

微小 RNA 调节缺血诱导的内源性神经再生研究进展

杨惠泉, 顾倩影, 彭翊倩 综述 吕海芹 审校

东南大学医学院, 江苏省南京市 210009

摘要:成年哺乳动物的脑内存在神经干细胞, 能够被脑缺血等刺激激活, 诱导内源性神经再生。微小 RNA (miRNA) 能够在转录后水平调控蛋白质的表达, 参与调节缺血性脑卒中的各个环节, 在疾病的病理过程中发挥关键作用。miR-124 和 miR-9 可能是脑缺血诱导的内源性神经再生的核心调控因子, 研究 miRNA 对内源性神经再生的调节作用有助于阐明内源性神经修复机制和发现新的治疗靶点。利用药物或非药物手段调节特异性 miRNA 增强内源性神经再生可能是中风的有效治疗途径。

关键词:缺血性脑卒中; 微小 RNA; 神经干细胞; 神经再生

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.06.022

缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 是由于大脑主要供血动脉内血栓形成或栓塞引起局部血流灌注突然减少或中断而引起的神经结构和功能障碍性疾病, 具有高致残率和高病死率, 溶栓治疗是目前临床上唯一有效的治疗方法。由于溶栓治疗的适用范围窄和并发症多等原因, 实际治疗获益患者很少, 故迫切需要开发新的临床有效的 IS 治疗途径。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类高度保守的内源性非编码 RNA 分子, 由 18 ~ 25 个碱基组成, 通过与目标 mRNA 的 3' 端非翻译区 (3'-untranslated region, 3'-UTR) 结合在转录后水平负调控蛋白质的表达。研究表明, miRNA 在中枢神经系统的发育、生理活动及 IS 的病理过程中均发挥关键的调节作用^[1,2], 成为潜在的 IS 防治靶点。通过特异性的药物或非药物手段促进或抑制 IS 相关 miRNA 的表达可能是一种有效的 IS 治疗途径。本文重点综述了 miRNA 在调节 IS 诱导的内源性神经再生方面的相关研究进展及其在临床上的潜在治疗价值, 为进一步深入研究 miRNA 用于促进内源性神经修复治疗 IS 奠定基础。

1 IS 诱导的内源性神经再生

研究表明, 成年哺乳动物的脑内存在神经干细胞/神经祖细胞 (neural stem cell/neural progenitor cell, NSPC), 在脑缺血等刺激下能够被激活, 诱导内源性神经再生, 参与脑损伤的修复^[3-6]。内源性

NSPC 的发现为利用内源性细胞代替缺血坏死神经细胞、治疗 IS 并修复神经缺失成为可能。理论上, 若有足够的新生神经元可以替代坏死神经元并有效地整合入脑组织中, 就有可能恢复脑缺血后缺失的神经功能; 基于内源性 NSPC 的细胞替代治疗不受细胞数量和时间限制, 其增殖和分化不会引起任何免疫反应或副作用, 无继发性出血等风险, 因而通过增强内源性神经再生治疗 IS 是最理想的途径。但是, 成年期的 NSPC 的活性受年龄等因素影响, 其增殖能力随年龄增长而下降, 单纯 IS 诱导的内源性神经再生不能完全恢复受损脑区功能^[7]。因此, 如何促进内源性神经再生从而实现 IS 的临床治疗成为新的研究热点。

前期研究证实, 神经营养药物、针灸、电磁刺激、体育锻炼和丰富环境等可以增强 IS 诱导的内源性神经再生和促进神经功能的恢复^[3,6,7]。但尚未见到通过增强内源性神经再生改善中风患者神经功能的临床成功案例报道, 因此, 进一步阐明内源性神经再生的机制将有助于发现新的 IS 治疗靶点。

2 miRNA 对内源性神经再生的调节作用

研究表明, IS 可能通过激活 NSPC 内的磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)、Wnt、Notch 及音猬因子 (sonic hedgehog, SHH) 等信号通路诱导细胞增殖和神经再生^[7]。因此, 只要能够增强这些信号通路相关分子的功能, 就可以促进

基金项目: 东南大学基本科研业务基金 (3224006428); 国家级大学生创新训练计划项目 (201710286124)

收稿日期: 2018-02-09; 修回日期: 2018-07-09

作者简介: 杨惠泉 (1992-), 男, 影像医学与核医学在读博士研究生, 主要从事中枢神经系统损伤与修复的研究。

通信作者: 吕海芹 (1971-), 女, 博士, 副教授, 主要从事中枢神经系统的免疫、损伤与再生修复的研究。Email: haiqinlu@seu.edu.cn。

神经再生。miRNA 能够结合 mRNA 的 3'-UTR 在转录后水平调节蛋白质的表达,因而可以调节参与神经再生的信号通路。研究表明,miRNA 参与了 IS 的各个环节,对 IS 后的神经再生修复有重要的调节作用,有可能成为 IS 的重要防治靶点^[1,2]。已报道的与 IS 诱导的内源性神经再生密切相关的 miRNA 主要有 miRNA-124 (miR-124)、miRNA-17-92 基因簇 (miR-17-92)、miRNA-9 (miR-9)、miRNA-210 (miR-210)、miRNA-25 (miR-25) 等。

2.1 miR-124

miR-124 特异性表达于神经元内,是脑内含量最丰富的 miRNA 之一。miR-124 在神经分化后开始表达,在成熟的神经元中持续高水平表达^[8]。miR-124 对成年动物脑室下区 (subventricular zone, SVZ) 的神经元命运有决定作用,可以通过下调 SRY 同源盒转录因子 (sry-box 9, Sox9) 促进 NSPC 向神经元分化^[2,8]。miR-124 通过作用于 JAG1/Notch 信号通路调节 IS 诱导的内源性神经再生^[9]。在脑缺血的情况下,miR-124a 的表达下调,靶基因 JAG1 表达增加,Notch 通路被激活,刺激 SVZ 区的 NSPC 增殖;NSPC 内 miR-124 表达上调则显著降低了 JAG1 转录子及蛋白质水平,促进了 Notch 信号通路下游的 p27Kip1 的表达,使 Notch 信号灭活,从而抵消了脑缺血诱导的 NSPC 增殖作用,促进 NSPC 向神经元分化^[1,2,9]。另外,miR-124 还可以通过降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和抑制小胶质细胞活化发挥神经保护作用^[1]。

2.2 miR-17-92 基因簇

miR-17-92 基因簇是目前为止研究最深入的一个 miRNA 基因簇,位于人类第 13 号染色体上一个长约 0.8 kb 的区域,被作为一个多顺反子转录,最终产生 6 个成熟的 miRNA (miR-17、miR-18、miR-19a、miR-20、miR19b-1 和 miR-92a-1)^[10]。miR-17-92 基因可以同时作用于 NSPC 和血管内皮细胞 (endothelial cell, EC),具有促进神经再生和血管形成的双重作用,在大脑皮质的发育及成年期的神经再生中均发挥重要调节作用,被认为是中枢神经系统损伤的重要治疗靶点^[10-12]。miR-17-92 通过抑制磷酸酶及张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 和 T-box 蛋白 (Tbr2 protein, Tbr2) 调节大脑皮质放射状胶质细胞及中间神经前体细胞的数量在大脑皮质的发育中发挥重要调节作

用^[10]。miR-17-92 持续表达于成年脑的 SVZ 和齿状回的颗粒下层 (subgranular zone, SGZ),对海马的神经再生起关键作用^[10]。脑缺血可以显著上调缺血侧 SVZ 区 NSPC 内 miR-18a、miR-19a、miR-19b 和 miR-92a 的表达^[9,11]。miR-18a 和 miR-19a 表达上调能促进缺血 NSPC 的增殖,反之表达下调会抑制 NSPC 增殖和促进神经细胞死亡^[11]。miR-17-92 过表达可以通过阻断 LIF/CNTF-JAK-STAT 信号传导通路促进神经再生,改善脑部损伤小鼠的运动协调功能^[10]。miR-17-92 的功能与 SHH 通路密切相关,SHH 可显著上调缺血 NSPC 内的转录因子 c-Myc 蛋白的水平,后者可以通过与 miR-17-92 的启动子区结合促进 miR-18a、miR-19a 和 miR-92a 表达;SHH 的信号通路被阻断后,miR-17-92 和 c-Myc 蛋白的水平下降^[11]。miR-17-92 还可以通过抑制 PTEN 激活 PI3K 通路,促进缺血半影区神经可塑性和神经功能的恢复^[13]。另外,miR-17-92 还可以通过作用于 EC 内的 PTEN 促进 EC 增殖和新血管生成^[12]。在 IS 后的神经修复过程中,神经再生和新血管生成是同步发生的,新血管的生成有利于再生神经细胞的存活和神经功能的恢复。

2.3 miR-9

miR-9 特异性表达于脑内各个神经发生区域,通过作用于核受体 TLX 抑制 NSPC 的增殖和加速 NSPC 向神经元方向分化,并通过调节血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 的表达调节脑和视网膜内神经血管网络的形成,在脑发育中起关键作用^[14]。在成年脑内,miR-9 只表达于静止状态 NSPC 内,通过增强 Notch 信号通路使 NSPC 处于静止状态,对维持成年期静止状态和激活状态的 NSPC 之间的平衡起着关键的作用^[15]。脑缺血性损伤可以下调 miR-9 的表达,补充 miR-9 后可以通过作用于 Bcl-2 样蛋白 11 发挥神经保护作用^[16]。最新研究表明,miR-9 和 miR-124 可能是脑卒中后诱导神经发生的核心调控因子。miR-9、miR-124、核受体 TLX、B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, BCL2) 和组蛋白脱乙酰酶 4 基因 (histone deacetylase 4, HDAC4) 之间相互作用,构成了 IS 后神经再生的正反馈环路^[17]。

2.4 miR-210

miR-210 是一种低氧激活的多功能因子,其表达在所有经过低氧处理的细胞中均显著上调,被称为低氧标志性 miRNA。研究表明,miR-210 是与 IS

密切相关的关键 miRNA 之一,对 IS 病程发展及预后起重要的作用^[18,19]。脑缺血情况下,miR-210 的表达显著上调,可以激活 Notch1 信号传导通路和促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,诱导血管生成和神经再生^[18]。持续高表达 miR-210 可以上调缺血-再灌注损伤脑组织内脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达,促进损伤脑区血管和神经再生,改善神经功能^[19]。

2.5 miR-25

miR-25 是 miR-106b-25 的成员之一,在个体发育及多种疾病的发生发展中起重要的作用,miR-25 可能通过胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路调控成年 NSPC 的增殖和分化^[20]。敲除 miR-25 基因会抑制 NSPC 的增殖,异位表达 miR-25 可以促进 NSPC 的增殖^[20]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可以上调大鼠脑缺血皮质 miR-25 的表达和同侧 SVZ 内 NSPCs 的增殖,并伴有 p57 表达的下调;在 rTMS 治疗前先注射 miR-25 拮抗剂,则 p57 表达上调,NSPC 增殖受到抑制,提示 miR-25 通过负调控 p57 表达促进神经再生^[21]。另外,miR-25 还通过下调 Fas/FasL 通路在 IS 中发挥神经保护作用^[22]。

2.6 其它神经再生相关的 miRNAs

miRNA-148b(miR-148b)可以通过下调 Wnt 信号通路抑制内源性 NSPC 的增殖和分化^[23]。脑缺血可以显著上调 SVZ 内 miR-148b 的表达,给予 miR-148b 抑制剂后,Wnt-1、 β -连环蛋白(β -catenin)和细胞周期蛋白 D1 的表达增加,促进 NSPC 增殖和向神经元及星形胶质细胞转化,减小缺血病灶,改善神经功能;而敲除 Wnt-1 后则 miR-148b 抑制剂的上述功能消失^[23]。对盒基因(PAX6)是 miRNA-365(miR-365)的直接靶基因,可以促进星形胶质细胞向神经元转化。脑缺血性损伤可以显著上调 miR-365 的表达,经侧脑室注射 miR-365 拮抗剂可以显著增加缺血纹状体星形胶质细胞中 PAX6 的表达和星形胶质细胞来源的成熟神经元的数量,减轻脑损伤;而 miR-365 激动剂则下调 PAX6 的表达和神经再生,加重脑损伤^[24]。

3 miRNA 对 IS 的治疗应用及存在问题

鉴于 miRNA 在 IS 诱导的内源性神经再生和血管形成中的重要调节作用,通过增强或抑制某些特异性 miRNA 的功能促进内源性神经修复将是一种

有效的 IS 临床治疗途径。前期的研究在 miRNA 的修饰、药物载体及给药途径方面做了一些探索。miRNA 模拟剂(mimic)和抑制剂(inhibitor)是研究 miRNA 功能最常用的药物形式^[23],这种剂型免疫原性小,制备方便,但是易被内源性 RNA 酶降解;miRNA 的激动剂(agomir)和拮抗剂(antagomir)是另外一种常用的药物形式^[1,24],这种剂型中的寡核苷酸分子经过了化学修饰,稳定性较好,但是化学修饰有可能增加机体免疫排斥的风险。miRNA 进入动物体内的常用给药途径有以下几种:①miRNA 经转染脂质体包装后,通过侧脑室或纹状体注射给药^[23,24],是最常用的方式,这种给药的优势是药物直接作用于局部,损失少,容易控制剂量,但是具有创伤性,不适合中风病人的临床治疗。②利用腺病毒载体或慢病毒载体包装 miRNA 经鼻或静脉注射系统给药^[1,19],病毒载体能够有效通过血脑屏障并且在体内持续表达和释放,从而实现 miRNA 的持续高表达或抑制。③利用外泌体作为 miRNA 载体^[13,25],外泌体为纳米级的小囊泡结构,可以通过血脑屏障,稳定性好,可以全身给药。如将外泌体 RVG-Exos-miR-124 经尾静脉给药能够有效促进内源性 NSPC 向神经元分化。④纳米颗粒载体^[26],如由纳米颗粒包装的 miR-124 在体外经静脉给药后,可以有效抵达脑实质,能够被组织细胞吞噬内化。虽然三种药物载体均可以经全身给药有效递送至缺血脑部,但是由于 miRNA 能够同时作用于多个靶基因,其对其它器官系统的潜在副作用还有待研究。另外,miRNA 激动剂或抑制剂在什么时间窗给药才能达到有效治疗效果也需要进一步研究。如在手术前 14 d 转染含有 miR-210 的腺病毒表达载体可以促进局灶性脑缺血/再灌注大鼠损伤脑区的神经再生,改善神经功能^[19];而在术前 24 h 或术后 4 h 经侧脑室注射 miR-210 抑制剂则可以抑制炎症反应和减轻脑损伤^[27]。

4 结论

miRNA 在 IS 的病理过程中发挥重要调控作用,研究 miRNA 对内源性 NSPC 的增殖和分化作用有助于阐明中风的内源性神经修复机制和发现新的治疗靶点。已有的研究表明,miR-124、miR-17-92 和 miR-9 对内源性神经再生的调节作用最显著,miR-124 和 miR-9 可能是内源性神经再生的核心调控因子。miRNA 具有分子小、容易操作、转录后作用迅速的特点;一个 miRNA 分子可以识别和

调控多个 mRNA,从而发挥强大的调控作用,因此利用药物或非药物手段调节特异性 miRNA 增强 IS 诱导的内源性神经再生可能是 IS 的有效治疗途径。由于 miRNA 很容易被 RNA 酶降解,作用靶点多,可能会降低其药效及对其它器官系统产生意想不到的副作用。miRNA 作为中风治疗用药,其给药方式、给药途径和给药时间方面是未来的研究方向。

参 考 文 献

- [1] Li G, Morris-Blanco KC, Lopez MS, et al. Impact of microRNAs on ischemic stroke: From pre- to post-disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 163-164: 59-78.
- [2] Khoshnam SE, Winlow W, Farbood Y, et al. Emerging roles of microRNAs in ischemic stroke: as possible therapeutic agents [J]. *J Stroke*, 2017, 19(2): 166-187.
- [3] Merson TD, Bourne JA. Endogenous neurogenesis following ischaemic brain injury: insights for therapeutic strategies [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 56: 4-19.
- [4] Nakagomi T, Nakano-Doi A and Matsuyama T. Leptomeninges: a novel stem cell niche harboring ischemia-induced neural progenitors [J]. *Histol Histopathol*, 2015, 30(4): 391-399.
- [5] Lin R, Cai J, Nathan C, et al. Neurogenesis is enhanced by stroke in multiple new stem cell niches along the ventricular system at sites of high BBB permeability [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 4: 229-239.
- [6] Yu JH, Seo JH, Lee JY, et al. Induction of neurorestoration from endogenous stem cells [J]. *Cell Transplant*, 2016, 25(5): 863-882.
- [7] Koh SH, Park HH. Neurogenesis in stroke recovery [J]. *Transl Stroke Res*, 2017, 8: 3-13.
- [8] Åkerblom M, Sachdeva R, Barde I, et al. MicroRNA-124 is a subventricular zone neuronal fate determinant [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(26): 8879-8889.
- [9] Liu XS, Chopp M, Zhang RL, et al. MicroRNA profiling in subventricular zone after stroke: MiR-124a regulates proliferation of neural progenitor cells through Notch signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23461.
- [10] Yang P, Cai L, Zhang G, et al. The role of the miR-17-92 cluster in neurogenesis and angiogenesis in the central nervous system of adults [J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(8): 1574-1581.
- [11] Liu XS, Chopp M, Wang XL, et al. MicroRNA-17-92 cluster mediates the proliferation and survival of neural progenitor cells after stroke [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(18): 12478-12488.
- [12] Chamorro-Jorganes A, Lee MY, Araldi E, et al. VEGF-induced expression of miR-17 - 92 cluster in endothelial cells is mediated by ERK/ELK1 activation and regulates angiogenesis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(1): 38-47.
- [13] Xin H, Katakowski M, Wang F, et al. MicroRNA cluster miR-17-92 cluster in exosomes enhance neuroplasticity and functional recovery after stroke in rats [J]. *Stroke*, 2017, 48: 747-753.
- [14] Madelaine R, Sloan SA, Huber N, et al. MicroRNA-9 couples brain neurogenesis and angiogenesis [J]. *Cell Rep*, 2017, 20(7): 1533-1542.
- [15] Katz S, Cussigh D, Urbán N, et al. A nuclear role for miR-9 and argonaute proteins in balancing quiescent and activated neural stem cell states [J]. *Cell Rep*, 2016, 17(5): 1383-1398.
- [16] Wei N, Xiao L, Xue R, et al. MicroRNA-9 mediates the cell apoptosis by targeting Bcl2l1 in ischemic stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 6809-6817.
- [17] Nampoothiri SS, Fayaz SM, Rajanikant GK. A novel five-node feed-forward loop unravels miRNA-gene-TF regulatory relationships in ischemic stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2018. [Epub ahead of print]
- [18] Lou YL, Guo F, Liu F, et al. miR-210 activates notch signaling pathway in angiogenesis induced by cerebral ischemia [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 370(1-2): 45-51.
- [19] Zeng LL, He XS, Liu JR, et al. Lentivirus-mediated overexpression of microRNA-210 improves long-term outcomes after focal cerebral ischemia in mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(12): 961-969.
- [20] Brett JO, Renault VM, Rafalski VA, et al. The microRNA cluster miR-106b ~ 25 regulates adult neural stem/progenitor cell proliferation and neuronal differentiation [J]. *Aging*, 2011, 3(2): 108-124.
- [21] Guo F, Han X, Zhang J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation promotes neural stem cell proliferation via the regulation of miR-25 in a rat model of focal cerebral ischemia [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109267.
- [22] Zhang JF, Shi LL, Zhang L, et al. MicroRNA-25 negatively regulates cerebral ischemia/reperfusion injury-induced cell apoptosis through Fas/FasL pathway [J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 58(4): 507-516.
- [23] Wang J, Chen T, Shan G. miR-148b regulates proliferation and differentiation of neural stem cells via Wnt/ β -Catenin signaling in rat ischemic stroke model [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 329.
- [24] Mo JL, Liu Q, Kou ZW, et al. MicroRNA-365 modulates astrocyte conversion into neuron in adult rat brain after stroke by targeting Pax6 [J]. *Glia*, 2018, 66(7): 1346-1362.

- [25] Yang J, Zhang X, Chen X, et al. Exosome mediated delivery of miR-124 promotes neurogenesis after ischemia [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 7: 278-287.
- [26] Saraiva C, Talhada D, Rai A, et al. MicroRNA-124-loaded nanoparticles increase survival and neuronal differentiation of neural stem cells in vitro but do not contribute to stroke

outcome in vivo [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (3): e0193609.

- [27] Huang L, Ma Q, Li Y, et al. Inhibition of microRNA-210 suppresses pro-inflammatory response and reduces acute brain injury of ischemic stroke in mice [J]. *Exp Neurol*, 2018, 300: 41-50.

脑梗死后出血转化的病因研究进展

庞永博, 胡倩, 伊恋, 闫文慈, 王静 综述 王建秀 审校
哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江省哈尔滨市 150000

摘要:脑梗死后出血转化(HT)是指梗死区内继发出血现象,其增加了缺血性脑卒中的致残率和死亡率,出血转化的发生也使病情变得更为复杂,该疾病已被证实与不良预后有关。因此,探讨出血转化的风险,可以帮助临床医生识别可能的风险因素,调整治疗方案,从而减少 HT 的发生。本文首先介绍脑梗死后出血转化的定义及其发生机制,然后介绍导致出血转化的多种病因的进展,主要包括心源性栓塞、大面积脑梗死、重组人组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)治疗、高血压、高血糖和凝血系统疾病,通过对脑梗死后出血转化的病因研究,对其预防和治疗具有积极作用。

关键词:脑梗死后出血;出血转化;病因;研究进展

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.06.023

大多数脑梗死后出血患者可无明显病情加重的临床表现,仅在复查脑 CT 时发现在原有的低密度区内出现散在或局限性高密度影,不易引起重视,如继续使用改善循环药物,易导致出血量增加,出现神经功能缺损症状加重和颅内压增高,甚至出现脑疝,危及生命,对患者预后产生不良影响。多项研究表明脑梗死后出血,尤其是脑实质血肿,可增加患者致残率和死亡率。因此,对急性缺血性脑卒中患者的出血转化危险因素进行评估和管理是非常重要的,对出血转化的预防和治疗具有积极作用。

1 脑梗死后出血转化的定义

脑梗死后出血性转化(hemorrhagic transformation, HT),也称出血性脑梗死(hemorrhagic infarction, HI)是指急性脑梗死后,梗死区内出现继发性出血的现象。在脑 CT 扫描或脑 MRI 检查中显示在原有的梗死灶内出现散在或局限性出血。出血

转化(HT)可能是缺血性脑卒中的自然转归过程,也可能是由于使用抗血小板、抗凝药物或溶栓治疗而引起的。国内外对 HI 的发生率报道不一,在 3%~43% 之间,可能与是否对脑梗死患者动态观察影像学检查有关^[1]。

2 出血转化的发生机制

虽然 HT 的机制尚不完全清楚,但目前普遍认为的是由脑梗死后血脑屏障的破坏、梗死区再灌注损伤所引起的。脑梗死破坏了血脑屏障基底膜的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 酶的活性,其中还包括基质金属蛋白酶和自由基的产生,通过一系列细胞损伤和代谢紊乱导致血脑屏障被破坏。在动物实验中,缺血或再灌注会引起金属蛋白酶的释放和激活,导致基底膜的断裂,使基底膜完整性受到损害,血液渗出进入脑实质^[2]。血脑屏障受损的程度还取决于缺血时间,缺血时间越长通过再灌注损伤血脑屏障越严重,出血转化风险就会越高^[3]。因此,HT 的发生可

收稿日期:2018-02-22;修回日期:2018-07-09

作者简介:庞永博(1991-),男,医师。

通信作者:王建秀(1973-),女,博士,硕士研究生导师,副主任医师,主要从事脑梗死后病理和老年性痴呆的研究。E-mail:ytb19711231@163.com。