

• 综 述 •

占位效应在脑出血后神经损伤中的作用机制研究进展*

宫玉华, 唐海芑 综述, 李 卉 审校

(重庆电子科技职业大学智慧健康学院, 重庆 401331)

[摘要] 脑出血(ICH)是由脑实质内血管破裂引起的重要神经系统疾病,具有较高的致死率和致残率。目前,很多研究聚焦于 ICH 后的损伤机制与干预策略,但临床上尚缺少有效治疗手段可显著改善患者预后。占位效应是 ICH 过程中血肿对脑组织的力学挤压,血肿占位效应在神经功能损伤中的重要作用已在临床得到广泛共识。因此,探索占位效应介导 ICH 后原发性损伤和继发性损伤的机制及途径对临床干预策略的制订具有重要的现实意义。该文将对 ICH 后占位效应在疾病发生、发展过程中的损伤机制与途径进行综述,旨在为 ICH 后的干预研究提供参考和理论依据。

[关键词] 脑出血; 占位效应; 神经损伤; 机制; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.18.028

中图法分类号:R3;R722.15+1

文章编号:1009-5519(2024)18-3202-05

文献标识码:A

Research progress on the mechanism of mass effect in neural injury after intracerebral hemorrhage*

GONG Yuhua, TANG Haiyuan, LI Hui

(School of Smart Health, Chongqing Polytechnic University of Electronic Technology, Chongqing 401331, China)

[Abstract] Intracerebral hemorrhage (ICH) is a critical neurological disease caused by the rupture of blood vessels within the brain parenchyma, with high mortality and morbidity rates. Currently, much research has focused on the injury mechanisms and intervention strategies following ICH, yet clinically effective treatments that significantly improve patient outcomes remain scarce. The mass effect refers to the mechanical compression of brain tissue by the hematoma during ICH, and its crucial role in neural function damage has been widely recognized in clinical practice. Therefore, exploring the mechanisms and pathways of the mass effect mediating primary and secondary injuries after ICH holds significant practical importance for the development of clinical intervention strategies. This article reviews the injury mechanisms and pathways of the mass effect during the onset and progression of ICH, aiming to provide references and theoretical bases for intervention research following ICH.

[Key words] Intracerebral hemorrhage; Mass effect; Neural injury; Mechanism; Review

脑出血(ICH)是一种由脑实质内血管破裂引起的严重中枢神经系统疾病,是一种极具破坏性的脑卒中亚型,其临床治疗仍然面临巨大挑战。在我国,ICH 患者 28 d 的死亡率高达 47%,且在未来 5 年有约 25% 的复发率,而在 90 d 后具有独立生活能力的患者不足 30%,ICH 的致死率和致残率远高于其他各类神经系统急症^[1-2]。ICH 的病理生理学机制错综复杂,至今仍未完全阐明。ICH 后的原发性占位效应早在 20 世纪 50 年代已获得临床共识,但血肿占位效应在临床前研究中往往被忽视。因此,本文将对占位效应相关的原发性和继发性损伤机制与途径进行综述,

以期对 ICH 的干预研究提供参考和依据。

1 ICH 损伤机制

基于 ICH 发作后疾病的发生、发展过程,脑损伤机制大致划分为原发性脑损伤和继发性脑损伤。原发性脑损伤主要是指血管破裂形成的血肿对脑组织的机械压迫和结构破坏,即占位效应。占位效应在 ICH 后超早期就会对神经元和胶质细胞形成机械压缩和机械拉伸,从而导致大脑神经细胞结构的物理破坏^[3-4]。继发性脑损伤是由原发性脑损伤引起的一系列脑组织损伤机制,包括组织对血肿的生理反应(炎症激活)、血肿降解释放的毒性产物(血红蛋白、血红

素和游离铁)、血肿降解产物引起的氧化应激、凝血级联反应、血-脑屏障破坏和脑水肿等^[5-7]。在 ICH 过程中,各种原发性和继发性脑损伤机制持续和相互作用,从而导致患者神经功能障碍和预后不良。

2 ICH 后的血肿占位效应

2.1 占位效应的形成 生物力学是机体生理病理过程中广泛存在的力-生物学现象,机体组织器官时刻处于动态变化的力学环境中,力学环境也时刻影响着组织器官的生长发育和结构功能^[8-10]。在脑组织中,由于颅骨的刚性约束和颅内空间的有限性,不仅大脑的发育和衰老过程受到机械力的紧密调控^[11],而且多种脑部疾病的神经细胞生理功能和患者临床预后更易受到颅内占位性力学效应的影响^[12-13]。ICH 后的占位效应包括超急性期的血肿占位效应和延迟的脑水肿占位效应^[14]。尽管在所有时间点都观察到初始 ICH 血肿体积与绝对血肿周围水肿体积之间的强相关性,但是不同体积的血肿可能会引起不同的占位效应,而且血肿周围血-脑屏障通透性的动态变化也会导致不同的脑水肿增加^[15]。换言之,即使在没有二次出血的情况下,ICH 后的占位效应也是动态和持续增长的。ICH 后的力学占位效应通过血肿扩大不断压迫局部脑组织并导致组织形变,随着血肿体积的增大,组织不断受到加强的机械压迫直至占位扩大受阻。血肿周围脑组织的不可逆损伤程度与血肿压迫时间成正比,并且长期伴随着继发性损伤的发生、发展,直至血肿清除。由此可见,占位效应在 ICH 的病理损伤过程中具有不可忽视的作用。

2.2 占位效应的研究现状 原发性损伤在 ICH 发展过程中的形成时间远远早于继发性损伤,然而,尽管临床干预研究包括了很多缓解占位效应损伤的策略,例如阻止出血扩张、减少脑室内和实质血肿体积、改善血肿周围脑水肿等^[13,16],但是目前的临床前研究主要集中于继发性损伤的机制和干预,原发性占位效应在 ICH 损伤中的作用机制和调控通路均有待进一步研究和探索。

占位效应是 ICH 后原发性脑损伤中的重要因素,但是临床诊断中却难以在体内测定患者脑组织的环境力学变化和物理损伤。基于此,研究人员根据临床影像数据和有限元分析发现,ICH 后脑组织的应力均匀分布在血肿周围,但是随着血肿的增大,应力分布呈现出血肿侧的侧脑室前角和后角的集中分布^[17]。此外,因为颅内压升高在 ICH 过程中与血肿、脑水肿和梗阻性脑积水的占位效应密切相关,所以临床上常采用颅内压测量的方式来监测 ICH 后的占位效应和制定治疗方案^[18-20]。有研究发现,通过长期监测治疗中重度患者的颅内压变化能显著降低患者的死亡率^[21]。由此可见,在 ICH 的发展过程中占位效应不

仅会动态变化,而且变化的占位效应也会对脑组织产生不同的应力分布。因此,血肿占位效应作用机制和时空阈值的研究对 ICH 治疗方案的选择具有重要意义。

3 占位效应在脑损伤中的作用机制

3.1 占位效应介导的原发性脑损伤 在 ICH 过程中,血管破裂形成的血肿立即对周围脑组织形成占位效应^[3],随后其他损伤机制在疾病发展的不同阶段进一步加重占位效应,包括血肿扩张、脑脊液循环动力学改变、脑水肿和脑积水形成^[13,22]。占位效应不仅会通过机械压缩和机械拉伸脑组织而导致机体电化学信号传导异常,而且会导致脑组织杨氏模量改变,甚至形成致死性脑疝^[23]。同时,占位效应通过增加有限颅腔中的内容物体积而引起颅内压升高、灌注压下降和组织缺血^[24]。临床统计分析发现,与占位效应相关的颅内压升高、血肿和水肿体积都是临床预后的关键预测因素^[25-27]。最重要的是,脑组织的不可逆损伤程度会随着占位效应的作用时间延长而加剧,并伴随着与其他继发性脑损伤的协同作用^[28]。

占位效应对周围脑组织形成的力学作用直接关系到血肿周围神经细胞的活性和机体的神经功能障碍。有研究发现,静水压力刺激的原代神经元细胞显示出活力、树突和轴突长度显著降低^[28];GONG 等^[23]在自体血液注射或温敏性水凝胶注射的占位效应动物模型中发现,占位效应可显著增加脑组织的杨氏模量和神经细胞凋亡。此外,有研究表明血肿大小及其占位效应引发的脑中线位移程度是预测急性 ICH 预后和生存率的重要指标^[29]。目前,临床上常采用脑室外引流和脑室内纤溶的方式来促进血肿清除和缓解 ICH 后的脑水肿和颅内压增高,以缓解 ICH 过程中的占位性力学效应损伤^[30-31]。

3.2 占位效应在继发性脑损伤中的作用 血肿溶解及其毒性降解产物(血红蛋白、血红素和游离铁)释放是 ICH 后介导多种继发性脑损伤的重要因素^[32]。机械刺激是导致红细胞溶血和衰老的直接诱因^[33]。在 ICH 发生过程中,随着占位效应的增加,血肿中红细胞的形态明显改变并使血红蛋白含量显著增加,同时还检测到与占位效应体积呈正相关的小胶质细胞激活和脑组织铁沉积及神经细胞凋亡^[34]。

3.3 占位效应调控机械敏感离子通道 血肿占位效应还可以通过力学-生化耦合作用介导多种继发性脑损伤。机械力刺激在机体的信号转导过程中需要机械敏感离子通道的激活和参与^[35],脑组织中的神经细胞能通过机械敏感通道感知占位效应产生的力学信号并转导成下游的生化反应,形成力学-生化耦合效应。压电离子通道 Piezo 是机械传导过程中关键的通道蛋白,包括 Piezo-1 和 Piezo-2 两种同源蛋白,是对

钙、钾、钠和镁离子均有通透性的非选择性阳离子通道^[36]。与单 Piezo 相比, Piezo-1 联合 Piezo-2 定向表达持续增强了机械转导的钙离子信号和电流, Piezo 的抑制剂干预可以减少机械性损伤造成的软骨细胞死亡^[37]。

有研究发现, ICH 后的占位效应可以介导机械敏感离子通道蛋白 Piezo-2 表达的上调, 而钙离子通道抑制剂对占位效应介导的 ICH 损伤加重具有改善作用^[23, 28, 38]。有学者在肝脏的铁代谢研究中发现, 激活的 Piezo-1 通路可以诱导细胞的钙离子内流, 并通过调控下游的 pERK1/2-SMAD1/5/8 通路而抑制编码铁调素的 HAMP 基因表达, 从而参与和调控肝脏的铁代谢通路^[39]。因此, 机械敏感离子通道蛋白的激活与 ICH 后脑组织中铁代谢相关通路的变化可能也有关。基于占位效应研究的 ICH 动物模型发现, 占位效应可以通过激活 pERK1/2 通路和 Piezo-2 机械敏感离子通道而介导神经元的铁代谢稳态失衡、铁沉积和铁死亡^[40]。另有研究报道, 小胶质细胞能通过 Piezo1 通道蛋白感知环境的机械变化^[41], 而小胶质的早期激活时间被证实与占位效应的作用时间基本一致, 即在 ICH 后 1~1.5 h 被激活^[42]。可见, 力学占位效应可能通过相应的调控通路参与不同神经细胞的生化反应过程, 从而介导 ICH 后的铁稳态调节和多种继发性脑损伤, 包括氧化应激、免疫反应、铁死亡和神经细胞死亡等。

4 小结与展望

ICH 是一种具有较高致死率和致残率的神经系统疾病, 损伤机制分为原发性占位效应和多种继发性脑损伤。原发性占位效应在 ICH 后血肿形成时即产生, 并持续至血肿降解吸收的整个病理过程。继发性脑损伤主要包括血肿及其降解产物的释放、凝血级联反应、炎症反应、氧化应激、脑水肿、血-脑屏障破坏和神经细胞死亡等。目前, 尽管临床的很多治疗措施都是针对缓解与占位效应相关的病理机制, 如清除血肿和减少脑水肿, 但是临床前研究更多地聚焦于各种继发性脑损伤, 对原发性占位效应的研究较少。因此, 探索 ICH 后占位效应的作用机制与干预策略对缓解神经功能障碍和改善 ICH 患者预后具有重要现实意义。本文聚焦于 ICH 后的血肿占位效应, 概述了其原发性损伤机制及介导的继发性损伤机制。ICH 后占位效应与氧化应激、炎症反应、脑水肿、铁死亡及神经细胞损伤和死亡等多种损伤机制密切相关, 有望为 ICH 的临床前损伤机制与干预研究提供较为丰富的理论依据。然而, 占位效应在各种损伤过程中的调控方式与作用通路仍有待于进一步探索和阐述。

参考文献

[1] CHEN Y P, WRIGHT N, GUO Y, et al. Mor-

tality and recurrent vascular events after first incident stroke: A 9-year community-based study of 0.5 million Chinese adults[J]. Lancet Global Health, 2020, 8(4): e580-e590.

[2] WOOD D, COMEAU M E, VENEMA S U, et al. Risk factors associated with mortality and neurologic disability after intracerebral hemorrhage in a racially and ethnically diverse cohort[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(3): e221103.

[3] GUO T W, REN P, HAO S L, et al. The underestimated role of mechanical stimuli in brain diseases and the related in vitro models[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(15): 2161-2176.

[4] WILKINSON D A, PANDEY A S, THOMPSON B G, et al. Injury mechanisms in acute intracerebral hemorrhage[J]. Neuropharmacology, 2018, 134(Pt B): 240-248.

[5] ZILLE M, FARR T D, KEEP R F, et al. Novel targets, treatments, and advanced models for intracerebral haemorrhage[J]. EBio Medicine, 2022, 76: 103880.

[6] MAGID-BERNSTEIN J, GIRARD R, POLSTER S, et al. Cerebral hemorrhage: Pathophysiology, treatment, and future directions[J]. Circ Res, 2022, 130(8): 1204-1229.

[7] 王晓刚, 卢雅彬, 李纤. 脑出血后白质损伤分子机制和治疗研究进展[J]. 生理学报, 2024, 76(1): 59-76.

[8] HUANG H, GAO S R, BAO M. Exploring mechanical forces shaping self-organization and morphogenesis during early embryo development[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, (2024-04-12) [2024-04-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38608312/>.

[9] MAO Y L, WICKSTRÖM S A. Mechanical state transitions in the regulation of tissue form and function[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024.

[10] PESCE M, DUDA G N, FORTE G, et al. Cardiac fibroblasts and mechanosensation in heart development, health and disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(5): 309-324.

[11] JAVIER-TORRENT M, ZIMMER-BENSCH G, NGUYEN L. Mechanical forces orchestrate brain development[J]. Trends Neurosci, 2021, 44(2): 110-121.

[12] LIPKOVÁ J, MENZE B, WIESTLER B, et al.

- Modelling glioma progression, mass effect and intracranial pressure in patient anatomy[J]. J R Soc Interface, 2022, 19(188): 20210922.
- [13] WAN Y F, HOLSTE K G, HUA Y, et al. Brain edema formation and therapy after intracerebral hemorrhage[J]. Neurobiol Dis, 2023, 176: 105948.
- [14] HOLSTE K G, XIA F, YE F H, et al. Mechanisms of neuroinflammation in hydrocephalus after intraventricular hemorrhage: A review [J]. Fluids Barriers CNS, 2022, 19(1): 28.
- [15] YANG D, WANG X, ZHANG X, et al. Temporal evolution of perihematoma Blood-Brain barrier compromise and edema growth after intracerebral hemorrhage[J]. Clin Neuroradiol, 2023, 33(3): 813-824.
- [16] MOROTTI A, BOULOUIS G, DOWLATSHAHI D, et al. Intracerebral haemorrhage expansion: Definitions, predictors, and prevention[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(2): 159-171.
- [17] REN P, WANG B C, WANG Y Z, et al. Evaluating tensile damage of brain tissue in intracerebral hemorrhage based on strain energy [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 4843-4852.
- [18] REN J W, WU X, HUANG J W, et al. Intracranial pressure Monitoring-aided management associated with favorable outcomes in patients with hypertension-related spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. Transl Stroke Res, 2020, 11(6): 1253-1263.
- [19] COOK A M, MORGAN JONES G, HAWRYLUK G W J, et al. Guidelines for the acute treatment of cerebral edema in neurocritical care patients[J]. Neurocrit Care, 2020, 32(3): 647-666.
- [20] GODOY D A, NÚÑEZ-PATÍÑO R A, ZORRILLA-VACA A, et al. Intracranial hypertension after spontaneous intracerebral hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of prevalence and mortality rate[J]. Neurocrit Care, 2019, 31(1): 176-187.
- [21] DALLAGIACOMA S, ROBBA C, GRAZIANO F, et al. Intracranial pressure monitoring in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: Insights from the SYNAPSE-ICU study [J]. Neurology, 2022, 99(2): e98-e108.
- [22] FANG Y A, HUANG L, WANG X Y, et al. A new perspective on cerebrospinal fluid dynamics after subarachnoid hemorrhage: From normal physiology to pathophysiological changes [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2022, 42(4): 543-558.
- [23] GONG Y H, GONG Y P, HOU Z K, et al. Establishment of an experimental intracerebral haemorrhage model for mass effect research using a thermo-sensitive hydrogel[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 13838.
- [24] AL-KAWAZ M N, LI Y K, THOMPSON R E, et al. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in large spontaneous intracranial hemorrhage and impact of minimally invasive surgery[J]. Front Neurol, 2021, 12: 729831.
- [25] YANG Y B, PAN Y C, CHEN C L, et al. Clinical significance of multiparameter intracranial pressure monitoring in the prognosis prediction of hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. J Clin Med, 2022, 11(3): 671.
- [26] IRONSIDE N, CHEN C J, DREYER V, et al. Location-specific differences in hematoma volume predict outcomes in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. Int J Stroke, 2020, 15(1): 90-102.
- [27] HUANG X Y, WANG D, MA Y Q, et al. Perihematoma edema-based CT-radiomics model to predict functional outcome in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Diagn Interv Imaging, 2023, 104(9): 391-400.
- [28] GUO T W, REN P, LI X F, et al. Neural injuries induced by hydrostatic pressure associated with mass effect after intracerebral hemorrhage [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 9195.
- [29] MURTHY S B, MORADIYA Y, DAWSON J, et al. Perihematoma edema and functional outcomes in intracerebral hemorrhage: Influence of hematoma volume and location [J]. Stroke, 2015, 46(11): 3088-3092.
- [30] HALDRUP M, MISCOV R, MOHAMAD N, et al. Treatment of intraventricular hemorrhage with external ventricular drainage and fibrinolysis: A comprehensive systematic review and meta-analysis of complications and outcome [J]. World Neurosurg, 2023, 174: 183-196.
- [31] 柳爱军, 王炳云, 王玉华, 等. 软通道微创穿刺引流术治疗脑出血患者的效果及对血肿清除率、

创伤应激指标的影响[J]. 转化医学杂志, 2023, 12(6):364-369.

[32] XIA F, KEEP R F, YE F, et al. The fate of erythrocytes after cerebral hemorrhage [J]. Transl Stroke Res, 2022, 13(5):655-664.

[33] DINARELLI S, LONGO G, FRANCIOSO A, et al. Mechano-transduction boosts the aging effects in human erythrocytes submitted to mechanical stimulation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17):10180.

[34] GONG Y H, REN P, DENG J, et al. Role of mass effect and trehalose on early erythrolysis after experimental intracerebral hemorrhage [J]. J Neurochem, 2022, 160(1):88-99.

[35] JIN P, JAN L Y, JAN Y N. Mechanosensitive ion channels: Structural features relevant to mechanotransduction mechanisms [J]. Annu Rev Neurosci, 2020, 43:207-229.

[36] WANG L, ZHOU H, ZHANG M M, et al. Structure and mechanogating of the mammalian tactile channel PIEZO2 [J]. Nature, 2019, 573(7773):225-229.

[37] XU X, LIU S Y, LIU H, et al. Piezo channels: awesome mechanosensitive structures in cellular mechanotransduction and their role in bone [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12):6429.

[38] GUO T W, GUO Y Y, GONG Y H, et al. An enhanced charge-driven intranasal delivery of nicardipine attenuates brain injury after intracerebral hemorrhage[J]. Int J Pharm, 2019, 566:46-56.

[39] ANDOLFO I, ROSATO B E, MANNA F, et al. Gain-of-function mutations in PIEZO1 directly impair hepatic Iron metabolism via the inhibition of the BMP/SMADs pathway [J]. Am J Hematol, 2020, 95(2):188-197.

[40] GONG Y H, DENG J, WU Y Q, et al. Role of mass effect on neuronal Iron deposition after intracerebral hemorrhage [J]. Exp Neurol, 2023, 368:114475.

[41] AYATA P, SCHAEFER A. Innate sensing of mechanical properties of brain tissue by microglia [J]. Curr Opin Immunol, 2020, 62:123-130.

[42] LIU J C, LIU L R, WANG X Y, et al. Microglia: A Double-Edged sword in intracerebral hemorrhage from basic mechanisms to clinical research[J]. Front Immunol, 2021, 12:675660.

(收稿日期:2024-04-19 修回日期:2024-05-08)

(上接第 3201 页)

septic patients[J]. J Mol Diagn, 2020, 22(3):405-418.

[31] HADDOCK N L, BARKAL L J, RAM-MOHAN N, et al. Phage diversity in cell-free DNA identifies bacterial pathogens in human sepsis cases[J]. Nature Microbiol, 2023, 8(8):1495-1507.

[32] CHANDRAKUMAR I, GAUTHIER N P G, NELSON C, et al. Bugsplit enables genome-resolved metagenomics through highly accurate taxonomic binning of metagenomic assemblies [J]. Commun Biol, 2022, 5(1):151.

[33] 张文宏, 艾静文.《中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识》线上解读活动成功举办[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(11):669.

[34] HOTCHKISS R S, MOLDAWER L L, OPAL S M, et al. Sepsis and septic shock[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2016, 2:16045.

[35] GUO F, KANG L, ZHANG L. mNGS for identifying pathogens in febrile neutropenic children with hematological diseases[J]. Int J Infect Dis, 2022, 116:85-90.

[36] LI H N. Editorial: mNGS for fungal pulmonary infection diagnostics[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12:864163.

[37] ZHOU Y H, SHI W, WEN Y, et al. Comparison of pathogen detection consistency between metagenomic next-generation sequencing and blood culture in patients with suspected bloodstream infection [J]. Sci Rep, 2023, 13(1):9460.

[38] LIN K, ZHANG H C, ZHAO Y H, et al. The direct application of plasma droplet digital PCR in the ultra-early pathogen detection and warning during sepsis: Case reports [J]. J Infect Public Health, 2022, 15(4):450-454.

(收稿日期:2024-04-03 修回日期:2024-04-15)