

创伤性脑水肿的形成机制和治疗

朱雨峰¹, 林圣武¹, 韩培², 卢忠胜²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院神经外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年1月16日; 录用日期: 2022年2月9日; 发布日期: 2022年2月21日

摘要

研究创伤性脑损伤(TBI, Traumatic brain injury)的复杂分子机制对于开发新的TBI疗法至关重要。目前对TBI的治疗主要集中在稳定患者生命体征和缓解症状上。然而, 该领域缺乏预防细胞死亡、氧化应激和炎症等的方法, 这些都会导致慢性病理。创伤的早期特征包括脑实质损伤、脑出血、轴索伤等。继发性损伤从原发性损伤后的几小时、几天或几个月陆续出现, 包括炎症、脑水肿、血脑屏障(BBB, Blood-brain barrier)破裂、氧化应激、兴奋性毒性以及线粒体和代谢功能障碍等, 继发性损伤极大地影响了患者临床预后。从长期的临床工作来看, 在TBI的诸多并发症中, 尤以脑水肿(CE, Cerebral edema)最多见, 急性期常给患者带来痛苦和脑疝的风险。目前CE的治疗多为非特异性的, 如去骨瓣减压、低温疗法、渗透疗法等, 但对于中、重型TBI患者, 水肿一旦形成, 临床治疗效果往往不令人满意。因此, 从消除水肿到预防水肿的形成这种治疗上的转变是很有必要的。本文结合目前创伤性脑水肿的研究进展对TBI后CE形成的病理生理机制、靶向药物和后期神经功能康复进行了一次综述。

关键词

创伤性颅脑损伤, 脑水肿, 机制, 治疗

Formation Mechanism and Treatment of Traumatic Brain Edema

Yufeng Zhu¹, Shengwu Lin², Pei Han², Zhongsheng Lu²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Neurosurgery, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jan. 16th, 2022; accepted: Feb. 9th, 2022; published: Feb. 21st, 2022

Abstract

The study of the complex molecular mechanisms of traumatic brain injury (TBI) is critical to the development of new TBI therapies. Current treatments for TBI focus on stabilizing patients' vital

signs and alleviating symptoms. However, the field lacks methods to prevent cell death, oxidative stress and inflammation, which all contribute to chronic pathology. Early features of trauma include brain parenchymal injury, cerebral hemorrhage, axonal injury, etc. Secondary injuries, including inflammation, cerebral edema, rupture of the blood-brain barrier (BBB), oxidative stress, excitatory toxicity, and mitochondrial and metabolic dysfunction, appear in the hours, days, or months after the primary injury, and greatly affect the clinical outcome of the patients. From the perspective of long-term clinical work, cerebral edema (CE) is the most common complication of TBI, and the acute phase often brings pain and the risk of cerebral hernia to patients. At present, the treatment of CE is mostly non-specific, such as decompression of bone flap, hypothermia therapy, osmotic therapy, etc. However, for patients with moderate or severe TBI, once edema forms, the clinical treatment effect is often unsatisfactory. Therefore, it is necessary to make a change in treatment from eliminating edema to preventing its formation. In this review, we reviewed the pathophysiological mechanism of CE formation after TBI, targeted drugs and rehabilitation of neurological function in combination with the current research progress of traumatic brain edema.

Keywords

Traumatic Brain Injury, Brain Edema, Mechanism, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

CE 其本质为脑组织水含量的增加, 包括单个细胞及其周围间质水的增多。TBI 之后 CE 的产生是一个较为复杂的异变过程。TBI 患者原发性损伤时的性质(病因、速度、力量、严重程度、出血模式)、患者自身特征(年龄、性别、遗传学、基础疾病)和额外的临床损伤(缺氧、低血压、高热、癫痫发作), 其 CE 产生的潜在机制可能有所不同。时至今日, 对 TBI 患者 CE 产生背后复杂的病理生理学研究虽然发展迅速, 但仍处于起步阶段。现有的研究进展提示了几个导致 CE 发展的基本病理生理过程, 包括血脑屏障完整性的破坏、各种离子泵对细胞体积的调节和炎症反应等[1] [2] [3]。CE 往往会导致颅内高压, 甚至可能有致命的脑疝形成, 这些悲剧有时猝不及防。在水肿形成后, 旨在清除水肿的治疗策略是被动的, 因此旨在调节导致水肿形成的各种途径的治疗策略是很有必要的。

2. TBI 脑水肿与颅内高压

颅内压指颅骨/硬脑膜内包含的颅内容物(血液、大脑、脑脊液)体积的函数[4]。因此, TBI 后颅内压升高可能是血肿、挫伤以及继发性损伤过程如 CE。虽然在 TBI 手术后的最初几个小时内, 血肿扩大是一个主要问题, 但随着手术方式的成熟与完善, 这一问题得到控制后, CE 成为颅内压升高的主要原因。颅内高压可导致脑灌注不足, 最终可导致不可逆的脑损伤、脑疝和死亡。临床上, 采用颅内压监测器来测量患者颅内压变化趋势, 指导临床医生评估病情及制定治疗方案, 是 TBI 护理指南的重点内容[5]。临床上对急性 CE 患者往往通过去除骨瓣来降低颅内压, 同时联合其他非特异性方法如低温疗法, 渗透疗法等, 其在降低颅内压方面有相似的临床益处, 但颅骨切除术是侵入性的, 后期也有较多并发症[6]。因此单独对颅内压进行综合治疗可能并没有涉及到关键的病理生理机制, 这强调了开发靶向治疗的重要性, 通过研究 CE 发生潜在的分子机制来开发新型有效的治疗手段。

3. 细胞毒性水肿(CytE)的相关分子及途径

细胞毒性水肿(CytE, Cytotoxic edema)是由于离子泵失活或一些离子通道的激活导致离子梯度稳态的失调引起的。这导致水从细胞间隙转移至细胞内,引起细胞肿胀,据报道,在 TBI 后 1 小时就可出现 CytE 这种情况[7]。细胞性水肿可发生于所有中枢神经细胞类型,包括星形胶质细胞、内皮细胞和神经元;其中星形胶质细胞最具特征性。单纯的细胞肿胀不会增加脑含水量,因为它是水从间质到细胞内空间的重新分布。脑含水量的真正增加需要来自外部流体源的灌注,目前认为流体源主要来自大脑脉管系统和/或淋巴系统,并且这些情况可能同时存在[8]。

3.1. $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 转运体(NKCC1)

NKCC1 是一种广泛分布在神经元、胶质细胞、毛细血管和脉络丛内皮细胞中的钠钾共转运体。正常情况下, NKCC1 利用钠/钾/ATP 酶产生的电化学梯度来调节钠、钾、氯离子(与水共转运)通过质膜的转运,从而调节细胞体积和细胞内离子平衡。在临床前 TBI 模型中, NKCC1 早在损伤后 1 小时就出现上调,此时还会引起细胞外钾离子增加、白介素- 1β 和谷氨酸盐等物质被进一步激活[9]。TBI 后 NKCC1 转运蛋白的激活导致细胞内离子和水的含量升高,从而导致细胞水肿。NKCC1 的激活也可能引发丝裂原活化蛋白激酶级联反应,进一步增加 TBI 后的细胞凋亡和神经元损伤[10]。

3.2. 水通道蛋白(AQP)

水通道蛋白可能影响 TBI 的细胞毒性水肿(CytE)和血管源性水肿(VasE)。在中枢神经系统中, AQP1 和 AQP4 最为普遍,参与脑脊液分泌的 AQP1 主要表达于脉络丛上皮面脑室侧的质膜,它不存在于脑血管内皮。AQP4 主要位于血管周围星形胶质细胞末端、胶质细胞界膜、室管膜细胞基底外侧膜和室管膜下星形胶质细胞突起[11]。在 CytE 中,水通过血管周围星形胶质细胞足突上的 AQP4 进入中枢神经系统。在 VasE 中,水通过 AQP4 在不同的途径下被清除:水通过膜下星形胶质细胞突和软脑膜细胞进入蛛网膜下腔脑脊液,并穿过室管膜下星形胶质细胞突和室管膜内皮进入脑室,即淋巴系统[12]。在 TBI 中,由于 CytE 和 VasE 往往同时存在, AQP4 对水肿形成和消除的总体作用尚不明确,可能与病情发展阶段有关,目前需要进一步的研究来评估 AQP4 对外伤性 CE 的影响。

3.3. 磺酰脲受体 1 - 瞬时受体电位离子通道蛋白 4 (Sur1-Trpm4)

磺酰脲受体 1 (Sur1)与各种成孔亚单位(如 Kir6, Trpm4)共组装形成异八聚体通道。Sur1 与非选择性阳离子通道 Trpm4 相关联, Sur1-Trpm4 通道在中枢神经系统中通常不表达,但损伤后表达上调。细胞内 ATP 耗竭可激活 Sur1-Trpm4,促进通道开放、钠内流、细胞去极化、细胞肿胀和细胞毒性死亡。在 TBI 中, Sur1 在内皮毛细血管、星形胶质细胞和神经元中上调导致离子性水肿,随着内皮细胞继续膨胀,它们之间的紧密连接被破坏,从而将毛细血管转化为允许蛋白质通过的“有孔”毛细血管,这进一步加重了 VasE [8]。因此其可能成为治疗干预的理想靶点。

3.4. 谷氨酸盐

在 TBI 之后,谷氨酸兴奋毒性对继发性损伤级联反应既有有害影响,也对神经元存活产生有益影响[13]。损伤后早期,细胞外谷氨酸浓度可能超过 $200\ \mu\text{M}$ (突触释放、细胞/神经元溶解、扩散去极化) [8];甚至 $5\sim 50\ \mu\text{M}$ 也可以通过组成性表达的谷氨酸转运体通道(EAA T1/2)诱导星形胶质细胞水肿。在正常大脑中, EAA · T2 与 AQP4 形成多蛋白复合物,并促进谷氨酸的摄取和体内平衡。损伤后升高的谷氨酸水平通过星形胶质细胞上表达的 EAA T1/2 介导谷氨酸的流入,与钠离子和水共同转运,从而诱导星形胶质细胞水肿[8]。

3.5. 精氨酸抗利尿激素

精氨酸加压素，一种由下丘脑视上核和室旁核产生的九肽，在 TBI 后上调。广泛分布于神经元、星形胶质细胞和内皮细胞中的 V1a 受体，在损伤后也在损伤周围组织中上调。TBI 模型中的遗传和药理抑制成功降低了细胞毒性[14]。V1a 介导的 CytE 的机制尚不明确，但有研究推测其与精氨酸加压素调节 AQP4 的表达和功能有关。近来的一项动物实验中，调节大鼠 V1a 受体可对脑细胞外钠离子浓度和颅内压产生影响，但这一实验尚未在人类中得到进一步验证[15]。

4. 参与血脑屏障破坏和血管源性水肿的途径

在 TBI，血脑屏障破坏的最直接因素是原发性损伤造成的机械性破坏。脑挫伤周围的水肿带是由于挫伤中央细胞组织坏死，细胞内容物释放后形成高渗透压产生的[16]。机械性破裂虽然是最直接的原因，但不是血脑屏障破坏的唯一原因；第二信使级联反应包括促炎细胞因子/神经炎症、血管生成因子、紧密连接蛋白降解和细胞骨架的重排，这些是导致 VasE 的一些额外因素。蛋白质液体泄漏到间质空间可能会进一步增加间质压力，压迫并阻塞小血管，导致局部低灌注，从而加剧细胞衰竭[7]。

4.1. 炎性细胞因子和趋化因子

TBI 后的神经炎症是一个多方面的过程，涉及继发性损伤和修复。原发性和继发性损伤都会导致损伤相关分子的释放，进而激活细胞网络(胶质细胞、神经元、内皮细胞、白细胞)来诱导炎症基因表达，从而指导随后的免疫反应。促炎细胞因子诱导血脑屏障功能障碍的机制很多，包括基质金属蛋白酶(MMPs)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白介素 1 (IL1)表达增加，白细胞/中性粒细胞募集，紧密连接蛋白的破坏，增加通透性的分子(缓激肽, P 物质)的产生，趋化因子合成增加、炎性细胞粘附分子的表达，补体系统的激活、自由基的产生及氧化损伤等[7]，最终的结局都将导致血-脑屏障通透性增加，加剧 CE 的形成。

许多 TBI 模型中显示趋化因子水平升高。在 TBI 之后的早期，趋化因子由星形胶质细胞和脑血管内皮合成，随后由募集的中性粒细胞和单核细胞合成[13]。其在巨噬细胞、单核细胞和小胶质细胞中诱导趋化反应。除了在 TBI 后募集白细胞，趋化因子还可能通过类似细胞因子的机制增加血脑屏障的通透性。比如，趋化因子配体 2 (CCL2)诱导肌动蛋白应力纤维的形成，并引起紧密连接蛋白(ZO) 1 和 2 的再分布。

4.2. 血管内皮生长因子 A (VEGF-A)

VEGF-A 是一种分泌型糖蛋白，对血管生成至关重要，也能增加微血管通透性[13]。它通常在神经元、星形胶质细胞、室管膜细胞和软脑膜中表达。研究发现，TBI 后，VEGF-A 在星形胶质细胞和脑血管内皮中迅速上调，并与 VEGF-R-1 (一种酪氨酸激酶)结合，增加脑血管通透性[17]。许多炎症因子都具有双重作用，VEGF 也在神经发生和修复中起作用；用外源性血管内皮生长因子进行 TBI 后治疗已被证明可减少病变体积并改善功能结果[18]。这些影响可能暂时不同，早期血管内皮生长因子的表达破坏了血脑屏障，但后来是神经修复所必需的。

4.3. 红细胞、血红蛋白和铁离子

脑出血形成的血肿中充满了红细胞，而红细胞破裂后会释放大量血红蛋白(Hb)，Hb 在血红素氧合酶 1 作用下降解为珠蛋白、铁离子、血红素等。大量珠蛋白具有较强的细胞毒性作用，可导致脑血管通透性增加并引发 CE，其作用机制主要包括以下 3 个方面：1) 上调神经元 MMP 9 的表达[19]；2) 改变脑微血管内皮细胞间紧密连接蛋白的表达和分布，进而破坏血-脑脊液屏障血管结构；3) 激活脑组织 Rho 激酶并使毛细血管壁上肌球蛋白轻链磷酸化。实验研究表明，铁离子大量沉积可产生大量自由基并通过氧化应激反应而加重 CE [20]。

5. 目前脑外伤后 CE 的治疗

目前脑出血后 CE 的治疗原则为尽快清除引起 CE 的原因及脑出血后血肿,解除压迫;有效抑制脑组织水分渗入并促进其析出,尽快修复受损脑功能;维持生命体征平稳和水、电解质平衡。目前临床上常用的外伤后 CE 治疗药物包括脱水剂和 β -七叶皂苷钠,其中脱水剂包括甘露醇、甘油果糖、呋塞米、白蛋白及高渗盐水等,西医治疗过程中降颅内压、调整血压、活血及止血等措施间有时存在矛盾,如脑出血后 CE 合并脑缺血时,单纯治疗 CE 和脑缺血可能会加重脑出血等,临床常需配合中医治疗,一般采用活血化瘀类中药,典型代表药物为脑血疏口服液。各药物作用特点、适应证、用量用法及不良反应等详见表 1。

Table 1. Commonly used therapeutic drugs for CE after trauma

表 1. 外伤后 CE 常用的治疗药物

药物名称	作用特点、适应证	用法用量	不良反应
甘露醇	高渗性组织脱水剂,起效迅速,脱水作用强,同时具有良好的利尿作用,临床应用广泛	20%甘露醇 125~250 ml 快速静脉滴注,1次/6~8 h,连用 5~7 d 为宜	水、电解质紊乱,肾功能损伤,颅内压反跳,CE加重,再出血等
甘油果糖	脱水作用温和,不易引起反跳现象,可提供一定的热量,适用于伴有肾功能不全者	250~500 ml 静脉滴注,1~2 次/d	注射部位及肢体疼痛、静脉炎、静脉穿刺困难
呋塞米	具有较强的利尿作用,通过有效降低外周循环血量治疗 CE,具有肾脏保护作用	20~40 mg 静脉滴注,1次/6~8 h,常与甘露醇交替使用	水、电解质紊乱,耳毒性,高尿酸血症,胃肠道反应
白蛋白	原有脱水剂不能有效减轻 CE 或因其他原因而不能使用常规脱水剂时可考虑	急性期 20%白蛋白 10~20 g/d	寒颤、发热、颜面潮红、皮疹、恶心呕吐等,快速输注可导致血容量骤增
高渗盐水	有效降低颅内压,改善脑血流灌注,降颅内压作用时间持久,安全性较高	早期应用,30%或 75%高渗盐水 4~5 ml/kg,短期内应用	电解质紊乱、心力衰竭、肾衰竭、出血倾向、静脉炎、脱髓鞘病变及颅内压反跳等
β -七叶皂苷钠	适用于需长时间降低颅内压或伴肾功能损伤者	10~20 mg 溶于 5%葡萄糖溶液或 0.9%氯化钠溶液 100 ml 静脉滴注,1~2 次/d	注射部位疼痛、静脉炎、瘙痒及皮疹等
脑血舒口服液	促进脑内血肿吸收、抗自由基损伤,改善脑微循环障碍	为 10 ml/次,3 次/d,口服或鼻饲,30 d 为 1 个疗程	未见不良反应

6. 靶向 TBICE 治疗

近年来,随着对 CE 发生机制的基础研究及临床研究不断深入,临床上出现了众多脑出血后 CE 治疗药物,如凝血酶抑制剂、钙通道阻滞剂、MMPs 抑制剂、氧自由基清除剂、脑代谢保护剂、抗炎治疗、兴奋性氨基酸拮抗剂、补体抑制剂、细胞因子拮抗剂、AQP4 激活与抑制剂、酶屏障抑制剂、血管内皮生长因子抑制剂等,其他疗法还有抑制红细胞降解产物毒性、神经内分泌治疗、神经干细胞移植及基因治疗等。本综述列举了一些比较有潜在价值的分子,这些分子是目前研究进展针对 CE 的潜在病理生理学提出的,如果能成功应用到临床,可能改变整个 CE 的治疗模式。

6.1. 靶向细胞水肿的药物制剂

正如脑外伤基金会指南[5]所描述的那样,目前临床上对颅内高压的管理旨在降低颅内压和维持脑灌注压。这些疗法(如高渗治疗、镇静、神经肌肉阻滞、低温和颅骨切除术)是非靶向的、非特异性的,并且具有显著的副作用。因此,从消除水肿到预防水肿的形成这种治疗上的转变是很有必要的,表2列举了一些具有潜在临床价值的靶向细胞水肿的药物。

Table 2. Pharmaceutical preparations targeting cellular edema
表 2. 靶向细胞水肿的药物制剂

药物	靶向	临床前研究	参考文献
布美他尼	NKCC1 抑制剂	↓ 细胞水肿 ↓ BBB 破坏	22
AER-271	AQP-4 抑制剂	↓ ICP 对 CE 无影响	23
mAb-53	AQP-4 单克隆抗体	无	23
格列本脲	Sur1-Trpm4 抑制剂	↓ 局部水肿 ↓ ICP ↓ PSH ↓ BBB 破坏 改善功能结果	24
阿米洛利	NHA-1 和 ASIC1a	↓ CE (体重下降)	25
SR 49059	V1a 受体拮抗剂	↓ ICP ↓ CE ↓ 挫伤范围	26
V1880	V1 受体拮抗剂	↓ ICP ↓ 挫伤范围	14

注:“↓”指降低或减小;CE:脑水肿;ICP:颅内压;BBB:血脑屏障;PSH:进行性继发性出血。

6.2. 靶向血管和血脑屏障破坏的药物制剂

在 TBI 之后,维持 BBB 的完整性可能对防范 VasE 和进行性继发性出血(PSH)都很重要。然而,从进化的角度来看,BBB 破坏(和 VasE)对于促进神经修复和再生过程可能是重要的,甚至是必要的。治疗上的关键可能在于保持神经保护与修复之间的平衡,挑战在于如何确定这种转变点在哪里,以及如何准确的控制它。虽然目前还没有实际应用于临床,但临床相关研究正在不断地开展。本文总结了几种目前研究较多的一些靶向药物或分子,如表3所示。

Table 3. Drugs that target the destruction of the blood-brain barrier
表 3. 靶向血脑屏障破坏的药物

药物	靶向	临床前研究	参考文献
ML-7	MLCK 抑制剂	↓ BBB 破坏 运动/认知功能改善	27
非诺贝特	PPAR- α 激动剂	↓ BBB 通透性	28
吡格列酮/罗格列酮	PPAR- γ 激动剂	↓ 挫伤范围 ↓ 促炎细胞因子表达 ↓ 神经元凋亡	29

Continued

SB-3CT	MMP-2/9 抑制剂	↓ BBB 破坏 ↓ 损伤体积 ↓ 小胶质细胞活化和星形胶质细胞增生 ↓ 皮质和海马损伤	30
VEGI	VEGI	↓ 组织损伤 ↓ 紧密连接蛋白-5, 闭合蛋白	18
贝伐单抗	抗血管内皮生长因子抗体	对颅内压/CE 没有影响 并发功能恶化	31
姜黄素	尚不明确	↓ 炎症 ↓ CE	32
NAT	NK1 受体拮抗剂	↓ BBB 通透性 ↓ CE ↓ ICP	33

注：“↓”指降低或减小；CE：脑水肿；MLCK：肌球蛋白轻链激酶；BBB：血脑屏障；VEGI：血管内皮生长抑制剂；NAT：N-乙酰-L-色氨酸；ICP 颅内压。

7. 结论

TBI 之后机制的复杂性令人望而却步。在过去的几十年里，严重 TBI 的焦点一直是神经元死亡、轴突损伤和其他继发性机制，而不是 CE。然而，CE 所带来的急性颅内压变化和神经功能损害也引起临床医生的重视。目前的治疗方法，如高渗盐水、甘露醇或去骨瓣减压，虽然能有效降低颅内高压，但对结果的具体影响尚不明确，这突出了适应性肿胀与病理性肿胀之间难以捉摸但却至关重要的平衡。这种平衡，可能因患者的各种特征而异，包括年龄、性别、损伤特征和遗传。这篇综述讨论了一些已知的病理生理学因素和靶向治疗的前景，但仍然有更多潜在的治疗途径需要去探索。就像肿瘤学领域一样，该领域开创了基于分子信号和精确医学的治疗进展，TBI 之后的心血管疾病治疗的未来可能需要基于病理生理学的靶向治疗。正在进行的研究不断地给出具有突破性的新靶点，尽管很多靶向药物至今还局限在动物实验阶段，虽然动物模型不能复制人类 TBI 的所有生理、解剖和神经行为特征，但它们确实为病理生理学机制提供了重要的见解，并为有效的神经治疗干预的转化研究和开发提供了机会。这是一个由传统医学向精准医学转变的过程，每一次突破都是一块铺路石，在不久的未来终将能从根本上解决 TBI 继发性损伤这一难题。

基金项目

青海省卫健委科研指导性计划项目(NO: 2021-wjzdx-14)。

参考文献

- [1] Depreitere, B., Citerio, G., Smith, M., Adelson, P.D., Aries, M.J., Bleck, T.P., *et al.* (2021) Cerebrovascular Autoregulation Monitoring in the Management of Adult Severe Traumatic Brain Injury: A Delphi Consensus of Clinicians. *Neurocrit Care*, **34**, 731-738. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01185-x>
- [2] Hawryluk, G.W.J., Rubiano, A.M. and Ghajar, J. (2021) In Reply: Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations. *Neurosurgery*, **88**, E372-E373.
- [3] Jarrahi, A., Braun, M., Ahluwalia, M., Gupta, R.V., Wilson, M., Munie, S., *et al.* (2020) Revisiting Traumatic Brain Injury: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Interventions. *Biomedicines*, **8**, Article No. 389. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100389>
- [4] Macintyre, I. (2014) A Hotbed of Medical Innovation: George Kellie (1770-1829), His Colleagues at Leith and the

- Monro-Kellie Doctrine. *Journal of Medical Biography*, **22**, 93-100. <https://doi.org/10.1177/0967772013479271>
- [5] Carney, N., Totten, A.M., O'Reilly, C., Ullman, J.S., Hawryluk, G.W., Bell, M.J., *et al.* (2017) Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*, **80**, 6-15. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>
- [6] Crupi, R., Cordaro, M., Cuzzocrea, S. and Impellizzeri, D. (2020) Management of Traumatic Brain Injury: From Present to Future. *Antioxidants*, **9**, Article No. 297. <https://doi.org/10.3390/antiox9040297>
- [7] Winkler, E.A., Minter, D., Yue, J.K. and Manley, G.T. (2016) Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Prospective Therapeutic Targets. *Neurosurgery Clinics of North America*, **27**, 473-488. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.05.008>
- [8] Stokum, J.A., Gerzanich, V. and Simard, J.M. (2016) Molecular Pathophysiology of Cerebral Edema. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **36**, 513-538. <https://doi.org/10.1177/0271678X15617172>
- [9] Zhang, J., Pu, H., Zhang, H., Wei, Z., Jiang, X., Xu, M., *et al.* (2017) Inhibition of Na⁺-K⁺-2Cl⁻ Cotransporter Attenuates Blood-Brain-Barrier Disruption in a Mouse Model of Traumatic Brain Injury. *Neurochemistry International*, **111**, 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.05.020>
- [10] Lu, K.T., Huang, T.C., Tsai, Y.H. and Yang, Y.L. (2017) Transient Receptor Potential Vanilloid Type 4 Channels Mediate Na-K-Cl-Co-Transporter-Induced Brain Edema after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurochemistry*, **140**, 718-727. <https://doi.org/10.1111/jnc.13920>
- [11] Papadopoulos, M.C. and Verkman, A.S. (2013) Aquaporin Water Channels in the Nervous System. *Nature Reviews Neuroscience*, **14**, 265-277. <https://doi.org/10.1038/nrn3468>
- [12] Hubbard, J.A., Szu, J.I. and Binder, D.K. (2018) The Role of Aquaporin-4 in Synaptic Plasticity, Memory and Disease. *Brain Research Bulletin*, **136**, 118-129. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.02.011>
- [13] Chodobski, A., Zink, B.J. and Szmydynger-Chodobska, J. (2011) Blood-Brain Barrier Pathophysiology in Traumatic Brain Injury. *Translational Stroke Research*, **2**, 492-516. <https://doi.org/10.1007/s12975-011-0125-x>
- [14] Krieg, S.M., Trabold, R. and Plesnila N. (2017) Time-Dependent Effects of Arginine-Vasopressin V1 Receptor Inhibition on Secondary Brain Damage after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, **34**, 1329-1336. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4514>
- [15] Filippidis, A.S., Liang, X., Wang, W., Parveen, S., Baumgarten, C.M. and Marmarou, C.R. (2014) Real-Time Monitoring of Changes in Brain Extracellular Sodium and Potassium Concentrations and Intracranial Pressure after Selective Vasopressin-1a Receptor Inhibition Following Focal Traumatic Brain Injury in Rats. *Journal of Neurotrauma*, **31**, 1258-1267. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3063>
- [16] Katayama, Y. and Kawamata, T. (2003) Edema Fluid Accumulation within Necrotic Brain Tissue as a Cause of the Mass Effect of Cerebral Contusion in Head Trauma Patients. In: Kuroiwa T., *et al.*, Eds., *Brain Edema XII*, Vol. 86, Springer, Vienna, 323-327. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0651-8_69
- [17] Chodobski, A., Chung, I., Koźniewska, E., Ivanenko, T., Chang, W., Harrington, J.F., Duncan, J.A. and Szmydynger-Chodobska, J. (2003) Early Neutrophilic Expression of Vascular Endothelial Growth Factor after Traumatic Brain Injury. *Neuroscience*, **122**, 853-867. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.08.055>
- [18] Ameratunga, M., Pavlakis, N., Wheeler, H., Grant, R., Simes, J. and Khasraw, M. (2018) Anti-Angiogenic Therapy for High-Grade Glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 11, Article No. CD008218. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008218.pub4>
- [19] Xie, Q., Xi, G., Keep, R.F. and Hua, Y. (2016) Effects of Gender and Estrogen Receptors on Iron-Induced Brain Edema Formation. In: Applegate, R., Chen, G., Feng, H. and Zhang, J., Eds., *Brain Edema XVI*, Vol. 121, Springer, Cham, 341-345. https://doi.org/10.1007/978-3-319-18497-5_59
- [20] Okubo, S., Xi, G., Keep, R.F., Muraszko, K.M. and Hua, Y. (2013) Cerebral Hemorrhage, Brain Edema, and Heme Oxygenase-1 Expression after Experimental Traumatic Brain Injury. In: Applegate, R., Chen, G., Feng, H. and Zhang, J., Eds., *Brain Edema XV*, Vol. 118, Springer, Vienna, 83-87. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1434-6_14

附录

缩略词:

TBI 创伤性脑损伤

BBB 血脑屏障

CE 脑水肿

CytE 细胞毒性水肿

VasE 血管源性水肿

NKCC1NA+₂Cl⁻-转运体

AQP 水通道蛋白

Sur1-Trpm4 磺酰脲受体 1 - 瞬时受体电位离子通道蛋白 4

VEGF-A 血管内皮生长因子 A