

了复发率。

参考文献

1 杜秀蓉,毛 莉.精神分裂症患者危险行为调查与护理对策[J].中国实用护理杂志,2010,26(5):27-28.

2 罗红叶,冯启明,李宏亨,等.健康教育对精神分裂症康复效果的系统评价[J].中国全科医学,2010,13(7):764-767.

3 曹新妹,张松兰,李 虹.对住院精神分裂症患者及其家属的健康教育[J].中华护理杂志,2002,37(4):267-269.

4 田素英,刘朝军,李绍敏.家庭健康教育对精神分裂症患者生活质量的影响[J].护理管理杂志,2008,8(11):17-18.

5 汲送花,彭锡玲,武丽平.住院精神分裂症患者的健康教育[J].中国实用护理杂志,2007,23(1):46-47.

6 闻会英,王会琴,胡景荣.不同健康教育模式对精神分裂症患者临

床疗效的影响分析[J].中国实用护理杂志,2007,25(15):54-55.

7 罗俊明,胡 曦.一体化健康教育对精神分裂症患者依从性及复发的影响[J].护理学杂志,2009,24(1):70-71.

8 董瑞兰,张红云,牛智彬.对首发精神分裂症患者家属健康教育需求的调查分析[J].中国实用护理杂志,2005,21(9):62-63.

9 张仁霞,赵丽俊,刘 燕,等.影响精神分裂症病人健康教育的因素探讨[J].护士进修杂志,2002,18(7):645-646.

10 姜丽芳,陈 蕾.首发与复发精神分裂症患者家属健康教育需求差异分析与对策[J].护理管理杂志,2010,10(2):85-87.

11 李 艳,崔 蓉,罗小年.国外精神分裂症健康教育方法进展[J].中国健康心理学杂志,2009,17(6):749-750.

[收稿日期 2012-09-15][本文编辑 黄晓红 韦 颖]

新进展综述

# AQP-4 和 Ca<sup>2+</sup> 对脑出血后脑水肿作用的研究进展

周德生, 刘利娟, 陈 瑶(综述), 胡 华(审校)

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目(编号:10JJ6050); 湖南省科学技术基金资助项目(编号:2011SK3100)

作者单位: 410007 长沙, 湖南中医药大学第一附属医院神经内科

作者简介: 周德生(1966-), 男, 医学博士, 主任医师, 博士生导师, 教授, 研究方向: 中药复方在脑出血急性期的治疗作用及机制。

E-mail: zds1101@tom.com

通讯作者: 刘利娟(1985-), 女, 在读研究生, 研究方向: 中药复方对脑出血后脑水肿的治疗作用及机制。E-mail: 601264967@qq.com

[摘要] 脑水肿是脑出血后常见的病理过程, 可分为细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿; 脑水肿程度在脑出血继发性脑神经损伤的机制中占有非常重要的地位。AQP-4 作为转运水及某些小分子物质的通道, 可加重细胞毒性脑水肿, 减轻血管源性脑水肿, 其机制可能与 AQP-4 表达的空间特异性和时间依赖性有关。Ca<sup>2+</sup> 作为细胞内第二信使, 参与神经递质的合成与释放, 其含量增高可加重脑水肿并使 AQP-4 表达上调, 而 AQP-4 亦可作为信号通路对 Ca<sup>2+</sup> 起着调节作用。该文综述了近几年来 AQP-4 和 Ca<sup>2+</sup> 与脑出血后脑水肿关系的相关研究进展。

[关键词] AQP-4; Ca<sup>2+</sup>; 脑出血; 脑水肿

[中图分类号] R 742 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2013)01-0075-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.01.30

**Research progress of effect of AQP-4 and Ca<sup>2+</sup> on brain edema induced by cerebral hemorrhage** ZHOU De-sheng, LIU Li-juan, CHEN Yao, et al. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital to Hunan Chinese Medical University, Changsha 410007, China

[Abstract] Brain edema induced by intracerebral hemorrhage is a common pathology process which can be divided into cell toxicity brain edema and vasogenic brain edema. The degree of edema occupied a very important position in the mechanism of cranial nerve damage secondary to cerebral hemorrhage. AQP-4 as transport passage of water and some small molecules channels, may increase cell toxicity brain edema, reduce vasogenic brain edema. Its mech-

anism may be related to the space specificity and time-dependence of the expression AQP-4.  $Ca^{2+}$  as a second messenger in cells, participates in the neurotransmitter's synthesis and release, the increase of its content can increase brain edema and make AQP-4 expression rising. AQP-4 as a signal access may also play a role in regulation of  $Ca^{2+}$ . This paper reviewed the relevant research in recent years.

[Key words] Aquaporin-4;  $Ca^{2+}$ ; Cerebral hemorrhage; Brain edema

脑水肿是指脑细胞及脑间质内液体增多,可见于脑出血、脑外伤、脑肿瘤等多种脑部疾病。脑水肿可以分为细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿。脑水肿的发生发展机制甚为复杂,近年来的研究表明,脑水肿与大脑内的水通道蛋白(aquaporins)主要是水通道蛋白-4(AQP-4)有着密切的联系。AQP-4 表达的上调或下调可影响脑水肿的发生发展。AQP-4 的表达受多种因素的调节,如钙离子、铁超载<sup>[1]</sup>、凝血酶<sup>[2]</sup>、氨<sup>[3]</sup>、血管内皮生长因子<sup>[4]</sup>、酒精<sup>[5]</sup>等。目前,对钙离子和 AQP-4 之间的关系研究相对较多。本文就近几年来 AQP-4 及  $Ca^{2+}$  与脑出血后脑水肿关系的研究进展综述如下。

### 1 AQP-4 的功能及与脑出血后脑水肿的相关性

AQP-4 在脑水肿中的作用发现于 2000 年<sup>[6]</sup>, AQP-4 的主要功能<sup>[7]</sup>是转运水,它们大多选择性地分布在与体液吸收或分泌有关的上皮细胞及可能协同跨细胞转运的内皮细胞中,执行着各部位的水分重吸收、液体分泌和细胞内外水平衡功能,其功能障碍会引起水肿、积液等水液滞留或失水的表现。AQP-4 的分布特点是胶质细胞与脑脊液以及血管之间的水调节和运输的重要结构基础,与脑脊液重吸收、渗透压调节、脑水肿形成等生理、病理过程密切相关。在脑出血后脑水肿的形成过程中,AQP-4 起着重要的作用。

**1.1 AQP-4 对脑水肿的作用** 大量的研究<sup>[1,2,8-14]</sup>通过对 AQP-4 基因保留或敲除的实验动物(大鼠或小鼠)制造的脑水肿模型进行观察,发现 AQP-4 既有加重脑水肿的作用,也有减轻脑水肿的作用。Qing 等<sup>[1]</sup>的研究表明,AQP-4 的上调可以加重脑出血后脑水肿,Sun 等<sup>[2]</sup>的实验表明,应用重组的水蛭素后,实验组小鼠 AQP-4 的表达下调,同时脑水肿减轻。李妍等<sup>[8]</sup>的实验表明,注射活血化瘀中药的实验组小鼠其 AQP-4 的表达降低,脑水肿程度亦减轻。闫妍等<sup>[9]</sup>的研究结果示,利开灵通过对脑组织 AQP-4 蛋白表达的下调,从而减轻脑出血后神经细胞肿胀,减轻脑水肿,有效保护脑组织。众多的研究表明,AQP-4 基因缺失的小鼠其脑水肿程度较野生型小鼠重。万向数据 Wang 等<sup>[12]</sup>给 AQP4 +/+ 和 AQP4

-/- 小鼠注射 5  $\mu$ l 自体全血,比较注射后两组小鼠神经功能的缺损、脑水肿周围脑组织的比重、伊文思蓝的漏出以及微血管超微结构等方面的内容,结果表明,AQP-4 基因敲除的小鼠,脑出血后水肿的形成、血脑屏障的破坏以及神经元的死亡均较正常小鼠重。史文珍等<sup>[13]</sup>的实验证明,与野生型小鼠比较,AQP-4 基因缺失加重 N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)诱导的皮层损伤,增加损伤区变性神经元密度,使血脑屏障的通透性增高。AQP-4 在 NMDA 诱导的脑损伤中可能起保护作用。但 Thrane<sup>[14]</sup>的实验结果表明,基因敲除的 AQP-4 小鼠可以阻止因渗透压改变而导致的星形胶质细胞水肿,因此可以阻止脑水肿的形成。

**1.2 AQP-4 双向调节作用的机制** AQP-4 对脑水肿有双向调节的作用<sup>[15]</sup>,但机制目前尚未完全阐明。AQP-4 加重及减轻脑水肿的作用,通常认为与脑水肿的类型有关。AQP-4 在细胞毒性脑水肿起着加重水肿的作用;在血管源性水肿中,可以减轻脑水肿的发生和发展<sup>[11,16]</sup>。目前的研究表明可能与以下两种机制有关。

**1.2.1 AQP-4 表达的空间特异性** Gu 等<sup>[17]</sup>的研究表明 AQP-4 的表达是具有空间特异性和时间依赖性的,由于有这种特异性,因此,AQP-4 在某一部位可表现出排水的作用,在另一部位则起着维持渗透压平衡的作用。Nase<sup>[18]</sup>发现,星型胶质细胞的水肿程度和它与脑部微血管的邻近程度呈正相关,越靠近脑微血管的星型胶质细胞肿胀程度越重。而 AQP-4 主要表达于星型胶质细胞,因此可以推测 AQP-4 的表达与它和脑部微血管之间的距离相关。Ampawong 等<sup>[19]</sup>通过研究发现,患脑型疟疾(CM)与非脑型疟疾(non-CM)的小鼠 AQP-4 选择性地星型胶质细胞足突处表达升高,而脑型疟疾 AQP4 升高更明显;他们的研究还表明,AQP-4 表达明显上调有一个“阈值”,这个“阈值”就是大脑血管和神经的病理损害,只有出现了这种损害,AQP-4 的表达才会明显上调。

**1.2.2 AQP-4 表达的时间依赖性** Tourdias 等<sup>[20]</sup>学者通过给大鼠注射溶血卵磷脂引起大鼠大脑的炎

症反应,从而导致大鼠脑水肿,他们将脑水肿分为水肿形成阶段和水肿吸收阶段,运用 ADC(表观扩散系数)、免疫印迹法、检测伊文思蓝的漏出、逆转录-聚合酶链反应(RT-qPCR)等方法发现在水肿形成阶段,AQP-4的表达增高,起一定的保护作用,但是不足以限制脑水肿的形成。在水肿的消除阶段,AQP-4的上调和水肿的消除同步。AQP-4表达的多少在脑水肿的不同阶段表现不同。

## 2 Ca<sup>2+</sup>在脑出血后脑水肿中的作用及与 AQP-4 的关系

### 2.1 Ca<sup>2+</sup>在脑出血后脑水肿中的作用

Ca<sup>2+</sup>是细胞内重要的第二信使物质,也对维持水电解质平衡起着一定的作用,细胞内外 Ca<sup>2+</sup>浓度的变化将会导致或加重脑水肿, Ca<sup>2+</sup>信号转导异常是神经细胞变性坏死的“最后通道”<sup>[21]</sup>。目前认为<sup>[22]</sup>脑出血后由于细胞受压、变形,胞膜不完整, Ca<sup>2+</sup>从膜的缺损处顺浓度梯度进入细胞内,产生的大量自由基可通过增加内皮细胞通透性,影响钙通道及钠-钙阳离子交换泵,增加神经细胞内游离 Ca<sup>2+</sup>浓度引起出血早期脑内大量谷氨酸积聚,也可通过激活 NMDA 受体引起大量钙内流,导致细胞内钙超载。大量钙可激活磷脂酶类,使膜磷脂分解,释放大量的花生四烯酸,促进自由基大量产生;同时,脑血管平滑肌及内皮细胞内 Ca<sup>2+</sup>增多,可使血管收缩,痉挛,内皮细胞收缩,间隙扩大,血脑屏障开放,产生血管源性水肿等。Jayakumar<sup>[3]</sup>的研究发现,氨诱导的细胞内 Ca<sup>2+</sup>增加可加重星型胶质细胞的水肿,而应用 Ca<sup>2+</sup>螯合剂可以减轻星形胶质细胞的水肿。

### 2.2 Ca<sup>2+</sup>与 AQP-4 在脑出血后脑水肿中的关系

#### 2.2.1 Ca<sup>2+</sup>与 AQP-4 呈正相关性

近来的研究表明,AQP-4 和 Ca<sup>2+</sup>在脑水肿的发生发展过程中有着紧密的联系。李燕华等<sup>[23]</sup>对脑出血模型的研究发现,AQP-4 mRNA 的表达增高与 Ca<sup>2+</sup>浓度升高在各时间段一致,呈正相关。提示脑出血后 AQP-4 的过度表达与 Ca<sup>2+</sup>超载可能是出血后脑水肿的主要原因,两者可能共同参与出血性脑水肿形成的信号转导,在水肿的形成过程中起关键作用。王复新<sup>[24]</sup>的研究表明 Ca<sup>2+</sup>能促进 AQP-4 的过度表达,使血脑屏障通透性增加,参与出血性脑水肿形成的病理过程。在给实验组小鼠使用 Ca<sup>2+</sup>拮抗剂尼莫地平后,细胞内 Ca<sup>2+</sup>及 AQP-4 的表达均有明显下降,说明 AQP-4 和 Ca<sup>2+</sup>是有密切的关系。

#### 2.2.2 AQP-4 对细胞膜内外 Ca<sup>2+</sup>的调节作用

Kong 等<sup>[25]</sup>的实验结果表明,AQP-4 缺失的神经干

细胞其迁移、存活、增殖、分化受阻,他们认为 AQP-4 是通过参与调节神经细胞胞内 Ca<sup>2+</sup>的流动而发挥作用。Thrane 等<sup>[14]</sup>的实验证实, Ca<sup>2+</sup>动作电位的产生和 AQP-4 有关系,但不完全依赖 AQP-4,他们的研究表明, Ca<sup>2+</sup>动作电位的产生和 P2 嘌呤受体也有关系。因为 Ca<sup>2+</sup>的内流等受到 AQP-4 的影响,所以 AQP-4 不仅仅是作为一个水通道,也起着信号通路的作用。所以 AQP-4 基因缺失的小鼠,脑水肿的程度较正常的轻。

## 3 展望

综上所述,AQP-4 可以加重细胞毒性脑水肿,减轻血管源性脑水肿。其机制可能与 AQP-4 表达的空间特异性和时间依赖性有关。AQP-4 有着这种双向调节作用,所以,研究 AQP-4 的拮抗剂和激动剂对脑出血后脑水肿的治疗有着重要的意义。AQP-4 和 Ca<sup>2+</sup>之间的关系是一种相互影响的关系,细胞内 Ca<sup>2+</sup>浓度增加可使 AQP-4 的表达增加,而 AQP-4 亦影响 Ca<sup>2+</sup>在细胞内外的转运。由于有着此种关系, Ca<sup>2+</sup>拮抗剂已用于脑出血后脑水肿的治疗,但 Ca<sup>2+</sup>在多大程度上影响 AQP-4 的表达,AQP-4 在多大程度上影响 Ca<sup>2+</sup>在膜内外的分布仍然是一个悬而未决的问题。若能明确此问题,一方面可以更加深入了解 AQP-4 的表达机制,有利于临床对脑水肿的治疗;另一方面,则可更进一步明确 Ca<sup>2+</sup>在调控细胞信号转导及凋亡或细胞死亡过程中所受到的影响。但是,AQP-4 的表达在脑水肿的形成过程中均为增高,脑水肿的加重或减轻可能还有其他的机制,尚需进一步研究。脑出血后脑水肿有着较高的发病率和死亡率,中医认为,脑出血后脑血肿属于水饮痰湿的范畴,其病机为脑络破损,血溢脉外,瘀阻脑窍,形成血肿,“血不利则为水”。因此,脑出血后脑水肿的病理特点是以血瘀为本,水饮邪实为标。治疗上活血化瘀为其关键。正如《血证论》所说:“须知痰水之壅,由瘀血使然,但去瘀则痰水自消。”现代的研究表明<sup>[8,9,24,26,27]</sup>,活血化瘀的中药如三七、大黄、水蛭等能减轻脑出血后脑水肿,而高剂量组的活血化瘀中药对改善脑出血后脑水肿的效果好于低剂量组,推测活血化瘀中药可能通过调控 AQP-4 的表达,减轻“血不利”的因素,从而改善脑出血后脑水肿。但活血化瘀中药是否对 AQP-4 有双向调节作用目前尚不清楚,此应是未来的研究方向之一。进一步明确 AQP-4 在脑出血后脑水肿中作用及 AQP-4 与 Ca<sup>2+</sup>之间的关系,为临床治疗脑出血后脑水肿提供理论支持,尚需广大医药工作者的不懈努力。

参考文献

1 Qing WG, Dong YQ, Ping TQ, et al. Brain edema after intracerebral hemorrhage in rats: the role of iron overload and aquaporin-4 [J]. *J Neurosurg*, 2009, 110(3): 462-468.

2 Sun Z, Zhao ZH, Zhao SG, et al. Recombinant hirudin treatment modulates aquaporin-4 and aquaporin-9 expression after intracerebral hemorrhage in vivo [J]. *Mol Biol Rep*, 2009, 36(5): 1119-1127.

3 Jayakumar AR, Rama Rao KV, Xiaoying Y. Tong, et al. Calcium in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling [J]. *J Neuro*, 2009, 109(suppl 1): 252-257.

4 Wang P, Ni RY, Chen MN, et al. Expression of aquaporin-4 in human supratentorial meningiomas with peritumoral brain edema and correlation of VEGF with edema formation [J]. *Genet Mol Res*, 2011, 10(3): 2165-2171.

5 Katada R, Nishitani Y, Honmou O, et al. Expression of aquaporin-4 augments cytotoxic brain edema after traumatic brain injury during acute ethanol exposure [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(1): 17-23.

6 Manley GT, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke [J]. *Nat Med*, 2000, 6(2): 159-163.

7 吕登俊, 赵永波. 水通道蛋白4与脑水肿 [J]. *医学教育探索*, 2010, 9(10): 1425-1430.

8 李妍, 崔向宁, 陈泽涛, 等. 活血化痰中药对脑出血大鼠脑组织含水量及AQP-4表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(19): 153-156.

9 闫妍, 张允岭, 常富业, 等. 利开灵对脑出血后大鼠脑水肿水通道蛋白-4表达的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2011, 34(2): 100-103.

10 Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, et al. Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema [J]. *FASEB J*, 2004, 18(11): 1291-1293.

11 Saadoun S, Papadopoulos MC. Aquaporin-4 in brain and spinal cord oedema [J]. *Neuroscience*, 2010, 168(4): 1036-1046.

12 Tang Y, Wu P, Su J, et al. Effects of aquaporin-4 on edema formation following intracerebral hemorrhage [J]. *Exp Neurol* 2010, 223(2): 485-495.

13 史文珍, 赵春贞, 黄雪琴, 等. 水通道蛋白 AQP-4 基因缺失加重 NMDA 诱导的小鼠脑损伤 [J]. *浙江大学学报 (医学版)*, 2011, 40(2): 145-149.

14 Thrane AS, Rappold PM, Fujita T, et al. Critical role of aquaporin-4 (AQP-4) in astrocytic Ca<sup>2+</sup> signaling events elicited by cerebral edema [J]. *PNAS*, 2011, 108(2): 846-851.

15 Papadopoulos MC, Saadoun S, Binder DK, et al. Molecular mechanisms of brain tumor edema [J]. *Neuroscience*, 2004, 129(4): 1011-1020.

16 Zador Z, Stiver S, Wang V, et al. Role of Aquaporin-4 in Cerebral Edema and Stroke [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2009, (190): 159-170.

17 Gu YT, Zhang H, Xue YX. Dexamethasone treatment modulates aquaporin-4 expression after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2007, 413(2): 126-31.

18 Nase G, Helm PJ, Enger R, et al. Water entry into astrocytes during brain edema formation [J]. *Glia*. 2008, 56(8): 895-902.

19 Ampawong S, Combes V, Hunt NH, et al. Quantitation of brain edema and localisation of aquaporin-4 expression in relation to susceptibility to experimental cerebral malaria [J]. 2011, 4(6): 566-574.

20 Tourdias T, Mori N, Dragonu I, et al. Differential aquaporin-4 expression during edema build-up and resolution phases of brain inflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2011, (8): 143.

21 董为伟. 神经保护的基础与临床 [M]. 北京: 北京科学出版社, 2002: 14-15.

22 祁丽, 董志, 马婕. 巴曲酶对实验性脑出血大鼠的神经保护作用 [J]. *药学报*, 2009, 44(4): 338-343.

23 李燕华, 李瑶宣, 李昌力. 脑缺血大鼠水通道蛋白-9mRNA 表达与钙离子浓度的改变及其关系 [J]. *临床神经病学杂志*, 2008, 21(2): 129-132.

24 王复新, 张洁, 张淑萍, 等. 尼莫地平对大鼠脑出血周边组织 AQP-4 表达的影响 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2011, 28(6): 501-504.

25 Kong H, Fan Y, Xie J, et al. AQP-4 knockout impairs proliferation, migration and neuronal differentiation of adult neural stem cells [J]. *Cell Sci*, 2008, 121(pt 24): 4029-4036.

26 唐宇平, 蔡定芳, 刘军. 大黄改善急性脑出血大鼠脑屏障损伤的水通道蛋白-4 机理研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 2(2): 152-156.

27 高芳. 复方大黄汤治疗脑出血所致脑水肿临床观察 [J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(16): 3718-3719.

[收稿日期 2012-09-20] [本文编辑 黄晓红 谭毅]

参考文献中英文作者名的著录方法

医学期刊的论文中, 引用英文文献的比例很高, 但有不少作者将英、美人的姓名搞错, 以至用光盘核实时出现错姓、错名或姓名全错。英、美人姓名的习惯写法是: “名”可以有 1 个、2 个或 3 个, 但“姓”只有一个。姓是不可以简写的; “名”可以缩写, 第一个字母大写, 不用缩写点。

例如: John Quincy Public 写为 Public JQ

· 本刊编辑部 ·