脑卒中的研究进展

于雯, 罗海芸

(昆明医科大学基础医学院药理学系, 云南昆明 650500)

[摘要] 脑卒中是卒中是第三大常见死亡原因和第四大疾病负担原因。脑卒中发病因素多, 发病机制复杂, 可为日后的研究提供药物治疗靶点。目前临床上对于脑卒中发病 3h 内的患者常见的治疗方法是溶栓治疗, 急性期后溶栓反而会加重病情。现就病理特征及治疗进展作一综述。

[关键词] 脑卒中; 发病率; 治疗方法; 预防措施

[中图分类号] R543 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2021)1B-0117-04

Advances in Stroke Research

YU Wen, LUO Hai-yun

(Dept. of Pharmacology, School of Basic Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] Stroke is the third leading cause of death and the fourth leading cause of disease burden. Stroke has a variety of pathogenic factors and complex pathogenesis, which provide pharmacological targets for future research. At present, thrombolytic therapy is a commonly used treatment for patients within three hours after stroke onset, but thrombolytic therapy may aggravate the condition in post-acute phase. In this paper, the pathologic characteristics and treatment progress are reviewed.

[Key words] Stroke; Morbidity; Treatment methods; Preventive measures

脑卒中发病因素多, 发病机制复杂, 可为日后的研究提供药物治疗靶点。目前临床上对于脑卒中发病 3h 内的患者常见的治疗方法是溶栓治疗, 急性期后溶栓反而会加重病情。现就病理特征及治疗进展作一综述。

中风是全球第二大致死原因和第三大致残原因。在美国, 每 40 s 就有人中风, 每 4 min 就有人死于中风^[1], 而中低收入国家的, 总体卒中发病率首次超过高收入国家的 20%^[2]。年轻人中风不仅是脑血管疾病最具威胁性的并发症, 而且会导致相当程度的残疾和社会的依赖性^[3]。50% 的儿童脑卒中患者有慢性后遗症^[4]。新生儿中风后, 神经认知能力的损害更为明显, 视觉空间域的损害也比儿童更为严重。

目前治疗急性缺血性脑卒中最有效的方法是重组组织纤溶酶原 (tissue plasminogen activator, r-TPA) 溶栓治疗^[5]。科学合理的及时治疗脑卒中在改善患者的神经功能缺损, 提高生活自理能力方面有着显著优势。因而, 有必要对脑卒中的病理特点及治疗进展作一综述。

1 脑卒中的流行病学

卒中是一种高致病性疾病。在全球范围内, 卒中是第三大常见死亡原因和第四大疾病负担原因。世界卫生组织将卒中定义为由于血管破裂或血栓堵塞而导致的大脑供血中断, 从而妨碍氧气和营养物质的供应, 对脑组织造成损害。根据计

[收稿日期] 2020-11-09

[基金项目] 云南省自然科学基金重点项目 (2019FA031)

[作者简介] 于雯 (1996~), 女, 黑龙江齐齐哈尔人, 在读硕士研究生, 主要从事抗脑缺血药物研究。

[通信作者] 罗海芸, E-mail:luohaiyun12@163.com

算机断层扫描或 MRI 的标准, 将卒中分为脑实质内缺血, 蛛网膜下腔出血或缺血性卒中 (栓塞性梗死, 大动脉闭塞性梗死, 腔隙性梗死和未分类血栓性梗死)。

1.1 患病人群

卒中的亚型中, 出血性卒中的数量过多, 发病率与地理和生活方式的差异有关^[6]。围产期缺血性脑卒中发病率仅次于老年脑卒中, 居第二位^[7]。在年龄较大的人群中, 因小动脉闭塞和动脉粥样硬化引起的卒中发生率较高; 在年轻患者中, 心栓塞和其他原因的卒中更常见, 40% 以上的急性卒中中没有明确的可识别的病因 (隐源性卒中)^[8]。儿童发生缺血性脑梗后, 出现偏瘫、面神经麻痹、视觉障碍和意识下降, 与对照组相比, 患中风的儿童在注意力、语言、记忆和感觉运动功能方面表现更差。

在任何年龄的成年人中, 大多数卒中系由向大脑供血阻塞引起的缺血性卒中。

1.2 缺血性脑卒中的发病因素

缺血性卒中是由遗传、表观遗传和环境危险因素引起的主要的心血管疾病。引起卒中的原因有: 动脉壁剥离、血凝障碍、避孕药、兴奋剂 (酗酒、吸烟、麻醉剂)、血管免疫性疾病^[9]。感染和心脏疾病或手术是最常见的卒中原因^[9], 高血压则是缺血性和出血性中风卒中的主要危险因素, 其他原因如患者服药依从性差、临床随访不良等, 也可能导致卒中死亡率升高^[10]。反复卒中患者中缺血性心脏病明显增多的特点使反复卒中更为严重^[11]。

2 脑卒中的病理特征及治疗靶点

在大鼠脑缺血损伤后, 效应子的早期基因在不同的脑区有快速和长期的激活。效应基因的激活可能是缺血脑组织长期突触反应的一部分^[12]。缺血性脑卒中早期 hcMSCs 移植可通过神经营养因子的高表达抑制神经细胞的损伤, 促进功能恢复^[13]。miR-124-5p/NOX2 轴调节了 Nox 介导的 ROS 生成、炎性微环境以及神经元凋亡, 最终影响了脑 I/R 损伤^[14]。TLR4/NF- κ B 表达与大鼠脑损伤程度相关, 通过 TLR4/NF- κ B 信号通路抑制, 可以缓解大鼠脑缺血-再灌注损伤^[15]。在急性缺血性脑卒中 (AIS) 患者血清中, miR-9 的下调可保护神经元免受 sirt1 介导的 NF- κ B 通路的 OGD/r 损伤^[16]。有研究表明, 血液中 miR-1275 水平与 IS 的发生呈负相关, miR-1275 可能通过靶向 2 和阻断巨噬泡沫

细胞的形成, 对 IS 的发生具有动脉粥样硬化保护作用。由于在神经保护的情况下脑卒中小鼠模型中 Cofilin-actin 杆的形成被抑制, 而在结果恶化的情况下则增加, 这表明, Cofilin-actin 杆可能参与或加重缺血病理, 值得进一步研究作为一个潜在的治疗靶点^[17]。

肾上腺髓质素作为神经系统疾病的重要参与者^[18]是一个重要的调节器, 可以促进神经再生。大量研究表明, 患有各种中风和中风相关疾病的患者血浆 DD 水平明显升高^[19], 说明肾上腺髓质素对包括出血性或缺血性中风和创伤性脑损伤在内的脑损伤具有促进或神经保护作用。

通过研究可能的溶栓时间窗外的保护性试剂, 寻找缺血性脑卒中的治疗方法仍有希望。通过抑制含 NF- κ B / cox-2 通路, 半胱天冬酶级联激活 NMDARs 通常的时间窗口以外的 PEG-UK 调控仍然可通过在 pMCAO 老鼠中维护 BBB 的完整性和细胞凋亡的抑制和激发神经毒性的兴奋性来发挥保护作用^[20]。与 CS 相关的抗血小板药物可用于预防 PAN 中卒中的发生或复发^[21]。缺血性卒中后 PNS-Rb1 通过激活 BDNF/TrkB 和抑制 proBDNF/sortilin/P75NTR 至少部分地改善了感觉运动功能障碍^[22]。在中脑动脉阻塞/再灌注 (MCAO/R) 大鼠模型中, NRG-1 β 通过大鼠 MCAO/R 的 JNK 信号通路对神经起到保护作用^[18]。

综上所述, 脑卒中损伤后, 通过早期 hcMSCs 移植或抑制 TLR4/NF- κ B 表达或 miR-9 的下调和抑制 Cofilin-actin 杆的形成可以有效减缓缺血再灌注的损伤, 这说明脑卒中损伤后涉及到多个靶点和信号通路, 通过激活或抑制不同的信号通路和靶点来增强损伤后早期的神经保护作用, 减少脑细胞凋亡, 从而达到降低急性脑卒中后的二次损伤和复发率的目的。因此, 这些信号通路和靶点可为日后治疗缺血性脑卒中提供新的药物治疗提供方向。

3 脑卒中的干预

3.1 药物治疗

死亡率的下降是由于卒中患者存活率的提高。然而, 恒定的发病率和恒定的高血压发病率突出了改进预防措施以减少卒中影响的必要性。目前治疗急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 最有效的方法仍然是重组组织纤溶酶原 (tissue plasminogen activator, r-TPA) 溶栓治疗^[21]。其中, IV 重组组织型纤溶酶原激活物 (rtPA) 治疗窗口从症状出现后 3 h 扩大到 4.5 h。更迅速地开始再灌

注治疗, 其治疗效果更佳^[23]。

3.2 其他治疗方法

研究证明, 除脑卒中的治疗手段除了用药外, 还可以采取低温治疗的方法, 在大型动物脑循环模型中, 选择中度至深度低温 ($< 30^{\circ}\text{C}$), 从而达到有意义的神经保护^[24]。动脉内移植的神经干细胞在缺血 24 h 后可减少脑缺血损伤的体积, 改善神经功能^[25]。缺血性中风常伴有房颤和左心耳。已经开发出通过封闭卵圆孔未闭或左心耳来降低卒中风险的装置^[26]。这些发现有望成为一项有用的技术。

3.3 脑卒中的预后和预防

研究表明, 在非腔隙性缺血性卒中的急性期, 血小板体积不稳定, 因为它在最严重的的早期增加^[16]。有研究也证实了超过半数的急性缺血性中风患者存在骨骼肌智联缺陷^[26]。此外, 骨骼肌质量缺陷和脑卒中后神经功能障碍相关^[26]。年龄分布不同的人群血压降低表明, 卒中的可预防比例随年龄增长而增加。年龄与高血压协同作用对卒中发生的病例比例^[27]。脑出血前的疲劳在所有脑出血病例中更为常见^[27]。缺血性脑卒中的发生率和严重程度相似, 但与血压正常的患者相比, 预处理的动脉性高血压 (AH) 患者预后较差^[28]。这提示了脑卒中后功能预后较差, 需要人群积极提高脑卒中的疾病预防知识, 学会科学有效地减少脑卒中的发生。

中风发病率和死亡率的定期下降部分是由于预防的积极作用, 并确认了筛查和早期治疗中风危险因素的有效性。约 40% 的缺血性脑卒中 (IS) 复发患者在复发时未服用抗血栓药物; 如果他们当时服用了抗凝血药物, 复发性血栓是可以预防的。临床医生必须认识到抗血栓药物对 IS 患者的重要性, 患者同样必须继续永久性地服用抗血栓药物^[29]。与阿司匹林相比, 口服抗凝治疗可显著降低脑栓塞事件的风险, 但它与出血并发症有关, 所以并不总是使用口服抗凝治疗^[30]。溶栓增加了病死率, 但降低了急性缺血性脑卒中试验中残疾幸存者的比例^[31]。急性脑卒中引入综合护理途径可以降低卒中后某些并发症的风险^[32], 所以所有急性中风患者都应该在专门的康复中心接受治疗和康复^[33]。

对于妇女, 即使激素类避孕药导致的中风的绝对数量非常低, 但是严格的患者选择应该有助于进一步减少事件, 并且在相关危险因素的情况下, 只使用孕激素类避孕药 / 非激素类方法应该是首选的^[34]。冠状动脉疾病、中风和周围血管疾病对糖尿病女性的影响比一般人群要高。生活方式治

疗, 如饮食改变、体育活动和戒烟, 对患有糖尿病的妇女有很大的好处。

以上研究表明, 重组组织纤溶酶原溶栓治疗是治疗急性脑缺血的首选方案。脑卒中预后不良, 患者需长期服用抗血栓药物降低复发的可能。除此之外, 不同年龄、不同性和有既往病史和用药史的患者的用药方案存在差异, 临床用药时应该注意以上因素带来的治疗效果和预后的差异性。

4 小结

脑卒中是一种对患者身心健康和家庭社会造成严重危害和巨大经济负担的疾病, 发病原因与遗传、生活习惯等等因素息息相关。发病后引起的机制复杂, 涉及多个病理过程, 这一特征决定短期内单一的治疗手段很难有效阻止二次损伤。同时临床治疗中, 必须意识到抗血栓药物对于防止卒中复发的必要性, 坚持长期使用抗血栓药物应该得到重视, 这对于提高生活自理率和预防复发有着显著作用。

[参考文献]

- [1] Carnahan L, Block H S, Biller J. Eleven commonly asked questions about ischemic stroke [J]. *Top Stroke Rehabil*, 2013, 20(2):93-100.
- [2] Feigin V L, Lawes C M, Bennett D A, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: A systematic review [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(4):355-369.
- [3] Szydeko M, Kwolek A, Majka M. Stroke in young woman in the first day after delivery [J]. *Wiad Lek*, 2006, 59 (3-4):280-284.
- [4] Walsh L E, Garg B P. Ischemic strokes in children [J]. *Indian J Pediatr*, 1997, 64(5):613-623.
- [5] Sim V L, Guberman A, Hogan M J. Acute bilateral opercular strokes causing loss of emotional facial movements [J]. *Can J Neurol Sci*, 2005, 32(1):119-121.
- [6] Tsiskaridze A, Djibuti M, Van Melle G, et al. Stroke incidence and 30-day case-fatality in a suburb of Tbilisi: Results of the first prospective population-based study in Georgia [J]. *Stroke*, 2004, 35(11):2523-2528.
- [7] Raju T N, Nelson K B, Ferriero D, et al. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the national institute of child health and human development and the national institute of neurological disorders and stroke [J]. *Pediatrics*, 2007, 120(3):609-616.

- [8] Sharma A R, Shashikiran U, Uk A R, et al. Aberrant DNA methylation and miRNAs in coronary artery diseases and stroke: A systematic review [J]. *Brief Funct Genomics*, 2020, 19(4):259–285.
- [9] Bjrnstad A, Skjeldal O H. Ischemic stroke in children—a diagnostic challenge [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2001, 121(15):1826–1828.
- [10] Dalal P M. Ischaemic strokes: Management in first six hours [J]. *Neurol India*, 2001, 49(2):104–105.
- [11] Aszal ó s Z, Barsi P, Vitrai J, et al. Risk factors for early death and recurrence in stroke [J]. *Orv Hetil*, 2001, 142(14):715–721.
- [12] Rickhag M, Teilmann M, Wieloch T. Rapid and long-term induction of effector immediate early genes (BDNF, Neurturin and Arc) in peri-infarct cortex and dentate gyrus after ischemic injury in rat brain [J]. *Brain Res*, 2007, 1151(1):203–210.
- [13] Oshita J, Okazaki T, Mitsuhashi T, et al. Early transplantation of human cranial bone-derived mesenchymal stem cells enhances functional recovery in ischemic stroke model rats [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2020, 60(2):83–93.
- [14] Wu Y, Yao J, Feng K. miR-124-5p/NOX2 Axis modulates the ROS production and the inflammatory microenvironment to protect against the cerebral I/R injury [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(2):404–417.
- [15] Zhao H, Chen Z, Xie L J, et al. Suppression of TLR4/NF- κ B signaling pathway improves cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(5):4311–4319.
- [16] Xue Y, Li M, Liu D, et al. Expression of miR-9 in the serum of patients with acute ischemic stroke and its effect on neuronal damage [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(12):5885–5892.
- [17] Kurisu K, You J, Zheng Z, et al. Cofilin-actin rod formation in experimental stroke is attenuated by therapeutic hypothermia and overexpression of the inducible 70 kD inducible heat shock protein (Hsp70) [J]. *Brain Circ*, 2019, 5(4):225–233.
- [18] Li F J, Zheng S R, Wang D M. Adrenomedullin: An important participant in neurological diseases [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(7):1199–1207.
- [19] Haapaniemi E, Tatlisumak T. Is D-dimer helpful in evaluating stroke patients a systematic review [J]. *Acta Neurol Scand*, 2009, 119(3):141–150.
- [20] Cui W, Liu R, Jin H, et al. The protective effect of polyethylene glycol-conjugated urokinase nanogels in rat models of ischemic stroke when administered outside the usual time window [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 523(4):887–893.
- [21] Reichart M D, Bogousslavsky J, Janzer R C. Early lacunar strokes complicating polyarteritis nodosa: Thrombotic microangiopathy [J]. *Neurology*, 2000, 54(4):883–889.
- [22] Yang C Y, Yang J Y, Xiong Y X, et al. Panax notoginsenoside Rb1 restores the neurotrophic imbalance following photothrombotic stroke in rats [J]. *Neurotox Res*, 2019, 36(3):441–451.
- [23] Khatri P. Evaluation and management of acute ischemic stroke [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2014, 20(2):283–295.
- [24] Mattingly T K, Lownie S P. Cold blood perfusion for selective hypothermia in acute ischemic stroke [J]. *Brain Circ*, 2019, 5(4):187–194.
- [25] Kondori B J, Asadi M H, Bahadoran H, et al. Intra-arterial transplantation of neural stem cells improve functional recovery after transient ischemic stroke in adult rats [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2020, 121(1):8–13.
- [26] Ohshima K, Watanabe M, Nosaki Y, et al. Correlation between skeletal muscle mass deficit and poor functional outcome in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(4):104623.
- [27] Charvat H, Gueyffier F, Belot A, et al. Expected impact of a public health intervention in the presence of synergistic risk factors [J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(4):445–452.
- [28] De Reuck J. Stroke characteristics in patients with pretreated arterial hypertension [J]. *Eur Neurol*, 2010, 64(6):355–359.
- [29] Ito Y, Mitsufuji T, Yamamoto F, et al. Non-taking oral antithrombotic agents in patients with ischemic stroke [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2011, 51(1):35–37.
- [30] Hernández-Estefanía R, Levy B, Ribago G. Left atrial appendage as a source of stroke: To close (and how), or not to close (and why) [J]. *An Sist Sanit Navar*, 2012, 35(1):87–98.
- [31] Wardlaw J M, Dorman P J, Candelise L, et al. The influence of baseline prognostic variables on outcome after thrombolysis. MAST-Italy collaborative group [J]. *J Neurol*, 1999, 246(11):1059–1062.
- [32] Kwan J, Hand P, Dennis M, et al. Effects of introducing an integrated care pathway in an acute stroke unit [J]. *Age Ageing*, 2004, 33(4):362–367.
- [33] Jorgensen H S, Kammergaard L P, Houh J, et al. Who benefits from treatment and rehabilitation in a stroke Unit A community-based study [J]. *Stroke*, 2000, 31(2):434–439.
- [34] Gompel A, Plu-Bureau G. Are we overestimating the stroke risk related to contraceptive pills? [J]. *Curr Opin Neurol*, 2014, 27(1):29–34.