

· 综述 ·

高压氧治疗缺血性脑血管病机制的研究进展

陈晓明¹ 张志强¹

脑血管病是严重危害人类健康的一组疾病,致死率和致残率都很高,给社会造成巨大的经济负担,在世界范围内,脑血管病是引起死亡的第2位原因。流行病学调查结果表明,我国脑血管病的年发病率为219/10万。近代医学和新技术研究认为,不论何种脑血管疾病均存在以脑缺血为基础的脑循环和代谢障碍等一系列脑缺血-缺氧性生化连锁反应,最终导致脑血管异常。组织缺氧是局灶性脑缺血发生细胞损伤的一个主要原因。由于缺氧在缺血性细胞死亡中的重要作用,脑缺血后恢复足够的氧供成为脑组织恢复的一个关键因素。高压氧能明显地增加机体对氧的摄取和利用,使血氧含量增加,用于治疗缺血性脑血管病取得了明显的疗效。近年来,对此疗法的作用机制也进行了大量的临床及实验性研究,本文旨在总结归纳新的研究进展,从而能更好地服务于临床治疗。

1 高压氧的作用机制

高压氧(hyperbaric oxygen,HBO)的作用机制主要体现在以下几方面:①具有提高血氧分压及血氧含量,提高组织氧储备,提高组织内毛细血管氧的弥散能力,从而迅速改善脑细胞的缺氧状态^[1];②提高血脑屏障的完整性,使脑血流量下降,液体从血管内的外渗情况也随之减少,纠正缺氧状态,使乳酸生成减少,脑组织能量代谢恢复,脑神经细胞的肿胀减轻^[2-3];③使血细胞容积减少,增加红细胞变形能力,使红细胞通过狭窄毛细血管的能力增加,降低血液的黏滞度,减轻血小板的聚集,促进血栓的溶解吸收,改善了微循环状态,有利于缺氧脑区血液循环的恢复^[4-5];④促进侧支循环的形成,使脑神经细胞的功能得以恢复^[6]。

2 新的研究进展

2.1 HBO对缺血再灌注脑组织神经节苷脂(Gangliosides,Gls)的影响

Gls是一类含唾液酸的鞘糖脂,哺乳动物神经组织中含量最丰富。大量文献表明,Gls通过保护细胞膜结构与功能,发挥神经营养和修复功能,对抗兴奋性毒性及自由基等发挥神经保护作用,并且在脑缺血或缺氧性疾患时有含量或组份的变化。复杂Gls组份和GT_{1b}等可维持轴突和髓磷脂的完整性,Gls阻止神经死亡的活性以GT_{1b}最强,其次是GD_{1b}和GM₁,谭延国^[7]等实验显示脑缺血再灌注GT₁GD_{1b}和GM₁出现下降,GM₃高,HBO处理可于再灌注24h及48h显著提高脑组织Gls含量,Gls总量及GM₁含量的增高及GT_{1b}的加速恢复,再合并96h后GM₃含量基本恢复正常,可对抗神经细胞死亡。这可能是HBO治疗与改善脑缺血再灌注损伤的新机理之一。

2.2 抑制兴奋性氨基酸的过度释放

兴奋性氨基酸的过度释放激活相应受体而产生的兴奋性神经毒性在缺血再灌注脑损伤中起着极为重要的作用,很大程度上影响了脑损伤的预后。研究结果显示,缺血再灌注后

经高压氧处理24h和48h时间点的HBO组大鼠脑内Glu的含量明显低于对应时间点不经高压氧处理的缺血再灌注组,且24h时间点的HBO组Asp的含量也明显低于同一时间点的缺血再灌注组。这提示在一定时间内进行高压氧处理可抑制由全脑缺血再灌注所诱导的兴奋性氨基酸的过度释放,这可能是高压氧治疗缺血再灌注脑损伤的机制之一^[8]。

2.3 抑制一氧化氮合酶的活性

一氧化氮(NO)和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS)在脑缺血再灌注损伤中的作用愈来愈受到人们的重视。一般认为诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)持续产生的NO有细胞毒性作用,可以诱发一系列病理反应。一些实验表明iNOS抑制剂可以阻断NO的脑损伤作用,减轻血脑屏障的破坏、脑组织和血管内皮的损伤,使缺血半暗带得到保护,从而减少梗死面积^[9-10]。曹义战等^[11]实验结果显示HBO能减少梗死区NOS阳性细胞的变性,减少的部位主要在皮质、视前区和纹状体内侧区,即HBO主要对缺血“半影区(penumbra)”的神经细胞存活(包括NOS)产生影响,提示梗死区NOS阳性细胞存活在缺血/再灌注后期可能起有益的调控作用。王国忠等^[12-13]的研究表明,早期高压氧治疗可有效抑制鼠脑缺血再灌注后血小板膜糖蛋白及海马诱导型一氧化氮合酶信使核糖核酸的表达,从而有助于减轻脑缺血再灌注损伤。

2.4 增强机体抗自由基的能力

在脑缺血再灌注初期,氧自由基浓度剧增,可迅猛攻击超氧化物歧化酶(SOD)分子结构中的巯基,使SOD被自由基氧化而失活。毕长柏等^[14]通过测定大鼠脑组织SOD含量,显示高压氧治疗5d后,脑组织SOD含量较治疗前明显升高,与常压吸氧组比较,其升高具有显著差异,治疗14d时效果更显著。脑缺血再灌注过程中可产生大量自由基,过量的自由基可导致脂质、蛋白质及核酸过氧化,破坏BBB的完整性。机体内也存在对抗自由基和过氧化物的防御系统,主要通过SOD、GSH-PX、CAT催化自由基及H₂O₂的降解,保护BBB的完整性。实验观察到HBO+脑缺血再灌注组与脑缺血再灌注组相比,脑组织抗氧化酶类SOD、CAT、GSH-PX酶活性均明显升高,MDA的含量明显下降($P<0.05$)^[15]。

2.5 抑制中性粒细胞浸润

缺氧缺血介导的中性粒细胞浸润是造成脑损伤加重的原因之一,抑制中性粒细胞浸润能减轻再灌注损伤。Atochin等^[16]对局灶性脑缺血鼠模型的研究证明,缺血前高压氧预处理或缺血同时予高压氧处理均可抑制缺血区中性粒细胞的浸润并减轻脑损伤。杨鹰等^[17]观察发现HBO可通过抑制内皮细胞对单核细胞趋化蛋白(MCP-1)的分泌及降低中性粒细

1 中国医科大学附属盛京医院康复中心, 沈阳, 110022

作者简介:陈晓明,女,硕士研究生

收稿日期:2007-12-3

胞在人内皮细胞株(ECV-304)的黏附来减轻脑缺血再灌注病灶的炎症损伤。核因子 κB (NF- κB)作为一种核转录因子,在激活后可高效诱导多种致炎因子的表达,细胞间黏附分子(ICAM-21)是其中重要的一种,其表达上调及其诱导的内皮细胞与白细胞的相互作用导致白细胞在血管内聚集、黏附、游出是炎症反应的关键性因素。徐江^[18]试验结果显示,大鼠脑缺血再灌注后 NF- κB 和 ICAM-21 明显上调,NF- κB 的表达高峰出现在脑缺血再灌注后 24h,而 ICAM-21 的表达高峰出现在缺血再灌注后 48h,表明 NF- κB 先于 ICAM-21 表达,提示在缺血再灌注后缺血侧脑组织已经有了明显的炎症反应,而且 NF- κB 具有调节 ICAM-21 表达的作用。进行 HBO 治疗后,发现 HBO 组 NF- κB 的活性和 ICAM-21 的表达较缺血再灌注组降低。

2.6 减少再灌注迟发性神经元死亡

发生脑缺血时,神经元死亡可分为 2 个阶段,第 1 阶段为急性缺血早期,第 2 阶段为缺血中后期再灌注引起的进一步脑损伤,又称迟发性神经元死亡 (delayed neuronal death, DND)。迟发性神经元死亡机制如下:高能磷酸化化合物的耗竭和去极化,兴奋性氨基酸的毒性作用,细胞内钙离子浓度升高所致的细胞损伤,自由基损伤,炎症反应及神经胶质细胞的激活。神经元死亡的方式有两种:坏死和凋亡,以凋亡为主,且持续时间较长,是加重脑损伤的一个重要因素。缺血时导致神经元凋亡的因素很多,如兴奋性氨基酸,能量剥夺,离子因素,神经营养因子,各种基因的激活,Bcl-2 及其相关蛋白,半胱天冬酶和细胞因子等,凋亡是基因调控下的程序性细胞死亡,多位于围绕缺血损伤中心区的周围区即“半暗带”中,半暗带细胞的转归有两方面:一是继续凋亡和坏死,二是向正常组织转化。凋亡是基因调控下的细胞程序性死亡,主要与 Bcl-2 基因家族,c-fos,c-jun 等即早反应基因,caspase 基因家族有关,增强或阻止相关基因的表达可减少细胞凋亡。Wada 等^[19]证实,0.2MPa 高压氧治疗,1h/次,隔天 1 次,共 5 次,使脑组织 Bcl-2 表达增强,而脑梗死容积比明显减少。Calvert 等^[20]在诱导新生鼠缺血缺血性脑损伤后 1h 予 0.3MPa 高压氧处理 1h 发现脑梗死容积比对照组明显缩小,并于电镜下证实高压氧治疗组在缺血缺血后 24h 和 72h 未见到凋亡细胞。时间窗内的高压氧治疗(缺血后 6h 内)明显增加半暗带区细胞内 Bcl-2 的表达,抑制 caspase29 和 caspase23 的裂解,减少 DNA 双链片断的形成,表明其治疗可抑制细胞凋亡的发生^[21]。有文献报道,HBO 治疗可降低脑缺血再灌注 6h,24h,48h 梗死灶周围细胞 caspase-3 的表达,从而抑制神经细胞的凋亡^[22-23]。一些研究发现脑缺血再灌注后 bcl-2 蛋白表达增强,高压氧治疗可以进一步上调 bcl-2 蛋白的表达,抑制脑神经细胞凋亡。阻塞性局灶性脑缺血能明显诱导 FOS 蛋白的表达,而且其表达在 5h 时最强,持续 12—24h 之后逐渐减弱,存在明显的时间依赖性。从分布上看,FOS 蛋白在梗死区表达最明显,特别在梗死坏死最严重的纹状体外侧区表达最强烈。这提示,FOS 蛋白的表达强度与神经元的缺血损伤程度相关联。HBO 治疗后其表达强度和持续时间均明显减弱和缩短。HBO 抑制 FOS 蛋白表达可能是其治疗脑缺血-再灌注损伤的机制之一^[24]。

3 小结

目前高压氧作用机制的研究主要围绕缺血半暗带细胞的转归——阻止细胞的继续凋亡展开。本文阐述可以导致凋亡的因素主要为以下几点:兴奋性氨基酸的过度释放及其受体的相应激活;iNOS 持续产生的 NO 细胞毒性作用;大量自由基的损伤以及凋亡相关基因 Bcl-2 基因家族、caspase 基因家族的增强或阻止作用。尽管严重的脑缺血损伤中坏死机制占主导,但对凋亡的研究可能代表了一种发展方向,因为其不同于坏死的独特机制可能会扩展缺血性脑病的治疗窗口,同时也为其他疾病进行高压氧治疗提供一种借鉴的可能。此外,针对脑缺血再灌注炎症损伤的机理,特别是核因子 κB 的研究,仍然有一定的发展空间和发掘价值,值得进行更深入的研究。

参考文献

- [1] Sunami K, Takeda Y, Hashimoto M, et al. Hyperbaric oxygen reduces infarct volume in rats by increasing oxygen supply to the ischemic periphery [J]. Crit Care Med, 2000,28(8):2831—2836.
- [2] Mink RB, Dutka AJ. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits reduces brain vascular permeability and blood flow [J]. Stroke,1995,26:2307.
- [3] 刘磊,刘景昌,辛佩珠等.高压氧减轻沙土鼠脑缺血时脑组织间隙水肿机制的研究[J]. 第三军医大学学报,2001,1(1):42.
- [4] 王仕忠,王秋莎,杨杞华. 高压氧治疗对缺血性脑卒中患者血浆中 PC、PS 及 AT-Ⅲ 的影响[J]. 南京医科大学学报,2005,11(11):833.
- [5] 邵贵强,高春锦,葛环. 高压氧对脑缺血大鼠凝血因素的影响[J]. 中国临床医学, 2001,6(3):248.
- [6] 戴铁,高春锦,王国忠. 脑缺血及高压氧治疗中血管内皮生长因子 mRNA 表达的研究[J]. 北京医学, 2006,28(10):602.
- [7] 谭延国,陈瑞,侯燕芝,等. 高压氧对短暂性全脑缺血再灌注大鼠神经节苷脂的影响[J].中国医学物理学杂志,2004,21(2):97—100.
- [8] 侯燕芝,陈瑞,于培兰,等. 高压氧对急性损伤期全脑缺血再灌注大鼠脑内兴奋性氨基酸水平的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2006,21(1):38—41.
- [9] Iadecola C, Zhang F, Casey R, et al. Inducible nitric oxide synthase gene expression in vascular cells after transient focal cerebral ischemia[J].Stroke,1996,27:1373.
- [10] Chatterjee PK, Patel NS, Kvale EO, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces renal ischemia/reperfusion injury[J]. Kidney Int,2002, 61:862—871.
- [11] 曹义战,晋兴,王伯良,等.高压氧对大鼠脑缺血后 NOS 阳性神经元的影响[J]. 中国急救医学,2002,8(8):447.
- [12] 王国忠,吕艳,高春锦,等. 高压氧对脑缺血再灌注小鼠血小板膜糖蛋白 CD31、CD61 和 CD62p 的影响 [J].中华航海医学与高气压医学杂志,2003, 10: 80—83.
- [13] 王国忠,赵立明,高春锦,等. 高压氧对脑缺血再灌注大鼠的海马诱导型一氧化氮合酶 mRNA 表达的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志,2004, 26: 193.
- [14] 毕长柏,徐丽瑾,陈玉敏,等. 高压氧对大鼠脑缺血再灌注损伤脑组织结构及氧自由基的影响[J].实用儿科临床杂志,2005,2(2):151.
- [15] 赵红,卢晓梅,陈学新,等. 高压氧对脑缺血再灌注小鼠抗氧化酶类及血脑屏障通透性的影响[J].中华物理医学与康复杂志, 2004,26(4):196.
- [16] Atochin DN, Fisher D, Thom SR, et al. Hyperbaric oxygen inhibits neutrophil infiltration and reduces postischemic brain injury in rats[J]. Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova, 2001, 87(8): 1118—1125.
- [17] 杨鹰,李长春,石永亮,等. 高压氧对内皮细胞分泌单核细胞趋化蛋白集中粒细胞黏附功能的影响 [J].中华航海医学与高气压医学杂志,2006,8(4):225.
- [18] 徐江,黄晓琳. 高压氧对脑缺血再灌注大鼠核因子 $2\kappa\text{B}$ 及细胞间黏附分子 21 表达的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志,

- 2005,5(5):259.
- [19] Wada K, Miyaza T, Nomura N, et al. Preferential conditions for and possible mechanisms of induction of ischemic by repeated hyperbaric oxygenation in gerbil hippocampus [J]. Neurosurgery, 2001,49(1):160.
- [20] Calvert JW, Yin W, Patel M, et al. Hyperbaric oxygenation prevented brain injury induced by hypoxia-ischemia in a neonatal rat model[J]. Brain Res, 2002,951(1):1—8.
- [21] 蒋杞英,霍本良. 高压氧对大鼠局灶性脑缺血再灌注神经细胞 Caspase-3 表达的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志,2006,28(12):853.
- [22] 蒋杞英,霍本良. 高压氧对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑梗死灶及 bcl-2 蛋白表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2006,21(17): 890.
- [23] 丛琳,张朝东,余海. 高压氧对大鼠持续性局灶缺血后脑中 Bcl-2 蛋白表达的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2001,8(4):214.
- [24] 李金声,郭守一,刘立,等.原癌基因 c2fos 在大鼠急性局灶性脑缺血再灌注损伤和高压氧治疗后表达的变化[J].中华航海医学杂志,2000, 9(7) :161.

· 综述 ·

运动引起应激与应激性疾病的研究进展

屈红林¹ 陈惠宇²

运动训练最重要的目的之一是提高运动能力。因为运动成绩与完成专项比赛有关各系统机能能力的协调性、合理性、及时获得最大功率的表现力密切相关。运动训练促使运动能力提高是一个适应和发展的过程。对由于运动应激所引起的一系列反应的相关研究都应当从分子、细胞、组织、体液和神经系统的角度对运动训练进行全面系统的研究和认识。也有人提出应激学说的理论依据就是应激、全身适应综合征及适应性疾病的相关理论,也即运动训练所引起的身体变化、恢复和适应过程的规律一致性。

1 运动应激的阐释

1.1 运动应激的特点及规律

1.1.1 运动应激的特点:Seley^[1]从病理学的研究方向提出应激的概念:“应激反应是功能活动或损伤作用下引起的所有非特异性变化的总和。这个定义包括在作用终止后(恢复)或者作用继续时(适应)的复原”。对于在应激产生的过程中,能够引起应激的刺激称为应激源,也可叫异乎寻常的刺激,比如日常生活中的感染、中毒、创伤、神经紧张、剧烈运动、失水、出血、冷冻、缺氧或窒息等都是不同的应激源。而对于机体在受到不同的应激源的刺激时可产生两种不同的表现形式。其一是按其应激源的不同,机体产生不同的特异性反应形式;其二是机体对应激源的反应形式可表现出共同、千篇一律的、不具有特异性的反应,这种反应形式称为非特异性反应,也总称为应激。

对于身体所进行的活动,激烈运动、长时间运动的失水、在高原上训练时的缺氧乃至大强度运动所引起的乳酸积累等都属于应激反应。而非激烈运动的散步、慢跑、做广播操等健身运动,对身体来说不会造成应激反应。因此说,应激反应在运动员日常训练和比赛中不断出现,使机体处于高度的应激状态之中。

1.1.2 运动应激的规律:现代体育科学研究已经表明应激学说的研究重点是内分泌系统,尤其是垂体-肾上腺皮质,垂体-性腺系统。激素是通过改变酶活性、细胞膜的通透性,从

而对运动负荷后恢复过程调控、提高竞技能力的能量供应以及细胞结构和机能调节能力的发展有很大作用。激烈运动的应激作用可通过内外感受器和传入神经通路,或通过内分泌系统,支配身体的适应性恢复过程。一般适应性过程基本包括三个组成部分,即机体能源储备动员能力,机能调节能力和机体防御能力的动员^[2]。

1.2 运动应激的应用

运动应激的核心是通过激素调节,由激素影响酶活性从而改善机能储备和机能调节能力,提高机体的防御能力。

1.2.1 运动应激引起激素变化:当运动员的机体遭受到各种强烈的有害刺激时,其刺激包括大强度的运动训练和比赛,就会促使肾上腺皮质激素(ACTH)、糖皮质激素的分泌大幅度增加,并超过一般生理水平,以及由此引起机体的各种适应性反应、抵抗性变化的一种机能状态。而这种机能状态也是个体生存所必需的一个生理过程,它能增强机体对有害刺激的耐受力、抵抗力,以减轻机体所受到的损害^[3]。

尹剑春^[4]对大鼠进行为期8周的不同负荷运动训练,并在运动后期测定大鼠血清中皮质酮、IL-1 β 和TNF- α 含量的结果表明,运动训练可以降低心理应激反应程度,减少内源性皮质酮释放,使血液中IL-1 β 和TNF- α 含量升高,维持机体在应激状态下的免疫功能的稳定。衣雪洁^[5]的研究也发现,大强度运动训练可引起肾上腺素分泌大量增加和血浆皮质醇水平升高,同时前列腺素E和儿茶酚胺的浓度升高。矫玮等^[6]的研究也发现任何引起皮质醇分泌改变的因素都可引起 β -内啡肽分泌的改变,而且大强度运动时 β -内啡肽分泌增加,可以影响抗体的合成,淋巴细胞增殖及NK细胞的细胞毒作用,当浓度适度升高时,可以促进人体免疫功能,当其浓度过度时,则对人体的免疫功能起抑制作用。

1.2.2 运动应激引起免疫系统变化:在激烈的大强度训练

1 江西省宜春学院体育学院,江西,宜春,336000

2 山东省菏泽学院体育系

作者简介:屈红林,男,讲师,硕士研究生

收稿日期:2007-08-23