

急性中毒性脑水肿的发病机理

中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所 何凤生

许多毒物引起急性中毒而出现脑病时，脑水肿多为其主要的病理过程，脑衰竭常为共同的危重结局。近年来有关脑水肿的发病机理研究取得了一定进展，对探索这类疾病的合理治疗也有所启示。

一、急性中毒与脑水肿

脑实质中异常地聚积液体并导致脑组织体积增大的病理过程称为脑水肿 (brain edema)。过去认为脑水肿与脑肿胀 (brain swelling) 属于不同的情况，前者为脑组织细胞外液水含量的增加，后者为脑细胞内水肿，或细胞外液电解质及蛋白含量的增加。现在认为，这种区分已经过时。实际上，脑实质细胞内及细胞外由于分别、先后或同时聚积过量的液体可形成不同类型的脑水肿。

Klatzo于20年前即提出，由于血脑屏障功能障碍使血管内液渗入脑细胞外间隙形成的细胞外水肿，称为血管源性脑水肿 (vasogenic brain edema)；由于细胞膜离子运转功能障碍，使细胞外液随钠离子进入细胞内引起的细胞内水肿，称为细胞毒性脑水肿 (cytotoxic brain edema)。这一经典的分类沿用至今，与急性中毒性脑病的关系至为密切。

在急性中毒时，无论因毒物具有对神经系统直接损害的作用，或由于各种机制所致缺氧性脑病时，脑水肿皆为其主要病理过程 (表1)。例如，急性铅中毒时，因脑血管内皮细胞肿胀甚至坏死，血脑屏障受损，血管周围渗出富有蛋白的液体，主要引起血管源性脑水肿。急性三乙基锡中毒被认为是引起细胞毒性脑水肿的典型毒物，因抑制线粒体三磷酸腺苷酶，损害钠-钾泵的功能，选择性地使星形细胞水肿，并直接作用于髓鞘，使髓鞘板层间水肿极为显著，有如空泡形成，故以大脑白质部位水肿为其主要病变，大量四乙基铅进入体内，经肝脏转变为三乙基铅后，因抑制脑中葡萄糖代谢过程，减少高能磷酸键的生成，可产生严重的细胞内脑水肿。氟乙酰胺进入体内脱胺后形成氟乙酸，干扰正常的三羧酸循环，导致三磷酸腺苷 (ATP) 合成障碍和柠檬酸聚积，亦引起细胞毒性脑水肿，抽搐为其主要临床表现。

表1 急性中毒时的脑水肿

脑水肿类型	水肿部位	急性中毒举例
细胞毒性	细胞内	三乙基锡、四乙基铅、溴甲烷、氟乙酰胺、二硫化碳
血管源性	细胞外	铅
混合性	细胞内、外	一氧化碳、氰化物、硫化氢；急性中毒性肺水肿后缺氧性脑病；急性中毒呼吸循环停止复苏后缺血性脑病。

但更多的急性中毒可引起脑缺氧，如一氧化碳、氰化物、硫化氢等急性中毒，以及于刺激性气体引起中毒性肺水肿和低氧血症时，常引起缺氧性脑水肿，其发展过程多先出现灰质细胞内水肿 (细胞毒性)，进而出现白质的细胞外水肿 (血管源性)，因而多为细胞内、外混合性脑水肿。由于各种急性中毒发生呼吸循环衰竭，经心肺复苏后出现的缺血缺氧性脑水肿，也是先出现细胞毒性脑水肿，继而出现血管源性脑水肿，亦属于细胞内、外混合性脑水肿。

近年来的研究进一步证实，细胞毒性和血管源性两种类型的脑水肿在病理生理机制上确有不同 (表2)，但其继发性损害则有共同之处。

表2 细胞毒性脑水肿及血管源性脑水肿的比较

	细胞毒性脑水肿	血管源性脑水肿
1. 发病机理	膜离子运转障碍	血脑屏障通透性增加
2. 水肿部位	细胞内	细胞外
3. 水肿液成份	钠离子增高	血清蛋白增多
4. 细胞外间隙	缩小	扩大
5. 对脑血液循环的继发影响	脑毛细血管壁受压，管腔内红细胞聚集，脑血流量减少	细胞外渗透压增高，血管内液继续渗出到血管外，细胞外间隙进行性扩大，脑灌注压下降
6. 高渗脱水剂治疗	有暂时效果	无效，可用糖皮质激素

围肿胀的星形细胞突起的挤压,可使脑血流阻力增大。继之,脑毛细血管内皮细胞亦肿胀并阻滞血流,钠-钾泵功能丧失后使细胞外钾离子浓度增高,pH降低,一磷酸腺苷(AMP)及二磷酸腺苷(ADP)因不能转变为ATP亦堆积增多,致红细胞聚集,血流减慢,严重时脑血液可以“断流”。当脑血流量低于15ml/100g/min时,神经元活动即停止。故对细胞内脑水肿的患者,应尽力避免低血压,需将血细胞比容稀释在30%左右,并保持足够的脑灌注压,以防治脑组织继发的再缺血和再缺氧。

(二) 血脑屏障功能障碍

在脑的神经元及其突起和循环中的血浆溶质之间,由脑毛细血管内皮细胞间的紧密连合和胶质细胞突起构成的“血脑屏障”所分隔。

脑毛细血管内皮细胞对缺氧的耐受性高于其他细胞膜及线粒体,故其改变常发生在神经细胞或星形细胞之后。一旦血脑屏障破坏,血清蛋白渗出血管外,细胞外液胶体渗透压增高,水分随即流至细胞外间隙,细胞外间隙因积聚水肿液而逐渐扩大,颅内压继之增高。脑白质的组织结构因不如灰质微密,故这种细胞外脑水肿往往以白质为重,亦即Klatzo所谓的血管源性脑水肿。此时电镜下可见细胞膜破裂,细胞器进入细胞外间隙,细胞残骸被吞噬,细胞外间隙扩大,积聚富有蛋白质的水肿液,显示不可逆的细胞损害的最早征象。因此缺氧缺血后发生的血管源性脑水肿,是继细胞毒性脑水肿后引起组织坏死和血脑屏障破坏的后果。显然,为了达到彻底治愈的目的,对缺氧缺血性脑水肿的治疗抢救,应尽早开始于细胞毒性脑水肿期。

血管源性脑水肿出现后,首先增加脑组织的压力,取代脑脊液和血液所占的空间,而后使颅内压升高,脑灌注压降低。当脑灌注压由正常的80mmHg降至50mmHg或更少时,脑血流量下降,有可能继发造成脑组织的再缺氧,引起恶性循环。此时必须维持全身动脉血压的高度以对抗颅内高压,但血压不易持久偏高,否则将增高血管内液体静力压而增加血清蛋白的漏出,加重细胞外水肿。因此,对血管源性脑水肿患者血压的处理,必须慎重。如已有颅内压增高,则降低颅内压的治疗应比增加全身动脉血压更为优先。因如颅内压高于40~50mmHg时,即使提高全身动脉血压以维持脑灌注压,意识障碍也难以恢复。高渗脱水剂对细胞毒性脑水肿有暂时降低颅内压的疗效,但不能封补已渗漏的血脑屏障,不能缩小血脑屏障受损部位的水肿。糖皮质激素如甲基泼尼松、

地塞美松具有稳定细胞膜、溶酶体与线粒体的作用,有利于血管源性脑水肿的治疗。

(三) 脑及脑脊液pH降低

脑缺氧后,脑中葡萄糖进入无氧代谢,乳酸作为其最终代谢产物逐渐增多聚集,使脑pH下降,阳离子运转酶随之受抑制,可使脑的细胞内钠离子增多,水肿加剧。

脑脊液具有参与酸碱平衡的化学功能,在动脉二氧化碳分压(PaCO₂)为40mmHg时,正常脑脊液的pH为7.3。由于二氧化碳很容易通过血脑屏障,故呼吸性酸中毒或碱中毒时可迅速影响脑及脑脊液的pH,此时动脉血pH可较好地反映脑中的酸碱平衡。但代谢性酸中毒或碱中毒时,带电荷的H⁺通过血脑屏障非常缓慢,故此脑脊液的pH较动脉血pH更能反映脑的酸碱平衡而且与判定意识水平有关。缺氧时脑脊液中的氧分压除非特别低,对指导治疗并无意义,但脑脊液中的乳酸浓度或pH则与预后有关。脑脊液乳酸高于15μmol/ml(比正常高10倍)时,很少见到意识的恢复。

脑脊液pH降低后,细胞外液增多的H⁺可使脑血管失去自我调节而扩张,因刺激延髓表面化学受体可使呼吸增强,病人大多有自发的过度通气。有人主张给予这类患者中等度的控制性过度通气,使PaCO₂保持在25~35mmHg,使降低的脑pH转为正常,并可通过减少脑血流而降低颅内压。

(四) 细胞浆内钙离子聚积

脑缺氧缺血后,神经细胞线粒体内摄取的Ca²⁺增多,使正常时为生成ATP而保持线粒体膜内外的H⁺电化学梯度消失,引起氧化磷酸化过程断偶联,进而减少能量的生成。脑血管平滑肌细胞中也增加了Ca²⁺的流入和K⁺的流出,引起血管平滑肌细胞去极化和持续的收缩,而血管痉挛则可导致脑血液灌流量减少,使脑组织进一步缺血缺氧,加重了脑水肿。因此,有人建议试用钙离子拮抗剂进行治疗。

(五) 游离脂肪酸及自由基所致损害

缺氧导致ATP缺乏时,可激活磷酸酶,使细胞膜的磷脂分解,产生游离脂肪酸。其中花生四烯酸的聚积,又可激活类脂氧化酶及环氧化酶,生成凝血噁烷(thromboxanes)、白细胞三烯(leukotrienes)及内过氧化物(endoperoxides)。其中凝血噁烷可致血管内血小板聚集和脑血管痉挛,加重脑的缺血缺氧;而内过氧化物则可增加有毒自由基基的形成。

由于神经细胞膜的磷脂含有较多的多价不饱和脂肪酸,故易发生超氧化并导致细胞膜的蛋白质、酶及

磷脂交联失活和膜通透性改变等损害。中毒、缺氧，特别是在缺血时，黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶，后者在ATP缺乏的情况下可转化产生氧自由基，并可使 Fe^{2+} 从铁蛋白(ferrin)释放出来。同时， Ca^{2+} 介导的线粒体损害亦释放出线粒体不稳定铁。细胞内 Fe^{2+} 增多和所起的螯合作用以及ADP的蓄积亦皆可诱发脂质过氧化。结果，不仅富含磷脂的神经细胞膜极易因自由基反应而受损伤，超氧化物阴离子自由基也可损害血管内皮细胞。

补充天然自由基清除剂如维生素C，谷胱甘肽、维生素E，有减轻实验性血管源性脑水肿的作用。其他自由基清除剂包括硫苯妥、超氧歧化酶(superoxide dismutase SOD)、过氧化氢酶(catalase)、

蛋氨酸、氯丙嗪、异丙嗪等。有人也主张单独或联合用于治疗脑水肿，但临床应用尚有待于深入研究。

(六) 引起继发损伤的介质

许多急性中毒或不同的脑部原发损害最后都产生同样的脑水肿，有作者认为，这提示有可能存在引起相同的继发损伤的致病机制。如某些介质(mediator)在脑内释放，其作用可能加重血脑屏障损害，引起微循环紊乱，导致神经元及胶质细胞的继发肿胀等。有人观察到前列腺素 PGE_1 和 $PGE_2\alpha$ 以及激肽释放酶-激肽系统可能是脑中引起继发损伤的介质。5-羟色胺、游离脂肪酸和上述的自由基，也可能部分地起到引致继发损伤的介质的作用。如何减少这些继发损伤的介质，尚有待进一步的研究。

意识障碍的分类和分级

北京协和医院 李舜伟

一、意识的概念

意识是指中枢神经系统对内、外环境中的刺激所作出的有意义的反应。缺乏这种反应能力的就是意识障碍。意识障碍有轻有重，最严重的称为昏迷。

意识应当是机体对外界环境、自身状况和既往经历以及对它们的现实意义的确认。也就是说，意识需要清醒状态和有思维内容。有意识的人应具备两个条件：一是对外界环境的确认，最基本的一条是定向力(Orientation)，即指对时间、地点和人物的定向。其它还有分析综合、判断推理等思维方式。另一是对自身的确认，也即自知力(Insight)，包括对自己的姓名、年龄、性别、身份等的确认。

二、意识障碍的病理生理学基础

任何神经活动都是以反射弧的方式来完成的。感受器、传入神经、中枢、传出神经和效应器的损害都可能和意识障碍有关。

动物实验和临床观察表明：感受器、传出神经和效应器的损害不会引起意识障碍。而传入神经和中枢整合机构是引起意识障碍的主要部位。

传入神经主要是指上升性网状激动系统(Ascending reticular activating system)，其中至少包括三条传入通路：第一条构成视丘对大脑皮层的抑制性反应；第二条源自下视丘，通过边缘系统到前脑；第三条来自中缝核(Rhaphé nuclei)和蓝斑(focus

ceruleus)至大脑以及视丘的背正中核群。其神经核团位于延髓、桥脑和中脑被盖部的灰质。如果在桥脑上1/3处和下视丘背侧之间损坏这个系统，动物就陷入昏迷。现在已经证明，维持觉醒状态的中枢结构位于间脑后方与中脑的结合部。

中枢整合机构包括双侧大脑皮层以及和视丘间的联系。如果双侧大脑皮层受到广泛的损害，则动物对刺激的条件反射反应全部丧失，认识功能和思维内容也因之消失。有人认为虽然上升性网状激动系统未受累，但觉醒状态也会受到影响，以至动物陷入意识障碍的状态。Serafetinides等氏认为优势侧皮层受损更容易发生意识障碍。

三、意识障碍的临床分类

为了确定意识障碍的程度，国外采用了不少量表，其中较简便而又用得较多的是Glasgow昏迷量表(Glasgow Coma Scale)，由Teasdale和Jennett在1974年制订。这个量表包括的内容有三个(见表)。

这个量表的最高分是15分，最低分是3分，分数越高，说明意识情况越好。由于表格简便易行，不论医生或护士都能使用，所以逐步推广开来。

但是Glasgow昏迷量表(GCS)也有缺点，小孩，特别是3岁以下的孩子因不合作无法用。老年人也常得低分，因反应迟钝。言语不通、聋哑人、精神病人等均受限制。特别是量表只能表明一个积分，处