

慢性脑损伤发生机制研究进展及中医认识浅析

丁玉洁¹ 丁元庆²

(1 山东中医药大学, 济南, 250014; 2 山东中医药大学附属医院, 济南, 250011)

摘要 慢性脑损伤存在于多种神经系统疾病过程中。本文通过对有关慢性脑损伤发生机制的最新进展进行分析总结, 进而将慢性脑损伤按发病机制分为外源性损伤和内源性损伤 2 大类; 并指出了对慢性脑损伤的中医学认识以及病因病机分析。

关键词 慢性脑损伤; 发生机制; 研究进展; 中医学认识

Progress of the Pathogenesis of Chronic Brain Damage and Its Traditional Chinese Medicine Treatment

Ding Yujie¹, Ding Yuanqing²

(1 Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2 First Affiliated

Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250011, China)

Abstract Chronic brain damage occurs in various nervous system diseases. This article summarized the latest studies of the pathogenesis of chronic brain damage, and divided the chronic brain damage into two categories based on different pathogenesis: the endogenous injury and the exogenous injury. Some understandings of treatment and pathogenesis analysis under the perspective of traditional Chinese medicine for chronic brain damage were also proposed.

Key Words Chronic brain damage; Pathogenesis; Research progress; Understanding of traditional Chinese medicine

中图分类号: R277.7 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.08.037

慢性脑损伤是指由多种因素导致的以慢性进行性脑器质性损害为特征并最终引起高级神经功能障碍的临床综合征。它几乎存在于所有神经系统疾病的过程中, 初期可以没有任何临床表现, 需要借助影像学、神经病理学等才能发现。正因如此, 抓住慢性脑损伤早期相关环节, 有望改善多种疾病的最终结局, 因而具有极大的临床意义与社会价值。笔者将有关慢性脑损伤发生机制的最新研究进行综述如下, 并就中医相关认识进行初步探讨。

1 现代医学研究进展

1.1 脑血管病 脑血管病的基本病理特征为动脉粥样硬化和血管淀粉样变, 其引起的慢性脑损伤以缺血性脑血管病为主, 具体机制主要是缺血性脑损伤, 包括能量耗竭、酸中毒、钙超载, 兴奋性氨基酸毒性, 氧化应激, 细胞凋亡, 炎症反应; 以及缺血性周围神经损伤, 包括超微结构改变, 神经营养因子减少等^[1]。

1.2 炎症反应 炎症反应过程中的病理改变引起脑损伤。炎症免疫细胞在慢性脑缺血时被激活, 作为炎症因子的靶细胞在脑缺血的损伤过程中起重要

作用, 激活的炎症免疫细胞可通过氧自由基产生、细胞毒性酶释放、血管舒缩性改变、细胞因子增加和趋化因子释放等机制引起或加重组织损伤^[2]。已有研究表明, IL-6、IL-1 β 、TNF- α 是中枢神经系统与缺血有关的 3 种重要的炎症反应因子, 可以导致髓鞘脱失、少突胶质细胞的凋亡、血栓形成、血管增殖、白细胞浸润及血脑屏障的破坏^[3]。

1.3 中毒 中毒性脑病是一种大脑结构性改变, 其中以髓鞘损害为主要特征。病变累及专门发挥高级大脑功能的白质束。中毒性脑病可由多种因素引起。杨松^[4]等回顾性分析 38 例一氧化氮中毒脑病患者的影像学资料, 结果常规 MRI 发现共 26 例苍白球受累, 25 例脑白质受累, 苍白球和(或)脑白质受累伴小脑和大脑皮质受累各 1 例, 伴胼胝体受累 9 例。毒品是引起脑损害的常见原因。海洛因白质脑病是与摄取海洛因相关的选择性脑白质损伤的疾病, 近年来, 根据病理显示脑白质中有海绵状变性, 故又称之为海洛因海绵状白质脑病。罗锐锋^[5]对 13 例海洛因海绵状白质脑病患者进行颅脑磁共振成像检查, 结果 13 例患者均可见脑内白质双侧对称

基金项目: 山东省中医心病泰山学者岗位建设专项经费资助项目

作者简介: 丁玉洁(1988—), 女, 山东中医药大学 2012 级硕士研究生, 研究方向: 神经系统疑难病辨证论治研究, E-mail: dyjdoctor@163.com

通信作者: 丁元庆(1957.12—), 男, 硕士研究生, 教授, 主任医师, 研究方向: 神经系统疑难病辨证论治, 地址: 济南市文化西路 42 号, 山东中医药大学附属医院脑病科, E-mail: dingtcm@126.com

性异常病变,累及部位包括小脑半球、大脑半球白质、内囊后肢、胼胝体压部和膝部,受累部位以小脑半球白质最为严重,而灰质核团未见受累。

1.4 缺氧 缺血缺氧性脑病是由于多种原因引起的脑缺血缺氧最终导致脑神经系统损伤的一种疾病。主要发病人群为新生儿^[6]。这主要是由于各种围出生期窒息引起的部分或完全缺氧、脑血流减少或暂停而导致胎儿或新生儿脑损伤^[7]。早产儿的脑损伤更加严重。早产儿脑白质损伤是一种由于感染、缺氧、缺血等因素引起的脑白质神经胶质细胞损伤,主要发生在胎龄 24 ~ 35 周发育未成熟的早产儿,为早产儿最常见、最严重的脑损伤形式之一^[8]。

1.5 感染 感染性脑病指脑实质的感染性疾病引起的脑功能障碍,感染性因素包括病毒、细菌、真菌、支原体、寄生虫等,毒血症、代谢紊乱和缺氧引起脑水肿为其主要发病机制,主要病理改变为弥漫性脑水肿。徐丽萍^[9]等观察 33 例因颅内感染住院治疗的患儿,回顾性分析 CT 检查结果,发现病毒性脑炎、脑结核瘤以及脑脓肿都有明显的改变,其中,病毒性脑炎以单发或多发斑片状或大片状低密度灶,脑结核瘤及脑脓肿以脑水肿改变及占位效应为主。

1.6 变性 神经系统变性疾病以神经元变性和继发性脱髓鞘为主要变化,这本身就是慢性脑损伤的过程。最新研究方面,有研究^[10]发现帕金森病患者存在累及颞叶(海马、内嗅皮质、颞皮质、钩回)、楔前叶、后扣带回以及海马周围白质等部位的脑萎缩,类似阿尔茨海默病。郜清风^[11]等观察帕金森病并发认知障碍患者发现,额叶白质、前扣带束、胼胝体压部等微结构变化与帕金森并发认知障碍相关性显著,可用于临床帕金森患者并发认知功能障碍检测及评定的指标。

1.7 代谢障碍 代谢性脑病是指脑组织受各种系统性疾病的影响,发生代谢变化所导致的脑功能障碍,是其他疾病在治疗过程中常见的并发症。甲状腺激素已被证实可影响胚胎细胞的增殖分化、树突轴突生长、神经元迁移及髓鞘形成等^[12-13]。糖尿病引发的脑损伤的病理机制除细胞内高浓度葡萄糖的直接损伤外,氧化压力及慢性炎性反应也是重要的致病原因^[14]。

1.8 药物 神经系统的损伤是许多毒物或药物的中毒表现之一,很多外援化合物都具有引起神经系统功能和结构损伤的能力,如长春碱类、顺铂、紫杉醇、异环磷酰胺、甲氨喋呤等。胡占英^[15]等观察长春新碱对斑马鱼神经发育和行的影响发现,高剂

量的长春新碱可能会导致脑室周围器官、下丘脑多巴胺(Dopamine, DA)能神经元细胞数量减少,甚至完全丢失。王健^[16]报导氯雷他定致过敏性休克、缺血缺氧性脑病 1 例。

1.9 酒精 酒精对脑组织有明显的损害作用,酒精中毒者均出现不同程度的学习和记忆障碍,甚至痴呆,行为异常^[17]。段玉香^[18]等通过检测慢性酒精性脑损害大鼠额区脑组织匀浆中氧化应激相应指标发现,酒精组大鼠脑组织中脂质过氧化物丙二醛(Malondialdehyde, MDA)含量显著升高,提示脑组织遭受到自由基的攻击;同时抗氧化物质自由基清除剂金属硫蛋白(Metallothionein, MT)含量显著降低,意味脑组织清除自由基的能力下降。

1.10 吸烟 吸烟是卒中最主要的独立危险因素,其不仅通过炎性反应直接损伤机体功能,还可与其他危险因素相互影响,使其危险性增加。林艳^[19]等研究发现经动脉粥样硬化合并吸烟后脑卒中和不稳定斑块发生率显著增加,且以软斑和混合斑为主。此外,徐静^[20]研究指出老年卒中患者的危险因素依次为性别、血脂异常、颈内动脉斑块形成、高血压、既往卒中病史、吸烟、心脏病、糖尿病、饮酒。

1.11 遗传 神经系统遗传性疾病是指由遗传物质(染色体、基因和线粒体)的结构和功能改变所致的、主要累及神经系统的遗传病。研究^[21]证实,几乎所有伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传病(Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, CADA-SIL)患者在 35 岁以后均表现为 MRI 异常,最先在脑室旁和半卵圆中心出现点状或结节样异常信号。

1.12 外伤 脑出血后血肿周围脑组织存在继发性脑损伤,其病理机制十分复杂:脑出血后血肿周围存在水肿形成和继发性缺血损伤区,脑出血后血肿本身释放的毒性物质如凝血酶、血红蛋白等是导致神经细胞坏死、脑组织缺血、水肿等病理变化的重要化学刺激物。吴光辉^[22]等观察 100 例颅脑损伤患者血清神经元特异烯醇化酶(Neuron-specific Enolase, NSE)和 S100B 水平,随访 6 个月后发现外伤组血清 NSE 和 S100B 水平均有升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

1.13 精神障碍 精神障碍是脑功能损伤过程中发生的常见疾病,同时也会造成脑损伤。池名^[23]等研究 120 例抑郁症患者发现,抑郁症全脑区 DA 降低,右颞区五羟色胺升高,右中央、左顶区乙酰胆碱降低。弓莉^[24]等随机抽取 16 例创伤后应激障碍

(Post-traumatic Stress Disorder, PTSD)且表现为记忆损害患者进行临床研究,发现 PTSD 表现为极易损害患者脑部额叶与颞叶脑区灰质体积显著小于健康人群。吴磊^[25]等观察 13 例脑卒中后抑郁(PSD)患者和 18 例脑卒中后无抑郁(non-PSD)患者后发现,与 non-PSD 的患者相比,PSD 患者前扣带回体积和双侧海马体积显著下降。前扣带回体积下降与既往对原发性抑郁症研究^[26]的结果一致。

1.14 睡眠障碍 睡眠障碍是指睡眠的数量、质量、时间或节律紊乱。梁敏杰^[27]等观察 20 例原发性失眠患者及 20 例健康对照者,结果显示双侧前额叶内侧回及左侧中央前回等额叶皮质局部一致性(Regional Homogeneity, ReHo)异常,及双侧前扣带回 ReHo 值增高,均提示失眠患者的边缘系统功能或结构发生了异常。彭万达^[28]对 81 例睡眠呼吸暂停患者进行颅脑 MRI 扫描及认知功能评估,发现与对照组相比,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(Obstructive Sleep Apnea-hypopnea Syndrome, OSAHS)组随疾病严重程度的加重,海马体积萎缩评分及脑白质病变相关的侧脑室周围高信号灶(PVH)评分均增加($P < 0.05$)。

1.15 心血管疾病 心脑血管病息息相关,互相影响。心血管疾病(如冠心病、高血压等)是引起脑血管病的重要危险因素。贺林项^[29]收集 623 例脑卒中患者,经分析后指出:高龄、吸烟、高脂血症、冠心病是缺血性脑卒中较为重要的危险因素,而饮酒、高血压、高血糖是出血性脑卒中较为重要的危险因素。区腾飞^[30]等跟踪随访 284 例首次住院并确诊为缺血性小卒中患者,Logistic 多元回归分析结果显示,卒中史、高血压病、冠心病等因素比较差异有统计学意义。

综上,按发病机制可以将慢性脑损伤分为 2 大类。一类是外源性脑损伤,如炎症反应、中毒、感染、药物、酒精、吸烟、外伤等外源性物质引起的脑损伤;主要发病机制包括髓鞘损害、神经细胞坏死、少突胶质细胞凋亡、白细胞浸润、血脑屏障的破坏、脑白质变性等,损伤部位不定,前期多伴脑水肿等病理改变。一类是内源性脑损伤,如血管病、缺氧、变性、代谢障碍、遗传疾病,以及精神障碍、睡眠障碍、心血管疾病等,这类疾病与脑损伤往往互为影响;主要发病机制为缺血缺氧,包括酸中毒、钙超载、氧化应激、细胞凋亡、神经营养因子减少、逆行性胞体变性、慢性炎症反应,以及各神经递质的异常;病变部位主要集中在额叶、颞叶、扣带回、边缘系统、海马、基底节区、

丘脑等,主要病理改变为动脉硬化、髓鞘脱失以及脑实质体积萎缩。

2 中医相关认识

中医脑病根据临床表现进行分类。诸如,感觉损伤产生麻木、疼痛、不仁;运动损伤产生半身不遂、口舌歪斜、肢体软弱、震颤、抽搐等;认知性损伤如健忘、痴呆等;自主神经损伤如汗证、遗尿、便秘、二便失禁、眩晕等;精神情感损伤如抑郁、焦虑、癫狂、精神分裂等等;睡眠障碍如失眠、嗜睡、不宁腿综合征等。这些常见病证可以涵盖慢性脑损伤的临床所见,因此,慢性脑损伤属于中医脑病范畴。据此,可以用中医脑病理论与方法来研究慢性脑损伤。

结合上述研究进展,析其病因,应有先天因素、饮食所伤、情志失调、劳欲损伤、久病伤正、痰浊瘀血、睡眠障碍、外邪侵袭、火邪毒邪、环境污染、外伤、中毒伤脑等。邪气阻滞,脉络闭塞,气血精微不能上承,脑失所养,发为脑病;或先天禀赋薄弱,生而脑髓未满;后天失调,脑髓亏虚;年高体衰,脏腑损伤,精血衰耗,脑髓失养,终致脑髓空虚的病理损害。脑为神机之枢,脑病则神失机转,神机失常,产生种种脑病。神机失常贯穿表现于慢性脑损伤的过程始终,是其一大病机特点,临证过程中应予以重视。应用中医脑病学理论,紧密围绕慢性脑损伤的病因病机,进行中医药防治的研究,对预防、治疗慢性脑损伤以及改善预后都具有重大意义。

慢性脑损伤分布广泛,几乎涵盖神经系统所有疾病,发生机制复杂多样,需要引起基础与临床工作者的高度重视,从尚未发生以及发生脑损伤的初期即行干预,以求未病先防,既病防变。

参考文献

- [1] 曲英杰,薛景凤. 缺血性神经损伤机制的研究进展[J]. 承德医学院学报,2013,30(3):235-237.
- [2] 滕厚军,赵瑛. 慢性脑缺血神经胶质细胞损伤与血管性痴呆的研究进展[J]. 中国脑血管杂志,2008,5(10):473-476.
- [3] Duan W, Gui L, Zhou Z, et al. Adenosine A(2A) receptor deficiency exacerbates white matter lesions and cognitive deficits induced by chronic cerebral hypoperfusion in mice[J]. Neurol Sci, 2009, 285(1):39-45.
- [4] 杨松,李冰城,王忠平. MRI 诊断一氧化碳中毒性脑病[J]. 中国介入影像与治疗学,2014,11(7):419-422.
- [5] 罗锐锋. 海洛因所致海绵状脑白质病的 MRI 表现[J]. 中国医学创新,2012,9(16):88-90.
- [6] 杨坦,刘华,王肇光,等. 应用于缺血缺氧性脑病治疗的神经干细胞移植:现实与未来[J]. 中国组织工程研究,2014,18(1):143-148.

- [7] Howlett JA, Northington FJ, Jennifer KL, et al. Cerebrovascular auto-regulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Pediatr Res*, 2013, 74(5): 525-535.
- [8] 杨芹, 王少华. 早产儿脑白质损伤的发病机制及早期诊断方法的新进展[J]. *医学综述*, 2014, 20(2): 228-231.
- [9] 徐丽萍, 沈银松, 姜生富, 等. CT 诊断在颅内感染性脑病中的临床意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(18): 3996-3998.
- [10] Weintraub D, Dietz N, Duda JE, et al. Alzheimers disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinsons disease[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 1): 170-180.
- [11] 郇凤清, 冯庆波, 高洁, 等. 额叶白质等微结构变化对帕金森并发认知障碍的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(5): 109-110.
- [12] Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions[J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(2): 139-70.
- [13] Hom S, Heuer H. Thyroid hormone action during brain development: more questions than answers[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 315(1-2): 19-26.
- [14] Van Dyke K, Jabbour N, Hoeldtke R, et al. Oxidative-nitrosative stresses trigger type 1 diabetes: preventable in streptozotocin rats and edetectable in human disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1203: 138-45.
- [15] 胡占英, 张清溥. 长春新碱对斑马鱼神经发育和行的影响[J]. *毒理学杂志*, 2014, 28(2): 98-103.
- [16] 王健. 氯雷他定致过敏性休克、缺血缺氧性脑病 1 例[J]. *承德医学院学报*, 2014, 31(1): 76-77.
- [17] 刘春红. 酒精对大鼠脑组织损伤的研究进展[J]. *中国医学创新*, 2011, 8(15): 195-196.
- [18] 段玉香, 王彦, 张瑞荣. 大鼠慢性酒精性脑损害及额区 MDA、MT 含量变化的研究[J]. *医学动物防制*, 2012, 28(7): 721-726.
- [19] 林艳, 林峰. 颈动脉粥样硬化斑块形成机制、危险因素与脑梗死的相关性探讨[J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2011, 8(1): 48-52.
- [20] 徐静. 青年卒中危险因素及其临床特点分析[D]. 长春: 吉林大学, 2011: 1-2.
- [21] Andre C. CADASIL: pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68: 287-299.
- [22] 吴光辉, 高如生, 刘明, 等. 急性颅脑损伤患者血清 NSE 和 S100B 水平的变化及临床意义[J]. *中国伤残医学*, 2014, 22(1): 24-26.
- [23] 池名, 青雪梅, 潘彦舒, 等. 120 例抑郁症患者大脑多神经递质变化初探[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(8): 1516-1524.
- [24] 弓莉, 刘志敏, 李波, 等. 创伤后应激障碍的记忆损害与脑结构磁共振特点探讨[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(6): 93-94.
- [25] 姜飏, 刘志鹏, 郑超, 等. 核磁共振血管成像对脑血管疾病的诊断价值研究[J]. *中国医学装备*, 2011, 8(5): 30-32.
- [26] Lai C H. Gray matter volume in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies [J]. *Psychiatry Res*, 2013, 211(1): 37-46.
- [27] 梁敏杰, 周全, 杨晓玲, 等. 原发性失眠患者基于局部一致性的静息态脑功能改变研究[J]. *临床放射学杂志*, 2014, 33(1): 10-14.
- [28] 彭万达. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 MRI 大脑结构变化与认知功能障碍相关性探讨[D]. 苏州: 苏州大学, 2014: 5-10.
- [29] 贺林项. 缺血性及出血性脑卒中危险因素分布的差异[J]. *吉林医学*, 2014, 35(21): 4690-4691.
- [30] 区腾飞, 潘速跃, 杨洁, 等. 缺血性小卒中复发及复发大卒中的危险因素分析[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(11): 1786-1788.

(2014-06-08 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 1279 页)

- [21] 柯桂任. 加味二陈汤治疗精液不液化 82 例[J]. *内蒙古中医药*, 2012(12): 9.
- [22] 吴建淮, 赵雪. 桂枝茯苓胶囊治疗精液不液化症的临床观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(10): 1253-1254, 1257.
- [23] 蔡洁武, 洪壁芬, 郑武定, 等. 活血化痰饮治疗精液不液化症 42 例临床分析[J]. *中医药临床杂志*, 2013, 25(6): 508-509.
- [24] 田玉和, 田乔. 少腹逐瘀汤治疗精液不液化症的临床观察[J]. *中国当代医药*, 2010, 17(2): 81-82.
- [25] 刘焕军, 邓鲲, 曾新福. 助化通瘀汤治疗精液不液化症 59 例[J]. *陕西中医*, 2012, 33(3): 322-323.
- [26] 邵耀宁, 李文, 余沛扬. 水蛭治疗精液不化 65 例疗效观察[J]. *新中医*, 2014, 46(8): 57-58.
- [27] 王传玺. 知柏地黄汤加减治疗精液不液化 348 例[J]. *河南中医*, 2011, 30(6): 548.
- [28] 李锦杰. 滋阴利湿方治疗精液不液化随机平行对照研究[J]. *实用中医内科杂志*, 2013(7): 37-39.
- [29] 郑毅春, 潘明沃, 朱照平. 滋阴清热法促进精液液化作用的临床观察[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(2): 387-388.
- [30] 腰向颖, 钱彦方. 滋阴汤加味治疗精液不化症 42 例临床观察[J]. *河北中医药学报*, 2011, 26(4): 33-34.
- [31] 杨湖珍, 戈承民, 蒋富香, 等. 湖南省怀化地区育龄妇女不育症患者率流行病学调查[J]. *中国计划生育学杂志*, 2014, 22(7): 475-477.
- [32] 王军, 吕红蕾. 430 例原发性男性不育症的精液质量分析[J]. *中国医药科学*, 2014, 4(10): 203-205.
- [33] GONZALES GF, KORTEBANI G, MAZZOLLI AB. Hyperviscosity and hypofunction of the seminal vesicles[J]. *Arch Androl*, 1993, 30(1): 63-68.

(2014-10-30 收稿 责任编辑: 王明)