doi:10.11659/jjssx.10E020080

·综 述·

脑缺血再灌注损伤信号通路的研究进展

李澜芯[1],何 甜[2],石清明[3],胡 谍[4],李丹凤[5],肖 莉[6] (1.成都医学院2018级麻醉学专业,四川 成都 610500;2.成都医学院2018级临床医学专业,四川 成都 610500;3.西部战区疾病预防控制中心,甘肃 兰州 730020;4.成都医学院2018级预防医学专业,四川 成都 610500;5.成都医学院2017级医学影像学专业,四川 成都 610500;6.成都医学院人体解剖与组织胚胎学教研室/发育与再生重点实验室,四川 成都 610500)

[摘 要] 缺血—再灌注(I/R)是指组织和器官在缺血后再次得到血液的过程,而在此过程中引起组织损伤加重的现象则称为I/R损伤。I/R损伤已经成为许多疾病中较严重的致死因素,其中最为棘手的是脑I/R损伤。大量研究表明导致脑I/R损伤的机制很多,比如炎症反应、细胞凋亡和氧化应激等。本文拟从信号通路对脑I/R损伤的保护性和损伤性作用机制入手,系统阐述导致脑I/R损伤的信号通路,从而更加深入地研究其病理生理机制,以便为临床治疗和针对性药物的研发提供参考。

[关键词] 缺血—再灌注;脑缺血—再灌注损伤;信号通路;作用机制

[中图分类号] R34 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-10-26

Research progress of signal pathway in cerebral ischemia-reperfusion injury

LI Lan-xin[1],HE Tian[2],SHI Qing-ming[3],HU Die[4],LI Dan-feng[5],XIAO Li[6] (1.Anesthesiology Major of Grade 2018,Chengdu Medical College,Chengdu Sichuan 610500,China;2.Clinical Medicine Major of Grade 2018,Chengdu Medical College,Chengdu Sichuan 610500,China;3.Disease Control and Prevention, Western Theater Command Center,Lanzhou Gansu 730020,China;4.Preventive Medicine Major of Grade 2018,Chengdu Medical College,Chengdu Sichuan 610500,China;5.Medical Imaging Major of Grade 2017,Chengdu Medical College,Chengdu Sichuan 610500,China;6.Department of Human Anatomy and Embryology,Chengdu Medical College/Key Laboratory of Development and Regeneration,Chengdu Sichuan 610500,China)

Abstract: Ischemia-reperfusion(I/R) refers to the process in which many tissues and organs get blood again after ischemia,and the phenomenon of tissue injured aggravating in this process is called ischemia-reperfusion (I/R) injury. I/R injury has become a serious fatal factor in many diseases, among which cerebral I/R injury is the most difficult. Many studies have shown that there are many mechanisms leading to cerebral I/R injury,such as inflammatory reaction,cell apoptosis and oxidative stress. In this paper,the signal pathway leading to cerebral I/R injury is systematically expounded from the protective and injurious mechanism of signal pathway on cerebral I/R injury,and its pathophysiological mechanism is further studied from the signal pathway,so as to provide reference for clinical treatment and targeted drug research and development.

Keywords: ischemia-reperfusion;cerebral ischemia-reperfusion injury;signal pathway;mechanism of action

缺血—再灌注(ischemia-reperfusion,I/R)是指组织和器官在发生缺血后重新得到血液的过程。有些情况下I/R可使组织器官的功能得到恢复,但有时I/R不仅不能恢复组织器官的功能,反而会加重组织器官的功能障碍和结构损伤,这种现象称为I/R损伤。I/R损伤已经成为许多疾病中较严重的致死因素,其中最为棘手的是脑I/R损伤。在许多疾病中都非常容易发生脑缺血,但机体为了维持稳态会产生反馈作用,使大脑快速得到血液重新供应,从而导致脑I/R损伤。脑I/R损伤较容易发生在缺血性脑血管疾病(ischemic cerebral vascular disease,ICVD)中,ICVD已经成为当今社会致死率、致残率较高的疾病之一,是重点防治的一种疾病。研究表明,导致脑I/R损伤的机制很多,如炎症反应、细胞凋亡和氧化应激等[1]。脑I/R易引起强烈的炎症反应,释放大量的炎症因子,导致神经元损伤,进而导致脑功能障碍,甚至导致患者死亡[2];细胞凋亡是一种可逆的损伤,是脑I/R导致神经细胞死亡的重要病理机制;而氧化应激是因为自由基在体内生成过多而造成,是导致脑I/R损伤的另一个重要因素。本文拟从信号通路对脑I/R损伤的保护性和损伤性作用机制入手,系统阐述导致脑I/R损伤的常见信号通路,从而加深临床对其病理生理机制的了解,以便为临床治疗和针对性药物的研发提供参考。

[基金项目] 四川省大学生创新实验项目(S201913705054,201713705076);四川省教育厅项目(18ZB0179);发育与再生四川省重点实验室开放基金项目(SYS16-010)

[通信作者] 肖 莉,E-mail:18692990@qq.com

1 损伤性机制

1.1 NF-κB 信号通路

核转录因子(nuclear factor-kappaB,NF-κB)是氧化应激信号的靶目标。NF-κB 蛋白在胞质中与抑制蛋白 I-κB 结合形成了三聚体复合物而处于失活状态,上游信号因子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)与细胞膜表面受体结合后,受体构象改变并将信号传递给 I-κB 激酶(I-κB kinase,IKK),进而使 I-κB 蛋白磷酸化并将其从三聚体中解离出来,随后 NF-κB 二聚体露出核定位序列(nuclear localization sequence,NLS),NF-κB 二聚体迅速从细胞质进入细胞核内,与核内 DNA 上的特异序列相结合,促进相关基因的转录[3]。相关研究表明,NF-κB 信号通路的激活可导致许多蛋白异常和一些炎症细胞因子的合成与释放[4],引发更多的免疫细胞聚集,过度激活局部炎症反应,导致脑 I/R 损伤[2]。NF-κB 的持续性激活会导致与细胞周期相关的蛋白活性异常,同时还能调控某些生长因子水平。血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)是介导新血管生成的基因,也受 NF-κB 的调节,通过调控 NF-κB 信号通路增强介导新血管生成基因的转录又会对脑起到保护作用[5]。Du 等[6]研究发现,红花黄色素 B 对氧化应激所致的脑损伤具有神经保护作用,其通过 AMP 依赖的蛋白激酶抑制 NF-κB 信号通路,减少炎症细胞因子的表达,从而保护脑 I/R 损伤。

1.2 JNK 信号通路

c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)又被称为应激活化蛋白激酶(stress-activated protein kinase,SAPK)。在细胞未受刺激时,JNK 主要存在于细胞质和细胞核中,在受到刺激后,其迅速在细胞核内积累,导致相应基因表达发生变化。梁勇等[7]研究表明,神经调节素 1β 可通过抑制 JNK 信号通路,从而缓解大鼠脑 I/R 损伤。JNK 信号通路也可通过其他物质对脑 I/R 损伤产生影响。有实验研究表明,异氟醚后处理可通过调节 TGF-β1/SMAD 信号通路进而抑制 p-JNK1/2 的表达,发挥对大鼠脑 I/R 损伤的神经保护作用[8]。

1.3 JAK-STAT 信号通路

JAK 是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶。STAT 是信号传导及转录激活因子,内含有 SH2 结构域,可与特定的含磷酸化酪氨酸的肽段结合。受上游受体分子的信号激活,JAK 蛋白迅速聚集在受体上被激活。活化的 JAK 激活受体发生酪氨酸磷酸化,而受体分子上被磷酸化的酪氨酸是 STATSH2 信号分子的识别和结合位点。与受体结合后的 STAT 也发生酪氨酸磷酸化,并形成二聚体进入细胞核。有些不具激酶活性的受体胞内段也有酪氨酸激酶 JAK 的结合位点,通过受体与配体结合、JAK 的激活,多种靶蛋白的酪氨酸残基磷酸化,进而实现信号由胞外到胞内的传递。近年来,中医药在通过 JAK-STAT 信号通路抗细胞凋亡方面取得了一定的进展,细胞凋亡对脑 I/R 损伤造成的影响不可忽略,而苦参碱和氧化苦参碱都是苦参中有效抑制增殖和凋亡的成分,马钱子碱、黄芩苷可通过 JAK-STAT信号通路抑制抗损伤[9-10]。魏小于等[11]研究发现,白及多糖能够通过调节 JAK2/STAT3 通路抑制脑 I/R 大鼠的脑细胞凋亡、炎症反应,从而发挥保护作用。通过对 JAK-STAT 信号通路作用机制的了解,可以准确地运用靶向药物来缓解脑 I/R 损伤。

2 保护性机制

2.1 PI3K/AKT 信号通路

PI3K 是一种细胞内磷脂酰肌醇激酶,由调节亚基 P85 和催化亚基 P110 组成。PI3K 本身具有丝氨酸激酶(Ser)、苏氨酸激酶(Thr)的活性。蛋白激酶 B 又称 AKT,是一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,在多种细胞存活和凋亡中发挥关键作用,当 PI3K 与生长因子受体结合后,可改变 AKT 的蛋白结构使其活化,并以磷酸化作用激活或抑制下游一系列底物,从而调节细胞的增殖、分化和凋亡[12]。AKT 也可激活 IKK,与 NF-κB 通路相互影响。Wen 等[13]的研究显示,6'-O-没食子酰芍药苷(6'-O-Galloyl paeoniflorin,GPF)是从芍药根中分离得到的芍药苷的没食子酰基(galloylated)衍生物,具有抗氧化潜力,且体内研究表明,GPF 可显著减少大鼠脑 I/R 所致的梗塞体积,并改善其神经功能缺损,减轻氧化应激、炎症反应和细胞凋亡。因此,在 PI3K/AKT/Nrf2 途径激活后,I/R 损伤后 GPF 对氧化应激、炎症反应和细胞凋亡具有神经保护作用。

2.2 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路

Keap1 是指经酵母双杂交方法分离得到的具有 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1,相对分子量为 69 kD。Keap1 有 5 个结构域,分别是 NTR、IVR、BTB、DGR 和 CTR,其中 DGR 区域又称 Kelch 区域,是 Keap1 和 Nrf2 的 Neh2 结合区域[14]。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-E2-related factor 2,Nrf2)包含一个高度保守的基本区域——亮氨酸拉链(bZIP)结构。Itoh 等[15]根据 Nrf2 的保守序列,将 Nrf2 划分为 6 个特定功能的相关蛋白同源结构域(Nfr2-ECH Homology,Neh),并将这

些结构功能域命名为 Neh1 ~ Neh6,Neh2 区上的丝氨酸残基称 degron 结构,是泛素化依赖蛋白酶作用的靶分子。Keap1/Nrf2 可以理解为两部分,一部分在细胞质,另一部分在细胞核。Keap1 与 Nrf2 在细胞质中结合是处于未激活状态,若一直未被激活,Nrf2 会被泛素化进而被降解,但 Neh2 区上的 degron 结构可被磷酸化而使构象改变,从而阻碍泛素化依赖蛋白酶的降解。当受到自由基或其他亲核剂刺激,Keap1/Nrf2 的结合就不稳定,释放出 Nrf2 并被转移到细胞核与 ARE 结合,激活下游基因的转录,调控Ⅱ代谢酶、抗氧化酶或药物转运体的转录活性,从而发挥抗氧化损伤作用。线粒体在进行有氧呼吸提供能量方面具有十分重要的作用,一旦线粒体功能障碍,会导致各个系统运作失常(比如细胞酸中毒),进而导致离子分布异常,动作电位传导异常,神经元功能障碍。王亚楠等[16]研究表明,在脑 I/R 损伤中,Keap1/Nrf2/ARE 信号通路能调控线粒体分裂,减少细胞凋亡,减轻脑损伤。还有研究表明 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路通过调节线粒体自噬作用对脑 I/R 损伤起保护作用[17]。

2.3 Nrf2/HO-1 信号通路

Nrf2 是调节细胞氧化还原功能的转录因子,Nrf2 蛋白由 605 个氨基酸组成,有 6 个特定功能的相关蛋白同源结构域[18]。血红素加氧酶(heme oxygenase,HO)是血红素分解代谢过程中的限速酶,可以催化血红素降解为一氧化碳、胆绿素和亚铁离子,HO 分为 HO-1、HO-2、HO-3 几种亚型,几乎所有的细胞在应激状态下都会产生 HO-1,HO-1 具有抗炎、抗氧化等作用,可能与启动子中的高多态性(GT)n 片段有关,研究表明较长的(GT)n 序列与 HO-1 表达减少和抗氧化应激能力降低有关,而短的(GT)n 重复序列可使HO-1 基础表达更高,刺激后上调更强[19]。Nrf2/HO-1 是调控内源性氧化应激的关键信号通路,而氧化应激是脑 I/R损伤的重要途径,Nrf2/HO-1 信号通路的激活可以通过增强偶联反应和细胞抗氧化能力控制基因的表达,从而调控参与解毒及消除活性氧的蛋白产生,同时通过转录保护性诱导基因来维持细胞氧化还原的稳态,从而抵抗 I/R 对机体造成的氧化应激损伤[20]。巩敏杰等[21]研究褪黑素对脑 I/R 损伤的保护作用,其机制可能为褪黑素激活 Nrf2/HO-1 信号途径,促进抗氧化蛋白 HO-1 的表达。Gao 等[22]研究首次证明了从枸杞果实中分离出来的酚酰胺的二聚体 Lyciumamide A 可通过激活 Nrf2/HO-1 途径来预防脑 I/R 损伤,改善氧化损伤和神经细胞凋亡。

3 展望

脑 I/R 损伤的机制有兴奋性氨基酸毒性作用、自由基和活性氧物质与炎症介质增多、钙超载等。本文就信号通路方面进行详述,列举了一些损伤性和保护性信号通路。NF-κB 信号通路的激活可调节炎症状态下的细胞增殖和凋亡;JNK 信号通路在受到刺激后通过导致相应基因表达改变来对脑 I/R 产生损伤作用;PI3K/AKT 信号通路可以通过调节一氧化氮合酶磷酸化产生一氧化氮来调节血管内皮细胞损伤;Nrf2/HO-1 抗氧化元件信号通路的激活是细胞防御氧化应激的主要机制。Keap1/Nrf2/ARE 信号通路和 NF-κB 信号通路可通过 Keap1 联系在一起,Keap1 除了能调节 Nrf2,还能直接影响 NF-κB 信号通路[9]。由于脑 I/R 损伤的病理机制十分复杂,各种信号通路之间又相互关联、共同作用,因此对于其机制还需要进一步研究。

[参考文献]

[1] 郎丰山,黄云霞,薛 云,等. 脑缺血再灌注损伤病理生理机制研究进展[J]. 食品与药品,2018,20(4):312 - 316. doi:10.3969/j.issn.1672 - 979X.2018.04.020.

[2] Huang L,Chen C,Zhang X,et al. Neuroprotective effect of curcumin against cerebral ischemia-reperfusion via mediating autophagy and inflammation[J]. J Mol Neurosci,2018,64(1):129 - 139. doi:10.1007/s12031 - 017 - 1006 - x.

[3] 罗 清,刘 萌,廖俊城. NF-kB 信号通路影响慢性阻塞性肺疾病进展的研究[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(6):130 - 132. doi:10.19613/j.cnki.1671 - 3141.2019.06.059.

[4] 李振喜. keap1-Nrf2 与 NF-κB 信号通路相关性研究进展[J]. 医学研究杂志,2018,47(4):14 - 18. doi:10.11969/j.issn.1673 - 548X.2018.04.005.

[5] Tilborghs S,Corthouts J,Verhoeven Y,et al. The role of nuclear factor-kappa B signaling in human cervical cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2017,120:141 - 150. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.11.001.

[6] Du S,Deng YL,Yuan HJ,et al. Safflower yellow B protects brain against cerebral ischemia reperfusion injury through AMPK/NF-kB pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2019,2019:1 - 11. doi:10.1155/2019/7219740.

[7] 梁 勇,谢子莎,毛 文. NRG1β/JNK 信号通路在大鼠脑缺血再灌注损伤的作用机制研究[J]. 临床和实验医学杂志,2019,18(11):1137 - 1141. doi:10.3969/j.issn.1671 - 4695.2019.11.005.

[8] 殷姜文,葛明月,李 燕,等. TGF-β/SMAD/JNK 通路参与异氟醚后处理减轻大鼠局灶性脑缺血 - 再灌注损伤[J]. 临床麻醉学杂志,2020,36(6):574 - 578. doi:10.12089/jca.2020.06.013.

[9] 张 青,张琳琪. JAK/STAT 信号通路在细胞凋亡中的研究进展及中药干预研究[J]. 中医临床研究,2016,8(26):142 - 145. doi:10.3969/j.issn.1674 - 7860.2016.26.078.

[10] 陈 浩,李七一,陆 曙. 中医药调控 JAK/STAT 信号通路的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(19):2258 - 2262. doi:10.3969/j.issn.1672 - 1349.2016.19.016.

[11] 魏小于,郑威楠,楚亚楠,等. 白及多糖调节 JAK2/STAT3 通路对脑缺血再灌注大鼠脑损伤和炎症反应的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(13):1825 - 1829. doi:10.13699/j.cnki.1001 - 6821.2020.13.014.

doi:10.11659/jjssx.01E021062

·综 述·

经鼻湿化快速充气交换通气:一种新的窒息氧合技术

邱 瑾,段光友,陈 兵,黄 河 (重庆医科大学附属第二医院麻醉科,重庆 400010)

[摘 要] 气道管理是临床麻醉、重症和急救过程中最常用的一项重要操作。经鼻湿化快速充气交换通气(THRIVE)是一种新的无创通气技术,可通过高流量加热加湿 O_2 为呼吸暂停患者提供足够的氧合,保证患者安全,在临床麻醉与重症患者治疗中得到越来越多的关注及应用。本文就 THRIVE 的发展、机制及其在临床麻醉和重症领域的应用情况进行综述。

[关键词] 经鼻湿化快速充气交换通气;窒息氧合;经鼻高流量湿化氧疗

[中图分类号] R459.6;R614 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-01-15

Transnasal humidified rapid-insufflation ventilatory exchange:a new technique of apneic oxygenation

QIU Jin, DUAN Guang-you, CHEN Bing, HUANG He (Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Airway management is an essential skill for clinical anesthesia, intensive treatment and emergency treatment. Transnasal humidified rapid insufflation ventilatory exchange (THRIVE) is a new non-invasive ventilation technique that delivers continuous, warm and humidified oxygen at a high flow rate via nasal cannulae to apnea patients, and guarantee the safety of patients, which has been widely used in clinical anesthesia and intensive treatment. This article reviews the development, mechanism and application of THRIVE in clinical anesthesia and critical care medicine.

Keywords: transnasal humidified rapid-insufflation ventilatory exchange; apneic oxygenation; high-flow nasal cannula

气道管理是麻醉医生需要重点关注的一项基本技能,麻醉医生需要不断学习和更新各种气道设备和通气技术的新知识。近年来,经鼻湿化快速充气交换通气(transnasal humidified rapid-insufflation ventilatory exchange,THRIVE)作为一种新的无创呼吸支持技术,被越来越多地关注及使用。THRIVE 是一种新的窒息氧合技术,其结合了传统窒息氧合技术以及近年来在临

[基金项目] 国家重点研发计划项目(SQ2018YFC200044);重庆市科卫联合医学项目(2018ZDXM033)

[通信作者] 黄 河,E-mail:13708385559@163.com

[12] Xia P, Xu XY. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer stem cells: from basic research to clinical application[J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(5): 1602-1609.

[13] Wen Z, Hou W, Wu W, et al. 6'-O-Galloylpaeoniflorin attenuates cerebral ischemia reperfusion-induced neuroinflammation and oxidative stress via PI3K/Akt/Nrf2 activation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 1-14. doi: 10.1155/2018/8678267.

[14] 胡流芳,王 迎,任汝静,等. Keap1-Nrf2/ARE 信号通路的抗氧化应激作用及其调控机制[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(1): 146-152. doi: 10.13220/j.cnki.jipr.2016.01.022.

[15] Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain[J]. Genes Dev, 1999, 13(1): 76-86. doi: 10.1101/gad.13.1.76.

[16] 王亚楠,刘 佳,张 林,等. Keap1/Nrf2/ARE 信号通路调控线粒体分裂在脑缺血/再灌注损伤中的作用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020, 41(4): 321-325. doi: 10.3760/cma.j.cn321761-20190415-00001.

[17] 王亚楠. KEAP1/NRF2/ARE 信号通路调控线粒体自噬在 SH-SY5Y 氧糖剥夺再灌注损伤中的作用[D]. 青岛:青岛大学, 2020: 22-24. doi: 10.27262/d.cnki.gqdau.2020.000804.

[18] Ooi BK, Goh BH, Yap WH. Oxidative stress in cardiovascular diseases: involvement of Nrf2 antioxidant redox signaling in macrophage foam cells formation[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11): 2336. doi: 10.3390/ijms18112336.

[19] Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(17): 3221-3247. doi: 10.1007/s00018-016-2223-0.

[20] 叶 胜,曹 钰. Nrf2-HO1 信号通路调控脑缺血-再灌注氧化应激损伤的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(12): 1571-1575. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.12.026.

[21] 巩敏杰,安佳琪,吴 锋,等. 褪黑素通过 Nrf2/HO-1 信号通路减轻大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(6): 857-863. doi: 10.7652/jdyxb201906004.

[22] Gao K, Liu M, Ding Y, et al. A phenolic amide (LyA) isolated from the fruits of lyciumbarbarum protects against cerebral ischemia-reperfusion injury via PKCε/Nrf2/HO-1 pathway[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(24): 12361-12374. doi: 10.18632/aging.102578.

(编辑:魏 源)