

脑瘤周围水肿的发生机制与治疗的研究进展

黄丽¹ 崔健¹ 王英²

1. 泰安市肿瘤防治院, 山东 泰安 271000

2. 南漳县中医医院, 湖北 襄阳 441500

【摘要】 目的 脑瘤周围水肿(PTBE)是造成脑肿瘤患者死亡的原因之一,许多脑肿瘤周围会发生血管源性水肿,这会促进并发症的发生,常常需要在特异性抗肿瘤治疗的基础上联合抗水肿治疗。脑水肿起病急,进展快,轻则引起继发性神经元损伤及影响局部或全脑的血液循环和代谢,重则形成脑疝危及生命,常需快速对症处理缓解症状,因此如何提高脑瘤患者脑水肿的治疗效果一直是临床关注的热点。针对常规治疗手段疗效欠佳,搜集相关文献和临床资料,结合目前国内外研究现状,本文对脑瘤周围水肿的发生机制与治疗的研究进展作一综述,目的在于为后续患者的治疗提供新的思路。

【关键词】 脑瘤周围水肿;血脑屏障;发生机制;治疗

脑转移瘤、原发性脑肿瘤在临床上被统称为脑肿瘤,脑膜瘤、垂体瘤、胶质瘤等是原发于脑组织的肿瘤,临床称为原发性脑肿瘤;肺癌脑转移和肝癌脑转移等是颅脑外其他部位发生原发性肿瘤,随着病情进展转移到颅内,临床称为脑转移瘤^[1]。脑瘤周围水肿的产生以血管源性为主,是血脑屏障(Blood Brain Barrier, BBB)破坏的结果。脑瘤相关水肿能破坏突触传递,改变神经元兴奋性,导致头痛、痫性发作、局灶性神经功能障碍和脑病等,此外由于脑组织被包裹在坚硬的颅骨内,未加控制的脑水肿可引起致命性脑疝。糖皮质激素、渗透性脱水剂是临床常用药物,虽起效快,但药物疗效维持时间较短,且临床症状易反复发作,无法解决根本问题,并且需要高频次用药控制临床症状,副作用大,疗效欠佳。因此,全面了解脑瘤周围水肿(Peritumoral Brain Edema, PTBE)的发生机制,并制定针对脑瘤周围水肿的有效治疗措施已成为临床医师急需解决的一个重要问题^[2]。

1 脑瘤周围水肿的发生机制

在疾病因素的作用下,患者脑部血管通透性会发生改变,逐渐增高,会使血脑屏障被破坏,水、血浆蛋白等渗透到细胞外,引起过多的液体积聚于脑肿瘤周围组织间隙,导致细胞外液容量增多,这

种继发性病理改变对脑肿瘤的临床表现、诊断、治疗和预后有着重要影响。PTBE在部分脑肿瘤疾病中具有较高的发生率,其中以转移瘤、脑膜瘤以及胶质瘤最为常见,主要以血管源性水肿为主,特点是幕上脑瘤周围水肿常发生于白质区域,且脑瘤周围水肿发生率幕上高于幕下,由于脑白质是轴突的主要集中区域,细胞间连接不紧密,当血管通透性增加时,脑白质更易使液体聚集,导致水肿的发生。由此可见,在PTBE形成过程中BBB发挥着不可替代的作用。目前的研究认为,水通道蛋白-4(aquaporin-4, AQP-4)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)均参与PTBE形成^[3]。

1.1 AQP-4与脑瘤周围水肿的关系 AQP是一种膜通道蛋白家族,是分子量约30kD的疏水性蛋白,主要负责转运水分子,具有高选择性,其中AQP-4在脑内含量最多,主要在神经胶质界膜、室管膜上皮细胞、毛细血管周围星形胶质细胞足突上表达,参与离子及水分转运,与水通道开关有着密切关系。脑肿瘤不仅分泌毒性物质,导致颅内压增高,而且压迫周围组织,导致缺血缺氧、电解质紊乱,引起细胞毒性水肿,随着细胞内AQP-4上调,细胞中会涌进大量组织液,使细胞毒性水肿进一步加重,BBB及内皮细胞的紧密连接被破坏,血管通透性增加,形成PTBE,此时肿瘤周围组织中AQP-4

表达又降低,水肿液吸收不及时,在这种持续饱和状态下,形成PTBE。AQP-4在胶质瘤及转移瘤中均有表达,并参与PTBE的形成。在FAROPOULOS等人的研究中^[4],本次研究将脑膜瘤样本、正常脑标本、一些肿瘤中发现的软脑膜进行研究,研究对象共计选择174例,经过研究可以发现,AQP-4含量较高的肿瘤等级较低,当AQP-4、TRPV4水平同时上升时,则肿瘤的水肿情况大多较为严重(EI \geq 2)。对大脑、含水区室边界处AQP-4的表达方式可以发现,脑水肿发生的严重程度与时间特征均为AQP-4升高的影响因素,若处于水肿形成期间,则AQP-4可发挥有害作用,若处于水肿消退期,则AQP-4可发挥有益作用。

1.2 VEGF与脑瘤周围水肿的关系 VEGF是内皮细胞、肿瘤内被肿瘤细胞侵袭过程中所产生的细胞因子,可由多种脑瘤分泌,由此是在肿瘤周围血管源性水肿发生时,表达明显增多^[5]。VEGF可对新血管的生成起到促进作用,使血管通透性被改变,使原有的BBB被破坏,增加水、血浆蛋白、电解质的渗出,形成水肿液,且能顺着浓度梯度向周围间隙扩散,加重脑瘤周围组织水肿,使周围结构受压形成脑疝。刘小小等^[6]证明了VEGF-A和脑膜瘤组织学分级和PTBE有直接关系,在VEGF-A高表达的脑膜瘤可以发现mRNA存在上调。在郑红淑等^[7]研究中进一步印证了星形细胞瘤中可发现VEGF及其受体的表达,且与肿瘤恶性程度呈正相关,与肿瘤血管分布、PTBE有着密切关系。VEGF在PTBE产生时表达明显增高,说明VEGF参与到了PTBE形成过程,验证了多种脑肿瘤均可分泌VEGF,如胶质瘤、脑膜瘤等。临床研究证实^[8],脑胶质瘤的发病过程VEGF发挥着重要作用,且疾病的严重程度与血清VEGF水平呈正相关,因此,血清VEGF水平关系患者的预后。

1.3 其他因素 如肿瘤位置的影响,位于矢状窦旁、蝶骨嵴、嗅沟的脑膜瘤更易引起水肿;组织亚型的影响,内皮细胞型脑膜瘤较其他类型更易引起水肿;肿瘤体积、是否累及静脉窦及肿瘤细胞分泌活动的存在对脑水肿的产生也有影响,而且一些炎性介质的代谢产物、肿瘤纤溶酶原激活物以及一些免疫反应,都可加剧水肿的发生^[9]。

2 脑瘤周围水肿的治疗

2.1 渗透性脱水剂 渗透性脱水剂是通过提高

血浆渗透压,使组织细胞间水分转移至血管中排出体外,产生脱水作用,降低颅内压。甘露醇利用高渗作用,促进脑组织内水分回流入血管,同时经肾小球滤过后在肾小管内很少被重吸收,从尿中原型排出并带走大量水分,减轻脑水肿,降低颅内压,预防脑疝。在治疗中,也可使用甘露醇达到正常脑组织脱水的效果,但该药物无法长期应用,否则会在脑组织发先甘露醇的累积,使细胞渗透压发生改变,进一步加重脑组织水肿。

近年来,临床上应用高渗盐水治疗脑水肿,疗效显著。高渗盐水可以通过持续输注提高血钠浓度来维持高渗透压,取得持续较稳定的脑组织液体移动和脑组织体积的控制作用。目前,临床应用的高渗盐水浓度在2.0%~23.5%^[10]。高渗盐水治疗脑水肿的副作用比甘露醇少,并且不会产生神经系统并发症。高渗盐水还可替代高渗甘露醇^[11]治疗对甘露醇耐受的高颅压患者。因此可见,应用高渗盐水治疗脑水肿疗效确切,效果明确可见值得临床推广。

2.2 糖皮质激素 糖皮质激素能增加细胞膜稳定性,修复血脑屏障,减少血管内物质向外渗出,降低颅内压。地塞米松通过调控转录增加血管生成素-1和减少星形胶质细胞中VEGF的水平,可增强BBB的稳定性,降低血管源性脑水肿的发生。应用地塞米松治疗后,可使AQP-4的表达和极化降低,缓解水肿。汪宏等^[12]研究中,对象为405例脑水肿患者,脑水肿发生的原因因为创伤性脑水肿、放射性脑水肿、颅内肿瘤周水肿,分析甲强龙、地塞米松的疗效,结果证明甲强龙比地塞米松好。甲强龙具有较强的抗过敏、抗炎作用,还能清除氧自由基,减轻神经细胞和血管内皮细胞损伤,预防脑水肿。然而,单用糖皮质激素可能需要数日才能充分降低由瘤周水肿导致的颅内高压,这类患者还需要接受其他初始治疗。我们应当充分重视预防和治疗应用糖皮质激素潜在的并发症,为尽量减少并发症的发生,治疗剂量应调整到控制瘤周水肿所需的最低可行剂量。

2.3 抗肿瘤血管生成药 由于VEGF在PTBE发生机制中发挥着重要作用,抗VEGF单克隆抗体(如贝伐珠单抗)或VEGF受体抑制剂可以帮助减轻脑水肿。贝伐珠单抗能加速修复血管壁、抑制新生血管生成、优化细胞缺氧状态,有效抑制血管源性水肿,对放疗或化疗产生增敏作用。贝伐珠单抗发挥抗肿瘤作用的原理为对VEGF、VEGFR的结合可

起到阻断作用,美国首个获批上市的抗肿瘤血管生成药,有报道显示其治疗脑胶质瘤周水肿疗效显著^[13]。将贝伐珠单抗应用于肺癌脑转移伴难治性瘤周水肿后,起效快、疗效好、不良反应小,无论是单一用药还是联合放化疗,患者在一定程度上均能获益,对严重脑瘤周围水肿应用常规治疗手段难以控制的肺癌脑转移患者尤其适用。

2.4 其他治疗 另外,瘤周水肿在临床治疗中,还可以采用AQP-4抑制剂、AQP-4激动剂治疗,且效果较为理想。在瘤周水肿早期应用AQP-4抑制剂治疗,可对细胞毒性脑水肿起到良好的抑制作用,当在水肿中后期应用AQP-4激动剂治疗,可对血管源性水肿起到较好的抑制作用。

3 结 语

当今肿瘤发病率呈逐年上升趋势,脑肿瘤合并PTBE的患者也越来越多,严重破坏了脑的正常结构和功能,导致颅内高压、脑疝形成等不良后果,脑水肿的大小与颅神经功能的恢复及预后有着密切关系,在临床工作中如何寻找更好、更安全的治疗方案,是医学工作者面临的一项重要任务。目前,针对PTBE尚无有效的特效药可将彻底治愈,为达到有效治疗目的,这就要求临床医生在接诊患者时,应制定个体化治疗方案,争取最大程度减轻病人痛苦。随着对PTBE的研究更加深入,将为今后的治疗提供更多的帮助。

参考文献

- [1] 王亦强,张国安,贾宏波,等.扩散峰度成像鉴别诊断高级别胶质瘤与脑转移瘤的临床价值[J].中国临床神经外科杂志,2019,24(12):730-732,776.
- [2] HUANG P, HE XY, XU M. Protease-activated receptor inhibitor improves brain edema in rats with intracerebral hemorrhage [J]. Bratislavske Lekarske Listy, 2020, 121(8): 600-604.
- [3] 谭齐家,何理盛,林志雄,等.血管内皮生长因子与水孔蛋白4在胶质瘤及脑转移瘤中的表达及意义[J].中华神经医学杂志,2009,8(8):813-816.
- [4] FAROPOULOS K. Evaluation of AQP4/TRPV4 channel co-expression, Microvessel density, and its association with peritumoral brain edema in intracranial meningiomas [J]. Journal of Molecular Neuroscience, 2021, 71: 1-10.
- [5] CLEMENT T, RODRIGUEZ GB, BADA-UTJEROME. Aquaporins in brain edema [J]. Journal of Neuro-science Research, 2020, 98(1): 18-19.
- [6] 刘小小,张中冕.小细胞肺癌脑转移治疗进展[J].现代肿瘤医学,2021,29(23):4234-4237.
- [7] 郑红淑,王秀岩,李然伟,等.靶向血管内皮生长因子受体2的sKDR抑制血管内皮细胞生长和血管生成的研究[J].中国实验诊断学,2020,24(7):1187-1191.
- [8] 张照楠,宿伟鹏,张洋,等.脑胶质瘤组织中微小RNA-21水平及其与EGFR和VEGF表达的关系[J].临床肿瘤学杂志,2018,23(6):514-518.
- [9] 钟华萍,夏蕾.利水通络化痰方联合甘露醇治疗创伤性脑水肿患者的脱水效果及对颅内压、炎症介质水平的影响[J].四川中医,2019,37(11):138-141.
- [10] 汪黎明,蒋文俊,张瑞.蒿芩清胆汤联合阿莫西林治疗慢性胆囊炎对患者清除氧自由基能力及胃肠激素水平的影响[J].四川中医,2021,39(10):110-113.
- [11] 赵彩薇,汪璇,李尔琴,等.高渗盐水雾化痰液诱导配合无创吸痰法在小儿支气管炎护理中的应用[J].护理实践与研究,2021,18(17):2618-2621.
- [12] 汪宏,周翔,谈世刚,等.预注甘露醇对机器人辅助腹腔镜直肠癌根治术病人视神经鞘直径和复苏质量的影响[J].临床外科杂志,2022,30(6):561-564.
- [13] 周湘华,周寿红,赵其辉.二氢杨梅素通过TFEB-自噬途径抑制地塞米松诱导的成骨细胞凋亡[J].中国药理学通报,2020,36(8):1111-1117.