

# 缺血性脑卒中的发病机制及治疗药物的最新进展

王宝忠<sup>1</sup> 李秀华<sup>2</sup> 陈琦<sup>1</sup> 崔博<sup>1</sup> 齐贺彬<sup>1</sup>

(1.华北理工大学; 2.唐山市工人医院)

**摘要:** 中风是全球残疾的主要原因和第二大死亡原因。随着全球 65 岁及以上人口的增长速度快于所有其他年龄组, 中风的发病率也在增加。此外, 卒中的总体负担正在向较年轻的年龄组转移, 特别是在低收入和中等收入国家。在大多数情况下, 中风是由于缺血性中风脑卒中引起的, 但在某些情况下, 中风可能是由于血管破裂时出血到脑组织引起的。尽管卒中的治疗选择仍然有限, 但随着使用药物和机械溶栓的再通治疗的进步, 在帮助患者从缺血性脑卒中中恢复方面取得了一些进展。然而, 仍然需要开发用于急性缺血性卒中神经保护的治疗药物, 以保护大脑在再通之前和期间免受损伤, 延长干预的治疗时间窗口并进一步改善功能结局。本综述评估了临床试验的最新进展, 总结了每种神经保护策略的潜在分子机制, 这可能有助于制定未来卒中治疗联合治疗策略。

**关键词:** 缺血性, 细胞, 中风, 脑卒中, 治疗

**Abstract:** Stroke is the main cause of disability and the second largest cause of death worldwide. With the global population aged 65 and over growing faster than all other age groups, the incidence rate of stroke is also increasing. In addition, the overall burden of stroke is shifting towards younger age groups, especially in low-income and middle-income countries. In most cases, stroke is caused by ischemic stroke, but in some cases, stroke may be caused by bleeding into brain tissue when a blood vessel ruptures. Although the treatment options for stroke are still limited, progress has been made in helping patients recover from ischemic stroke with the use of drugs and mechanical thrombolysis for recanalization treatment. However, there is still a need to develop therapeutic drugs for neuroprotection in acute ischemic stroke to protect the brain from damage before and during reperfusion, extend the treatment window of intervention, and further improve functional outcomes. This review evaluates the latest progress in clinical trials and summarizes the potential molecular mechanisms of each neuroprotective strategy, which may help develop future stroke treatment combination strategies.

## 1. 引言

中风是全球第二大死因, 年死亡率约为 5 万。它也是全球残疾的主要原因, 5% 的幸存者慢性残疾[1]。人口老龄化加上累积危险因素导致中风终生风险增加。此外, 发展中国家社会经济地位的提高导致年轻人中风危险因素的流行性上升[2]。这些危险因素包括心房颤动、高血压、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、糖尿病、吸烟、缺乏身体活动、不健康饮食、腹部肥胖和饮酒[3]。卒中主要分为缺血性或出血性。缺血性中风是由于血管阻塞导致大脑某个区域的血液供应减少引起的。相反, 出血性中风的发生是由于大脑血管破裂导致大脑或蛛网膜下腔出血。一些研究已经确定缺血性中风是全球最普遍的中风形式[4]。

## 2.1 缺血性脑卒中的机制及影响因素

缺血性脑卒中是世界上神经系统疾病和死亡的最重要原因之一。它可能是多种事件的结果, 如心脏源性栓塞、大脑小血管闭塞和影响脑循环的动脉粥样硬化。越来越多的证据表明, 免疫系统在脑缺血损伤后发生的病理生理变化中发挥着复杂的作用。在缺血性脑损伤后, 我们可以观察到引起额外损伤的神经炎症, 引起细胞死亡; 另一方面, 它在刺激补救行动方面也起着有益的作用。免疫介质是位于炎症位置的信号来源, 可以促进大脑中的细胞, 促进大量炎症细胞类型(各种 T 细胞亚型、单核/巨噬细胞、中性粒细胞和不同炎症细胞)在缺血影响区域内的渗透; 这一过程是导致大脑进一步缺血损伤的原因[5]。在缺血性脑卒中中, 这种炎症过程似乎涉及脑组织和整个机体, 这种中风亚型与更严重的脑损伤和随之而来的更糟糕的结果(更多残疾, 更高的死亡率)相关。此外, 缺血性脑卒中的几率与年龄成正比, 近 75% 的中风发生在 64 岁以上的患者中, 尽管三分之一的缺血性脑卒中病例发生在年轻人中, 这表明这种病理不仅仅影响老年人[6-7]。

脑动脉闭塞导致缺氧、葡萄糖、脂质缺乏, 从而导致脑实质坏死。多种机制, 包括兴奋性毒性、氧化应激和炎症, 这些被认为可以解释缺血引起的脑损伤[8]。在缺血-再灌注过程后, 受损的神经元和星形胶质细胞产生活性氧(ROS), 同样的过程消耗谷胱甘肽, 这是防止活性氧诱导的 DNA 损伤[9]的必要抗氧化剂之一。严重受损的细胞和残体, 即使在没有微生物存在的情况下, 也会引起缺血-再灌注损伤后发生的炎症[10-11]。氧化应激和炎症过程的触发导致血脑屏障破裂, 使激活的血源性免疫细胞(如中性粒细胞和 T 细胞)到达脑实质, 并在缺血相关组织中积累[12-13]。随着来自外周的激活免疫细胞的积累, 脑中的小胶质细胞在缺血过程后被激活, 这是由于神经元和胶质细胞的去极化引起细胞外 ATP 的上升, 并由此通过死亡细胞[14]受损的质膜释放。激活的小胶质细胞分泌炎症介质, 如细胞因子, 并形成吞噬和主要组织相容性复合体(MHC) II 类限制性抗原递呈特性。激活小胶质细胞具有有益作用, 因为它

促进生长因子的产生。因此, 在缺血性脑卒中后, 局部和全身的炎症发生, 并在缺血机制的所有阶段起着至关重要的作用, 从血流停止到与缺血相关的组织修复相关的晚期再生过程。

## 2.2 缺血性脑卒中的病理生理

缺血性脑卒中本质是坏死也是作为脑细胞死亡的最常见方式。缺氧是最核心的问题, 从而导致的能量缺乏以及 ATP 的消耗殆尽是细胞坏死过程的原因。缺血性脑卒中引起的脑梗死在显微水平下的核心表现为坏死, 缺血的脑组织会受到知名损失, 功能的恢复会很困难。缺血发作后的短暂时间内, 甚至是数十秒几分钟内, 细胞内的短期存储分子(ATP、磷酸肌酸)水平可以维持在正常水平。即使是在数十秒之后的缺氧的环境下, 细胞也通过无氧糖酵解产生能量支撑在基线水平。这段时间, 细胞功能正常, 但会进一步耗尽 ATP 存储。当 ATP 水平下降, 钠离子/钾离子-ATP 酶停止其功能, 细胞膜“渗漏”, 钾离子逐渐流出, 导致静息时细胞膜电位逐渐上升。随着细胞膜电位逐渐上升, 电压门控离子通道开放, 钾进一步外流, 钠离子、钙离子和氯离子的流入。静息膜电位梯度下降, 导致细胞性水肿。神经元去极化被认为有兴奋毒性, 导致继发性脑损伤。ATP 耗竭导致细胞外谷氨酸水平增加(兴奋性氨基酸), 通过神经元去极化增加和减少再摄取过程(ATP 依赖的过程)。虽然缺血半暗带内神经元, 在治疗上可有足够的底物来维持细胞过程, 但是它们的储存 ATP 可以被重复去极化/复极化的过程耗尽, 产生 N-甲基-D-天冬氨酸谷氨酸(NMDA)或  $\alpha$ -氨基酸-3 羟基-5 甲基-4 异恶唑丙基(AMPA)受体兴奋毒性, 导致其去极化。另一项机制则是酸中毒。发生在缺血半暗带区域的氧化磷酸化和无氧糖酵解之间的平衡会被逐渐打破, 继发于缺氧产生的乳酸和 H<sup>+</sup> 的产生导致细胞外 pH 值下降。

## 2.2 缺血性脑卒中的治疗药物

### 2.2.1 人尿激肽原酶(HUK)

人尿激肽原酶(HUK), 糖蛋白是其本质, 对于低分子量蛋白激肽原可以将剪切得到有活性的血管扩张肽激肽, 从而可以激发一连串的生物效应。越来越多的证据表明, 组织激肽释放酶可以成为急性缺血性脑卒中的潜在治疗靶点。对急性缺血性中风动物模型的研究表明, HUK 可减少梗死体积并改善神经功能障碍[18]。潜在机制涉及增加局部血管舒张和神经保护。HUK 通过抑制诱导促炎基因表达的 Toll 样受体 4 和核因子- $\kappa$ B(TLR4/NF- $\kappa$ B)信号通路, 赋予神经保护作为抗氧化和抗炎剂[19]。

### 2.2.2 他汀类药物

他汀类药物是一组抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶的药物, 这是一种参与胆固醇合成的酶。尽管不同的他汀类药物对降低胆固醇的疗效各不相同, 但目前它们是治疗高脂血症最有效的药物。它们还可以有效降低患有或不患有冠

状动脉疾病的个体的心血管相关发病率和死亡率[20]。最近,对中风实验动物模型的研究表明,在中风之前或之后以及使用或不使用溶栓剂时,他汀类药物也可以减少缺血性梗死的大小[21]。

### 2.2.3 长春西汀

长春西汀最初是为治疗脑血管疾病而开发的。对啮齿动物中风模型的许多研究现在已经确定了长春西汀对缺血引起的脑损伤的保护作用[22]。长春西汀的神经保护功能归因于多种作用机制。在大脑中,长春西汀通过抑制磷酸二酯酶 1 (PDE1) 来改善血液流动,PDE2020 催化两种已知的血管扩张剂 cAMP 和 cGMP 的降解[]。它还通过抑制神经元电压门控钠通道来防止神经毒性钙和钠升高。此外,长春西汀已被证明可以通过抑制脂质过氧化和自由基生成来减弱氧化应激。最近的研究进一步证明,长春西汀是一种有效的抗炎剂,作为 I $\kappa$ B 激酶的抑制剂,其在 NF- $\kappa$ B 依赖性炎症反应中起关键作用。长春西汀可以在口服或静脉内给药后穿过血脑屏障[23]。

### 2.2.4 依达拉奉

依达拉奉,也称为 MCI-186(3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮)是一种低分子量自由基清除剂,可以很容易地穿过血脑屏障[24]。缺血性中风实验啮齿动物模型中的大量研究表明,用依达拉奉进行预处理或后治疗可有效减少梗死体积并改善神经功能。依达拉奉主要通过其抗氧化活性发挥其神经保护作用[25]。然而,依达拉奉在治疗中风中的治疗潜力也归因于其调节其他有害级联反应的能力,其中包括抑制脂质氧化,氧化 LDL 对一氧化氮合酶的内皮表达,由神经元释放高迁移率蛋白 1 蛋白引起的炎症反应,小胶质细胞诱导的神经毒性和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)活化。也有人认为,依达拉奉可以通过降低星形胶质细胞中内皮生长因子和水通道蛋白-4 的水平来预防中风后水肿[26]。

### 2.2.5 活化蛋白 C

3K3A 活化蛋白 C (APC) 是内源性血丝氨酸蛋白酶 APC 的类似物,其中 3 个赖氨酸残基(残基 191-193)被 3 个丙氨酸残基取代[27]。APC 来源于肝脏产生的蛋白质 C 酶原,具有抗凝血和细胞保护特性。早期的研究已经确定,APC 的血管保护,神经保护和抗炎活性保护神经元和脑血管内皮免受中风损伤。然而,其抗凝活性增加了脑出血的风险,并且在 APC 的临床应用中是一个显著的副作用。在缺血性中风的动物模型中,3K3A-APC 治疗已被证明可以减小梗死大小并改善功能结果,即使在损伤发生后数小时给药也是如此。当 3K3A-APC 与 tPA 一起给药时,它还消除了 tPA 诱导的脑出血并延长了 tPA 治疗的治疗时间窗口。此外,3K3A-APC 也被证明可有效治疗老年和高血压动物的中风[28]。

### 3. 小结及展望

缺血性脑卒中是一种复杂的疾病,我们目前对机制基础的理解表明,在其中心和周围中会在同一时间内激发多个信号,产生对细胞的损害。尽管成功抑制了缺血性脑卒中机制中某个特定靶点,但开发针对缺血性脑卒中的单个靶向治疗药物可能无效。但是,随着新型技术的出现,对于缺血性脑卒中的机制及靶点研究逐渐明晰因此,需要我们积极关注在多个方向,靶点可以起效调节的药物,在多个方面,不同水平上抑制缺血性脑卒中的级联反应,减少神经功能损伤,以赋予神经保护。然而,识别这些制剂可能是一项艰巨的任务。此外,这种多效药物的毒性也可能是一个问题。因此,临床上有用的替代方案可能是开发联合治疗。这将包括多种治疗化合物,这些化合物可以针对急性期的互补和协同途径,缺血性脑卒中研究的进一步发展取得突破只是时间问题。

### 参考文献:

- [1].Donkor ES, 2018. Stroke in the 21(st) Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat* 2018, 3238165.
- [2].Karatepe AG, Gunaydin R, Kaya T, Turkmen G, 2008. Comorbidity in patients after stroke: impact on functional outcome. *J Rehabil Med* 40, 831-835.
- [3].Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J, 2005. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 365, 217-223.

[4].Sato M, Tani E, Fujikawa H, Kaibuchi K, 2000. Involvement of Rho-kinase-mediated phosphorylation of myosin light chain in enhancement of cerebral vasospasm. *Circ Res* 87, 195-200.

[5].Zhang X,Dong H,Li N,et al.Activated brain mast cells contribute to postoperative cognitive dysfunction by evoking microglia activation and neuronal apoptosis[1].*Journal of neuroinflammation*, 2016,13(1): 1-15.

[6].Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):1654-1663. doi: 10.1097/CCM.0000000000004597. PMID: 32947473; PMCID: PMC7540624.

[7].McKay J, Mensah GA, Mendis S, Greenlund K, World Health Organization. The Atlas of Heart Disease and Stroke; WHO: Geneva, Switzerland, 2004.

[8].孙慧英,李涛.脑卒中及其危险因素分析[J].卒中与神经疾病,2012,19(03):167-170.

[9].涂雪松.缺血性脑卒中的流行病学研究[J].中国临床神经科学,2016,24(05):594-599.

[10].Mishra, M.; Hedna, V .S. Neuroinflammation after acute ischemic stroke: A volcano hard to contain. *Chin.J. Contemp. Neurol. Neurosurg*. 2013, 13, 964.

[11].Iadecola, C.; Anrather, J. The immunology of stroke: From mechanisms to translation. *Nat. Med*. 2011, 17,796-808.

[12].Weiner, H.L.; Selkoe, D.J. Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases. *Nature* 2002, 420,879-884.

[13].Tuttolomondo, A.; Maida, C.; Pinto, A. Inflammation and Inflammatory Cell Recruitment in Acute Cerebrovascular Diseases. *Curr. Immunol. Rev*. 2015, 11, 24-32.

[14].Wei Z, Lyu Y, Yang X, Chen X, Zhong P, Wu D, 2018. Therapeutic Values of Human Urinary Kallidinogenase on Cerebrovascular Diseases. *Front Neurol* 9, 403.

[15].Lee MMY, Sattar N, McMurray JJV, Packard CJ, 2019. Statins in the Prevention and Treatment of Heart Failure: a Review of the Evidence. *Curr Atheroscler Rep* 21, 41.

[16].Balduini W, De Angelis V, Mazzoni E, Cimino M, 2001. Simvastatin protects against long-lasting behavioral and morphological consequences of neonatal hypoxic/ischemic brain injury. *Stroke* 32, 2185-2191.

[17].Jincai W, Tingfang D, Yongheng Z, Zhongmin L, Kaihua Z, Xiaohong L, 2014. Effects of vinpocetine and ozagrel on behavioral recovery of rats after global brain ischemia. *J Clin Neurosci* 21, 661-663.

[18].Wang H, Zhang K, Zhao L, Tang J, Gao L, Wei Z, 2014. Anti-inflammatory effects of vinpocetine on the functional expression of nuclear factor-kappa B and tumor necrosis factor-alpha in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury. *Neurosci Lett* 566, 247-251.

[19].Yoshida H, Yanai H, Namiki Y, Fukatsu-Sasaki K, Furutani N, Tada N, 2006. Neuroprotective effects of edaravone: a novel free radical scavenger in cerebrovascular injury. *CNS Drug Rev* 12, 920.

[20].Kitagawa Y, 2006. Edaravone in acute ischemic stroke. *Intern Med* 45, 225-226.

[21].Banno M, Mizuno T, Kato H, Zhang G, Kawanokuchi J, Wang J, Kuno R, Jin S, Takeuchi H, Suzumura A, 2005. The radical scavenger edaravone prevents oxidative neurotoxicity induced by peroxynitrite and activated microglia. *Neuropharmacology* 48, 283-290.

[22].Zhu Z, Fu Y, Tian D, Sun N, Han W, Chang G, Dong Y, Xu X, Liu Q, Huang D, Shi FD, 2015. Combination of the Immune Modulator Fingolimod With Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Pilot Trial. *Circulation* 132, 1104-1112.

[23].Ellery SJ, Goss MG, Brew N, Dickinson H, Hale N, LaRosa DA, Walker DW, Wong FY, 2019. Evaluation of 3K3A-Activated Protein C to Treat Neonatal Hypoxic Ischemic Brain Injury in the Spiny Mouse. *Neurotherapeutics* 16, 231-243.