脑损伤后继发脑水肿的分型及其分子机制研究进展

刘亚玲 于秋红 王丛 薛连璧

首都医科大学附属北京天坛医院高压氧科,北京 100070

通信作者:薛连璧,Email:xue40@vip.sina.com

【摘要】 脑水肿是脑损伤后最常见的病理表现之一。最新研究认为脑损伤后不同类型的脑水肿可能具有相似的分子机制,并在此基础上重新将脑水肿分为细胞性水肿、离子性水肿、血管源性水肿和出血转换。各种不同离子通道、转运体及水通道蛋白在不同类型脑水肿中发挥的作用不尽相同,本文对上述不同类型脑水肿形成及其分子机制进行了阐述,深刻理解上述机制对于指导脑水肿的临床治疗具有重要的临床意义。

【关键词】 脑水肿; 分子机制; 分类

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.06.023

脑水肿在神经系统疾病中极其常见,对疾病的发生、发展及预后具有非常重要的影响。为了方便临床应用,临床上常将脑水肿分为细胞性脑水肿和血管源性脑水肿。近年来,随着分子生物学技术的迅猛发展,发现脑缺血后不同类型脑水肿的分子机制具有相似性。Simard 等^[1]在柳叶刀神经病学杂志上,首次将脑水肿分为细胞性水肿、离子性水肿、血管源性水肿和出血转换四种类型,其中细胞性水肿是指水肿液跨越神经元及神经胶质细胞膜转运至细胞内,后三种脑水肿分型则根据血脑屏障的重要组成部分毛细血管通透性进行划分,从离子性水肿、血管源性水肿到出血转换,三者的血管内皮细胞功能障碍程度依次加重,毛细血管通透性逐渐增加^[2],脑水肿程度逐渐加重。脑水肿的形成遵循经典的 Starling 原理,即半透膜两侧的液体交换取决于流体静水压、渗透压及半透膜的通透性。深刻认识不同类型脑水肿的形成过程及分子机制,对于指导脑水肿分层治疗具有重要意义。

细胞性水肿

细胞性水肿是指脑组织间液内的离子和水选择性地由细胞外进入细胞内,引起细胞肿胀的过程。需要指出的是,新观点认为,细胞性水肿是水肿液在神经细胞内外流动,无血管内的液体成分参与;而传统意义上的细胞性水肿除包括上述细胞性水肿外,还包括血浆中离子和水选择性地通过血脑屏障进入脑组织引起的脑水肿,即本文提及的离子性水肿。

神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞等所有神经细胞类型均可出现细胞性水肿。脑梗死、脑外伤、低血糖、肝功能衰竭均可导致细胞性水肿,其中星形胶质细胞性水肿在脑损伤后出现较早,且最为突出。脑梗死后,损伤核心区 3~24 h 即可出现细胞性水肿。

内源性及外源性因素均可导致星形胶质细胞水肿。常见的内源性因素有钾离子浓度、谷氨酸盐浓度及酸碱度改变;外源性因素包括高氨血症、氯化三乙基锡及氧化物中毒等。上述因素可导致脑组织间液内离子和水通过离子通道或转运体进入细胞内。

一、细胞性水肿形成

细胞性水肿最重要的驱动力是细胞内外渗透压梯度。一

般来讲,细胞性水肿产生时,钠离子顺浓度梯度进入细胞内,为了保持细胞内外电学平衡,氯离子和水也进入细胞内,导致细胞肿胀。离子在神经细胞内外转运的方式包括原发性和继发性主动转运。前者需要持续的腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)供能,如钠钾 ATP 酶和钙 ATP 酶;后者利用原发性主动转运过程中产生的离子浓度梯度进行离子转运,如钠钾氯共转运体及钠钙交换体。各种类型的中枢神经系统损伤后,因 ATP 耗竭,细胞性水肿主要与继发性主动转运相关。

二、细胞性水肿分子机制

1. 细胞性水肿相关组成性基因表达:正常脑组织间液内钾离子浓度范围是 2.7~3.5 mmol/L。星形胶质细胞主要通过钠钾 ATP 酶、钠钾氯共转运体及内向整流性钾离子通道 Kir4.1 来维持正常脑组织间液内钾离子浓度^[3]。钾离子浓度轻度升高时,星形胶质细胞可清除细胞外过多的钾离子,并伴随细胞可逆性肿胀^[4]。若钾离子浓度明显增高,细胞肿胀程度与钾离子浓度呈正比。钠钾氯共转运体是钾离子相关的星形胶质细胞水肿的最重要离子通道之一。此通道组成性表达于成年人所有脑区的星形胶质细胞膜上^[5]。脑缺血或肝功能衰竭后此通道表达数量增加,活性增强。在体外实验中使用此通道抑制剂能够减轻脑水肿^[6]。

脑组织间液内谷氨酸盐异常增高也可引起星形胶质细胞肿胀,其主要机制有 2 种:①兴奋性氨基酸转运体(excitatory amino acid transporter, EAAT)家族成员包括 EAAT1 和 EAAT2,两者均可使谷氨酸内流并伴随钠离子和水进入细胞内;其中 EAAT2 对维持脑组织间液内正常谷氨酸盐浓度具有最重要的意义^[7],EAAT2 还与水通道蛋白形成复合物^[8];②代谢型谷氨酸受体 5(metabotropic glutamate receptor 5, mGluR5)也参与谷氨酸介导的星形胶质细胞肿胀^[9]。此外,脑组织间液的 pH 值和氨浓度也对星形胶质细胞水肿具有重要影响^[10-11]。

2. 细胞性水肿相关诱导性基因表达:磺酰脲类受体 1-M 型瞬时受体电位 4(sulfonylurea receptor 1-transient receptor potential melastatin 4, SUR1-TRPM4)通道仅在中枢神经系统损伤后出现,正常脑组织中并不存在此通道;其亚单位 M 型瞬时受体电位 4(transient receptor potential melastatin 4, TRPM4)也是在脑损伤后诱导性表达的蛋白^[12]。此外,脑损伤后低氧诱导因子 1

(hypoxia inducible factor 1, HIF-1) 被激活, 能够介导磺酰脲类受体 1 (sulfonyleurea receptor 1, SUR1) 的表达^[13], SUR1 与 TRPM4 结合后, 细胞对钙离子及 ATP 耗竭的敏感性增加^[14]。研究认为, 轻度脑损伤时, 此通道可通过抑制钙离子内流来保护神经细胞, 而严重脑损伤时则可加重细胞性水肿; 应用 SUR1-TRPM4 通道抑制剂不仅能预防细胞性水肿, 而且还能减轻脑缺血和外伤后继发的细胞性水肿^[15-16]。此外, 体内外研究均表明, 此通道与血氨增高后星形胶质细胞肿胀相关^[17]。

3. 水通道蛋白与细胞性水肿: 水通道蛋白与脑水肿形成关系非常密切。目前已发现的水通道蛋白共 14 种, 仅有水通道蛋白 1、4、9、11 在中枢神经系统表达, 其中水通道蛋白 4 主要表达在星形胶质细胞, 在脑水肿形成和清除中发挥关键作用。正常情况下, 水通道蛋白多表达在大鼠前额叶星形胶质细胞的终足位置, 较少表达在胞体和树突位置。位于星形胶质细胞的水通道蛋白能够通过整体流的形式快速调节细胞内外的水平衡^[18]。敲除水通道蛋白 4 的小鼠, 星形胶质细胞肿胀减轻, 这意味着此蛋白在星形胶质细胞性水肿中具有重要作用^[19-20]。需要指出的是, 水通道蛋白敲除后, 虽然星形胶质细胞肿胀程度减轻, 但并未完全消失^[21], 提示其它导致细胞性水肿的机制也发挥一定的作用。

离子性水肿

Simard 等^[1]将离子性水肿定义为离子和水选择性地通过部分受损的血脑屏障从血液中进入脑组织间液。此时, 血脑屏障相对完整, 物质转运仅包括离子和水, 不包括血浆蛋白。

一、离子性水肿形成

离子性水肿在细胞性水肿之后出现, 其驱动力来自于细胞性水肿导致的跨血管内皮细胞渗透压梯度。离子和水通过血管内皮细胞上的离子通道或转运体, 以原发性或继发性主动转运两种方式进入脑组织间液。离子性水肿形成的来源有 2 种假说: ①在脑毛细血管水平, 离子和水选择性地通过血管内皮细胞由血液进入脑组织间液; ②在脑小动脉及小静脉水平, 离子性水肿可能来源于类淋巴系统^[22]。由于毛细血管壁薄、通透性高, 且血管床面积较大, 因此与脑小动脉及小静脉相比, 与毛细血管来源相关的水肿可能对离子性水肿形成具有更大贡献^[2]。

离子性水肿形成过程中, 需要钠离子、氯离子、水先经过血管内皮细胞管腔面, 进入内皮细胞内, 然后再经过基底面进入脑组织间液。血管内皮细胞管腔面和基底面分布的离子通道和转运体并不相同, 它们共同协作完成离子和水的转运。

二、离子性水肿分子机制

1. 离子性水肿相关组成性基因表达: 钠氢交换体 (sodium-hydrogen exchanger, NHE) 家族成员 NHE1 和 NHE2 组成性表达于毛细血管内皮细胞管腔面和基底面^[23], 此交换体能够使钠离子内流。体外实验表明, 低氧和低血糖均能刺激钠离子与氢离子交换, 应用钠氢交换体抑制剂后, 脑水肿减轻。

钠钾氯共转运体也组成性表达于血管内皮细胞管腔面^[24], 脑缺血后此转运体表达数量增加, 导致钠离子内流进入血管内皮细胞, 应用布美他尼能够抑制此转运体, 可减轻离子性水肿。

在血管内皮细胞基底面, 存在组成性表达的钠钾 ATP 酶和钠钙交换体。当脑组织能量充足或缺血再灌注后, 能量依赖的

钠钾 ATP 酶发挥着最重要作用, 可将已进入内皮细胞内钠离子泵出细胞外。当脑组织能量不足时, 不耗能的钠钙交换体将钠离子转运出血管内皮细胞, 钙离子进入细胞内。由于脑缺血时 ATP 耗竭, 因此钠钙交换体在钠离子转运出内皮细胞过程中发挥主导作用。

2. 离子性水肿相关诱导性基因表达: 中枢神经系统损伤后, 毛细血管、小动脉、小静脉等血管内皮细胞上的 SUR1-TRPM4 通道表达数量增加^[14], 此通道可介导钠离子在血管内皮细胞管腔面内流及基底面外流, 离子性水肿随之产生。格列本脲是 SUR1 通道拮抗剂, 它能够减轻脑缺血后继发脑水肿的严重程度降低 50%。但 2016 年 Sheth 等^[25]的一项随机双盲对照的临床研究中, 将格列本脲应用于大面积脑梗死患者, 却并未得出其减轻脑水肿结论, 这可能与该研究的样本例数较少有关。

SUR1-TRPM4 通道在离子性水肿形成过程中具有重要作用, 由于此通道出现在脑损伤之后, 可能涉及到基因转录及表达, 而上述过程完成需要消耗能量, 因此 SUR1-TRPM4 通道可能表达在有缺血情况但仍存在一定血流灌注的脑组织内, 如缺血半暗带。而 SUR1 通道不仅在血管内皮细胞上表达, 而且还表达在神经元及神经胶质细胞上, 所以格列本脲还可能通过抑制神经细胞上的 SUR1 通道发挥作用。

3. 水通道蛋白与离子性水肿: 水通道蛋白 4 可加重离子性水肿, 若此蛋白过度表达可加速离子性水肿形成^[19-20]。脑缺血后, 此蛋白表达增加, 脑组织白质肿胀程度明显重于脑灰质^[26], 提示脑白质是形成离子性水肿的主要部位。

血管源性水肿

血管源性脑水肿是指脑血管内皮细胞通透性增加, 血液中的水、离子、血浆蛋白和 IgG 进入脑组织间液。虽然血管内皮细胞通透性增加, 但结构相对完整, 红细胞无法进入脑组织间液。各级脑血管内皮细胞损伤均可导致血管源性水肿, 毛细血管来源的血管源性水肿在其中发挥最重要作用。

一、血管源性水肿形成

血管源性水肿形成主要取决于流体静水压和渗透压梯度, 其中流体静水压是最关键因素。脑组织中决定流体静水压的因素有颅内压、血压、毛细血管阻塞程度、血管收缩程度等。脑缺血后 3 h 至 14 d 内均可出现血管源性脑水肿^[22]。

理解血管源性水肿形成的关键因素对指导临床治疗具有重要意义, 如发生血管源性水肿时, 首先要维持适当的血压和颅内压, 使脑组织既能够保持足够的灌注, 但又不能过度灌注加剧脑水肿。在血管源性水肿阶段, 脑水肿最重要的决定因素是血压与颅内压差值; 此时进行去骨瓣减压术, 颅内压突然降低, 血压与颅内压的差值增加, 容易加重脑水肿。而离子性水肿阶段采用去骨瓣减压术时, 脑水肿仅与渗透压相关, 而与血压和颅内压的变化无关, 术后颅内压降低不会加重脑水肿。上述理论提示临床治疗中应在离子性水肿, 而非血管源性水肿阶段采用去骨瓣减压术, 即尽早干预, 但目前有关去骨瓣减压术的研究并未得出明确改善患者预后的结论^[27]。这可能与各研究中手术时机的选择不同有关^[27]。

血管源性水肿的形成涉及多种机制。第一种机制认为, 血液中蛋白和水通过异常胞饮方式进入脑组织间液, 而胞饮是指血管内皮细胞管腔面褶皱将溶质包裹后, 形成囊泡, 经过胞浆,

然后经基底面释放的过程。中枢神经系统损伤后,可以观察到异常胞饮囊泡形成,跨越血管内皮细胞胞浆,从管腔面移至基底面完成转运^[2],但这种机制仍然存在争议。

另一种机制认为,旁细胞途径也是血管源性水肿形成的重要机制,炎症或缺血能够启动肌动蛋白依赖的血管内皮细胞收缩反应,增加内皮细胞的通透性,而凝血酶也能够启动血管内皮细胞收缩反应^[28],但此过程需要耗能。由于脑损伤后能量相对耗竭,因此有研究认为此途径仅起辅助作用,而不能真正启动血管源性水肿。还有研究认为,血管内皮细胞收缩能够促进白细胞渗出,增强白细胞对坏死物质的吞噬作用^[29],使脑水肿加重。

二、血管源性水肿的分子机制

血管源性内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)能够影响旁细胞途径的毛细血管通透性^[30]。脑损伤可启动 VEGF 表达,后者使紧密连接相关蛋白的表达减少,可导致紧密连接断裂,这增加了毛细血管的通透性,促进了脑水肿的形成^[31],而抑制 VEGF 可以减轻与缺血再灌注相关的脑水肿。VEGF 还能够促进血管再生,Zhang 等^[32]研究认为,早期应用 VEGF,能够促进脑水肿的形成,而晚期应用 VEGF,能够促进缺血半暗带血管再生并加快神经组织修复;研究还表明,血管再生程度与缺血性卒中的组织存活量有关。此外,脑损伤能够促进血管生成素和一氧化氮的释放,抑制紧密连接蛋白的表达,使血管源性水肿加重^[33]。

中枢神经系统损伤后,位于血管内皮细胞基底面的膜蛋白和紧密连接蛋白能够被蛋白酶降解。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)能够通过上述机制增加血管壁通透性,抑制 MMP 可减轻脑缺血或缺血再灌注损伤,这与紧密连接蛋白降解减少有关^[34]。对于脑外伤或低温原因继发的脑水肿,若在血管源性水肿阶段敲除水通道蛋白,则脑水肿加重,提示水通道蛋白在血管源性水肿阶段可能具有清除水肿的作用。

出血转换

出血转换是指血管内皮细胞的结构完整性丧失,血液中所含成分包括红细胞均外溢至脑组织间液。近 30%~40%的缺血性卒中会发生出血转换,它能够使病死率增加 2%~15%。

一、出血转换形成

出血转换的形成机制非常复杂,受多种因素影响。与血管源性水肿类似,流体静水压是出血转换的决定因素。出血转换继发的外溢血液能增加局部脑组织压力,抑制脑水肿进一步加剧;但血液的占位效应对周围组织造成严重损害,且能启动炎症反应。出血转换与血管源性水肿的临床治疗相似,但因为其特殊的占位效应及继发的炎症反应,处理起来更具有挑战性。脑水肿各个阶段之间的转换与侧支循环、低氧持续时间及水肿程度相关,损伤核心区比缺血半暗带更容易发生出血转换。

二、出血转换的分子机制

出血转换分子机制不明,有研究^[35]表明,它与血管源性水肿形成的分子机制存在部分相同之处。如应用 VEGF 能够加重出血转换。MMP 相关的胞饮机制在出血转换中发挥很重要的作用,抑制 MMP 能够减轻出血转换^[36]。除上述机制,由 SUR1-TRPM4 介导的血管内皮细胞肿胀性死亡也是各种中枢神经系统损伤后发生出血转换的重要原因^[37];此外,氧自由基损伤、血

管内皮细胞基底膜降解及白细胞渗出均与出血转换相关。

脑水肿分型的时空性

脑水肿分型具有时空性,脑水肿的发生发展是一个序贯过程,每种分型持续时间和进展速度,与神经系统疾病的性质和严重程度相关。如细胞性水肿出现在脑梗死后数小时,而离子性水肿和血管源性水肿则出现在脑梗死后数小时至数周^[22]。缺血性脑卒中或脑外伤后,损伤核心区的脑组织数分钟后即出现细胞性水肿;而缺血半暗带区域则多出现离子性水肿和血管源性水肿;损伤核心区易发生出血转换。近年研究表明,在细胞性和离子性水肿阶段,应用水通道蛋白抑制剂可以减轻脑水肿;而在血管源性水肿阶段及脑水肿恢复阶段,应用水通道蛋白抑制剂还可能加重脑水肿^[22],提示临床治疗脑水肿时要选择合适时机。加强各种类型脑水肿分子机制的研究,将有利于加深对脑水肿的理解,有利于指导临床在更合适时机采用更恰当干预措施治疗脑水肿。

展望

本文所探讨的脑水肿分型多建立在对脑缺血及脑外伤研究的基础上,这种分型是否适用于其它神经系统疾病尚需要进一步的研究,但此分型对于深刻理解脑水肿及指导临床治疗具有重要意义。而对于脑水肿形成过程中所需要蛋白分子及其重要作用,以及脑水肿相关的基因调节机制,尚有待于进一步的探索研究。

参考文献

- [1] Simard JM, Kent TA, Chen M, et al. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(3): 258-268. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70055-8.
- [2] Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(3): 513-538. DOI: 10.1177/0271678X15617172.
- [3] Larsen BR, Assentoft M, Cotrina ML, et al. Contributions of the Na⁺/K⁺-ATPase, NKCC1, and Kir4.1 to hippocampal K⁺ clearance and volume responses [J]. *Glia*, 2014, 62(4): 608-622. DOI: 10.1002/glia.22629.
- [4] Florence CM, Baillie LD, Mulligan SJ. Dynamic volume changes in astrocytes are an intrinsic phenomenon mediated by bicarbonate ion flux [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e51124. DOI: 10.1371/journal.pone.0051124.
- [5] Jayakumar AR, Norenberg MD. The Na-K-Cl Co-transporter in astrocyte swelling [J]. *Metab Brain Dis*, 2010, 25(1): 31-38. DOI: 10.1007/s11011-010-9180-3.
- [6] Yan Y, Dempsey RJ, Flemmer A, et al. Inhibition of Na(+)-K(+)-Cl(-) cotransporter during focal cerebral ischemia decreases edema and neuronal damage [J]. *Brain Res*, 2003, 961(1): 22-31. DOI: 10.1016/S0006-8993(02)03832-5.
- [7] Hansson E, Muyderman H, Leonova J, et al. Astroglia and glutamate in physiology and pathology: aspects on glutamate transport, glutamate-induced cell swelling and gap-junction communication [J]. *Neurochem Int*, 2000, 37(2-3): 317-329. DOI: 10.1016/S0197-0186(00)00033-4.
- [8] Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, et al. Aquaporin-4-binding

- autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2 [J]. *J Exp Med*, 2008, 205 (11):2473-2481. DOI:10.1084/jem.20081241.
- [9] Sun W, McConnell E, Pare JF, et al. Glutamate-dependent neuroglial calcium signaling differs between young and adult brain[J]. *Science*, 2013, 339(6116):197-200. DOI:10.1126/science.1226740.
- [10] Ferrazzano P, Shi Y, Manhas N, et al. Inhibiting the Na⁺/H⁺ exchanger reduces reperfusion injury: a small animal MRI study [J]. *Front Biosci*, 2011, 3:81-88. DOI:10.2741/e222.
- [11] Jayakumar AR, Liu M, Moriyama M, et al. Na-K-Cl Cotransporter-1 in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (49): 33874-33882. DOI: 10.1074/jbc.M804016200.
- [12] Woo SK, Kwon MS, Ivanov A, et al. The sulfonylurea receptor 1 (Surl1)-transient receptor potential melastatin 4 (Trpm4) channel [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (5): 3655-3667. DOI: 10.1074/jbc.M112.428219.
- [13] Woo SK, Kwon MS, Geng Z, et al. Sequential activation of hypoxia-inducible factor 1 and specificity protein 1 is required for hypoxia-induced transcriptional stimulation of Abcc8 [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(3): 525-536. DOI:10.1038/jcbfm.2011.159.
- [14] Mehta RI, Ivanova S, Tosun C, et al. Sulfonylurea receptor 1 expression in human cerebral infarcts [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2013, 72(9): 871-883. DOI:10.1097/NEN.0b013e3182a32e40.
- [15] Simard JM, Yurovsky V, Tsybalyuk N, et al. Protective effect of delayed treatment with low-dose glibenclamide in three models of ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2009, 40 (2): 604-609. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.522409.
- [16] Simard JM, Chen M, Tarasov KV, et al. Newly expressed SUR1-regulated NC (Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke [J]. *Nat Med*, 2006, 12(4): 433-440. DOI:10.1038/nm1390.
- [17] Jayakumar AR, Valdes V, Tong XY, et al. Sulfonylurea receptor 1 contributes to the astrocyte swelling and brain edema in acute liver failure [J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5 (1): 28-37. DOI: 10.1007/s12975-014-0328-z.
- [18] Stokum JA, Kurland DB, Gerzanich V, et al. Mechanisms of astrocyte-mediated cerebral edema [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(2): 317-328. DOI:10.1007/s11064-014-1374-3.
- [19] Haj-Yasein NN, Vindedal GF, Eilert-Olsen M, et al. Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (Aqp4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(43): 17815-17820. DOI: 10.1073/pnas.1110655108.
- [20] Higashida T, Kreipke CW, Rafols JA, et al. The role of hypoxia-inducible factor-1alpha, aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 in blood-brain barrier disruption and brain edema after traumatic brain injury [J]. *J Neurosurg*, 2011, 114(1): 92-101. DOI: 10.3171/2010.6.JNS10207.
- [21] Solenov E, Watanabe H, Manley GT, et al. Sevenfold-reduced osmotic water permeability in primary astrocyte cultures from AQP-4-deficient mice, measured by a fluorescence quenching method [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 286(2): C426-432. DOI:10.1152/ajpcell.00298.2003.
- [22] Thrane AS, Rangroo Thrane V, Nedergaard M. Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema [J]. *Trends Neurosci*, 2014, 37(11): 620-628. DOI: 10.1016/j.tins.2014.08.010.
- [23] Lam TI, Wise PM, O'Donnell ME. Cerebral microvascular endothelial cell Na/H exchange: evidence for the presence of NHE1 and NHE2 isoforms and regulation by arginine vasopressin [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 297 (2): C278-289. DOI: 10.1152/ajpcell.00093.2009.
- [24] Foroutan S, Brillault J, Forbush B, et al. Moderate-to-severe ischemic conditions increase activity and phosphorylation of the cerebral microvascular endothelial cell Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005, 289 (6): C1492-1501. DOI: 10.1152/ajpcell.00257.2005.
- [25] Sheth KN, Elm JJ, Molyneaux BJ, et al. Safety and efficacy of intravenous glyburide on brain swelling after large hemispheric infarction (GAMES-RP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(11): 1160-1169. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30196-X.
- [26] Stokum JA, Mehta RI, Ivanova S, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 localization and expression after focal cerebral ischemia underlies differences in white versus grey matter swelling [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3:61. DOI:10.1186/s40478-015-0239-6.
- [27] Stocchetti N, Maas A. Traumatic intracranial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2121-2130. DOI:10.1056/NEJMra1208708.
- [28] Ochoa CD, Stevens T. Studies on the cell biology of interendothelial cell gaps [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(3): L275-286. DOI:10.1152/ajplung.00215.2011.
- [29] Muller WA. Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response [J]. *Trends Immunol*, 2003, 24(6): 327-334. DOI:10.1016/s1471-4906(03)00117-0.
- [30] Dore-Duffy P, Wang X, Mehedi A, et al. Differential expression of capillary VEGF isoforms following traumatic brain injury [J]. *Neurol Res*, 2007, 29(4): 395-403. DOI:10.1179/016164107X204729.
- [31] Wang W, Dentler WL, Borchardt RT. VEGF increases BMEC monolayer permeability by affecting occludin expression and tight junction assembly [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280(1): H434-440. DOI:10.1152/ajpheart.2001.280.1.H434.
- [32] Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(7): 829-838. DOI:10.1172/JCI9369.
- [33] Nag S, Kapadia A, Stewart DJ. Review: molecular pathogenesis of blood-brain barrier breakdown in acute brain injury [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37(1): 3-23. DOI:10.1111/j.1365-2990.2010.01138.x.
- [34] Yang Y, Estrada EY, Thompson JF, et al. Matrix metalloproteinase-mediated disruption of tight junction proteins in cerebral vessels is reversed by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor in focal ischemia in rat [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(4): 697-709. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600375.
- [35] Abumiya T, Yokota C, Kuge Y, et al. Aggravation of hemorrhagic transformation by early intraarterial infusion of low-dose vascular endothelial growth factor after transient focal cerebral ischemia in rats [J]. *Brain Res*, 2005, 1049(1): 95-103. DOI:10.1016/j.brainres.2005.05.011.
- [36] Sumii T, Lo EH. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats [J]. *Stroke*, 2002, 33(3): 831-836. DOI: 10.1161/hs0302.104542.
- [37] Gerzanich V, Woo SK, Vennekens R, et al. De novo expression of Trpm4 initiates secondary hemorrhage in spinal cord injury [J]. *Nat Med*, 2009, 15(2): 185-191. DOI:10.1038/nm.1899.

(修回日期:2021-04-12)

(本文编辑:汪玲)