

- [15] 郭军. 颅内血管平滑肌瘤的磁共振及功能成像特点 (附 1 例报告). 山东医药, 2013, 53(7): 66-68.
- [16] Rousseau A1, Kujas M, van Effenterre R, et al. Primary intracranial myopericytoma: report of three cases and review of the literature. Neuropathol Appl Neurobiol, 2005, 31(6): 641-648.
- [17] Laga AC, Tajirian AL, Islam MN, et al. Myopericytoma: report of two cases associated with trauma. J Cutan Pathol, 2008, 35(9): 866-870.
- [18] 张浩宇, 李达, 郝淑煜, 等. 颅内原发性血管平滑肌瘤诊治及文献复习. 中华微侵袭神经外科杂志, 2014, 19(2): 49-53.

高血压脑出血引发缺血 - 再灌注损伤机制的再认识

孙红军 综述 荔志云* 审校

兰州军区兰州总医院神经外科, 甘肃 兰州 730050

摘 要: 高血压脑出血 (Hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH) 的治疗一直以来是临床非常棘手的问题。HICH 引发的缺血 - 再灌注损伤机制复杂多样, 几乎伴随整个临床治疗过程。临床上对 HICH 缺血 - 再灌注损伤机制的认识较模糊, 致使在治疗上进入盲区。近年来, 学者们做了大量关于 HICH 引发缺血再灌注损伤机制的研究, 主要包括自由基、钙超载、免疫炎症反应、NO 失调及兴奋性氨基酸毒性等损伤机制, 为临床有效治疗提供了新思路 and 理论依据。

关键词: 高血压脑出血; 缺血 - 再灌注; 损伤机制; 再认识

HICH 系由脑内动脉、静脉或毛细血管破裂引起脑实质内的一种自发性脑血管病, 具有高血压特性, 又称高血压性脑出血^[1]。HICH 是一种高发病率、高复发率、高致残率、高致死率和高经济负担的全球性疾病。由于血压变化及血液成分、血肿占位效应等使周围脑组织处于缺血缺氧状态, 脑组织缺血超过再灌注时间窗后恢复血供, 又会发生再灌注损伤, 即所谓缺血再灌注损伤^[2]。缺血 - 再灌注损伤是 HICH 致神经功能缺损的纽带环节。本文就 HICH 引发缺血再灌注损伤机制的最新研究进展作一综述。

1 启动 HICH 缺血再灌注损伤的基础

HICH 患者由于长期高血压致脑血管处于病损状态, 尤其是脑微小血管呈动脉硬化和淀粉样病变。当发生血管破裂出血后引发病损周围微小血管内皮细胞功能障碍导致脑血管自动调节功能丧失, 发生血流变化, 如慢血流、无复流等, 使脑组织处于低灌注状态, 使血脑屏障功能及结构发生改变, 这样加重原发损害及引发继发性损伤, 如脑水肿^[3]。脑是一

个依赖葡萄糖氧化供能且对缺氧最敏感的器官, 缺血时间较长时可引起不可逆性损伤。

2 缺血 - 再灌注损伤机制

HICH 引发缺血再灌注损伤机制, 他们序贯或同时发生, 共同导致脑组织细胞结构功能损伤或死亡。

2.1 自由基损伤机制

缺血再灌注期自由基来源主要包括线粒体损伤的电子传递链、细胞内堆积代谢底物以及活化的中性粒细胞^[4-7]。自由基损伤机制是缺血再灌注损伤中最重要的机制。

2.1.1 自由基致细胞膜结构和功能改变 自由基与膜内不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应形成脂质自由基和过氧化物。脂质过氧化使膜脂质之间形成交联和聚合从而使膜不饱和脂肪酸减少, 不饱和脂肪酸/蛋白质比例失调, 膜流动性降低, 引起膜功能障碍。自由基使细胞膜结构蛋白和酶的巯基(-SH) 氧化, 形成二硫键以及使氨基酸残基氧化, 使蛋白质之间、蛋白质与膜脂质之间发生交

收稿日期: 2014-06-12; 修回日期: 2014-12-09

作者简介: 孙红军 (1986-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事创伤性颅脑损伤与颅内肿瘤的基础与临床研究工作。

通讯作者: 荔志云 (1962-), 男, 教授, 硕士生导师, 主任医师, 主要从事脑外伤与颅内肿瘤的基础与临床研究工作。

联,共同致使蛋白质空间结构改变,使膜蛋白功能损伤,如钙泵、钠泵及 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白等,也影响信号转导分子在膜内的移动,抑制受体、G 蛋白与效应器的耦联,造成细胞信号转导功能障碍。膜脂质过氧化可激活磷脂酶 C 和磷脂酶 D,进一步分解膜磷脂,催化花生四烯酸代谢反应,增加自由基、脂质过氧化及多种生物活性物质,促进再灌注损伤。Suofu 等^[8] 研究发现缺血再灌注后加速和增强基质金属蛋白酶(MMPs)的激活进一步恶化神经血管损伤,通过过氧化物分解催化剂可明显降低 MMPs 活性和神经血管损伤。

2.1.2 自由基诱导启动线粒体依赖凋亡途径 线粒体功能障碍是脑缺氧缺血再灌注损伤的最根本的机制^[9]。线粒体膜脂质过氧化,导致线粒体功能抑制,ATP 生成减少,细胞能量代谢障碍加重。缺血再灌注产生大量自由基,导致线粒体膜结构改变,细胞内信号通路发生紊乱诱导线粒体肿胀或增加 MMP 通透性,使线粒体跨膜电位耗散,Bcl-2 蛋白家族失去抗凋亡作用,促使凋亡因子释放包括细胞色素 C,导致半胱天冬酶活化,激活线粒体依赖的 Caspase 级联反应,启动细胞凋亡^[10-11]。

2.1.3 自由基致 DNA 损伤 自由基可使 DNA 链内碱基羟化;使 DNA 骨架脱氧核糖链氧化断裂;另外 DNA 自由基可以进行二次反应,引发“串联病变”,导致交叉链损伤,最终导致 DNA 无法进行修复,使基因表达改变,抑制细胞分裂,触发细胞凋亡或死亡^[12]。

2.2 Ca^{2+} 超载损伤机制

缺血再灌注期 Ca^{2+} 超载产生机制主要包括:ATP 生成减少和细胞内酸中毒,致细胞内 Na^+ 升高,细胞内高 Na^+ 除激活钠泵外,还迅速激活 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白,以 Na^+ 反向转运的方式加速向细胞外转运,同时将大量 Ca^{2+} 运入胞浆,细胞内 Ca^{2+} 增加激活磷脂酶,促进膜磷脂降解,进一步损伤线粒体膜及细胞膜,致钙泵功能抑制;线粒体膜损伤抑制氧化磷酸化,使 ATP 生成减少,细胞膜钙泵能量供应不足。

2.2.1 钙超载致线粒体损伤机制 线粒体通透性转运孔(MPTP)是位于线粒体内膜的非特异性孔道,主要由腺嘌呤核苷酸转移酶等构成。氧化应激致线粒体膜破坏,腺嘌呤核苷酸耗竭可减少其与腺嘌呤核苷酸转移酶结合,以及基质磷酸盐升高可与核苷酸竞争腺嘌呤核苷酸转移酶上的结合位点,这

些因素共同促进孔道开放。尤其当细胞内高 Ca^{2+} 浓度,刺激线粒体钙泵摄钙,使胞浆内 Ca^{2+} 向线粒体转移,致线粒体钙超载, Ca^{2+} 与腺嘌呤核苷酸转移酶结合,引起其构象变化,孔道开放,导致胶体渗透压变化,造成线粒体肿胀,使线粒体内膜破坏,引起氧化磷酸化脱耦联,促进 ATP 分解。细胞内 ATP 含量下降,导致离子和代谢物质失衡。Li 等^[13] 研究发现,局灶性脑缺血再灌注期间,线粒体内 Ca^{2+} 浓度增加肿胀程度逐渐增加,并且这种趋势加剧了再灌注时间的延长。

2.2.2 钙超载致脑细胞凋亡 线粒体通透性增加致细胞色素 C、凋亡诱导因子等释放,从而激活 caspase 致细胞凋亡。Tyagi 等^[14] 研究发现细胞色素 C 在脑缺血再灌注组较假手术组明显升高,预先给予手术组四氢姜黄素可降低细胞色素 C 水平,并且改善缺血-再灌注损伤。细胞凋亡是缺血再灌注损伤神经元的主要机制,通过线粒体分裂抑制剂预处理后可抑制细胞凋亡,保护脑缺血再灌注损伤^[15]。

2.2.3 Ca^{2+} 超载致膜结构改变 缺血数分钟内可致神经细胞氧化磷酸化能力减弱,ATP 合成减少,离子泵功能部分失效,特别是 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶功能减弱,使大量 Na^+ 内流, K^+ 外流,细胞膜电位下降,产生去极化^[16]。细胞膜去极化导致神经细胞突触前膜释放兴奋性氨基酸,通过受体活化效应引发大量的 Ca^{2+} 内流,同时激活细胞内 Ca^{2+} 库的释放,导致细胞内游离 Ca^{2+} 超载,胞内高钙可激活磷脂酶类、增强 Ca^{2+} 依赖性蛋白酶活性、激活蛋白酶、ATP 酶及核酶,共同致细胞膜类结构及染色体损伤。

2.3 免疫炎症反应损伤机制

再灌注期是免疫炎症反应的最主要阶段。中性粒细胞是炎症反应最主要的细胞类型,也是引起再灌注时微血管堵塞和局部脑组织损伤的主要细胞^[17]。再灌注较晚阶段时单核细胞和巨噬细胞向组织渗出,并加重损伤及影响组织修复过程。因此炎症反应是引起微血管床及血液流变学改变和产生无复流现象的病理生理学基础。目前很多研究者认为缺血再灌注损伤特点就是自身免疫反应^[18]。

2.3.1 炎症反应触发微血管损伤机制 组织缺血期可激活补体系统或经细胞膜分解产生多种具有趋化活性的物质,如 C3 片段、白三烯等,吸引和

激活中性粒细胞聚集于缺血区的血管内并进入组织^[6],触发炎症反应,引起慢血流或无复流。再灌注期,中性粒细胞及血管内皮细胞表达黏附分子增加,大量黏附分子释放后促进中性粒细胞黏附和聚集。激活的中性粒细胞释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 和 IL-6,引起血管内皮细胞和白细胞表面黏附分子暴露,随着再灌注时间延长致炎因子和白细胞激活因子如 IL-8、血栓素 A2 和血小板激活因子等释放不断增加,进一步促进中性粒细胞的黏附和激活^[19]。而黏附的中性粒细胞与血管内皮细胞进一步激活,自身合成和释放更多具有趋化作用炎性介质,形成恶性循环,导致微血管机械性堵塞。

2.3.2 炎症反应介导脑细胞损伤机制 再灌注时,损伤的血管内皮细胞肿胀以及激活的中性粒细胞和血管内皮细胞释放大缩血管物质,致微血管腔狭窄、血流受阻,造成慢血流和无复流的发生,加重组织细胞损伤。自由基和中性粒细胞黏附损伤血管内皮细胞致通透性增加,导致细胞间质水肿;而中性粒细胞从血管内游走到细胞间隙,直接释放细胞因子造成组织细胞的损伤。激活的中性粒细胞与血管内皮细胞释放大致炎因子,如活性氧、蛋白酶、细胞因子、TNF- α 和高浓度的一氧化氮等,可以产生细胞毒性,不仅损伤自身细胞结构和功能,而且使周围组织受到损伤,导致局部炎症反应。最近大量研究表明清道夫受体通过不同信号通路介导的免疫炎症反应在脑缺血再灌注损伤中起重要作用,干扰相关路径可保护脑缺血再灌注损伤^[20-22]。

2.4 NO 失调调控介导的损伤机制

NO 是重要的血管舒张因子,主要由 NO 合酶 (NOS) 催化 L-精氨酸合成,NO 合酶包括内皮细胞型、神经元型和诱导型 (eNOS、nNOS 和 iNOS)^[23]。HICH 导致缺血再灌注产生大量亚硝基化合物,而 iNOS 和 nNOS 催化其产生大量的 NO,可以直接触发细胞凋亡或破坏脑细胞^[24]。同时 eNOS 源性 NO 减少,对 PI3-K / Akt 和 MAPK / ERK 通路活化减弱,使 VEGF 和 MMPs 减少,脑微血管收缩、炎症介质产生增加,造成血脑屏障破坏,加重脑功能损害^[25-26]。

2.5 兴奋性氨基酸毒性介导的损伤机制

兴奋性氨基酸毒性损伤机制在 HICH 缺血再灌注损伤机制中扮演着重要角色。HICH 使血流减少

致线粒体氧化磷酸化产生的 ATP 耗竭和 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶泵紊乱,从而增加神经元钠和钙离子内流,使脑细胞去极化导致谷氨酸等兴奋性氨基酸释放^[27],再次使细胞内钙超载并产生自由基激活突触后谷氨酸受体,最终造成神经元损伤^[28]。谷氨酸也通过活化蛋白酶和刺激谷氨酸受体诱导细胞内 Ca^{+2} 超载,启动线粒体损伤^[29]。谷氨酸过度刺激 NMDA 受体和 AMPA 受体,导致钙离子潮,其然后激活 Ca^{+2} 依赖的细胞内酶如钙蛋白酶和半胱氨酸蛋白酶,最终导致线粒体功能衰竭,细胞坏死和细胞凋亡^[30]。

3 问题与展望

目前对于 HICH 引发缺血-再灌注损伤机制的认识及研究仍处于探索阶段,因此再认识 HICH 缺血再灌注损伤机制对于临床具有重要指导意义。其最根本的意义在于如何更好地解决既保证缺血再灌注损伤最小又能保证脑血流灌注,也就是如何使神经功能损伤降至最低,更好地提高患者生存质量。现阶段,HICH 治疗主要是支持治疗、二级预防以及经典和微创手术,对于 HICH 缺血再灌注损伤引发的神经功能缺损,虽然已有关于病理生理机制以及临床治疗相关的研究,比如尼莫地平联合依达拉奉能显著促进 HICH 患者神经功能恢复^[31]。但仍缺乏高质量的循证性研究。另外,已有文献报道某些缺血再灌注相关分子标志物可以判断病情程度、预测预后。因此,在常规治疗的基础上,再干预这些靶点,将极大地改善患者的预后,比如烟酸及其衍生物通过增加 eNO 源性 NO 浓度活化 PI3 / Akt 途径,改善脑血流、保护神经^[32]。总之,HICH 缺血再灌注损伤机制的研究,仍处于探索阶段,仍需开展大规模的临床试验,实现临床转化,为 HICH 诊断、预后评价及研发分子靶点治疗药物提供理论依据,为临床治疗提供更可靠的指导。

参 考 文 献

- [1] 李涛,江涌,蓝美锐. 高血压脑出血治疗的研究进展. 中国医药科学,2014,4(3):52-54.
- [2] Yamato M,Shiba T,Yamada K,et al. Separable detection of lipophilic and hydrophilic phase free radicals from the ESR spectrum of nitroxyl radical in transient MCAO mice. Free Radical Res,2009,43(9):844-851.
- [3] Palomares SM,Cipolla MJ. Vascular Protection Following Cerebral Ischemia and Reperfusion. J Neurol Neurophysiol,2011,2011: S1-004.

- [4] Sanderson TH ,Reynolds CA ,Kumar R ,et al. Molecular Mechanisms of Ischemia-Reperfusion Injury in Brain: Pivotal Role of the Mitochondrial Membrane Potential in Reactive Oxygen Species Generation. *Mol Neurobiol* ,2013 ,47(1) : 9-23.
- [5] Han J , Shuvaev VV , Muzykantov VR. Catalase and Superoxide Dismutase Conjugated with Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule Antibody Distinctly Alleviate Abnormal Endothelial Permeability Caused by Exogenous Reactive Oxygen Species and Vascular Endothelial Growth Factor. *J Pharmacol Exp Ther* ,2011 ,338(1) : 82-91.
- [6] Gorsuch WB , Chrysanthou E , Schwaeble WJ ,et al. The Complement System in Ischemia-Reperfusion Injuries. *Stahl Immunobiology* ,2012 ,217(11) : 1026-1033.
- [7] Morrison H , Frye J , Davis-Gorman G ,et al. The Contribution of Mannose Binding Lectin to Reperfusion Injury after Ischemic Stroke. *Curr Neurovasc Res* ,2011 ,8(1) : 52-63.
- [8] Suofu Y , Clark J , Broderick J ,et al. Peroxynitrite decomposition catalyst prevents MMP activation and neurovascular injury after prolonged cerebral ischemia in rats. *J Neurochem* ,2010 ,115(5) : 1266-1276.
- [9] Ten VS , Starkov A. Hypoxic-Ischemic Injury in the Developing Brain: The Role of Reactive Oxygen Species Originating in Mitochondria. *Neurol Res Int* ,2012 ,2012: 542976.
- [10] Ahn HJ , Kim KI , Kim G ,et al. Atmospheric-Pressure Plasma Jet Induces Apoptosis Involving Mitochondria via Generation of Free Radicals. *PLoS One* ,2011 ,6(11) : e28154.
- [11] 郑丽君 ,周芝文 ,杨杰. 二苯乙烯苷对脑缺血再灌注大鼠 TrkA 及 Bcl-2 表达的影响. *国际神经病学神经外科学杂志* ,2013 ,Z1: 412-417.
- [12] Gates KS. An Overview of Chemical Processes That Damage Cellular DNA: Spontaneous Hydrolysis , Alkylation , and Reactions with Radicals. *Chem Res Toxicol* ,2009 ,22(11) : 1747-1760.
- [13] Li J , Ma X , Yu W ,et al. Reperfusion Promotes Mitochondrial Dysfunction following Focal Cerebral Ischemia in Rats . *PLoS One* ,2012 ,7(9) : e46498.
- [14] Tyagi N , Qipshidze N , Munjal C ,et al. Tetrahydrocurcumin ameliorates homocysteinylated cytochrome-C mediated autophagy in hyperhomocysteinemia mice after cerebral ischemia. *J Mol Neurosci* ,2012 ,47(1) : 128-138.
- [15] Wang J , Wang P , Li S ,et al. Mdivi-1 Prevents Apoptosis Induced by Ischemia-Reperfusion Injury in Primary Hippocampal Cells via Inhibition of Reactive Oxygen Species-Activated Mitochondrial Pathway. *Stroke Cerebrovasc Dis* ,2014 ,23(6) : 1491-1499.
- [16] Wang Q , Kalogeris TJ , Wang M ,et al. Antecedent Ethanol Attenuates Cerebral Ischemia/Reperfusion-induced Leukocyte-Endothelial Adhesive Interactions and Delayed Neuronal Death: Role of Large Conductance , Ca^{2+} -activated K^{+} Channels . *Microcirculation* ,2010 ,17(6) : 427-438.
- [17] Morrison H , McKee D , Ritter L. Systemic Neutrophil Activation in a Mouse Model of Ischemic Stroke and Reperfusion. *Biol Res Nurs* ,2011 ,13(2) : 154-163.
- [18] Eltzschig HK , Eckle T. Ischemia and reperfusion-from mechanism to translation. *Nat Med* ,2014 ,17(11) : 1-26 .
- [19] Yamazaki KG , Ihm SH , Thomas RL ,et al. Cell adhesion molecule mediation of myocardial inflammatory responses associated with ventricular pacing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* ,2012 ,302(7) : H1387-H1393.
- [20] Lu C , Hua F , Liu L ,et al. Scavenger receptor class-A has a central role in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Cereb Blood Flow Metab* ,2010 ,30(12) : 1972-1981.
- [21] Wang PF , Fang H , Chen J ,et al. Polyinosinic-Polycytidylic Acid Has Therapeutic Effects against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury through the Downregulation of TLR4 Signaling via TLR3. *J Immunol* ,2014 ,192(10) : 4783-4794.
- [22] Lu C , Ha T , Wang X ,et al. The TLR9 ligand , CpG-ODN , induces protection against cerebral ischemia/reperfusion injury via activation of PI3K/Akt signaling. *Am Heart Assoc* ,2014 ,3(2) : e000629.
- [23] Terpolilli NA , Moskowitz MA , Plesnila N. Nitric oxide: considerations for the treatment of ischemic stroke. *Cereb Blood Flow Metab* ,2012 ,32(7) : 1332-1346.
- [24] Bechade C , Pascual O , Triller A ,et al. Nitric oxide regulates astrocyte maturation in the hippocampus: involvement of NOS2. *Mol Cell Neurosci* ,2011 ,46(4) : 762-769.
- [25] Qian GQ , Peng X , Cai C ,et al. Effect on eNOS/NO Pathway in MIRI rats with reconditioning of GFPC from Dang Gui Si Ni decoction. *Pharmacognosy Res* ,2014 ,6(2) : 133-137.
- [26] Simão F , Pagnussat AS , Seo JH ,et al. Pro-angiogenic effects of resveratrol in brain endothelial cells: nitric oxide-mediated regulation of vascular endothelial growth factor and metalloproteinases. *J Cereb Blood Flow Metab* ,2012 ,32(5) : 884-895.
- [27] Wang ZF , Fessler EB , Chuang DM. Beneficial effects of mood stabilizers lithium , valproate and lamotrigine in experimental stroke models. *Acta Pharmacol Sin* ,2011 ,32(12) : 1433-1445.
- [28] Chavez JC , Hurko O , Barone FC ,et al. Pharmacologic interventions for stroke: looking beyond the thrombolysis time window into the penumbra with biomarkers , not a stopwatch. *Stroke* ,2009 ,40(10) : e558-563.
- [29] Pandya RS , Mao LJ , Zhou H ,et al. Central Nervous System Agents for Ischemic Stroke: Neuroprotection Mechanisms. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* ,2011 ,11(2) : 81-97.
- [30] Deb P , Sharma S , Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on thera-

- peutic significance beyond thrombolysis. Pathophysiology, 2010, 17(3): 197-218.
- [31] 陈谦学, 丁大成, 秦军. 尼莫地平联合依达拉奉治疗高血压脑出血的 Meta 分析. 国际神经病学神经外科学杂

志, 2014, 04: 332-337.

- [32] Shehadah A, Chen J, Zacharek A, et al. Niaspan treatment induces neuroprotection after stroke. Neurobiol Dis, 2010, 40(1): 277-283.

高迁移率族蛋白 B1 与自发性蛛网膜下腔出血相关性的研究进展

孙丰兵 综述 李世亭 万亮* 审校

上海交通大学医学院附属新华医院神经外科, 上海 200092

摘要: 高迁移率族蛋白 B1 (High mobility group box 1, HMGB1) 是广泛存在于真核细胞核内的非组蛋白染色体结合蛋白, 作为一种重要的炎症介质, 参与多种急慢性疾病的炎症反应, 近年来研究表明 HMGB1 在蛛网膜下腔出血的发生发展过程中具有重要作用。蛛网膜下腔出血早期血浆或脑脊液中 HMGB1 即可明显升高, 并且持续时间较长, 在整个炎症过程中发挥关键性介导作用。同时在动物模型中应用 HMGB1 抑制药物, 可以明显减轻炎症反应, 改善疾病预后。这些发现使 HMGB1 逐渐成为蛛网膜下腔出血预后的重要评价指标及新的治疗靶点。

关键词: 蛛网膜下腔出血; 炎症反应; 高迁移率族蛋白 B1

蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 是一类临床常见的脑血管危急重症, 绝大多数系脑动脉瘤破裂所致, 发病率大约 2 ~ 16/10 万, 具有较高的死亡率和致残率, 严重威胁人类生命和健康^[1]。早期脑损伤和脑血管痉挛是蛛网膜下腔出血常见的并发症, 常引起严重的局部脑组织缺血或迟发性脑损伤, 成为致死或重残的主要原因^[2]。通过对 SAH 的病理生理机制进行研究, 发现炎症过程参与了 SAH 后的早期脑损伤和脑血管痉挛的发病过程, 其中, 早期致炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 等可能是引起机体炎症反应与组织损害的关键介质, 通过抑制炎症介质可能减轻炎症反应从而改善蛛网膜下腔出血预后, 然而针对这些细胞因子的干预治疗效果不佳^[2]。Wang 等^[3]于 1999 年首次发现高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 作为一种重要的晚期炎症介质参与脓毒症的病理生理过程。此后关于 HMGB1 与自发性蛛网膜下腔出血的报道逐渐增多。本文就 HMGB1 与自发性蛛网膜下腔出血相

关性的研究进展作一综述。

1 HMGB1 的结构与生物学特性

1.1 HMGB1 的结构

高迁移率族蛋白 (High mobility group box, HMGB) 是一类存在于哺乳动物的核蛋白家族, 包括三个家族成员: HMGB1, HMGB2 和 HMGB3。HMGB1 几乎分布于所有真核细胞核内, 具有稳定核小体构象及调节基因转录的作用^[4]。人类 HMGB1 含有 215 个氨基酸残基, 由两个 DNA 结合区域 (A-box, B-box) 和一个 C 末端酸性尾组成。A-box 位于 N-末端由 78 个氨基酸残基组成, B-box 有 85 个氨基酸残基, 两者通过一个可折叠的连接子相连接, 能与 DNA 小凹槽非特异性的结合, 其中 B-box 中的氨基酸序列具有致炎活性, 而 A-box 具有拮抗 B-box 的作用, C 末端约有 30 个氨基酸残基且富含天冬氨酸和谷氨酸, 参与调节 HMGB1 与 DNA 结合的亲和力。

1.2 HMGB1 的释放途径

当体内细胞处于稳态时, HMGB1 主要存在于细胞核, 对维持机体正常功能具有重要作用, Calog-

基金项目: 国家自然科学基金 (81300994)

收稿日期: 2014-12-01; 修回日期: 2015-02-05

作者简介: 孙丰兵 男 硕士, 研究方向: 脑血管病临床研究; 李世亭 男 主任医师, 博士生导师。

通讯作者: 万亮 男 副主任医师, 硕士生导师, 神经外科专业脑血管病研究方向。