

# 脑梗死的病理生理机制研究进展\*

罗周<sup>1</sup>, 曹明乐<sup>2#</sup>, 蔡猛<sup>1</sup>, 吴金鉴<sup>1</sup>, 王国霞<sup>1</sup> (1. 贵州中医药大学, 贵州贵阳 550002; 2. 贵州中医药大学第二附属医院, 贵州贵阳 550002)

**摘要:** 脑梗死指各种原因所致的脑部区域血液供应障碍, 导致脑组织缺血缺氧发生坏死或软化, 从而引起相应部位神经功能障碍的临床综合征, 致残率、致死率高。发病的主要病理生理机制为氧化应激、兴奋性毒性、炎症反应。现就脑梗死的病理生理机制进行综述。

**关键词:** 脑梗死; 病理生理; 氧化应激

脑梗死是内科常见病, 又称为缺血性脑卒中, 好发于中老年人, 临床类型有大动脉粥样硬化性脑梗死、小动脉闭塞性脑梗死、脑栓塞、分水岭脑梗死、出血性脑梗死、其他原因所致脑梗死和原因未明脑梗死。脑动脉粥样硬化、血小板聚集率增加、心源性栓塞、短暂性脑缺血发作等多种原因使脑血管狭窄或堵塞, 导致局部脑组织突然供血不足或中断, 进而缺血缺氧坏死。脑梗死不但危险因素多, 而且病理生理机制非常复杂, 经治疗后死亡率仍然处于高水平。

## 1 氧化应激

### 1.1 氧化与抗氧化系统失衡

自由基化学性质活泼, 可引起脂质过氧化、蛋白质氧化、破坏核酸结构与功能, 进而损伤机体。同时机体存在抗氧化系统, 即抗氧化物质和抗氧化酶。其中, 抗氧化物质能还原并清除自由基, 包括维生素 C、维生素 E、辅酶 Q、谷胱甘肽、褪黑素、 $\alpha$ -硫辛酸、类胡萝卜素、微量元素铜和锌等。抗氧化酶包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等<sup>[1]</sup>。氧化应激指氧化作用与抗氧化作用失衡的状态。活性氧(ROS)是氧代谢的副产物, 是正常细胞新陈代谢和防御系统的一部分, 包括氧离子、自由基和过氧化物, 属

于寿命短的小分子, 由于存在不成对的电子而具有高反应性。在低水平, 它们能调节细胞生长、增殖、分化和凋亡<sup>[2]</sup>。在生物应激期间, ROS 积累到毒性水平, 会导致细胞损伤和功能受损<sup>[3]</sup>。当发生脑梗死时, ROS 大量增加, 超过抗氧化系统的清除能力就会发生氧化应激。在脑缺血期间, NMDAR 介导的兴奋性毒性、 $Ca^{2+}$  超载、线粒体功能障碍、神经元一氧化氮合酶(nNOS)的激活这几种机制可产生自由基<sup>[4]</sup>。ROS 产生的第一步是分子氧( $O_2$ )的单价还原形成超氧化物, 细胞色素 P450(CYP)系统、NADPH 氧化酶(NOX)、黄嘌呤氧化酶(XO)及线粒体电子传输链参与这一过程。为了保持氧化和抗氧化系统的平衡, 细胞产生 SOD, 将超氧化物转化为过氧化氢( $H_2O_2$ )和氧气。SOD 的三种亚型是胞浆中的铜锌超氧化物歧化酶、线粒体超氧化物歧化酶和细胞外超氧化物歧化酶。当然, 一些超氧化物也以非酶途径转化为  $H_2O_2$  和单线态氧。过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶可将过氧化氢转化为水; 而在  $Fe^{2+}$  或  $Cu^{2+}$  的存在下, 过氧化氢逃避酶转化, 进一步产生羟基自由基, 其在氧自由基中活性最强<sup>[5]</sup>。脑梗死期间, 过量的 ROS 参与细胞衰老的诱导和维持。在这个过程中, 细胞大分子被破坏, 有助于细胞凋亡信号的传导。

### 1.2 ROS 通过多途径增加

Ras 途径可产生 ROS, 环氧化酶(COX)的活

\* 基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合基础[2019]1022号)项目名称膀胱癌患者肿瘤标志物的筛选及其功能研究。

# 通信作者: 曹明乐, 2201057784@qq.com。

性降低可以通过 RAS 信号转导, 激活并促进 ROS 积累。蛋白赖氨酸 6-氧化酶 (LOX) 通过 Hif-1 或 Hif-2 调节并产生 ROS; TGF $\beta$  通过激活线粒体中的 GSK3 $\beta$  和 mTOR 途径, 并抑制 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 等抗氧化酶来增加 ROS; NF- $\kappa$ B 可以通过 TNF 调节的正反馈回路增加 ROS 的产生; c-Myc 在 AMPK 和 PRx-Romo1 通路调节的帮助下, 改变线粒体结构和代谢来调节 ROS 的产生; ROS 水平可以通过  $\beta$ -adaplin/c-Myc 途径上调; Bcr-Abl 激活 PI3K/mTOR 和 STAT5 通路, 促进线粒体 ROS 的产生增加。还有 p53、p21 和 p16 信号通路, 可能参与细胞衰老调控的过程。在细胞的表现遗传机制研究发现, 一些 miRNA 家族通过调节自噬过程, 调节参与 ATP 和 ROS 产生的基因表达, 并且在多个水平上控制细胞衰老, 且部分 miRNA 可能会诱导 ROS 产生, 通过不同的途径, 如线粒体中线粒体 DNA 的直接损伤、TERT 的协同作用、ROS 介导的 p53 激活抑制自噬、miR-210 和 miR-494 通路, 最终导致线粒体功能障碍, 诱发细胞凋亡。

## 2 兴奋性毒性

### 2.1 谷氨酸释放过多及 Ca<sup>2+</sup> 超载

脑缺血发生后, 缺血缺氧缺糖引起 ATP 迅速耗竭, 导致 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的功能受损, Na<sup>+</sup> 内流和 K<sup>+</sup> 外流失控, 膜电位和血浆渗透压崩溃, H<sub>2</sub>O 和 Ca<sup>2+</sup> 过量内流至细胞内, 细胞膜去极化。Ca<sup>2+</sup> 超载会激活蛋白酶、脂肪酶、磷酸酶和核酸内切酶, 进而破坏细胞结构。过高的 Ca<sup>2+</sup> 浓度可引发亚硝化和氧化应激、脂质过氧化和线粒体功能障碍, 最终导致细胞死亡。同时, 细胞内 Na<sup>+</sup> 的积聚和离子稳态被破坏也会导致细胞肿胀和微管损伤。离子稳态破坏, 膜去极化, Ca<sup>2+</sup> 依赖性谷氨酸从神经递质池中释放。由于周围胶质细胞对神经递质的再摄取, 谷氨酸浓度迅速下降, 但是持续的缺血缺氧使神经胶质细胞能量衰竭, 谷氨酸转运减少或障碍, 谷氨酸浓度再次增加<sup>[6]</sup>。大量谷氨酸经过突触后与离子异性受体结合, 这些受体主要存在于树突棘中, 也

存在于突触周围区域。即谷氨酸由突触前侧的神经元释放, 经突触后作用于神经元和神经胶质谷氨酸受体 [ $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (AMPA); N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR); 红藻氨酸受体 (KAR)]。谷氨酸和 AMPAR、NMDAR、KAR 结合, 受体操纵式钙通道打开, 钙离子进入神经细胞内, 除了激活离子型通道, 谷氨酸也能激活突触后膜与 G 蛋白偶联的代谢性谷氨酸受体 (mGluR)。该受体分三组, 主要是 I 组代谢受体, 包括 mGluR1 和 mGluR5。该受体的激活可导致 Ca<sup>2+</sup> 通过间接离子通道打开和/或通过第二信使信号系统流入神经细胞内。概括而言, 大量谷氨酸通过突触间隙到达突触后膜, 激活离子型受体和代谢性受体; 受体激活后, 大量钙离子内流, 突触后神经元细胞膜反极化, 神经元产生持续性兴奋, 最后导致神经细胞死亡。

### 2.2 谷氨酸摄取不足

释放的谷氨酸可能弥漫出突触间隙, 激活远处受体。而细胞外的谷氨酸被星形胶质细胞和神经元中存在的兴奋性氨基酸转运蛋白 (EAATs) 去除, EAATs 的缺失或者功能改变致使谷氨酸摄取减少, EAATs 对于缺血后的脑组织具有保护作用。相关研究证明, 如安吉拉团队通过 30 min 缺血诱导 EAAC1<sup>-/-</sup> 小鼠, 创建脑缺血模型, 3 d 后提取的病理切片表现出略大的梗死体积和更严重的神经元死亡。研究明确, EAAC1<sup>-/-</sup> 小鼠表现出硫醇含量降低, 神经元锌稳态受损, 缺血再灌注后氧化应激增加。此外研究发现, 遗传可决定兴奋性毒性损伤的程度, 在 EAAT2 谷氨酸转运蛋白基因的启动子中发现了一种新颖且高度普遍的多态性, 与较高维持的血浆谷氨酸浓度以及急性半球卒中患者神经系统恶化的频率较高有关, 可假设兴奋性毒性损伤的大小可以通过遗传决定<sup>[7]</sup>。

## 3 炎症反应

### 3.1 炎症级联反应导致血脑屏障的破坏

血脑屏障 (BBB) 由多细胞系统组成, 也被称

为神经血管单位 (NVU), 包括周细胞、血管周围成纤维细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞、基底膜、血管内皮细胞和神经元, 并且血管内皮细胞之间紧密连接 (TJ), 共同在血液和中枢神经系统之间形成屏障, 可以阻止许多大分子, 如白蛋白、凝血酶原和纤溶酶原等血浆蛋白, 以及谷氨酸等损害神经组织。脑缺血时激活免疫系统, 外周免疫细胞向受损脑组织的渗透引发了多种炎性细胞因子和趋化因子的产生, 进而在缺血性中风发作后的亚急性期和慢性期引发并促进持续的炎症。当大量脑细胞因严重缺血而死亡时, 渗透性免疫细胞如小胶质细胞、中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等激活, 神经炎症级联反应导致细胞凋亡、血脑屏障破坏、脑水肿和出血性转化, 但是在缺血后期, 这些途径促进组织修复和功能恢复, 最后炎症因炎症介质被清除而消退。

### 3.2 免疫细胞的激活及极化

脑缺血和组织损伤时, 神经元缺氧-葡萄糖剥夺 (OGD), 损伤相关分子模式分子 (DAMP) 启动免疫。在脑梗死的急性期, 缺血性损伤导致 HMGB1、S100 蛋白、DNA、RNA、ATP 和热休克蛋白等 DAMP 的释放, 随后激活 Toll 样受体 (TLRs) 启动快速的先天免疫反应。小胶质细胞、星形胶质细胞的活化和外周免疫细胞的激活, 通过不同信号通路介导炎性细胞因子释放, 促进 BBB 破坏以及神经元死亡。这里主要介绍小胶质细胞和中性粒细胞。

#### 3.2.1 小胶质细胞

发生脑缺血后, 小胶质细胞首先被激活, 且极化为 M1 表型或 M2 表型。M2 型发挥抗炎作用并促进梗死后恢复, 而 M1 型发挥促炎作用并加重继发性脑损伤。M1 型通过 TLR4/NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$ 、JAK/STAT、Nrf2、S1PRs、TXa2R、Hv1/NOx/ROS 等通路被激活, 进而释放促炎细胞因子, 如 TNF- $\alpha$ 、NO、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和白细胞介素家族中的 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18, 最后导致继

发性脑损伤。

#### 3.2.2 中性粒细胞

脑缺血后, 死亡的神经元释放 DAMP, 激活静息的小胶质细胞和星形胶质细胞, 活化的脑胶质细胞产生趋化因子, 随后激活血小板和血管内皮细胞。内皮细胞的激活和黏附分子在管腔血管壁上的呈现, 导致趋化因子驱动的血细胞渗透, 即诱导中性粒细胞等白细胞向缺血区域聚集, 并渗透进入缺血组织。同时, DAMP 的参与使中性粒细胞释放蛋白酶、促炎性因子和 ROS, 可通过多途径致脑组织损伤。参与这个过程的各种炎症介质包括去甲肾上腺素、髓过氧化物酶 (MPO)、基质金属蛋白酶 (MMP)、金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMP)、干扰素 (IFN)、IL、TLR、核苷酸结合寡聚化结构域样受体 (NLR) 家族含嘧啶结构域 3 (NLRP3)、NET 相关肽基精氨酸脱亚胺酶 4 型 (PAD4)、B 细胞活化因子 (BAFF)、淋巴毒素等。在体外实验中发现, 中性粒细胞可以极化为 N1 型和 N2 型, N1 型通过脂多糖 (LPS)+ 干扰素 (IFN $\gamma$ ) 诱导, N2 型通过 IL-4 诱导。与 N2 型相比, N1 型中性粒细胞表现出炎性细胞因子 / 趋化因子的产生增加, ROS 和 NO 水平升高, 氧化爆发增强, 蛋白质和基质降解酶的活性增加, 以及趋化反应增强。N2 型显示 CD206、Ym1 和 Arg1 的表达增加。ERK1/2 和 p65 磷酸化是 N1 极化通路。N1 型参与促炎, N2 型参与抗炎。

### 参考文献

- [1] 贾建平. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [2] 孔滨, 陈琳, 陈礼刚. 缺血性脑血管病中氧化损伤研究进展 [J]. 西南军医, 2010, 12(4): 740-741.
- [3] 唐明, 安朋朋. 缺血性脑血管病急性期氧化应激反应的机制研究 [J]. 医学综述, 2009, 15(22): 3443-3445.
- [4] 安泳潼, 夏玉叶, 闵旸. 缺血性脑卒中的发病机制及其治疗 [J]. 世界临床药物, 2010, 31(1): 35-39.
- [5] 杨冀萍, 齐进冲, 杨北, 等. 活性氧在脑缺血-再灌注损伤后动态表达 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24(12): 731-734.
- [6] 陈敏. 钙与脑缺血 / 再灌注后神经细胞凋亡 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2003(4): 253-255.
- [7] 陈艳清, 甄然, 杨璇, 等. 兴奋性氨基酸转运蛋白 2 的研究进展 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(11): 715-719.