

依达拉奉对缺血再灌注损伤星形胶质细胞保护作用的研究进展

王凤月 姜尧佳*

佳木斯大学附属第一医院 黑龙江 佳木斯 154000

摘要: 脑卒中是致死致残主因之一,缺血性脑卒中占比超80%。缺血再灌注(I/R)损伤在缺血性脑卒中病理进程中很关键,其级联反应会导致神经元和胶质细胞广泛死亡。星形胶质细胞是中枢神经系统中最丰富的胶质细胞,对维持脑内稳态等有核心作用,I/R损伤会破坏其功能、加剧脑损伤。依达拉奉是强效自由基清除剂,已用于急性缺血性脑卒中治疗。近年大量研究表明,其神经保护作用不仅在于直接保护神经元,更在于对星形胶质细胞的多维度保护。本文系统综述依达拉奉在I/R损伤背景下对星形胶质细胞的保护作用及潜在分子机制,还探讨当前研究局限性与未来方向,为开发更有效脑卒中治疗策略提供理论依据。

关键词: 依达拉奉;缺血再灌注损伤;星形胶质细胞

引言

脑血管疾病,尤其是缺血性脑卒中,因“三高”特点成为全球公共卫生重大挑战。脑部供血动脉阻塞会引发复杂病理生理反应,再灌注虽关键但会引发缺血再灌注(I/R)损伤,其核心机制涉及多方面。传统神经科学研究多聚焦神经元,但随对中枢神经系统微环境认识深入,星形胶质细胞在脑损伤与修复中的核心地位凸显。它构成大脑结构支架,参与形成血脑屏障,维持细胞外离子和神经递质稳态等。I/R损伤后,星形胶质细胞会反应性激活,适度激活有益,过度则加剧神经损伤。因此,调控其功能状态成脑卒中治疗新热点。依达拉奉是自由基清除剂,临床疗效获广泛验证,传统认为其直接保护神经元,但越来越多证据表明其对星形胶质细胞有显著保护调控作用,本文将梳理评述相关研究进展。

1 缺血再灌注损伤与星形胶质细胞的功能障碍

理解依达拉奉保护作用,需先明确I/R损伤对星形胶质细胞的影响:(1) I/R损伤核心病理机制:始于缺血期能量危机,ATP生成减少,引发细胞去极化等,再灌注期恢复氧气供应却带来灾难,线粒体功能紊乱产生大量ROS,多种酶激活加剧氧化应激,钙超载破坏细胞结构,DAMPs释放启动炎症级联反应^[1]。(2)星形胶质细胞双重角色:早期,星形胶质细胞通过摄取过量谷氨酸、上调抗氧化酶表达维持内环境稳定;但损伤持续加重时,自身受损,谷氨酸摄取能力下降甚至反向转运,

通讯作者: 姜尧佳,1976年10月4日生,男,汉族,黑龙江省佳木斯市,研究生,就职于佳木斯大学附属第一医院,副主任医师,研究缺血性脑卒中

加剧兴奋性毒性,还会分泌促炎细胞因子等,介导慢性神经炎症,是继发性脑损伤和不良预后的关键因素。保护星形胶质细胞并促其转化,对改善脑卒中结局很重要。

2 依达拉奉对星形胶质细胞的多维度保护作用

2.1 抑制氧化应激:核心保护机制

2.1.1 直接清除自由基

依达拉奉的吡啶啉酮环结构使其能够高效地与·OH、ONOO等强氧化性自由基发生反应,将其转化为无害或低毒产物,从而中断自由基链式反应。在氧糖剥夺/复氧(OGD/R)——一种模拟I/R损伤的体外星形胶质细胞模型中,依达拉奉预处理能显著降低细胞内ROS水平,减少脂质过氧化产物丙二醛(MDA)的生成,并提高抗氧化物质谷胱甘肽(GSH)的含量。

2.1.2 间接增强抗氧化防御

除了直接清除,依达拉奉还能通过激活细胞内在的抗氧化通路来增强星形胶质细胞的防御能力。研究表明,依达拉奉可激活核因子E2相关因子2(Nrf2)信号通路。在正常状态下,Nrf2与Keap1结合并被泛素化降解。在氧化应激下,依达拉奉可能通过修饰Keap1或激活上游激酶(如PI3K/Akt),促使Nrf2从Keap1上解离并转位入核,与抗氧化反应元件(ARE)结合,从而上调一系列II相解毒酶和抗氧化酶的表达,包括血红素加氧酶-1(HO-1)、NAD(P)H:醌氧化还原酶1(NQO1)、SOD和GPx等^[2]。这种双重作用(直接清除+间接增强)使得依达拉奉在对抗星形胶质细胞氧化损伤方面尤为有效。

2.2 减轻神经炎症反应

2.2.1 抑制NF-κB通路

核因子 κ B (NF- κ B)是调控炎症反应的关键转录因子。在I/R损伤中,ROS和促炎信号可激活IKK复合物,导致I κ B α 降解,使NF- κ B(主要是p65/p50二聚体)入核,启动TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、iNOS和环氧合酶-2(COX-2)等基因的转录。多项研究证实,依达拉奉能显著抑制OGD/R或体内I/R模型中星形胶质细胞内NF- κ B的核转位和DNA结合活性。其机制可能与其清除ROS有关,因为ROS是NF- κ B激活的重要上游信号。通过抑制NF- κ B,依达拉奉减少了星形胶质细胞释放的多种促炎因子,从而缓解了神经炎症。

2.2.2 调控小胶质细胞-星形胶质细胞互作

CNS内的炎症反应是小胶质细胞和星形胶质细胞协同作用的结果。激活的小胶质细胞释放的IL-1 α 、TNF- α 和C1q等因子可以诱导星形胶质细胞向促炎的A1表型转化。依达拉奉通过抑制小胶质细胞的活化,间接减少了对星形胶质细胞的促炎刺激,打破了这一恶性循环。

2.3 维持谷氨酸稳态,防止兴奋性毒性

星形胶质细胞通过GLT-1和GLAST维持突触间隙谷氨酸浓度在安全水平,这对防止神经元兴奋性毒性至关重要。I/R损伤会导致这些转运体的表达下调和功能受损^[3]。研究发现,依达拉奉能够保护星形胶质细胞的谷氨酸摄取功能。在OGD/R模型中,依达拉奉处理能显著上调GLT-1的mRNA和蛋白表达水平,并恢复其谷氨酸转运活性。其机制可能与抑制氧化应激和炎症有关,因为ROS和促炎因子(如TNF- α)已被证明能下调GLT-1的表达。通过维持星形胶质细胞的谷氨酸清除能力,依达拉奉间接保护了周围的神经元,体现了其通过胶质细胞介导的神经保护作用。

2.4 保护线粒体功能

线粒体是ROS的主要来源,也是氧化损伤的主要靶点。I/R损伤导致星形胶质细胞线粒体膜电位($\Delta\Psi$ m)崩溃、通透性转换孔(mPTP)开放、呼吸链复合物活性下降,最终引发能量衰竭和细胞死亡。依达拉奉对星形胶质细胞线粒体具有显著的保护作用。它能维持线粒体膜电位的稳定性,抑制mPTP的异常开放,并保护线粒体呼吸链复合物(特别是复合物I和IV)的活性。通过保护线粒体这一“能量工厂”和“ROS源头”,依达拉奉从根本上改善了星形胶质细胞的能量代谢状态,并减少了内源性ROS的产生,形成了一个正向的保护循环。

2.5 调节自噬过程

自噬是细胞在应激条件下通过降解受损细胞器和蛋白质以维持稳态的重要过程。在I/R损伤中,自噬的作用具有两面性:适度的自噬具有保护作用,而过度的自噬

则可能导致自噬性细胞死亡。星形胶质细胞的自噬状态直接影响其存活和功能。研究表明,依达拉奉能够调节I/R损伤后星形胶质细胞的自噬水平。在损伤早期,依达拉奉可能通过激活AMPK/mTOR等通路,适度促进保护性自噬,帮助清除受损的线粒体(线粒体自噬)和错误折叠的蛋白质,从而维持细胞健康。而在损伤后期,当自噬可能走向过度时,依达拉奉又能抑制过度的自噬流,防止细胞走向死亡。这种精细的调控能力进一步彰显了其对星形胶质细胞稳态的维护作用。

2.6 促进神经营养因子的分泌

健康的星形胶质细胞不仅是“清道夫”和“守护者”,还是“营养师”。它们能分泌多种神经营养因子,如胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、脑源性神经营养因子(BDNF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),这些因子对神经元的存活、突触可塑性和轴突再生至关重要^[4]。依达拉奉处理能够促进I/R损伤后星形胶质细胞分泌GDNF和BDNF。这可能是依达拉奉通过减轻细胞应激、改善细胞状态后产生的积极结果。这些额外的神经营养支持,为受损神经元的修复和功能重建提供了有利的微环境,是依达拉奉整体神经保护网络中的重要一环。

3 依达拉奉保护作用的信号通路整合

上述各种保护效应并非孤立存在,而是通过复杂的信号网络相互交织、协同作用。目前研究较为集中的两条核心通路是Nrf2/HO-1抗氧化通路和NF- κ B促炎通路。依达拉奉通过清除ROS,一方面激活了Nrf2通路,增强了细胞的抗氧化防御能力;另一方面,由于ROS是NF- κ B激活的关键上游信号,其清除也有效地抑制了NF- κ B通路的活化,从而减轻了炎症反应。这两条通路之间也存在交叉对话(crosstalk),例如HO-1的产物一氧化碳(CO)和胆绿素也具有抗炎作用。此外,PI3K/Akt通路作为细胞生存的关键信号,也被证明参与了依达拉奉的保护作用。Akt的激活不仅能促进Nrf2的核转位,还能抑制促凋亡蛋白(如Bad、GSK-3 β)的活性,从而共同促进星形胶质细胞的存活。因此,依达拉奉的作用是一个多靶点、多通路协同的网络化效应。

4 研究现状、局限性与未来展望

4.1 研究现状与局限性

(1)模型依赖性:现有研究多基于啮齿类动物的I/R模型或体外OGD/R模型。这些模型虽然能模拟部分人类脑卒中的病理特征,但在病理复杂性和时间进程上仍存在差异。依达拉奉在更接近人类病理状态的大型动物模型或人源化模型中的效果有待验证。(2)剂量与时间

窗：依达拉奉的临床应用有严格的时间窗（通常在发病后24小时内）。在基础研究中，不同实验室采用的给药剂量、时间和方案各异，导致结果有时难以直接比较。如何优化给药策略以最大化其对星形胶质细胞的保护效应，仍需系统研究。（3）作用机制的深度：虽然已知多条信号通路参与其中，但对于依达拉奉如何精确调控星形胶质细胞从促炎（A1）向抗炎/修复（A2）表型转化的具体分子开关，以及其对星形胶质细胞代谢重编程（如糖酵解与氧化磷酸化的平衡）的影响，尚缺乏深入的机制探讨。（4）临床转化瓶颈：依达拉奉水溶性差、半衰期短（约2小时），需要静脉连续输注，这限制了其在院前急救等场景的应用。此外，其能否有效穿透已受损的血脑屏障并在损伤核心区达到有效浓度，也是临床疗效的不确定因素。

4.2 未来展望

（1）新型递送系统：开发基于纳米技术（如脂质体、聚合物纳米粒）的依达拉奉递送系统，有望提高其生物利用度、延长半衰期、实现靶向递送至损伤区域的星形胶质细胞，从而增强疗效并减少全身副作用。（2）联合治疗策略：鉴于I/R损伤的多因素性，将依达拉奉与其他作用机制互补的药物（如抗炎药、抗凋亡药、促进血管新生的药物）联用，可能产生协同效应，取得优于单一用药的治疗效果。（3）精准调控星形胶质细胞表型：未来的研究应更聚焦于如何利用依达拉奉或其他手段，精准地将反应性星形胶质细胞“重编程”为具有强大修复和再生支持能力的A2表型，这将是脑卒中治疗领域的一个重大突破。（4）探索新适应症：鉴于星形胶质细胞功能障碍也参与了阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症（ALS）等多种神经退行性疾病的进程，依达拉奉对这些疾病中星形胶质细胞的保护作用也值得深

入研究。事实上，依达拉奉的口服混悬液已于2017年被FDA批准用于治疗ALS，其作用机制很可能也涉及对胶质细胞的调控。

5 结语

依达拉奉对缺血再灌注损伤的保护作用远不止于直接的神经元保护。其通过抑制氧化应激、减轻神经炎症、维持谷氨酸稳态、保护线粒体功能、调节自噬及促进神经营养因子分泌等多重机制，对星形胶质细胞施加了全面而深刻的保护。这种对CNS“守护者”——星形胶质细胞的呵护，不仅保障了其自身在损伤环境下的存活与功能，更通过改善神经元微环境、限制损伤扩散和促进修复，构成了依达拉奉整体神经保护效应的关键支柱。未来，通过克服现有研究的局限性，借助新型药物递送技术和联合治疗策略，深入挖掘依达拉奉调控星形胶质细胞表型转化的分子机制，有望进一步提升其在脑卒中及其他神经系统疾病治疗中的临床价值，为患者带来更佳预后。

参考文献

- [1]刘腾腾.依达拉奉通过JAK2/STAT3信号通路对A1/A2型反应性星形胶质细胞极化的影响[D].昆明医科大学,2023.DOI:10.27202/d.cnki.gkmyc.2023.002187.
- [2]许群萍,刘鑫妹,张敏萍.依达拉奉对氧糖剥夺激活的小胶质细胞中肾素-血管紧张素系统的影响[J].海峡药学,2024,36(04):17-21.
- [3]段佳琪.基于CCL2/NF-κB通路调控的小胶质细胞极化探究依达拉奉右莰醇对缺血性脑卒中的作用机制[D].山西医科大学,2024.DOI:10.27288/d.cnki.gsxyu.2024.000446.
- [4]祁志,杨力,贾秋叶,等.依达拉奉经MAPKs通路对脂多糖激活的小胶质细胞Sirt3表达调控[J].中国临床解剖学杂志,2024,42(01):47-53.