

# 酮体在缺血性脑卒中中的神经保护作用

陈彦杏, 刘恒方

郑州大学第五附属医院神经内科, 河南省郑州市 450000

**摘要:**缺血性脑卒中是脑血管病最常见的类型,严重影响人类健康和生命,目前缺乏有效的治疗手段。酮体(KB)通常在禁食状态或高脂饮食中通过脂肪酸氧化而产生,是营养缺乏状态下大脑的重要燃料来源。它已用于临床抗难治性癫痫的治疗,其安全性和有效性已得到国际公认。近年来发现酮体可能通过抗氧化应激、调节炎症反应、增加脑血流量、改善能量代谢、抑制胶质细胞增生等方面对缺血性脑卒中中进行保护作用,为开发缺血性脑卒中的治疗、寻找其治疗靶点提供理论基础。

**关键词:**缺血性脑卒中;酮体;神经保护

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2020.01.024

脑卒中是目前威胁人类健康和生命的主要疾病之一,已跃升为我国疾病死因的首位,其高发病率、高致残率、高死亡率和高复发率已成为全球公共卫生问题。其中缺血性脑卒中是最常见的卒中类型,大约占我国脑卒中的70%<sup>[1,2]</sup>。研究表明,饥饿时人体血浆内的酮体(ketone body, KB)水平会增加,脑组织对葡萄糖利用减少并伴随酮体的增加,可以提供饥饿时人类大脑能量需要<sup>[3]</sup>。脑细胞的能量储备很少,一旦葡萄糖减少,会导致脑细胞线粒体能量代谢严重障碍。在缺血性脑卒中时,由于葡萄糖代谢障碍会引起脑组织能量来源不足,正常代谢途径阻断,这时酮体代谢能够补充为脑组织神经元提供能量,这一特性为缺血性脑卒中的治疗提供了一个新的潜在途径。

## 1 酮体代谢概述

酮体是脂肪分解的产物,包括乙酰乙酸、 $\beta$ -羟基丁酸和丙酮,参与人体内多种重要的代谢途径,比如说三羧酸循环、糖异生、脂肪酸 $\beta$ -氧化等<sup>[4,5]</sup>。正常人血液中酮体含量很少(约为0.8 mg/dL),但是,在某些生理情况(如饥饿、禁食)或病理情况下(如糖尿病),糖的来源或氧化供能障碍,脂肪动员增强,肝脏会代谢脂肪酸以产生酮体来提供能量,此时酮体成为人体的主要供能物质。可以通过热量限制、生酮饮食、外源性给予 $\beta$ -羟基丁酸等来增加体内酮体量。其中,生酮饮食是最

常见的方式<sup>[6]</sup>。生酮饮食(ketogenic-diet, KD)疗法在上世纪用于治疗小儿难治性癫痫,已有数十年的历史,它是一种高脂肪、极低碳水化合物、蛋白质和其他营养素适宜的配方饮食疗法。正常情况下,葡萄糖被认为是大脑中重要的燃料来源,而在饥饿时,大脑使用产生的酮体作为其主要能量来源,酮体约占脑能量来源60%~70%<sup>[7]</sup>。饥饿时,随着葡萄糖减少,从脂肪细胞中转移出来的脂肪酸转运到肝脏,转化为酮体,酮体通过循环分布到代谢活跃的组织(例如大脑),转化为乙酰辅酶A,然后进入三羧酸循环中进行氧化和ATP产生,并被用作取代葡萄糖的能量来源,满足大脑的能量需求,从而产生脑保护作用<sup>[8,9]</sup>。现在已知(在非糖尿病个体中),由于血液的有效缓冲能力,血浆酮体水平在长时间禁食期间可增加至6~8 mmol/L而不会引起临床危险的酸中毒<sup>[10]</sup>。

## 2 酮体对缺血性脑卒中的神经保护作用及可能的机制

近年来,随着对酮体和生酮饮食研究的不断深入,酮体在神经系统疾病中的应用逐渐成为研究的热点。酮体对阿尔茨海默病、帕金森病、脑肿瘤、肌萎缩侧索硬化症、脑卒中、自闭症、头痛、睡眠障碍等疾病的研究越来越深入<sup>[11]</sup>。近年来,关于酮体对缺血性脑卒中的研究越来越受到关注。酮体通过以下可能的机制发挥其神经保护作用。

收稿日期:2019-10-28;修回日期:2020-01-03

作者简介:陈彦杏(1991-),女。

通信作者:刘恒方(1965-),男,教授,博士生导师,科主任,博士、博士后,主要从事脑血管病、神经电生理、神经变性病的研究。

E-mail:liuhf1965@163.com。

## 2.1 抗氧化应激

氧化应激是指体内氧化与抗氧化的失衡,即活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生增加。缺血性脑卒中时,缺血后再灌注会引起自由基和活性氧产生过多,影响线粒体功能,从而导致细胞的凋亡。酮体可以通过改善线粒体的抗氧化能力,保护线粒体免受氧化应激;调节烟酰胺腺嘌呤二核苷酸还原酶(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)氧化作用,改善神经元的自由基清除能力,减少ROS产生<sup>[12-14]</sup>。Maalouf等<sup>[12]</sup>检测 $\beta$ -羟丁酸和乙酰乙酸对受到谷氨酸兴奋毒性的大鼠新皮质神经元的影响,发现酮体可通过降低NADH水平,增强新皮质神经元中的线粒体呼吸来减少自由基形成,从而减少神经元损伤,达到保护作用。Yin等<sup>[15]</sup>通过制作小鼠大脑中动脉闭塞模型,发现相比生理盐水,酮体使线粒体复合物I活性增强,使蛋白质氧化减少56%,并增加 $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ 比值,使 $\text{NAD}^+$ 依赖性的组蛋白去乙酰化酶3(sirtuin 3)、转录因子FOXO3A抗体(forkhead box O3A)和超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2)表达上调,增强了线粒体I活性,减少氧化应激,从而减少了梗死体积,改善缺血性脑卒中后的神经功能。Masuda等<sup>[16]</sup>发现酮体可以抑制细胞色素C从线粒体释放、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)活化和聚ADP-核糖聚合酶切割减少,明显减少了海马神经细胞死亡,挽救缺血半暗带。

## 2.2 调节炎症反应

炎症是缺血性脑卒中病理生理过程中的重要环节。脑卒中发生后,活性氧形成、细胞坏死和组织受损等多种因素可引起炎症细胞的活化,从而导致炎症反应。此外,这些活化的炎性细胞因子也参与脑损伤后的组织重构。酮体可以通过不同的机制来调节炎症和免疫细胞功能。免疫系统中的许多细胞,包括单核细胞或巨噬细胞,均表达丰富的羟基羧酸受体2(HCA2)<sup>[17]</sup>。HCA2受体,是一种G蛋白偶联受体,其在肥胖、动脉粥样硬化、神经系统疾病、炎症性肠病和各种类型的癌症中发挥抗炎作用<sup>[18]</sup>。有研究通过给予大脑中动脉闭塞的野生型小鼠和HCA2受体基因敲除( $\text{HCA2}^{-/-}$ )小鼠生酮饮食,发现 $\beta$ -羟丁酸降低了野生型小鼠的梗死体积,但没有降低 $\text{HCA2}^{-/-}$ 小鼠的梗死体积,表明 $\beta$ -羟丁酸可能通过羟基羧酸受体的参与发挥抗炎作用,减少炎症细胞产生,防止缺血半暗带扩

散,降低脑梗死体积<sup>[19]</sup>。

## 2.3 增加脑血流量,改善缺血耐受

腺苷和缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)信号传导通路都参与大脑对缺血性损伤的适应。腺苷是一种内源性嘌呤核苷,可促进血管舒张和血管生成,并增加血浆中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的水平,从而增加脑血流量,发挥神经保护作用<sup>[20]</sup>。HIF是调节细胞对缺氧和缺血的反应的一个关键的转录因子,通过上调靶基因如VEGF来增强细胞存活途径,促进血管新生。在大脑缺血发生时,腺苷A1受体与抑制性G蛋白连接,抑制突触前兴奋性神经递质(如谷氨酸)的释放,减少兴奋性毒性所致的细胞死亡<sup>[21]</sup>。Yang等<sup>[22]</sup>在2017年证实,酮体在小鼠缺血再灌注阶段通过腺苷A1受体激活增加蛋白激酶B和细胞外调节蛋白激酶磷酸化,增加细胞外腺苷水平,并且上调HIF调节的基因和蛋白质水平,增强神经元的活动和新陈代谢,减少缺血性神经细胞死亡,增加局部脑血流量,有效减少梗死体积,从而减轻缺血性损伤。

## 2.4 改善能量代谢,减轻脑水肿

在正常情况下,葡萄糖是大脑主要能量来源。脑缺血时,由于脑组织中ATP的消耗和乳酸的积累,活化的无氧糖酵解途径会诱导脑水肿形成。 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交换转运蛋白在脑缺血期间通过细胞内pH的降低而被激活, $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATP酶活性的降低导致 $\text{Na}^+$ 从细胞内排出减少,最终导致水肿形成的加重。酮体可作为替代能量底物,减少葡萄糖代谢,产生乙酰辅酶A,直接进入三羧酸循环,提供能量供应。研究报道<sup>[23]</sup>,相比于生理盐水组及甘油组,酮体组小鼠脑中的水、 $\text{Na}^+$ 含量降低,乳酸含量降低,ATP含量升高,在缺氧中存活时间较对照组显著延长,表明 $\beta$ -羟丁酸可以抑制 $\text{Na}^+$ 含量,并且用作能量底物改善缺氧。缺氧和缺血后脑能量代谢被破坏,无氧糖酵解途径激活,葡萄糖可增加丙酮酸中乳酸的产生而加剧脑缺血损伤,而 $\beta$ -羟丁酸作为替代葡萄糖的能量底物,可能通过丙酮酸脱氢酶复合物上乙酰辅酶A的增加来反馈抑制丙酮酸氧化,使乙酰辅酶A直接进入TCA循环而不产生乳酸,从而改善脑缺血缺氧状态。Suzuki等<sup>[24]</sup>也表明酮体通过改善缺血期间的脑能量代谢和通过抑制再灌注后的脂质过氧化来减少脑水肿形成和梗死面积,具有神经保护作用。

## 2.5 抑制星形胶质细胞增生

星形胶质细胞,是大脑和脊髓中最大,数量最多的神经胶质细胞,在维持大脑结构和功能中发挥重要作用,如调节血脑屏障、信号传递、维持细胞外环境稳定、神经递质代谢、营养保护等。缺血性脑卒中发生后,活化的星形胶质细胞过度增生加重缺血周围组织的损害,加重炎症反应,影响损伤脑组织的恢复<sup>[25]</sup>。研究表明,缺血性脑卒中后1 h给予酮体,可以减少葡萄糖代谢,减少胶质纤维酸性蛋白的产生,从而减少星形胶质细胞增生和神经元死亡,防止星形胶质细胞活化,减轻缺血再灌注损伤,并使梗死周围组织中 $\theta$ 和 $\gamma$ 带的神经元活动减弱,从而起到改善脑缺血作用<sup>[26]</sup>。

## 3 小结

由于目前缺血性脑卒中的治疗效果差强人意,使得寻找有效治疗脑血管病的方法迫在眉睫。酮体有多个可能的机制发挥神经保护作用,改善脑缺血,促进神经功能恢复,其临床应用具有极好的潜力和广阔的前景。但其具体的机制尚不明确,现有研究仅限于动物实验,有益的证据较少,仍需要大量的基础及临床研究试验来证实酮体对缺血性脑卒中的安全性及有效性。

### 参 考 文 献

[1] Neuhaus AA, Couch Y, Hadley G, et al. Neuroprotection in stroke: the importance of collaboration and reproducibility [J]. *Brain*, 2017, 140(8): 2079-2092.

[2] Wang D, Liu J, Liu M, et al. Patterns of Stroke Between University Hospitals and Nonuniversity Hospitals in Mainland China: Prospective Multicenter Hospital-Based Registry Study [J]. *World Neurosurg*, 2017, 98: 258-265.

[3] Marfa C, Serrano-Mendioroz I, Benito M, et al. Glucose metabolism during fasting is altered in experimental porphobilinogen deaminase deficiency [J]. *Human Mol Genet*, 2016, 25(7): 1318-1327.

[4] Cahill GF Jr. Fuel metabolism in starvation [J]. *Ann Rev Nutr*, 2006, 26: 1-22.

[5] McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production [J]. *Ann Rev Biochem*, 1980, 49(1): 395-420.

[6] Gibson CL, Murphy AN, Murphy SP. Stroke outcome in the ketogenic state - a systematic review of the animal data [J]. *J Neurochem*, 2012, 123(s2): 52-57.

[7] Wang YQ, Li R, Wu X, et al. Fasting activated histaminergic neurons and enhanced arousal effect of caffeine in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 133 (Print):

164-173.

[8] Barry D, Ellul S, Watters L, et al. The ketogenic diet in disease and development [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2018, 68: 53-58.

[9] Stafstrom CE, Rho JM. The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders [J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 59.

[10] Hashim SA, Vanitallie TB. Ketone Body Therapy: From ketogenic diet to oral administration of ketone ester [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(9): 1818-1826.

[11] Kim CW, Addy C, Kusunoki J, et al. Acetyl CoA Carboxylase Inhibition Reduces Hepatic Steatosis but Elevates Plasma Triglycerides in Mice and Humans: A Bedside to Bench Investigation [J]. *Cell Metabol*, 2017, 26(2): 394-406.

[12] Maalouf M, Sullivan PG, Davis L, et al. Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate excitotoxicity by increasing NADH oxidation [J]. 2007, 145(1): 256-264.

[13] Kim DY, Hao J, Liu R, et al. Inflammation-mediated memory dysfunction and effects of a ketogenic diet in a murine model of multiple sclerosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e35476.

[14] Veech RL, Bradshaw PC, Clarke K, et al. Ketone bodies mimic the life span extending properties of caloric restriction [J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(5): 305-314.

[15] Yin J, Han P, Tang Z, et al. Sirtuin 3 mediates neuroprotection of ketones against ischemic stroke [J]. *J Cerebr Blood Flow Metabol*, 2015, 35(11): 1783-1789.

[16] Masuda R, Monahan JW, Kashiwaya Y. D- $\beta$ -hydroxybutyrate is neuroprotective against hypoxia in serum-free hippocampal primary cultures [J]. *J Neurosci Res*, 2005, 80(4): 501-509.

[17] Yang H, Shan W, Zhu F, et al. Ketone Bodies in Neurological Diseases: Focus on Neuroprotection and Underlying Mechanisms [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 585.

[18] Graff Emily C, Han F, Desiree W, et al. Anti-inflammatory effects of the hydroxycarboxylic acid receptor 2 [J]. *Metabolism*, 2016, 65: 102-113.

[19] Rahman M, Muhammad S, Khan MA, et al. The  $\beta$ -hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3944.

[20] Adair TH. Growth regulation of the vascular system: an emerging role for adenosine [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 289(2): R283-R296.

[21] Williams-Karnesky R, Stenzel-Poore M. Adenosine and Stroke: Maximizing the Therapeutic Potential of Adenosine as a Prophylactic and Acute Neuroprotectant [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2009, 7(3): 217-227.

[22] Yang Q, Guo M, Wang X, et al. Ischemic preconditioning

with a ketogenic diet improves brain ischemic tolerance through increased extracellular adenosine levels and hypoxia-inducible factors [J]. *Brain Res*, 2017, 1667: 11-18.

[23] Suzuki M, Suzuki M, Sato K, et al. Effect of beta-hydroxybutyrate, a cerebral function improving agent, on cerebral hypoxia, anoxia and ischemia in mice and rats [J]. *Jpn J Pharmacol*, 2001, 87: 143-150.

[24] Suzuki M, Suzuki M, Kitamura Y, et al. Beta-hydroxybutyrate, a cerebral function improving agent, protects rat brain against ischemic damage caused by permanent and transient fo-

cal cerebral ischemia [J]. *J Pharmacol Sci*, 2002, 89 (1): 36-43.

[25] Sun L, Zhang Y, Liu E, et al. The roles of astrocyte in the brain pathologies following ischemic stroke [J]. *Brain Inj*, 2019, 33(6): 712-716.

[26] Bazzigaluppi P, Lake EM, Beckett TL, et al. Imaging the Effects of  $\beta$ -Hydroxybutyrate on Peri-Infarct Neurovascular Function and Metabolism [J]. *Stroke*, 2018, 49(9): 2173-2181.

## 《国际神经病学神经外科学杂志》征稿、征订启事

《国际神经病学神经外科学杂志》创刊于1974年,由教育部主管,中南大学和中南大学湘雅医院主办。是目前国内唯一一本同时涵盖神经病学和神经外科学两个相联学科的专业学术期刊。本刊被收录为“中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)”。

《国际神经病学神经外科学杂志》现主要栏目有论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道、专家论坛和综述等。杂志立足于国内神经病学、神经外科学领域的前沿研究,及时报道国内外神经科学领域最新的学术动态和信息。促进国内外学术的双向交流,为中国神经科学走向世界搭建新的平台。

我们热忱欢迎国内外神经科学工作者踊跃来稿,通过本刊介绍自己的研究成果和临床经验。对于论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道等类型的文章将优先发表。

《国际神经病学神经外科学杂志》刊号为CN 43-1456/R,ISSN 1673-2642,邮发代号42-11,全国公开发行。读者对象主要为国内外从事神经病学、神经外科专业及相关专业的医务人员。杂志为双月刊,2020年每期定价20元,全年定价120元。欢迎各级医师到当地邮局订购。杂志社也可办理邮购。

为更好地筹集办刊资金,保证刊物的健康发展,本刊将竭诚为药品厂商、医疗器械厂商和广告公司提供优质服务,并长期向各级医疗单位征集协办单位,具体事宜请与本刊编辑部联系。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号(中南大学湘雅医院内)《国际神经病学神经外科学杂志》编辑部,邮编:410008,电话/传真:0731-84327401,E-mail地址:jinn@vip.163.com,网址:http://www.jinn.org.cn/。