

创伤性脑水肿臭氧治疗与钠钾-ATP 酶相关性研究进展

董鹏 综述 薛洪利* 审校

1. 辽宁中医药大学 辽宁 沈阳 110847

2. 沈阳军区总医院神经外科 辽宁 沈阳 110016

摘要: 臭氧是一种强氧化活性气体,能通过氧化自体血液后再回输的方法来治疗脑水肿。创伤性脑水肿的发生机制十分复杂,涉及到血脑屏障损伤、 Ca^{2+} 离子超载、能量代谢障碍、氧自由基的毒性作用以及神经递质的毒性作用等诸多学说。钠钾-ATP 酶活性的改变与这些学说联系紧密。分析表明,臭氧可以促进细胞代谢功能,增加 ATP 含量来改变缺血缺氧组织的钠钾-ATP 酶活性,从而对脑水肿起到改善作用。

关键词: 臭氧; 自血疗法; 创伤性脑水肿; 钠钾-ATP 酶

脑水肿作为创伤性脑损伤后的基本病理过程之一,是致残、致死的重要因素之一^[1]。临床上颅脑手术中对正常脑组织的牵拉、电凝,也将导致局部或是广泛的脑水肿、脑缺氧^[2]。目前对于创伤性脑水肿的治疗主要是药物治疗和非药物治疗。药物治疗主要包括甘露醇、呋塞米以及激素疗法等;非药物治疗主要包括手术、高压氧及臭氧自血疗法等。创伤性脑水肿的发生机制十分复杂,钠钾-ATP 酶活性降低,离子紊乱等多种因素形成了颅脑损伤后的一恶性循环和具有放大作用的级联反应。现对臭氧的治疗机制以及钠钾-ATP 酶与创伤性脑水肿的相关性进行综述。

1 臭氧的理化性质

臭氧(O_3),由三个氧原子组成,相对分子质量为 48,是一种具有特殊刺激性气味且不稳定的气体。在标准压力和温度下,其溶解度比氧大 13 倍,比空气大 25 倍。臭氧的氧化能力极强,反应后的生成物是氧气,因此是一种使用安全的强氧化剂^[3-4]。研究发现臭氧的基本作用具有两面性:既能促进氧化反应,又能刺激细胞抗氧化酶的产生,从而抑制氧化应激^[5]。

2 臭氧自血疗法在神经系统疾病中的应用与研究

卢展宏等将 225 例急性脑梗塞患者分为臭氧治疗组及对照组发现医用臭氧治疗的总有效率为 94.5%,显著高于对照组的总有效率 76.3%。考虑可能的机制是:臭氧进入血液后提供了血氧饱和度,在最短时间消除脑水肿、降低颅内压,改善脑

细胞功能^[6]。胡静君等人通过对 100 例颅脑外伤患者应用臭氧辅助治疗发现,通过手术、脱水,降颅压以及给予促进神经细胞代谢药物等常规治疗的基础上实施了 0.5~1 个疗程的臭氧自血治疗后,昏迷、头晕、头痛、恶心、失眠、记忆力下降等症状明显好转。经过多个疗程后,总有效率为 95%。从而推断臭氧对于颅脑外伤患者的治疗有良好的促进作用。其可能的机制为:①臭氧可以提高缺血组织内氧含量、葡萄糖、ATP 的运送来改善脑组织缺氧状态,减少脑细胞的变性坏死,从而减轻脑水肿,降低颅内压;②可以增强血管新生,加速毛细血管的再生,加速病灶的修复;③可以通过上调抗氧化酶和血红素加氧酶 I 的表达来诱导预处理现象,加强清除自由基和抗氧化的能力,减少再灌注损伤^[7]。

3 创伤性脑水肿与钠钾-ATP 酶

3.1 创伤性脑水肿

临床上发生单纯一种类型的脑水肿患者很少见,因此创伤性脑水肿一般仍系指血管源性和细胞毒性脑水肿的混合而言,发生在较早期;而渗压性与间质性脑水肿则出现在稍后时期。创伤性脑水肿的发生机制十分复杂,涉及到血脑屏障损伤、 Ca^{2+} 离子超载、能量代谢障碍、氧自由基的毒性作用以及神经递质的毒性作用等^[8]。

3.2 钠钾-ATP 酶的功能

钠钾-ATP 酶,又称钠泵,是一种电压门控离子通道,是中枢神经系统生理功能的重要介质,具有

收稿日期:2013-08-31;修回日期:2013-11-05

作者简介:董鹏(1989-),男,硕士研究生,研究方向:神经外科颅脑肿瘤。

通讯作者:薛洪利(1950-),男,主任,主任医师,研究方向:神经外科颅脑肿瘤。

维持动物细胞的膜电位和细胞内外渗透压平衡,为细胞转运无机离子和营养物质,排出代谢产物提供驱动力等作用^[9]。它广泛地存在于高等真核生物细胞膜上的膜结合蛋白,可利用水解 ATP 释放的能量将胞内 3 个 Na^+ 离子转运到胞外,同时将胞外 2 个 K^+ 离子转运到胞内,从而维持细胞内低钠高钾,细胞外高钠低钾状态^[10]。

3.3 钠钾-ATP 酶与创伤性脑水肿机制的相关性

近年来国内外研究发现钠钾-ATP 酶在脑水肿各个机制学说中发挥着不同的作用。脑能量的来源主要依赖于糖的有氧代谢,几乎无能量储备,细胞能量代谢障碍是脑水肿发生的基础,脑损伤时的机械性创伤使脑组织结构遭到破坏,造成局部组织的不完全性缺血缺氧,细胞膜 ATP 依赖钠钾-ATP 酶活性受到抑制,排 Na^+ 作用减弱,导致 Na^+ 大量存储于细胞内, Cl^- 随着进入细胞内,导致细胞内产生高渗状态,水分被动内流,导致脑水肿。

3.3.1 钠钾-ATP 酶与血脑屏障(blood-brain-barrier, BBB) 血脑屏障结构与功能损害是血管源性脑水肿的病理基础。在颅脑创伤后,血脑屏障开放、通透性增加,而钠钾-ATP 酶是细胞膜上一种重要的离子转运系统,具有维持细胞内外的钠稳态和膜电位等重要功能,从而在调节血管张力和血压方面起着重要作用。Kanjhan 等^[11]利用成年大鼠实验证实脑组织中以及脑组织外间隙中的 TASK-1 K^+ 离子通道与其他离子通道(例如水通道蛋白等)的相互协调作用以及钠钾-ATP 酶等的参与成为 K^+ 在细胞功能中发挥作用的基础。脑部功能的紊乱例如脑水肿,脑缺血有可能与上述 K^+ 途径有关。

3.3.2 钠钾-ATP 酶与 Ca^{2+} 超载 脑损伤早期大量 Ca^{2+} 进入细胞内,胞浆中游离钙水平异常升高,可达正常的 5~15 倍,即钙超载,其水平显著高于脑组织游离钙,是引起神经细胞损害、血脑屏障破坏和创伤性脑水肿的关键因素。Sibarov 等^[12]通过实验提出,哇巴因作为钠钾-ATP 酶一个特殊的配体能够预防大鼠皮层神经元在谷氨酸受体激动剂诱导下的细胞凋亡。由谷氨酸受体激活和突触活动提高引起的细胞内钙积累是引发神经细胞凋亡的关键因素。他们提出了钠钾-ATP 酶在神经保护中的新的功能。

3.3.3 钠钾-ATP 酶与神经递质的毒性作用 颅脑创伤后释放的兴奋性氨基酸,谷氨酸是中枢神经系统内含量最高的一种氨基酸。神经递质的毒性

作用:颅脑创伤后释放的兴奋性氨基酸(excited amino acid EAA)主要通过 N-甲基 D-天冬氨酸受体发挥神经元兴奋性毒性作用。NMDA 受体激活后使神经细胞对 Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ 和 K^+ 的通透性增加,细胞内离子水平增高导致细胞内渗透压增高,引起细胞毒性脑水肿。Toklu 等提出在大鼠创伤性脑水肿造模后,脑组织中的水含量显著增高,同时伴有脑组织谷胱甘肽和钠钾-ATP 活性的显著下降^[13]。Schousboe 等^[14]提出谷氨酸能神经传递在大脑信号转导过程中占很大一部分能源消耗,转运过程中所需的钠梯度是有钠钾-ATP 酶所提供。谷氨酸转运体和钠钾-ATP 酶是直接耦合的,即两者同属于同一个大分子复合物,并且两者作为一个功能复合体调节着谷氨酸的转运。Rose 等人^[15]通过实验研究发现脑水肿和细胞外液的内流可能是由于钠钾-ATP 酶的减少造成的。

4 臭氧对钠钾-ATP 酶的影响

臭氧可以促进红细胞的代谢从而增加红细胞内 ATP 的含量。作用于全血还可产生抗氧化酶,如超氧化物歧化酶(SOD)。它能分解超量的过氧化自由基,保护细胞免受氧化损伤,从而保护细胞膜上的钠钾-ATP 酶^[16]。Guzmá 等^[17]通过对吸入混有臭氧空气的大鼠解剖发现,臭氧能改变细胞脂质膜的结构,进而改变了钠钾-ATP 酶的活性来影响大鼠脑的新陈代谢。Terekhina 等^[18]对 68 例患有直肠癌患者术前术后外周血液中红细胞的 ATP 酶活性进行比较,发现术后外周血中钠钾-ATP 酶活性降低。他们认为患者提前接受臭氧疗法后,术后 ATP 酶的活性能够恢复。El-Sawalhi 等^[19]最近研究发现,臭氧可以减缓心脏与大脑海马在老龄化过程中能量的衰减,还可以促进老龄大鼠大脑海马中低活性钠钾-ATP 的恢复。

5 结语

目前临床上对于治疗脑水肿辅助疗法多集中于高压氧治疗。然而臭氧自血疗法作为一种新的治疗方式已在局部地区广泛应用,并取得了显著的临床疗效。但目前就臭氧治疗脑水肿的机制研究尚少。钠钾-ATP 酶的活性在细胞离子转运,能量的提供等多方面起着重要的作用,与创伤性脑水肿的机制密切相关。相比高压氧单纯的增加氧饱和度而言,臭氧可以改变钠钾-ATP 酶的活性来改善局部水肿组织的缺血缺氧状态。随着对臭氧治疗机制的深入研究,相信这种全新的治疗方式一定会

得到广泛认同。

参 考 文 献

- [1] 谭殿辉. 水通道蛋白-4 和创伤性脑水肿关系的研究进展. 中国现代医药杂志, 2010, 7(12): 119-120.
- [2] 唐晓平, 漆建, 王远传等. 高压氧治疗在神经外科疾病中的应用. 实用医院临床杂志, 2009, 6(4): 36-37.
- [3] 何晓峰. 臭氧治疗医学的创新、发展与前景. 西部医学, 2010, 22(12): 2187-2188.
- [4] 徐清榜, 张小沼, 张建强等. 医用臭氧在疼痛治疗中的应用及相关研究. 广东医学, 2012, 33(9): 1340-1342.
- [5] 王斌, 林兰, 倪青. 臭氧在医学中的应用研究进展. 医学综述, 2010, 16(20): 3044-3045.
- [6] 卢展宏, 刘伟民, 赖习科. 医用三氧治疗急性脑梗塞的临床观察. 医药前沿, 2012, 2: 116-117.
- [7] 胡静君, 毛国家, 张景山等. 臭氧治疗颅脑外伤的临床分析. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(9): 1521.
- [8] 徐如详. 创伤性脑水肿研究进展. 中国现代神经疾病杂志, 2004, 4(3): 141-144.
- [9] Imbrici P, Camerino Del. Major channels involved in neuropsychiatric disorders and therapeutic perspectives. Front Genet, 2013, 4: 76.
- [10] 王桂芳, 钟敬详. 钠钾-ATP 酶与晶状体. 国际眼科纵览, 2009, 33(1): 36-37.
- [11] Kanjhan R, Pow DV. The two-pore domain k^+ channel TASK-1 is closely associated with brain barriers and meninges. J Mol. Histol, 2010, 41(6): 315-323.
- [12] Sibarov DA, Bolshakov, AE. Na^+ , K^+ -ATPase functionally interacts with the plasma membrane Na^+ , Ca^{2+} exchanger to prevent Ca^{2+} overload and neuronal apoptosis in excitotoxic-stress. Pharmacol. Exp. Ther, 2012, 343(3): 596-607.
- [13] Toklu, HZ, Hakan, T. The protective effect of alpha lipoic acid against traumatic brain injury in rats. Free Radic. Res, 2009, 43(7): 658-667.
- [14] Schousboe A, Sickmann HM. Neuron-glia interactions in glutamatergic neurotransmission: roles of oxidative and glycolytic adenosine triphosphate as energy source. J. Neurosci. Res, 2011, 89(12): 1926-1934.
- [15] Rose EM, Koo JC, Antflick JE, et al. Glutamate transportercoupling to Na^+ , K^+ -ATPase. J Neurosci, 2009, 29(25): 8143-8155.
- [16] 张涛, 叶惠贞, 梁兆然. 恶性肿瘤的三氧治疗. 中国医学创新, 2010, 7(30): 185-186.
- [17] Guzmán CD, Hernández Islas JL, Mejía GB, et al. Effect of nutritional status and ozone exposure on Na^+ / K^+ ATPase and lipid peroxidation in rat brain. Proc West Pharmacol Soc, 2005, 48: 118-121.
- [18] Terekhina NA, Zitta DV, Subbotin VM. The activity of adenosinetriphosphatase of erythrocytes in peripheral blood of patients with colorectal cancer. Klin Lab Diagn, 2005, (5): 20-22.
- [19] El-Sawalhi MM, Darwish HA, Mausouf MN, et al. Modulation of age-related changes in oxidative stress markers and energy status in the rat heart and hippocampus: a significant role for ozone therapy. Cell Biochem Funct, 2013, 31(6): 518-525.