

脑缺血再灌注损伤的病因学研究进展*

杨佳丹¹ 董志¹

据 WHO 公布的资料, 在 57 个国家中, 有 40 个国家把缺血性脑血管疾病的死亡率列入了前 3 位, 其中在日本和中国已居首位。因此, 深入研究缺血性脑血管疾病的病因学机制, 对寻找治疗缺血性脑血管疾病的新靶点并开发相应的治疗药物, 不仅具有很高的经济意义, 也具有很大的社会意义, 以下就近年来病因学机制研究的热点做一概述。

1 脑缺血再灌注损伤的病因学机制

1.1 自由基

自由基(free radical)是具有一个不配对电子的原子和原子团的总称。脑缺血及再灌注状态下自由基诱导的脑损伤机制可概括为: ①自由基产生过量能引起脂质、蛋白质和核酸的过氧化, 使膜结构遭到破坏、蛋白降解、核酸主链断裂、透明质酸解聚、细胞崩解、线粒体变性, 细胞发生不可逆改变, 最终死亡。②微粒体及质膜上的脂氧合酶(lipoxygenase)及环氧合酶(cyclooxygenase)激活, 催化花生四烯酸代谢, 在加强自由基产生及脂质过氧化的同时形成具有高度生物活性的物质, 如前列腺素、血栓素等。很多实验证明, 缺血特别是再灌注时血栓素形成增加, 前列腺素形成减少, 因而造成微循环障碍, 出现无复流现象。大量研究表明, 自由基诱导的细胞因子和黏附分子在再灌注损伤中起重要作用。③引起脑组织的微循环障碍和改变血管的反应性, 损伤血管内皮细胞, 血脑屏障通透性增加。④缺血/再灌注时自由基引发的线粒体膜脂质过氧化或细胞内形成脂质过氧化物作用于线粒体膜, 使膜流动性改变, 从而导致线粒体功能障碍, 高能磷酸化产生减少, 自由基产生增多。细胞丧失能量贮备, 溶酶体裂解, 大量溶酶体送出胞浆, 促使神经元细胞自溶^[1]。⑤膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶失活, 可使细胞内 Na⁺升高, Na⁺-Ca²⁺交换增强使细胞内钙超载, 细胞发生细胞毒性水肿。⑥缺血/再灌注早期促进缺血脑组织的兴奋性氨基酸的释放, 加速神经元的坏死^[1]。由于自由基对神经元的损伤性太强, 从而通过降低脂质过氧化清除氧自由基的药物^[2]相继产生, 但也有报道, 用免疫细胞化学方法研究淀粉样前体蛋白(APP)的分布规律, 发现 APP 可能参与缺血再灌注损伤的脑神经元和神经胶质细胞的退化过程, 而抗氧化剂并不能阻止这一现象的发生^[3]。

1.2 神经细胞内钙离子超载

缺血-再灌注损伤、氧反常、钙反常及 pH 反常时, 均可见细胞内钙离子浓度明显增加, 细胞内钙离子浓度往往与细胞受损程度呈正相关。钙离子超载的损伤机制有: ①钙离子内流导致兴奋性谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 大量释放, Glu 受体的过度激活是引起缺血神经元死亡的主要原因, 兴奋毒性不仅引起急性坏死, 也启动延迟性细胞死亡。②过量钙离子沉积于线粒体, 线粒体膜流动性降低, 氧化磷酸化功能受损 ATP 生成障碍, 抑制细胞呼吸, 导致不可逆的神经细胞损伤死亡。③过量钙离子抑制三羧酸循环, 诱导细胞凋亡。④半

胱天冬酶(Caspase)家族成员为凋亡的主要启动和执行成分, 它们可激活 Ca²⁺-Mg²⁺依赖的内源性核酸内切酶, 使 DNA 降解, 导致细胞凋亡。⑤钙离子进入细胞与钙调素(CaM)结合, Ca²⁺-CaM 复合物可使 5-羟色胺和去甲肾上腺素释放, 引起脑血管痉挛。⑥脑血管内皮细胞钙离子超载可使内皮细胞连接间隙扩大, 血脑屏障通透性增高, 产生加重血管源性脑水肿。⑦细胞内钙离子超载, 可促进多巴胺释放。多巴胺自身具有神经毒性; 其代谢产物也具有神经毒性; 还可增强兴奋性氨基酸的毒性; 诱导神经元凋亡等。

1.3 兴奋性氨基酸

自 Olney 提出兴奋毒性(excitotoxicity)作用的概念以来, 至今一系列研究已证明缺血再灌注引起的神经元死亡主要是由 Glu 等兴奋性氨基酸(excitative amino, EAA)引起。应用脑内微透析技术检测 EAA 能有效地反映神经损伤, 近年已开始用于神经科重症监护。脑缺血后神经细胞去极化, Glu/天门冬氨酸(aspartic acid, Asp)能神经细胞末梢释放或泄漏大量的 EAAs, 神经细胞或胶质细胞摄取 EAAs 的功能受损, 使细胞外 Glu 和 Asp 水平显著提高, 从而激活临近神经细胞膜 EAAs-R。在多数转导通路中, NMDA 和非 NMDA 受体位于相同的突触后部位, 先激活 AMPA 或 KA 受体引起 Na⁺内流, 使突触后膜去极化, 进而激活电压敏感性钙离子通道, 引起 Ca²⁺内流; 同时解除 Mg²⁺对 NMDA-R 的电压依从式阻滞作用, Ca²⁺通过 NMDA 受体进入细胞; AMPA 受体激活 G 蛋白, 从而活化细胞膜上的磷脂酶 C(PLC), PLC 裂解 PIP₂ 为 IP₃ 和 DG, IP₃ 与细胞内钙库膜上的 IP₃ 受体结合, 引起内源 Ca²⁺释放; DG 和 Ca²⁺活化蛋白激酶 C(PKC), 后者可修饰膜蛋白包括 EAAs-R, 增强细胞对 EAAs 和其他兴奋性刺激和电压门控 Ca²⁺通道的敏感性; 细胞内过多的 Na⁺激活 Na⁺-Ca²⁺交换载体使 Ca²⁺进入细胞增多。虽然梗死灶中心区 Glu 浓度最高, 但其致命的损伤因素为缺氧性能量代谢崩溃。药物可通过抑制脑内兴奋性氨基酸受体活性而发挥作用^[4], 但也有报道药物可通过增加谷氨酸、天冬氨酸含量, 降低 γ-氨基丁酸含量, 维持 EAA 和 IAA 的动态平衡来拮抗缺血再灌注损伤^[5]。

1.4 高能磷酸化化合物的缺乏

ATP 是一种最重要的自由能, 其循环是生物体内能量转换最基本的方式; 线粒体主要功能是氧化营养物, 生成 ATP。ATP、ADP 和磷酸肌酸(PCR)水平改变是线粒体遭受损伤的反映。研究证明缺血再灌注引起的缺血缺氧损伤的本质之一是损伤细胞的线粒体功能: ①缺血缺氧因线粒体的选择性降解, 在神经细胞中介导了线粒体功能损害和线粒体酶表达减

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30572074)

1 重庆医科大学药理学教研室、重庆生物化学与分子药理学重点实验室, 400016

作者简介: 杨佳丹, 女, 硕士

收稿日期: 2006-01-10

少^[6]。缺血缺氧诱导氧自由基损伤和 Ca^{2+} 超载等导致线粒体 DNA 突变、错配、降解, RNA 的低表达及 Ca^{2+} 依赖性线粒体 RNA 的降解, 导致线粒体自身的蛋白质合成异常^[6]。②缺血缺氧, 启动线粒体内已存在 ATP 合成酶(F_1F_0 -ATP 酶)催化可逆反应导致 ATP 水解, 所以缺氧不仅损害 ATP 合成, 而且导致 ATP 的进一步消耗, 导致了能量贮备的耗竭^[7]。③缺氧可直接损害 F_1F_0 -ATP 酶功能而影响 ATP 合成^[7]。ATP 缺乏诱导缺血再灌注损伤的机制很复杂, 有报道对正常和有糖尿病的大鼠做实验, 发现患有糖尿病的动物在缺血后对 CNS 的进一步损伤与 ATP 和乳酸盐水平关系不大, 可能主要是由谷氨酸增加引起, 而使用钙离子通道阻滞剂可发挥抗脑缺血再灌注损伤的作用^[8]。

1.5 血脑屏障破坏

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)主要包括三层结构: 脑血管内皮细胞、基底膜和星形细胞终足。内皮细胞没有窗孔, 大分子物质不易透过; 基膜起支持作用, 但不能起阻挡大分子的屏障作用, 星形细胞对于 BBB 的完整性有诱导和维持的作用。脑缺血损伤 BBB 的机制有: ①自由基与一氧化氮学说 脑缺血后产生大量的自由基和游离脂肪酸, 活性自由基能氧化细胞膜和基底膜上的不饱和脂肪酸, 引起血管内皮细胞和基底膜损伤。②细胞因子学说 脑缺血后胶质细胞和血管内皮细胞可分泌肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)、白介素-Ⅱ等, 脑缺血后 BBB 的损伤与这些细胞因子相关。③炎症细胞浸润 缺血再灌注 2h 出现中性粒细胞浸润, 内皮细胞的紧密连接遭到破坏, 中性粒细胞释放各种蛋白酶、缓激肽、血栓素等, 促进 BBB 的开放。④BBB 蛋白降解学说 缺血脑组织的组织蛋白酶、尿激酶和基质金属蛋白酶等活性明显增高^[9], BBB 基底膜的许多组成蛋白是这些蛋白酶的底物。酶活性增高时促进基底膜组成蛋白的降解, 引起基底膜损伤。弹性蛋白酶、透明质酸酶和组织蛋白酶 G 等均可导致 BBB 通透性增加, 但是否参与脑缺血引起的 BBB 损伤机制, 目前尚不清, 不过围绕保护 BBB 的完整性也在探索一些治疗手段, 如采用电针疗法, 缺血再灌注损伤可明显改善^[10]。

1.6 白细胞的作用

近年来, 炎症反应在脑缺血/再灌注中的作用逐渐受到人们的重视。大量证据表明, 炎症反应介导了脑缺血/再灌注损伤, 而中性粒细胞的聚集、浸润是炎症反应发生、发展的关键步骤。现已证实, 白细胞(尤其中性粒细胞)及炎症细胞因子触发的血管炎症反应在脑缺血/再灌注中具有重要作用。中性粒细胞在脑缺血/再灌注损伤中的作用主要包括两个方面: ①机械性阻塞作用: 脑缺血/再灌注后数小时后, 中性粒细胞即可在缺血区脑微血管内皮细胞表面黏附, 阻塞毛细血管, 形成无复流现象, 从而影响脑组织的血液供应。细胞黏附分子在这一过程中起了重要作用, 因此, 阻止中性粒细胞与血管内皮黏附的抗体对脑缺血/再灌注损伤有明显的保护作用。②释放炎症介质与蛋白水解酶(主要是弹性蛋白酶), 加重缺血脑组织损伤: 中性粒细胞在微血管内聚集, 同时释放炎症介质与蛋白水解酶, 炎症介质可吸引更多的中性粒细胞聚集; 蛋白水解酶可降解几乎所有的白细胞外基质成分, 袭击完整的细胞, 导致内皮细胞脱落, 血脑屏障由此遭受严重的破

坏。

研究表明, 中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)不仅参与了多种炎症性疾病如慢性支气管炎、支气管扩张症、生殖道感染等的发生发展^[11-13], 也在组织、器官的缺血/再灌注损伤中起着重要作用, 对抑制 NE 对这些组织、器官的缺血/再灌注损伤有显著的保护作用。Okajima 在肝脏缺血/再灌注损伤动物模型发现, NE 抑制剂西维来司钠(sivelestat sodium, ONO-5046)和 L658758 都可减轻缺血/再灌注诱导的肝损伤, 在再灌注 1—3h 可明显增加肝组织血流量, 抑制缺血/再灌注诱导的中性粒细胞浸润和微血管通透性增加, 其作用可被一氧化氮合酶(NOS)抑制剂或吡嗪美辛所逆转, 给予前列环素 PGI_2 衍生物 iloprost 可产生与 NE 抑制剂相似的效应。这表明 NE 可能通过降低内皮细胞产生 NO 和 PGI_2 , 抑制血管扩张和诱导活化的中性粒细胞产生微血管损伤, 从而加重肝脏的缺血/再灌注损伤^[14]。Yamaguchi 认为, NE 还可能通过增加单核和巨噬细胞产生 CC-和 CXC-趋化因子, 灭活抗凝物质如抗凝血酶Ⅲ、肝素辅因子Ⅱ等方式, 加重缺血/再灌注引起的损伤^[15]。此外, NE 抑制剂对肝、肺、心肌等组织器官缺血/再灌注损伤的保护作用不仅与抑制 NE 有关, 还涉及减轻中性粒细胞募集、保护血管内皮细胞、改善能量代谢以及抗脂质过氧化等^[16]。

但迄今为止, 关于 NE 在脑缺血/再灌注损伤中的作用及其作用机制如何, 还尚未见文献报道。也未见有研究者对 NE 在中枢神经系统疾病中的作用做过系统研究。因而系统研究 NE 及其抑制剂在脑缺血/再灌注损伤中的作用, 并对其可能的作用机制做更深入的研究, 将为脑血管疾病的治疗寻找一种新的药物作用靶点。

1.7 其他的抗再灌注损伤机制

1.7.1 亚低温: 动物实验表明, 亚低温(32°C — 35°C)对脑缺血具有保护作用, 其作用机制可能包括: 减少兴奋性氨基酸的释放, 抑制钙离子内流, 减少自由基的产生, 保护血脑屏障, 抑制脑缺血再灌注后炎症反应, 抑制缺血神经元凋亡等。近年来, 随着对亚低温研究的不断深入, 人们发现亚低温对脑缺血后一些基因、蛋白质的表达有影响, 如抑制神经元凋亡相关级联反应; 抑制炎症反应相关因子; 抑制基质金属蛋白酶; 抑制神经元型 NO 合酶和诱导型 NO 合酶的表达; 抑制钙调磷酸酶活性等。亚低温脑保护的机制十分复杂, 尚有许多具体环节不清楚。亚低温对脑缺血后凋亡调控因子(如凋亡诱导因子)、凋亡抑制因子(如 X 染色体连锁凋亡抑制蛋白)的作用目前还不清楚。亚低温对其他黏附分子, 如选择素、整合素和其他细胞因子, 如 IL-4、IL-8、IL-10 和转化生长因子- β 的影响, 尚有待深入研究。

1.7.2 神经生长因子和神经营养因子: 脑缺血后, 脑内多种生长因子, 包括碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和脑源性神经营养因子的表达上调^[17]。bFGF 通过高亲和性酪氨酸激酶受体起作用, 促进神经元的存活和轴突的生长。短暂性前脑缺血后, bFGF 和 bFGF 受体在活化的星形细胞的表达增加。缺血后, 经静脉或脑内给予 bFGF 能明显缩小梗死体积。bFGF 能通过血脑屏障并保护缺血半暗带的细胞。bFGF 的神经保护机制尚不清楚, 但可能与

抗凋亡分子或自由基清除酶基因表达的改变有关。

1.7.3 神经节苷脂:神经节苷脂(ganglioside, GM)是一组含唾脂酸的糖鞘脂类。存在于哺乳类动物的细胞,尤其是神经元细胞的胞膜中。由于它具有促进钠/钾 ATP 酶活性改善受损神经的传导速度,加速轴突的生长延伸,促进神经元再生。神经节苷脂在脑缺血时能保护细胞膜,减轻脑水肿,增强神经细胞对神经保护因子的反应,减少谷氨酸诱导的神经毒性,改善神经功能。

1.7.4 细胞因子、黏附分子:细胞因子(cytokines)是多种细胞产生的一组小分子信息蛋白,在宿主的防御反应、伤口愈合、全身性感染等过程中起重要作用。脑缺血后依次出现的细胞因子为:TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10。TNF- α 的作用机制不清,认为 TNF- α 是通过其特异性受体而起作用的。TNF- α 可诱导神经胶质细胞和内皮细胞的黏附因子表达,从而促进中性粒细胞在微血管内的黏附和聚积,并参与促进血脑屏障的改变过程。IL-1 β 可增快心率和升高血压,增强 N-甲基-D-天门冬氨酸介导的神经损害,增加小胶质细胞的浸润,增加花生四烯酸的释放,刺激 NO 合成,刺激血管内皮细胞黏附分子的合成及增加中性粒细胞的组织浸润等。与 TNF- α 和 IL-1 β 的研究相比,对 IL-6 和 IL-10 的研究要少得多。众多的细胞因子中有促炎症反应和抗炎反应两类,前者加重脑缺血损伤,后者起保护作用。即使促炎症反应的细胞因子如 TNF- α 和 IL-1 β ,也可能对后期的修复起积极的作用,其最终作用好坏可能与脑缺血程度、持续时间以及细胞因子水平有关。

近来研究表明,脑缺血时可刺激内皮细胞合成多种细胞因子又可促进内皮细胞分泌黏附分子,增加白细胞和内皮细胞的黏附,引起内皮细胞的缺血损伤。但也有报道通过降低黏附分子的 mRNA 表达、降低致炎前细胞因子(IL-18)基因表达,增加保护细胞因子(IL-6, IL-10)基因表达而发挥抗缺血再灌注损伤^[18]。目前国内外对脑缺血损伤黏附分子的研究尚处于起步阶段,脑缺血损伤引起内皮细胞黏附分子的一系列变化没有一个统一的概念,关于这方面的研究主要为动物实验,且争议较多。

1.7.5 转录调节因子:核因子 NF- κ B(nuclear factor of kappa B)是一组存在于细胞和病毒中调控许多基因表达的重要转录调节因子之一。1986 年 Sen 和 Baltimore 首次报道从成熟 B 淋巴细胞的核抽提物中,检测到一种能与免疫球蛋白 κ 轻链基因增强子上一段 10bp 的核苷酸序列(GGGACTTTCC)特异结合的核蛋白,称为 NF- κ B。近年研究证实, NF- κ B 不仅存在于多种细胞和病毒中,也存在于神经元中^[19],当中枢神经系统发生某些病理改变时,可表现特异的活化。在脑缺氧缺血再灌注时, NF- κ B 的激活可能是一些炎性介质释放的关键因素,而细胞因子与 NF- κ B 之间以及诸多细胞因子间的复杂的相互作用则可使炎症信号进一步扩大和加强。实验显示许多祛除转移核因子 NF- κ B 活性的药物显示出极大的潜力和前景。这些药物包括抗氧化剂、皮质类固醇、蛋白酶抑制剂、花生四烯酸通路代谢物、分子干预和细胞通透肽。NF- κ B 激活的复杂信号转导通路的阐明,有望产生更特异的 NF- κ B 制剂^[20]。然而,尽管许多研究者已经对 NF- κ B 在中枢神经系统的作用做了大量的研究,但对其究竟是具有神经保护作用

还是神经损害作用仍然存在争议。因此,深入探讨 NF- κ B 在脑细胞损伤和保护方面的作用应该成为今后该领域的一个重要研究方向。

1.7.6 细胞凋亡:近年许多研究显示细胞凋亡也是脑缺血细胞死亡的途径,有研究显示在轻度缺血及再灌注时细胞凋亡是细胞坏死的主要机制。国内采用大鼠局灶性脑缺血再灌注模型研究发现,在脑缺血 60—180min 的各时间点,半暗带细胞凋亡明显高于缺血中心区并随时间的延长而升高,而半暗带的细胞坏死在缺血 90min 以上时无明显变化,提示在半暗带细胞损伤与凋亡机制有显著相关性^[21]。抑制凋亡的发生可有效地阻止缺血性损伤病灶的扩大。也有研究证明细胞凋亡与自由基有关^[22]。

1.7.7 环氧化酶(COX-2):COX-2 导致神经元毒性的机制尚未完全确定, COX-2 及其代谢产物至少可在 3 个环节加重缺血性脑损伤:脉管系统、血脑屏障和神经元本身。COX-2 及其代谢产物可通过影响脉管系统加重缺血性脑损伤, COX 是花生四烯酸转化为前列腺素和血栓烷的关键酶,该酶催化花生四烯酸的中心五碳氧化环转化为前列腺素。并催化 PGG2 转化为 PGH2, 后者迅速被特定的酶转化为 PGs 或血栓烷(TX-A2),部分前列腺素是血管收缩因子,如 TXA2 是目前已知最强的一种血管收缩因子。另外,前列腺素以及多种白三烯可促进血脑屏障开放。研究结果显示通过血管缺血/再灌注刺激细胞间黏附分子的表达明显增高,其可引起微血管内嗜中性粒细胞的黏附和激活 COX-2。动物实验证实, COX-2 抑制剂可有效保护缺血性神经元。提示 COX-2 在缺血性脑损伤中发挥重要作用。随着对 COX-2 及其抑制剂在脑缺血中的作用的研究,将会发现更多的特异性的 COX-2 抑制剂,使更多的脑梗死患者恢复健康。

2 小结

脑缺血再灌注神经元损伤的不同机制与各因素之间存在着相互联系。而有些机制的确切性也值得进一步研究。药物可通过发挥多重作用如通过作用于微循环、自由基代谢、活性钙通道、炎症级联反应、线粒体稳定性、细胞凋亡、应激蛋白以及组织结构从而发挥抗缺血再灌注损伤^[23]。实际上,缺血后神经元损伤不同机制的发生时间及相互关系远未阐明,是值得今后大力研究的课题。

参考文献

- [1] Bates B, Hirt L, Thomas SS, et al. Neurotrophin-3 promotes cell death induced in cerebral ischemia, oxygen-glucose deprivation, and oxidative stress: possible involvement of oxygen free radicals[J]. Neurobiol Dis, 2002, 9(1):24—37.
- [2] Chen YH, Du GH, Zhang JT. Salvianolic acid B protects brain against injuries caused by ischemia-reperfusion in rats [J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(5):463—466.
- [3] Pluta R. No effect of anti-oxidative therapy on cerebral amyloidosis following ischemia-reperfusion brain injury [J]. Folia Neuropathol, 2000, 38(4):188—190.
- [4] 曹春雨, 杜贵友, 左萍萍, 等. 天麻促智颗粒的脑保护机制研究[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(4): 269—172.
- [5] 傅建华, 杜贵友. 天麻促智颗粒对反复脑缺血再灌注小鼠脑组织递质氨基酸含量的影响[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(1):53—55.
- [6] de la Monte SM, Neely TR, Cannon J, et al. Oxidative stress and hypoxia-like injury cause Alzheimer-type molecular abnor-

- malities in central nervous system neurons [J]. Cell Mol Life Sci, 2000, 57(10):1471—1481.
- [7] Bosetti F, Yu GY, Zucchi R, et al. Myocardial ischemic preconditioning and mitochondrial F_1F_0 -ATPase activity [J]. Mol Cell Biochem, 2000, 215(1-2):31—37.
- [8] Levy J, Zhu Z, Dunbar JC. The effect of global brain ischemia in normal and diabetic animals: the influence of calcium channel blockers[J]. Endocrine, 2004, 25(2):91—95.
- [9] Aoki T, Sumii T, Mori T, et al. Blood-brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 expression during reperfusion injury: mechanical versus embolic focal ischemia in spontaneously hypertensive rats[J]. Stroke, 2002, 33(11): 2711—2777.
- [10] Wu XD, Du LN, Wu GC, et al. Effects of electroacupuncture on blood-brain barrier after cerebral ischemia-reperfusion in rat[J]. Acupunct Electrother Res, 2001, 26(1-2):1—9.
- [11] 王晓龙, 周向东. 中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂对慢性炎症气道高分泌的干预作用[J]. 临床肺科杂志, 2004, 9(3):231—232.
- [12] 吴其标, 曹世宏. 中性粒细胞弹性蛋白酶在支气管扩张症发病中的作用及治疗策略 [J]. 国外医学·内科学分册, 2004, 31(12): 519—522.
- [13] 石晓星, 商学军. 中性粒细胞弹性蛋白酶在男性生殖道感染诊断中的意义[J]. 中华男科学, 2003, 9(2):136—139.
- [14] Okajima K, Harada N, Uchiba M, et al. Neutrophil elastase contributes to the development of ischemia-reperfusion-induced liver injury by decreasing endothelial production of prostacyclin in rats[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, 287(6):G1116—1123.
- [15] Yamaguchi Y, Ogawa M. Interaction between neutrophils and endothelial cells following ischemia/reperfusion[J]. Nippon Geka Gakkai Zasshi, 1999, 100(5):319—324.
- [16] Kotake Y, Yamamoto M, Matsumoto M, et al. Sivelestat, a neutrophil elastase inhibitor, attenuates neutrophil priming after hepatoenteric ischemia in rabbits[J]. Shock, 2005, 23(2): 156—160.
- [17] Honjo M, Tanihara H, Kido N, et al. Expression of ciliary neurotrophic factor activated by retinal Muller cells in eyes with NMDA- and kainic acid-induced neuronal death[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 4(2):552—560.
- [18] Storini C, Rossi E, Marrella V, et al. C1-inhibitor protects against brain ischemia-reperfusion injury via inhibition of cell recruitment and inflammation[J]. Neurobiol Dis, 2005, 19(1-2): 10—17.
- [19] O'Neill LA, Kaltschmidt C. NF-kappa B: a crucial transcription factor for glial and neuronal cell function[J]. Trends Neurosci, 1997, 20(6):252—258.
- [20] Berti R, Williams AJ, Moffett JR, et al. Quantitative real-time RT-PCR analysis of inflammatory gene expression associated with ischemia reperfusion brain injury [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2002, 22 (9):1068—1079.
- [21] 章军建, 阮旭中, 张苏明, 等. 大鼠局灶性脑缺血再灌注半暗带神经细胞坏死与凋亡的动态变化 [J]. 中华老年医学杂志, 1999, 18(3):170—173.
- [22] 孙运娟, 孙运芝, 王纪佐. 脑缺血再灌注后脑组织一氧化氮水平变化及其与细胞凋亡的关系[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2001, 8(1):26—28.
- [23] Peter St, Moss AA, Mulligan DC. Effects of tacrolimus on ischemia-reperfusion injury[J]. Liver Transpl, 2003, 9(2): 105—116.

·综述·

儿童癫痫生存质量的评定量表研究进展*

王广新¹ 杨作成¹

随着医学模式向生物-心理-社会模式的转变,传统的健康评价指标已不能满足实际工作的需求,生存质量(quality of life, QOL)这一概念应运而生。尽管对其内涵存在争议,但多数学者认同以下几点:①生存质量是健康含义的深化,由多维度内容组成,既包括躯体、心理及社会功能等健康质量,也包括物质生活质量;②生存质量既包括客观状态,又包括主观感受,但主要是后者;③生存质量建立在一定的文化价值体系上。近20年来,国内、外开发了许多有关癌症、心血管疾病及癫痫等疾病的生存质量评定量表,并进行了大量研究^[1-4],但这些研究多侧重于成人。儿童生存质量的研究与成人相比明显落后,自上世纪90年代初,国外学者相继在儿科肿瘤、支气管哮喘、儿童精神障碍及儿童癫痫等儿科领域进行研究,研制开发了相关的生存质量量表^[5-7]。癫痫给患病儿童造成躯体损害,也可导致一系列心理、社会问题^[8],对其成功的治疗不仅是发作的控制,而且要使其心理和社会等方面也要达到良好的状态,即生存质量得到全面提高,因此加强对癫痫患儿生存质量的研究非常必要。现就目前国内、外儿童癫痫生存质量普适性量表和专用量表的主要内容及其心理测量学性能做简要介绍如下。

1 儿童癫痫生存质量评定的普适性量表

以往评价儿童生存质量时着重于心理测验,常采用经典

的心理测验量表如 Achenbach 儿童行为量表(又称儿童行为清单, child behavior checklist, CBCL)。近10余年来,国内、外学者陆续推出了包含多个领域和纬度的儿童普适性生存质量评定量表。

1.1 儿童健康问卷(child health questionnaire, CHQ)

CHQ 是由美国波士顿新英格兰医学中心的 Landgraf 及其同事于1990年开始研制的一种用于评定儿童健康相关生存质量的量表。该问卷考虑到儿童不同阶段的认知能力特点,建立了父母问卷(适于5—18岁儿童)和自我报告式问卷(10—18岁),全面收集有关数据,为儿童生存质量的评定开辟了新思路。CHQ 是目前国际上公认的具有较高信度和效度的普适性儿童生存质量量表,至少已有39种语言的版本,且已建有专门的英文网站。

CHQ 父母问卷(CHQ-parent form)最初为98个条目,之后为满足实际需要修改为50个条目,称 PF50 (parent form 50),1998年又完成了含有28个条目的简化版即 PF28 (parent form 28)。PF50 是最常用的 CHQ 父母问卷,它有14

* 基金项目:中南大学湘雅三医院博士化基金资助项目(0508)

1 中南大学湘雅三医院儿科,湖南省长沙市桐梓坡路138号,410013

作者简介:王广新,男,在读博士,副教授

收稿日期:2006-01-16