

脑缺血耐受预处理措施的研究现状及进展

杜闻博*

内蒙古民族大学附属医院, 内蒙古 028000

摘要: 脑缺血耐受为经过预处理后脑组织具有较高的抵抗严重缺血的能力, 近些年来我国脑缺血性疾病发病率呈逐年上升态势, 通过缺血预处理则有助于防控脑缺血性疾病的发生、延缓并发症的出现。本文通过梳理现有研究成果, 从中医、西医、中西医结合视角出发, 总结脑缺血耐受预处理措施的研究现状及进展, 以为今后脑缺血性疾病的防治提供帮助。

关键词: 脑缺血耐受; 缺血预处理; 脑缺血性疾病

Research Status and Progress of Preconditioning Measures of Cerebral Ischemic Tolerance

Wen-Bo Du*

Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, Inner Mongolia, China

Abstract: Cerebral ischemic tolerance is the ability of brain tissue to resist severe ischemia after preconditioning. In recent years, the incidence of cerebral ischemic diseases in China has been increasing year by year. Ischemic preconditioning is helpful to prevent and control the occurrence of cerebral ischemic diseases and delay the occurrence of complications. Through combing the existing research results, this article summarizes the research status and progress of cerebral ischemic tolerance preconditioning measures from the perspective of traditional Chinese medicine, western medicine, and integrated traditional Chinese and western medicine, so as to provide help for the prevention and treatment of cerebral ischemic diseases in the future.

Keywords: Cerebral ischemic tolerance; ischemic preconditioning; cerebral ischemic disease

一、前言

脑缺血性疾病已经成为全球范围内严重影响中老年人群身心健康及生存质量的常见病症类型, 随着人口老龄化问题的愈演愈烈, 此类疾病发病率仍将处于进一步上升态势。脑缺血耐受已经成为研究领域遏制脑缺血性疾病发生的重要举措, 近些年来围绕缺血预处理展开的研究更是多样。鉴于脑缺血性疾病的危害性, 总结缺血预处理举措并指导今后防控工作成为当务之急。故本文旨在对现有研究成果进行深入分析, 总结脑缺血耐受预处理措施的研究现状及进展以更好地指导今后防控工作, 现综述内容如下。

二、西医缺血预处理研究

西医指出, 脑缺血耐受属于一个复杂的生理机制, 涉及了多个环节的调控, 包括各种递质的释放、受体表达水平的调整、通道的激活与关闭、蛋白质合成和分泌等, 并且却越来越多的学者指出, 缺血预处理的作用机制包括促进腺苷等内源性递质的释放, 在与对应的受体相互结合之后即可以激活信号传导通路, 源源不断单独释放出能够为脑组织提供保护作用的物质^[1]。随着临床研究的逐步深入以及医药产业的快速发展, 能够被用于缺血预处理的药物种类随之增加。经过现代加工工艺制备出来的西药在进入患者体内后能够迅速释放出药物有效成分并直接作用于靶器官或者是靶组织, 恢复缺血部位的血流再灌注, 抑制血栓性栓塞的形成, 大幅提高脑组织对缺血的耐受能力^[2]。目前西医缺血预处理措施以及作用途径见表1。

*通讯作者: 杜闻博, 1981年11月, 男, 汉族, 内蒙古通辽人, 现就职于内蒙古民族大学附属医院, 主治医师, 硕士研究生。研究方向: 脑缺氧性疾病。

表1 西医缺血预处理措施及作用途径

西医缺血预处理措施	作用途径
腺苷	腺苷是目前临床常用的内源性神经保护剂, 进入患者体内后能够迅速发挥出抑制兴奋性氨基酸释放的作用, 后者则可以诱导神经元产生除极效应, 提高脑组织内神经细胞膜表面的通透性, 使得钙离子发生内流现象。通过补充外源性腺苷有助于阻断神经细胞膜表面的钙离子内流, 扩张脑动脉血管并提高流经此处的血液循环效果, 抑制血小板的异常聚集以及消除缺血发生后的氧化应激反应, 降低级联放大形成的炎症反应, 为脑组织提供保护。选择性腺苷受体A1拮抗剂下缺血预处理效果更佳, 脑缺血耐受能力更高 ^[3] 。
3-硝基丙酸	3-硝基丙酸为植物以及真菌之中提取出来的细胞毒性物质, 可以不可逆的抑制脑组织中琥珀酸脱氢酶的释放, 而该物质又属于一种重要的线粒体呼吸链复合物, 阻碍能量代谢的正常运转, 诱发能量代谢障碍。通过小小剂量的注入3-硝基丙酸即可以纠正脑组织内能量代谢紊乱, 提高脑缺血耐受。但是, 需要指出的是, 3-硝基丙酸具有较强的神经毒性, 大剂量重复使用之下将会造成神经细胞变性和坏死, 所以, 在缺血预处理时必须遵循单次小剂量给药的原则, 避免引起出血以及行为学异常改变的发生。
阿司匹林	阿司匹林为非甾体抗炎药, 除了抗炎之外还可以直接为脑组织提供保护, 当给药剂量为15 mg/kg (含) 以上时即可以促进缺血半暗区面积的缩小, 减轻缺血性栓塞面积, 从而减轻缺血带来的损伤。
内毒素	在脑缺血预处理中当内毒素剂量控制在0.05 mg/kg以下时即可以促进中性粒细胞的浸润程度, 减轻缺血状态下脑水肿以及脑梗死体积, 为脑组织提供保护。
缓激肽	缓激肽属于新型血管舒张肽, 在缺血预处理中注入缓激肽即可以降低血脑屏障的通透性, 抑制脑水肿的形成并保护脑组织, 使得后者对抗缺血损伤的能力随之提高。
神经营养因子	神经营养因子是目前临床中十分常用的一种小分子多肽, 能够促进受损神经元的再生以及正常发育, 具体种类包括神经生长因子 (Nerve Growth Factor, NGF)、脑源性神经生长因子 (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子 (Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor, GDNF) 等。以上神经营养因子在被注入患者体内后能够迅速上调神经元神经营养因子表达水平, 提高脑组织对抗缺血以及再灌注损伤的能力。

由于西药给药方便且见效迅速, 故在缺血预处理中能够取得良好的应用效果, 自身的优势正在内医学界所熟知。然而, 西医缺血预处理亦存在着较大的不足之处, 即: 腺苷以及神经营养因子的价格较为昂贵, 并不能够被所有脑缺血性疾病患者承担, 故短期内尚难以在临床中推广使用。3-硝基丙酸、内毒素又具有较大的毒性, 一旦无法精确给药势必会对脑组织、神经元造成严重损伤, 尤其是患者个体因素以及对药物的耐受性存在一定差异, 所以, 目前难以做到个体化给药。阿司匹林虽然并不具有毒性, 但并不适合能够状态下的反复给药, 使得缺血预处理具有一定的滞后性。

三、中医缺血预处理研究

中医典籍之中虽然没有脑缺血性疾病病名的记载, 但根据其症状表现归属于“缺血中风”范畴, 总结指出该病症的发生、发展与“淤”“痰”等因素密切相关, 尤其是“淤”所扮演的角色更为重要, 故中医主张采取活血化瘀的治则来提高脑缺血耐受^[4-5]。具体缺血预处理措施以及途径见表2。

相较于西医缺血预处理, 中医缺血预处理的优势在于无毒副作用且经济性好, 取材容易。中医针灸以及中药方剂和复方制剂均是围绕活血化瘀而进行。不同缺血预处理手段均有助于提高局部脑组织血液循环效果, 改善微循环, 为切实提高脑缺血耐受提供了有力的依据^[6]。更需要注意的是, 中医缺血预处理措施已经在临床中得到了广泛的应用, 并且研究成果不仅仅集中于动物实验, 多靶点亦在脑缺血性疾病的防治工作中具有重要优势^[7]。特别是针灸能够刺激患者机体内多种内源性保护机制的运转, 并且应用时具有较高的安全性, 故在当前不失为一种具有广阔前景的缺血预处理手段^[8]。

四、中西医结合缺血预处理研究

中医缺血预处理能够通过多靶点作用提升脑缺血耐受, 但其不足之处在于见效慢, 西医缺血预处理则能够在短时间内起效, 所以将中西医缺血预处理手段联合应用成为进一步提高脑缺血耐受能力的重要举措。然而, 由于缺血预处理的研究尚属于一个热点研究议题, 特别是中西医结合缺血预处理手段间相互影响关系并非十分明确, 所以此领域形成的研究成果有限, 具体见表3。

表2 中医缺血预处理措施及途径

中医缺血预处理措施		作用途径
中医针灸	针刺	针刺预处理重点集中于发病之前针刺特定穴位为脑组织提供部分保护，以便于对抗缺血。具体选用的穴位包括足三里穴、曲池穴、百会穴等。针刺上述穴位能够对脑组织形成强烈刺激，使得神经元处于活跃状态，遏制海马CA1区神经元的凋亡，促使脑组织自发形成脑缺血耐受。除此之外脑缺血发生后大脑皮层区的神经元凋亡数量较其他区域更高，而通过针刺可以上调B淋巴瘤-2基因（B-cell lymphoma-2, BCL-2）、热休克蛋白（Heat Shock Proteins, HSPs）表达水平，降低脑缺血发生后神经细胞的凋亡。电针是目前临床中常用的针刺手段，通过持续的、反复的针刺百会穴能够诱导脑组织产生缺血耐受，并且2/5Hz、2/15Hz、2/100Hz均能够取得良好缺血预处理效果，脑缺血耐受均自然形成但2/15Hz效果最佳。
	灸法	灸法是祖传医学中重要的治疗手段，在缺血预处理中艾灸最为常用。通过点燃艾条后产生的热量对特定腧穴形成持续刺激能够为大脑皮层神经细胞提供强有力的保护作用。同时艾灸过程中红外线辐射不仅能够为细胞代谢活动的正常运转提供充足的能量，还可以发生病变的脑组织细胞以及神经细胞补充活化能，促使其重新恢复正常生理状态，纠正病理状态下的细胞能量代谢紊乱状态。此外，艾灸大椎穴能够直接作用于海马神经元，在修复受损的神经元、促使其再生的同时亦可以调节局部组织功能状态，对抗氧化应激反应以及炎症反应，提高脑缺血耐受水平。
	地龙和水蛭复方制剂	水蛭性平，包含有人体所必需的8中氨基酸物质以及14种微量元素，尤其是其所包含的水蛭素在对抗血栓形成方面有着独特的优势。地龙性寒，含有多种蛋白质、氨基酸物质，蚯蚓解热碱、蚯蚓素、蚯蚓毒素、微量元素等有助于纠正纤溶系统与凝血系统的失衡。二者形成的复方制剂大幅强化了活血化癥功效，基质金属蛋白酶表达水平大幅降低，而神经营养因子含量随之提高，脑缺血耐受能力亦得到了有效的提升。
中药复方制剂	冠元颗粒	冠元颗粒是由丹参、川芎、红花、赤芍等中药材中提取制备出来的一种中药复方制剂。在缺血预处理中冠元颗粒可以下调凋亡蛋白-1表达水平，从而降低脑缺血所致的神经元凋亡以及再灌注损伤。同时冠元颗粒还可以上调神经营养因子水平，诱导脑组织形成缺血耐受。
	复方参芎滴丸	复方参芎滴丸是从丹参、川芎、黄芪等中药材之中提取制备的复方制剂，通过调节白细胞粘附分子表达水平实现遏制内皮细胞的异常黏附，降低炎症细胞的浸润，为神经元提供保护和诱导脑缺血耐受。同时复方参芎滴丸还可以降低血脑屏障通透性，阻断钙离子内流，抑制细胞毒性所致的脑水肿，阻断海马区神经元细胞延迟性死亡。
	中药方剂	目前应用于缺血预处理的方剂仅为补阳还五汤，该方剂由黄芪、归尾、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花组成，在缺血预处理中能够通过提高脑组织中超氧化物歧化酶含量、降低丙二醛（Malondialdehyde, MDA）含量，提升脑组织缺血耐受能力。同时补阳还五汤可以下调促凋亡因子表达水平，抑制脑组织细胞以及神经元的非正常凋亡，保护海马神经元。

表3 中西医结合缺血预处理措施及途径

中西医结合缺血预处理措施		作用途径
异氟醚联合电针	异氟醚联合电针	异氟醚是目前临床中常用的一种吸入麻醉药，对黏膜无刺激性且能够组织神经节，麻醉期间无交感神经兴奋情形。在缺血预处理中异氟醚可以作用于大脑缺血侧皮层以及纹状体区域内的神经元，降低中脑动脉闭塞（Middle Cerebral Artery Occlusion, MACO）所致的皮层细胞内钙离子内流。电针持续刺激百会穴可以促使神经元处于兴奋活跃状态，海马CA1区神经元异常凋亡数量减少，诱导脑组织形成脑缺血耐受。同时上调BCL-2以及HSPs表达水平，从多个靶点为脑组织提供保护。将异氟醚与电针相结合，可以充分发挥出各自作用优势，借助系统作用进一步提高脑缺血耐受能力。
	天智颗粒联合尼麦角林	天智颗粒由天麻、钩藤、石决明、杜仲、桑寄生、茯神、首乌藤、槐花、栀子、黄芩、川牛膝、益母草组成，具有平肝潜阳、补益肝肾、益智安神的功效。尼麦角林（Nicergoline）属于半合成麦角碱衍生物，与 α 受体结合后能够提高脑组织血氧以及葡萄糖的利用效率，同时还可以扩张动脉血管以及毛细血管网，强化脑细胞能量代谢，促进多种神经递质的分泌和释放，从而提高脑部蛋白质物质的合成速度，为脑功能提供强有力的保护。将天智颗粒与尼麦角林联合应用于缺血预处理，一方面能够调节脏腑气机运转，提高肾气输布，避免肝阳上亢于脑所致的脑细胞以及神经元的变性、坏死。另一方面尼麦角林有助于纠正脑缺血发生后存在的细胞能量代谢异常，维持脑功能的正常运转并为神经元活动提供充足的能量供给，同样是利用多靶点、多生物作用来实现提高脑缺血耐受的目的。

五、结语

脑缺血耐受已经成为研究领域关注的热点议题之一。脑缺血性疾病则是目前严重影响中老年人群生存质量的常见病症类型且随着老年人口的激增,此类疾病势必会呈现出同步上升态势。短暂性脑缺血发作(Transient Ischemic Attack, TIA)成为缺血性卒中发生的重要环节,单次TIA的持续时间相对较短,但随着发作频率的增加以及病程时间的延长,脑缺血性疾病发生风险激增。在TIA发作过程中神经细胞亦会受到缺血的诱导而对其产生耐受,并且脑缺血耐受涉及了诸多机制和因素。缺血预处理能够有效提升脑缺血耐受能力,为应对脑缺血造成的损害及不良影响提供良好的帮助。当前临床中缺血预处理手段以西医以及中医为主,其中西医所用的药物包括腺苷、3-硝基丙酸、阿司匹林、内毒素、缓激肽、神经营养因子,而中医采用的手段包括针灸(针刺、灸法)、中药复方制剂(地龙和水蛭复方制剂、冠元颗粒、复方参芎滴丸)、中药方剂(补阳还五汤)。西医缺血预处理举措虽然见效快但存在着较大的不足,如部分药物毒性大、费用高昂等,使其难以在临床中得到广泛应用,目前尚停留于动物实验阶段。中医缺血预处理则能够通过多靶点、多途径实现提升脑缺血耐受能力的目的,加之经济性好、安全性高,在人体试验中取得了瞩目的成果。但中医缺血预处理措施的不足在于周期长、见效慢。因此,医学界将关注目光转向中西医结合,以规避各自存在的不足,实现脑缺血耐受。然而,中西医联合应用虽然具有广阔的应用前景,但目前存在的问题集中于两种缺血预处理手段是否能够形成协同作用以及具体作用程度高低,能够实现预期目标。此点也是今后研究领域的重要内容和主要方向,对于当下,本文认为中医缺血预处理不失为首选手段,值得大力推广使用。

参考文献:

- [1]唐强,秦萍,李宏玉,等.针刺预处理与脑缺血耐受研究机制进展[J].世界中西医结合杂志,2019,14(4):583-585+589.
- [2]王佳磊,蒋孟洋,张孟岳,等.p38MAPK反义寡聚脱氧核苷酸抑制脑缺血预处理诱导脑缺血耐受过程中GLT-1表达上调[J].中国药理学通报,2017,33(9):1253-1259.
- [3]程鹏飞.腺苷A1受体拮抗剂在地氟醚预处理诱导脑缺血耐受中的作用[J].健康必读,2019,20(19):155-156.
- [4]王天宁,万志强,赵彧,等.复方增氧方耐缺氧作用及初步血清药物化学研究[J].长春中医药大学学报,2019,35(4):715-719.
- [5]刘墨宇,朱萧玲,杨谦梓.电针预处理对全脑缺血小鼠海马组织微RNA-223的影响[J].国际麻醉学与复苏杂志,2018,39(6):527-530+544.
- [6]张婧,邹玉安,薛茜,等.缺血预处理对大鼠大脑皮质晚期糖基化终末产物受体和Toll样受体4的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2017,19(1):83-86.
- [7]姜晓辉,高俊侠,齐杰,等.p38MAPK通路参与舒巴坦诱导的大鼠脑缺血耐受[J].河北医科大学学报,2017,38(10):1117-1121+1126.
- [8]张婧,邹玉安,薛茜,等.缺血预处理对大鼠大脑皮层晚期糖基化终末受体和白细胞介素-1 β 的影响[J].中国临床药理学杂志,2017,33(5):439-442.