升,在aSAH患者的大脑皮质和脑脊液中可检测到IL-1水平升高^[50]。白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)主要在神经元细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞以及内皮细胞中表达,aSAH发生后,IL-6水平通常在出血后1周上升,并保持升高长达14d,与DCI发生具有时间相关性,此时脑脊液中IL-6峰值水平与DCI相关^[51]。与此同时,IL-6水平在中枢神经系统中也不成比例地升高,表明其升高不仅仅是对出血的全身反应^[52],升高的IL-6可能进一步作为aSAH患者并发DCI以及预后不良的预测因子。

Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR 4)广泛表达于中枢神经系统,是一种重要的先天性免疫受体,可被内源性损伤相关分子模式(damage-associated molecular

pattern, DAMP) 或外源性病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 配体激活, 引发胞内信号[传递]级联反应, 进而调控免疫防御机制与炎症介质释放过程, 在神经免疫稳态维持及病理性炎症调控中起到关键作用^[53-55]。TLR 4 由 3 个部分组成: 氨基端胞外区、中央疏水跨膜区及羧基端胞质区, 分子特征表现为: 氨基端由 20~30 个亮氨酸重复序列构成 β -螺旋桨构象, 介导 DAMP 和 PAMP 的特异性结合; 疏水区段含半胱氨酸簇形成的二硫键稳定系统; 胞质尾部则具有 IL-1 受体的同源结构域, 参与启动核转录因子调控通路^[56-57]。aSAH 发生后, 多种 DAMP 通过胞外分泌机制参与免疫调控。其中, 高迁移率组蛋白 B1 (high-mobility group box 1 protein, HMGB1) 是该病理过程的核心介质, 在几乎所有真核细胞的细胞核中都广泛表达。在正常的生理环境中, HMGB1 存在于细胞核内, 有助于稳定核小体的生成并调控基因转录^[58]。在病理环境中, 血管壁结构单元(神经元及血管平滑肌细胞)因膜完整性破坏导致 HMGB1 被动释放, 同时中枢神经系统的免疫效应细胞(神经胶质细胞)也主动分泌 HMGB1^[58]。在神经免疫调节的分子机制中, HMGB1 通过配体-受体互作(如 TLR4 介导的信号转导)驱动促炎介质生成; 值得注意的是, 该过程产生的炎症细胞因子反向促进 HMGB1 进一步释放, 最终发展为不可逆的病理级联反应^[59]。Janus 激酶/信号传导和转录激活蛋白 (JAK/STAT) 通路广泛参与神经免疫炎症反应和神经元凋亡并调控 HMGB1 的表达。aSAH 发生后, HMGB1 调控促进 IL-1、IL-6 以及 TNF- α 等促炎介质的转录激活, 这些炎症介质通过 JAK/STAT 通路反馈刺激 HMGB1 的表达, 形成一个恶性循环, 加剧脑损伤的程度。而通过抑制 JAK/STAT 信号转导通路可减少 HMGB1 的表达, 从而降低炎症介质生成, 有效改善 BBB 通透性并减少细胞凋亡^[60]。在 aSAH 继发性神经损伤的病理进程中, TLR4 依赖的信号级联反应被证实为关键调控枢纽, 有望通过干预 TLR4 介导的信号通路靶点改善 aSAH 患者的不良结局。

8 BBB 破坏

BBB 在 aSAH 后 24~48 h 可发生显著变化, MRI 上观察到的 BBB 破坏的早期识别与 aSAH 后患者的疾病进展和不良结局相关^[61], 并且认为 BBB 通透性增加是导致 aSAH 患者发生缺血性并发症的负面影响因素^[62]。颅内动脉瘤破裂后最直接的事件是颅内压突然升高, 颅内压升高导致脑血流量突然减少会导致细胞毒性水肿形成、内皮细胞凋亡和 BBB 破坏的病理级联反应, 并且 aSAH 后的其他变化如 NO 减少、血小板聚集释放血管活性分子和血管周围神经胶质肿胀, 均可导致 BBB 破坏^[63]。

BBB 由各种相互作用的细胞组成, 包括神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞、周细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞, 病理条件下, 这些细胞之间相互作用可诱导 SAH 发生。Occludin 蛋白在 BBB 的维持中发挥重要作用, 其功能是限制小分子通过 BBB, 当 Occludin 蛋白缺乏时可影响细胞旁渗透性^[54]。神经血管单位(由神经元、中间神经元、星形胶质细胞、基底细胞和平滑肌细胞组成)的扩展是所谓的血管-神经元-神经胶质三联体模型, 所有神经血管单位的成分都有助于维持 BBB 的功能和稳定性, 而受体、转运蛋白和胞外酶则可在分子水平上调节通过 BBB 的转运^[18]。临床研究证据表明, BBB 通透性的改变在 DCI 的复杂病理生理变化中起着至关重要的作用^[64], 在 aSAH 患者中研究 BBB 破坏与 EBI 和 DCI 之间的潜在关联是必要的。

9 细胞凋亡

细胞凋亡即程序性细胞死亡, 是一种不同于坏死的由基因调控的细胞主动性死亡过程, 特征为细胞收缩、核碎裂和凋亡小体形成, 涉及一系列基因的激活、表达以及调控等作用, 对组织发育和稳态维持至关重要。

aSAH 后的多种病理性级联反应通过细胞凋亡路径促进 DCI 发生。在线粒体依赖程序性死亡调控途径中, p53 抑癌蛋白-细胞色素 C (Cyt C)-凋亡蛋白酶激活因子-1 (apoptotic protease-activating factor-1, APAF1) 信号轴构成分子级联的核心, 在诱导细胞凋亡中发挥关键作用^[65]。p53 肿瘤抑制蛋白作为关键转录调控因子, 介导 Bcl-2 家族促凋亡成员向线粒体外膜靶向迁移, 诱发线粒体膜通透性转换孔的持续性开放, 促使 Cyt C 从线粒体膜间隙向胞质释放并与 APAF1 结合形成复合物, 该复合物的构象变化会导致 APAF1 的 Caspase 募集结构域 (caspase recruitment domain, CARD) 暴露, 通过同源结构域相互作用募集 procaspase-9 前体酶组装形成凋亡小体, 激活 Caspase-9, 从而引起蛋白水解级联反应, 最终导致细胞凋亡^[66]。谷氨酸能神经递质可激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体诱发病理性 Ca^{2+} 内流; 同时激活 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体介导 Na^{+} 内流引发膜去极化以及与红藻氨酸受体结合调节突触前递质释放, 最终导致神经元过度刺激和细胞凋亡^[15], 而代谢性谷氨酸受体第 5 亚型的活化可有效抑制 aSAH 早期小胶质细胞活化并减少神经元凋亡。在 aSAH 的神经炎症级联反应中, 晚期糖基化终产物受体的配体结合域可特异性识别 HMGB1 钙结合蛋白 S100、 β -折叠结构淀粉样多肽等分子, 并在神经元和小胶质细胞显著表达, 提示该受体可能直接介导 aSAH 后的炎症反应并参与调控神经元凋亡^[67]。与 DCI 发生相关的病理生理学机制汇总见表 1。

表1 与DCI发生相关的病理生理学机制及参考文献

与DCI相关的因素	病理生理学机制	参考文献
EBI	肌腱蛋白C在病理条件下短暂上调,诱导EBI,引发DCI	[8-10]
CVS	致痉物质如氧合血红蛋白、内皮素-1、细胞因子和血栓素A2通过跨膜G蛋白偶联受体激活Rho激酶的信号传导通路,Rho激酶调节Ca ²⁺ 浓度,激活Ca ²⁺ /钙调素非依赖性MLCK,肌球蛋白轻链发生磷酸化,导致血管平滑肌收缩;aSAH发生后,活性氧自由基增加降低NO的生物利用度,导致血管舒张受损	[11-12, 14]
微循环功能障碍	aSAH后,红细胞分解产生的血管活性物质沿着血管系统移动到较小的血管引起包括NO通路、氧化应激、细胞黏附分子和炎症的改变,导致神经血管耦合被逆转,引起短暂或持续的微血管收缩,导致微循环功能障碍,从而引发DCI的缺血性损伤	[19-20, 22]
微血栓形成	在NO水平、P选择素水平以及其他与凝血和纤溶因子相关的微血管收缩发生后,微血栓有可能在微血管内部原位生成;血管内皮细胞损伤会导致血管性血友病因子被激活,可能诱导血小板聚集形成血凝块,同时促使血小板活化使周围的微血管收缩,造成局部血流动力学紊乱,导致脑组织灌注障碍并发生DCI	[26, 31-32]
脑自动调节功能障碍	肌源性、神经源性、代谢性和内皮性因素相互作用参与脑自动调节;aSAH早期脑自动调节失衡是发生DCI的重要原因	[34-35]
CSD	细胞损伤时,细胞外液中谷氨酸盐和K ⁺ 浓度持续升高,CSD可同时打开多种通道且电导明显升高,ATP依赖性、电压门控性、离子渗透性和半通道被激活,导致进一步的兴奋性毒性、神经炎症、细胞凋亡和DCI	[18, 29, 42]
炎症反应	IL-1和IL-6受体在神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞和内皮细胞中表达,与DCI发生具有时间相关性;HMGB1通过配体-受体互作(如TLR4介导的信号传导)驱动促炎介质生成;抑制JAK-STAT信号转导途径可减少HMGB1的表达,从而降低炎症介质生成	[51, 59-60]
BBB破坏	血管-神经元-神经胶质三联体模型有助于维持BBB的功能和稳定性,临床研究证据表明BBB通透性的改变在DCI的病理生理变化中起至关重要的作用	[64]
细胞凋亡	p53抑癌蛋白-细胞色素C-凋亡蛋白酶激活因子-1信号轴构成分子级联的核心,诱导细胞凋亡;谷氨酸激活N-甲基-D-天冬氨酸受体诱发病理性Ca ²⁺ 内流,同时激活α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酮受体介导的离子内流引发膜去极化以及与红藻氨酸受体结合调节突触前递质释放,最终导致神经元过度刺激和细胞凋亡;晚期糖基化终产物受体的配体结合域可特异性识别HMGB1、钙结合蛋白S100、β-折叠结构淀粉样多肽等分子,并在神经元和小胶质细胞显著表达,参与调控神经元凋亡	[65, 15, 67]

综上所述,目前研究已发现aSAH患者并发DCI的病理生理机制不仅仅是CVS导致的,而是多种机制相互作用的结果。而且以上各种机制与DCI发生相关的生物标志物的研究目前处于初步阶段,不能作为预警DCI发生的金标准,仍需加强多学科合作,进一步探索各种机制的利弊,为开发新型生物标志物及治疗靶点提供理论依据,以期在DCI的诊疗中取得更大的进步。

参 考 文 献

- [1] HUGHES JD, BOND KM, MEKARY RA, et al. Estimating the global incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review for central nervous system vascular lesions and meta-analysis of ruptured aneurysms[J]. World Neurosurg, 2018, 115: 430-447.e7.
- [2] CLAASSEN J, PARKS S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage[J]. Lancet, 2022, 400(10355): 846-862.
- [3] HIJDRA A, VAN GIJN J, STEFANKO S, et al. Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinicoanatomic correlations[J]. Neurology, 1986, 36(3): 329-333.
- [4] VERGOUWEN MDI, VERMEULEN M, VAN GIJN J, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group[J]. Stroke, 2010, 41(10): 2391-2395.
- [5] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会, 中华医学会神经外科学分会脑血管病学组, 中国医师协会神经介入专业委员会, 等. 重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识(2023)[J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20(2): 126-144.
- [6] SUZUKI H, FUJIMOTO M, KAWAKITA F, et al. Tenascin-C in brain injuries and edema after subarachnoid hemorrhage: Findings from basic and clinical studies[J]. J Neurosci Res, 2020, 98(1): 42-56.
- [7] SUZUKI H, FUJIMOTO M, KAWAKITA F, et al. Toll-like receptor 4 and tenascin-C signaling in cerebral vasospasm and brain injuries after subarachnoid hemorrhage[J]. Acta Neurochir Suppl, 2020, 127: 91-96.
- [8] MIDWOOD KS, OREND G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis[J]. J Cell Commun Signal, 2009, 3(3/4): 287-310.
- [9] SUZUKI H, KINOSHITA N, IMANAKA-YOSHIDA K, et al. Cerebrospinal fluid tenascin-C increases preceding the development of chronic shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2008, 39(5): 1610-1612.
- [10] SUZUKI H, KAWAKITA F. Tenascin-C in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: deleterious or protective?[J]. Neural Regen Res, 2016, 11(2): 230-231.
- [11] MARUHASHI T, HIGASHI Y. An overview of pharmacotherapy for cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage[J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22(12): 1601-1614.
- [12] SATOH SI, IKEGAKI I, KAWASAKI K, et al. Pleiotropic

- effects of the rho-kinase inhibitor fasudil after subarachnoid hemorrhage: a review of preclinical and clinical studies[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2014, 12(5): 758-765.
- [13] VANE JR, ANGGÅRD EE, BOTTING RM. Regulatory functions of the vascular endothelium[J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(1): 27-36.
- [14] AYER RE, ZHANG JH. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 104: 33-41.
- [15] GERAGHTY JR, TESTAI FD. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: beyond vasospasm and towards a multifactorial pathophysiology[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(12): 50.
- [16] VERGOUWEN MDI, ILODIGWE D, MACDONALD RL. Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects[J]. *Stroke*, 2011, 42(4): 924-929.
- [17] DITZ C, LEPPERT J, NEUMANN A, et al. Cerebral vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage: angiographic pattern and its impact on the clinical course[J]. *World Neurosurg*, 2020, 138: e913-e921.
- [18] MEHRA A, GOMEZ F, BISCHOF H, et al. Cortical spreading depolarization and delayed cerebral ischemia; rethinking secondary neurological injury in subarachnoid hemorrhage[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 9883.
- [19] SEHBA FA, FRIEDRICH V. Cerebral microvasculature is an early target of subarachnoid hemorrhage[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2013, 115: 199-205.
- [20] BALBI M, KOIDE M, WELLMAN GC, et al. Inversion of neurovascular coupling after subarachnoid hemorrhage *in vivo*[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(11): 3625-3634.
- [21] WELLMAN GC, KOIDE M. Impact of subarachnoid hemorrhage on parenchymal arteriolar function[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2013, 115: 173-177.
- [22] FOREMAN B. The pathophysiology of delayed cerebral ischemia[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33(3): 174-182.
- [23] NARAOKA M, MATSUDA N, SHIMAMURA N, et al. Role of microcirculatory impairment in delayed cerebral ischemia and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(1): 186-196.
- [24] ANZABI M, ANGLEYS H, AAMAND R, et al. Capillary flow disturbances after experimental subarachnoid hemorrhage: a contributor to delayed cerebral ischemia? [J]. *Microcirculation*, 2019, 26(3): e12516.
- [25] FRONTERA JA, PROVENCIO JJ, SEHBA FA, et al. The role of platelet activation and inflammation in early brain injury following subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2017, 26(1): 48-57.
- [26] SABRI M, AI J, LAKOVIC K, et al. Mechanisms of microthrombi formation after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *Neuroscience*, 2012, 224: 26-37.
- [27] LAI TW, ZHANG S, WANG YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 115: 157-188.
- [28] BELL JD, THOMAS TC, LASS E, et al. Platelet-mediated changes to neuronal glutamate receptor expression at sites of microthrombosis following experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2014, 121(6): 1424-1431.
- [29] DODD WS, LAURENT D, DUMONT AS, et al. Pathophysiology of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a review[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(15): e021845.
- [30] FITZGERALD DJ. Vascular biology of thrombosis: the role of platelet-vessel wall adhesion[J]. *Neurology*, 2001, 57(5 Suppl 2): S1-S4.
- [31] BOLUIJT J, MEIJERS JCM, RINKEL GJE, et al. Hemostasis and fibrinolysis in delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(5): 724-733.
- [32] 段婉莹, 刘丽萍, 杨中华, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的早期凝血及纤溶生物标志物变化[J]. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17(1): 17-25.
- [33] CLAASSEN JAHR, THIJSSSEN DHJ, PANERAI RB, et al. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(4): 1487-1559.
- [34] KASTENHOLZ N, MEGJHANI M, CONZEN-DILGER C, et al. The oxygen reactivity index indicates disturbed local perfusion regulation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an observational cohort study[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 235.
- [35] PARK JJ, KIM C, JEON JP. Monitoring of delayed cerebral ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage via Near-Infrared spectroscopy[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1595.
- [36] STEINER LA, COLES JP, JOHNSTON AJ, et al. Assessment of cerebrovascular autoregulation in head-injured patients: a validation study[J]. *Stroke*, 2003, 34(10): 2404-2409.
- [37] JAEGER M, SCHUHMANN MU, SOEHLE M, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation after subarachnoid hemorrhage by brain tissue oxygen pressure reactivity and its relation to delayed cerebral infarction[J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 981-986.
- [38] NORDSTRÖM CH, KOSKINEN LO, OLIVECRONA M. Aspects on the physiological and biochemical foundations of neurocritical care[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 274.
- [39] SÁNCHEZ-PORRAS R, ZHENG Z, SANTOS E, et al. The role of spreading depolarization in subarachnoid hemorrhage[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(8): 1121-1127.
- [40] OSGOOD ML. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the pathophysiology and management strategies[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021, 21(9): 50.
- [41] MONSOUR M, CROCI DM, AGAZZI S. Microclots in subarachnoid hemorrhage: an underestimated factor in delayed cerebral ischemia[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022, 219: 107330.

- [42] MUTCH WAC. New concepts regarding cerebral vasospasm: glial-centric mechanisms[J]. *Can J Anaesth*, 2010, 57(5): 479-489.
- [43] LIU LR, LIU JC, BAO JS, et al. Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1024.
- [44] DREIER JP. Vasospasm-induced spreading depolarization and/or spreading-depolarization-Induced vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2022, 37(S1): 5-7.
- [45] KAWANO A, SUGIMOTO K, NOMURA S, et al. Association between spreading depolarization and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: post hoc analysis of a randomized trial of the effect of cilostazol on delayed cerebral ischemia[J]. *Neurocrit Care*, 2021, 35(Suppl 2): 91-99.
- [46] DREIER JP, KÖRNER K, EBERT N, et al. Nitric oxide scavenging by hemoglobin or nitric oxide synthase inhibition by N-nitro-L-arginine induces cortical spreading ischemia when K⁺ is increased in the subarachnoid space[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1998, 18(9): 978-990.
- [47] DREIER JP, EBERT N, PRILLER J, et al. Products of hemolysis in the subarachnoid space inducing spreading ischemia in the cortex and focal necrosis in rats: a model for delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2000, 93(4): 658-666.
- [48] HEINZ R, BRANDENBURG S, NIEMINEN-KELHÄ M, et al. Microglia as target for anti-inflammatory approaches to prevent secondary brain injury after subarachnoid hemorrhage (SAH)[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 36.
- [49] GLAVAN M, JELIC A, LEVARD D, et al. CNS-associated macrophages contribute to intracerebral aneurysm pathophysiology[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2024, 12(1): 43.
- [50] PRUNELL GF, SVENDGAARD NA, ALKASS K, et al. Inflammation in the brain after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurosurgery*, 2005, 56(5): 1082-1092; discussion 1082-1092.
- [51] RIDWAN S, GROTE A, SIMON M. Interleukin 6 in cerebrospinal fluid is a biomarker for delayed cerebral ischemia (DCI) related infarctions after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 12.
- [52] SIMON M, GROTE A. Interleukin 6 and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. a narrative review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4133.
- [53] AHMED H, KHAN MA, KAHLERT UD, et al. Role of adaptor protein myeloid differentiation 88 (MyD88) in post-subarachnoid hemorrhage inflammation: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4185.
- [54] HASHIMOTO Y, CAMPBELL M. Tight junction modulation at the blood-brain barrier: current and future perspectives[J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2020, 1862(9): 183298.
- [55] WANG LT, GENG GP, ZHU T, et al. Progress in research on TLR4-mediated inflammatory response mechanisms in brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3781.
- [56] ZHANG YC, LIU J, WANG CL, et al. Toll-like receptors gene polymorphisms in autoimmune disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 672346.
- [57] MATAMOROS-RECIO A, FRANCO-GONZALEZ JF, PEREZ-REGIDOR L, et al. Full-atom model of the agonist LPS-bound toll-like receptor 4 dimer in a membrane environment[J]. *Chemistry (Easton)*, 2021, 27(62): 15406-15425.
- [58] WANG SM, ZHANG Y. HMGB1 in inflammation and cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 116.
- [59] VAN BEIJNUM JR, BUURMAN WA, GRIFFIOEN AW. Convergence and amplification of toll-like receptor (TLR) and receptor for advanced glycation end products (RAGE) signaling pathways via high mobility group B1 (HMGB1)[J]. *Angiogenesis*, 2008, 11(1): 91-99.
- [60] AN JY, PANG HG, HUANG TQ, et al. AG490 ameliorates early brain injury via inhibition of JAK2/STAT3-mediated regulation of HMGB1 in subarachnoid hemorrhage[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1330-1338.
- [61] LUBLINSKY S, MAJOR S, KOLA V, et al. Early blood-brain barrier dysfunction predicts neurological outcome following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *EBioMedicine*, 2019, 43: 460-472.
- [62] SOLÁR P, ZAMANI A, LAKATOSOVÁ K, et al. The blood-brain barrier and the neurovascular unit in subarachnoid hemorrhage: molecular events and potential treatments[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2022, 19(1): 29.
- [63] HASEGAWA Y, SUZUKI H, UEKAWA K, et al. Characteristics of cerebrovascular injury in the hyperacute phase after induced severe subarachnoid hemorrhage[J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6(6): 458-466.
- [64] AMOO M, HENRY J, PENDER N, et al. Blood-brain barrier permeability imaging as a predictor for delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. A narrative review[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2021, 163(5): 1457-1467.
- [65] CHAN GHH, CHAN E, KWOK CTK, et al. The role of p53 in the alternation of vascular functions[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 981152.
- [66] BENNETT MR, MACDONALD K, CHAN SW, et al. Cooperative interactions between RB and p53 regulate cell proliferation, cell senescence, and apoptosis in human vascular smooth muscle cells from atherosclerotic plaques[J]. *Circ Res*, 1998, 82(6): 704-712.
- [67] LI H, WU W, SUN Q, et al. Expression and cell distribution of receptor for advanced glycation end-products in the rat cortex following experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *Brain Res*, 2014, 1543: 315-323.

责任编辑:王荣兵