DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.12.037
第26卷第12期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 12
2004年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2004

综述

文章编号:1000-5404(2004)12-1122-03

缺血性脑白质损害及神经保护

Ischemic cerebral white matter damage and neuroprotection

赵士福 综述,王东武 审校 (第三军医大学新桥医院神经内科,重庆 400037)

脑白质损害(white matter damage, WMD)是一种影像学称呼,已成为常见的临床现象,其临床神经病理关系受到广泛的重视[1,2],引起白质变化的原因主要有:①免疫反应,如炎症性脱髓鞘性损害;②病毒感染,如AIDS脑病的白质改变;③神经系统变性疾病;④营养及代谢障碍,如维生素B_1缺乏引起的Wernicke脑病、慢性酒精中毒,儿童期发病的脑白质营养不良症等;⑤其它:CO中毒、创伤引起的白质变化等。以前认为缺血主要引起神经元损害,近年发现缺血也是脑白质变化重要原因,特别长期低灌注容易导致脑白质损害,且发现这种变化与少突胶质细胞损害密切相关,使脑缺血及保护治疗的研究得到重大发展[2,3]。本研究综述了脑白质特性、损害机制及保护措施,目的是引起对缺血性WMD的重视及预防。

1 白质的组成及特性

脑及脊髓白质的主要成分是神经纤维及胶质细胞,其中胶质细胞包括少突胶质细胞(oligodendrocyte, Olig)、Ⅱ型星形胶质细胞(type-Ⅱ astrocyte)、少突胶质细胞/Ⅱ型星形胶质前体细胞(oligodendrocyte/type-2 astrocyte glialprogenitor cell)及小胶质细胞。轴突、少突胶质细胞及由少突胶质细胞形成的髓鞘是构成白质的重要成分。在中枢神经系统的发育阶段,少突胶质细胞及Ⅱ型星形胶质细胞来源同一前体细胞,少突胶质细胞的发育较轴突晚,在轴突生长完成之后才逐步形成。少突胶质细胞及少突胶质细胞-Ⅱ型星形胶质前体细胞有重要功能,向轴突提供营养支持,与轴突之间产生离子交换,影响轴突乃至神经元的功能,从而使少突胶质细胞变性时影响轴突及神经元,他们还可以表达多种受体:如谷氨酸受体,调节对Ca^{2+}的通透性,组织胺、5-HT及肾上腺素受体等[4]。但目前关于少突胶质细胞与轴突的相互作用的认识十分有限,根据这种特点针对少突胶质细胞的保护在脑白质保护中意义将会得到更多重视。

白质内星形胶质细胞主要是纤维型星形细胞(fibrillary type of astrocyte),其对神经纤维起支持作用,轴突与胶质细胞间无突触(synapse)及间隙连接(gap junction),两者之间依赖细胞外间隙环境变化相互作用,通过离子、神经递质、细胞因子、神经营养因子在轴突和细胞间自由弥散而发生信息交换,细胞外的pH值变化也是他们之间相互影响的一种途径。星形胶质细胞对轴突提供能量支持,是白质内惟一含有糖原的细胞,以乳酸盐形式释放储存的能量,支持临近轴突的代谢需要,在糖供应不足的情况下支持轴突的功能。

既往人们认为白质对缺血具有很高的耐受性,这一观点影响着对缺血后胶质细胞改变及机制的研究,近年发现Olig对缺血高度敏感[5~7],影像学研究显示老年人白质改变常见,认为与血管病变导致的缺血有关,慢性、轻微、持续性缺血时Olig较神经元更易受损。Olig损害作为缺血时WMD重要原因,正在受到更多的重视[2,5]。此外,与神经元不同,胶质细胞损害后具有较强的再生能力,已经发现在室管膜周围存在少突胶质细胞前体细胞,在一定条件下它可以增殖、分化并迁移至损伤区域[5],起修复的作用,所以,以白质损害为主的病变具有较好的恢复潜力和更高的治疗价值,保护Olig损害也对预防老年性白质改变及相关的认知功能降低具有重要价值[2]。

2 缺血性白质损害的发生机制

动脉硬化、老年性、创伤、放射性损伤及其它小血管病变等因素引起的WMD均与缺血性损害有关,虽然缺血性WMD的机制尚未阐明,目前认为与缺血引起的Na^+-K^+梯度变化导致细胞内Ca^{2+}超载及由此触发系列损害所致。与灰质损害不同,电压敏感性Ca^{2+}通道、谷氨酸、门冬氨酸等兴奋性损伤不起重要作用,从而使神经保护措施与灰质也存在差异。

2.1 跨膜Na^+-K^+梯度变化导致细胞内Ca^{2+}超载

血供不足引起Na^+-K^+ ATP酶活性变化,导致细胞内K^+外流及细胞外K^+升高,引起轴突去极化,使Na^+内流。Na^+内流是通过河豚毒敏感性电压门控Na^+通道[tetrodotxin(TTX)-sensitive voltage-gated Na^+ channel],其破坏细胞内外Na^+梯度,从而启动Ca^{2+}的内流。引起Ca^{2+}内流的途径有2条:一是通过Na^+-Ca^{2+}交换器(Na^+-Ca^{2+} exchanger),是主要途径。在正常情况下Na^+-Ca^{2+}交换是将细胞内Ca^{2+}泵出,当细胞内Na^+升高时,其反向作用将细胞内Na^+泵出,以维持细胞内外的Na^+梯度,从而使Ca^{2+}大量内流。其次是电压控制性Ca^{2+}通道:L型和N型Ca^{2+}通道也参与Ca^{2+}内流。细胞内Ca^{2+}超载将触发一系列Ca^{2+}介导的细胞损害,如激活钙蛋白酶(calpain)、蛋白激酶、磷脂酶C和磷脂酶A2等,导致细胞破坏。

2.2 细胞骨架损害及轴浆流障碍

轴突营养物质的传输依靠细胞骨架的完整性,缺血时细胞内Ca^{2+}升高,激活Ca^{2+}蛋白酶或激酶,导致神经微丝和微管的破坏,引起细胞骨架的崩解,从而使轴突传输障碍,导致轴突的

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39700042)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (39700042)
作者简介:赵士福(1963-),安徽省寿县人,博士,副主任医师,副教授,主要从事脑老化及其相关的脑白质变化方面的研究。电话:(023)68755295
收稿日期:2003-12-15;修回日期:2004-03-12

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

不可逆损害。研究表明大鼠脑缺血后有髓神经纤维束内β－微管蛋白、MAP1a 和 MAP5 在微管间形成交联桥, 以促进微管聚集。大脑中动脉阻塞 2 h 后, 缺血区内微管增粗、不规则, 失去光滑、规则的正常形态, 提示轴突水肿, 在 6 h 后表现更为明显, 反映轴突内细胞骨架的溶解和不可逆性损害[7]。

2.3　少突胶质细胞及星型胶质细胞损害

Olig 对缺血较敏感, 缺血时易受损害。Pantoni[6] 研究揭示在大脑中动脉阻塞 30 min 再灌流 3 h, 大量的 Olig 有严重损害, Olig 死亡, 而这时皮层及基底节区神经元损害正在形成, 再灌流 24 h 有髓轴突显著肿胀, 髓鞘水肿彭出, 这种对缺血的易损性在离体实验中也得到证实。晚期少突胶质前体细胞(late oligodendrocyte progenitor)对缺血具有选择易损性, 是新生儿缺血导致室周白质改变的重要原因, 与脑瘫形成有关[5]。Olig 损害可能与氧化磷酸化障碍、自由基损害、AMPA 及红藻氨酸(kainate)受体引起的兴奋性损害有关[6,7]。细胞外 Ca^{2+} 内流也参与 Olig 损害, 研究表明, 通过在大鼠脊髓局部注射 Ca^{2+} 载体, 可以导致 Olig 早期损害, 接着引起脱髓鞘[8], 在视神经缺氧时, 细胞外 Ca^{2+} 存在也可导致 Olig 的结构损害。但 Ca^{2+} 通过何种途径进入 Olig 尚未阐明。Olig 在缺血中的作用正在为缺血引起的神经功能损害防治提供新的治疗策略[3]。

星型胶质细胞对缺血的耐受性较轴突及髓鞘高, 其损害机制认识较少, 但一些研究表明与以下因素有关: 通过 L 型 Ca^{2+} 通道, 细胞外 Ca^{2+} 进入细胞内; 从细胞内 Ca^{2+} 池释放出 Ca^{2+}; Na^{+}-Ca^{2+} 交换的反向作用使细胞内 Ca^{2+} 升高, 从而触发一系列损害。细胞膜过氧化、细胞水肿和酸中毒也参与细胞损害。

3　保护治疗

针对白质、Oilg 及轴突损害保护治疗的认识较少, 目前临床还没有针对 Olig 及轴突损害的治疗措施。根据缺血损害的机制, WMD 的保护应从不同层次进行:

3.1　Na^{+} 通道阻滞剂

由于能量不足导致细胞内 Na^{+} 升高, 是损害的起始因素, Na^{+} 通道阻滞剂阻断这一病理生理过程, 对 WMD 的保护具有较大价值, 但目前没有应用于临床, 以往的 Na^{+} 通道阻滞剂缺乏特异性, 在发挥保护作用的同时, 影响动作电位传导, 影响生理功能, 产生严重负作用, 其在缺血损害保护作用中的效果有待进一步临床评价, 开发特异高、效果好的药物是今后的发展趋势[9]。现有的 Na^{+} 通道阻滞剂有以下几类: ①河豚毒及石房蛤毒素(saxitoxin, STX): 这两种毒素不能应用于临床, 但实验中可以保护轴突的缺血性损害。研究表明在视神经缺血 60 min, 1 μm TTX 可以使视神经复合动作电位(compound active potential, CAP)恢复 81%, TTX 对视神经的保护作用呈剂量依赖性。STX 轴突功能保护效果好较 TTX 稍差, 形态研究还证实, 使用 TTX 后, 缺血时视神经轴突内细胞骨架和微管均可得到保护[10]。③钠通道阻滞性麻醉剂: 包括利多卡因(lidocaine)及普鲁卡因(procaine), 该类药物能可复性阻滞 Na^{+} 通道, 对 K^{+} 通道的作用影响较小, 对 WMD 具有保护作用[11,12]。此外, 新一代麻醉剂, 非静止 Na^{+} 通道(non-inactivating Na^{+} channel) 阻滞剂 QX-314 及 QX-222 对开放的 Na^{+} 通道具有高度的亲合力, 对 WMD 具有神经保护作用。他们在较低的剂量下, 不影响正常动作电位的传导, 而能对白质损害发挥保护作用, QX-314 对开放性 Na^{+} 通道具有更高的选择性。而且在低剂量下即可发挥保护作用, 对动作电位影响小。同时对缺血时开放性的通道具有优先阻滞作用, 提供神经保护, 而对未缺血区域的神经传导不产生影响[11,12]。③抗癫药物: 苯妥因(phenytoin)和卡马西平(carbamazepine)作为 Na^{+} 通道阻滞剂, 对 WMD 具有保护作用, 苯妥因的作用较卡马西平强, 两种药物均在很低的浓度就可产生作用。④抗心律失常药: 由于抗心律失常药物具有 Na^{+} 通道阻滞作用, 用作 WMD 的保护药物, 包括氨酰甲苯胺(tocainide)、普拉马林(prajmaline)、阿义马林(ajmalineb)及丁哌卡因(bupivacaine)[12,13]。

3.2　钙通道阻滞剂

很多致病因素导致细胞内 Ca^{2+} 升高, 能激活 Ca^{2+} 敏感性水解酶, 如磷脂酶、激酶、磷酸脂酶、蛋白酶等, 导致细胞骨架破坏。比如钙激活蛋白酶是一种半胱氨酸蛋白酶, 正常情况下其 M 型在胶质细胞和轴突含量很低, 在缺血情况下其激活导致细胞骨架破坏, 轴突运输障碍。L 型 Ca^{2+} 通道拮抗剂异搏停(verapamil)、硫氮卓酮(diltiazem)、硝苯吡啶(nifedepine)能提供显著的保护作用, 在视神经缺血模型中, 异搏停、硫氮卓酮、硝苯吡啶在浓度为 90、50、2.5 μmol/L 分别使视神经 CAP 恢复 51.3%、65.6%、和 54.3%。硫氮卓酮和异搏停在剂量 1～100 μmol/L 的范围内, 其保护作用随剂量增加而增强, 硝苯吡啶在 2.5 μmol/L 时保护作用最大, 增加剂量, 其作用不在增加, 可能与增加剂量将阻止腺苷和 GABA 的作用有关。

3.3　反向 Na^{+}-Ca^{2+} 交换的阻滞剂

这类药物包括苄普地尔(bepridil)及阿米洛利(amiloride)的两种衍生物: 苯扎明(benzamil)和二氯苯扎明(dichlorobenzamil), 当细胞内 Na^{+} 浓度升高时, 通过 Na^{+}-Ca^{2+} 交换使 Na+ 排至细胞外, 同时 Ca^{2+} 进入细胞内, 该类药物阻止这一过程。研究发现苯扎明在 500 μmol/L 时可使视神经 CAP 恢复 71%, 当剂量降低时这种作用减弱。苄普地尔和苯扎明除能阻止 Na^{+}-Ca^{2+} 交换外, 也可阻止电压控制性钙通道, 苯扎明对 Na^{+} 通道还有阻滞作用。

3.4　GABA 和腺苷

GABA 和腺苷在缺血性 WMD 时释放后, 通过自身保护机制对 WMD 发挥保护作用, GABA 的作用通过 GABA-B 受体、腺苷则通过腺苷受体而引起系列反应, 激活 G-蛋白、蛋白激酶以增加对缺血缺氧的耐受性。使用 GABA 和腺苷摄取的抑制剂: 尼帕柯克酸(nipecotic acid)和丙戊茶碱(propentofylline), 在视神经模型中, 能显著恢复缺氧后视神经 CAP, 提示内源性释放的 GABA 和腺苷在 WMD 发挥作用, 也反映它们具有治疗价值[14]。当给予外源性 GABA 时, 其对 WMD 损害的保护作用在 1 μmol/L 时作用最明显, 降低剂量时作用减弱。GABA-B 受体激动剂氯苯胺丁酸(baclofen)具有类似作用。使用 GABA 时间是在缺血缺氧之前, 缺血过程需要始终保持浓度, 才能发挥较好效果。腺苷与 GABA 一样, 具有相似的作用, 适宜浓度在 2.5 μmol/L。腺苷的有效浓度与 GABA 的含量有关, 在 GABA 浓度为 20 nmol/L 时, 腺苷最大有效浓度是 2.5 μmol/L, 而 GABA 浓度为 100 nmol/L 时, 腺苷在 900 nmol/L 时作用最大[14]。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

3.5 其它药物

由于通过Na^+结合谷氨酸转运作用使细胞外谷氨酸升高，通过AMPA、红藻氨酸(kainate)及亲代谢性谷氨酸受体，使胶质细胞内Ca^{2+}升高，引起WMD，谷氨酸受体拮抗剂能阻止其这一途径，防止细胞内Ca^{2+}升高，对WMD具有保护作用，可以阻止胶质细胞的丢失和WMD[15]。高剂量安定能阻滞Na^+通道，在1～10 μmol/L安定时对白质损伤具有保护作用，但常规临床剂量(20～40 nmol/L)无显著保护作用。

神经营养药在WMD具有潜在治疗价值，最近研究表明，轴突损伤后有显著的再生能力。神经营养素3(neurotrophin-3)能够使损伤的皮质脊髓束再生性发芽，使用抗体中和髓鞘相关轴突生长抑制蛋白(myelin-associated neurite growth inhibitory protein) IN-1，能使上述作用增强[16]，这种作用反映在促进白质损伤的再生中有重要价值。胰岛素样生长因子-1(Insulin-like growth factor-1)也可以降低缺血后的白质损害。

3.6 低温

轻度低温对WMD具有保护作用，保护机制尚不清除，低温可以降低氧的消耗，每降低1 ℃可使氧消耗降低6%～8%，包括白质和灰质。低温还可能影响Na^+-Ca^{2+}交换，从而阻止细胞内Ca^{2+}升高，发挥保护作用。但由于很多情况下缺血缺氧导致WMD是慢性的，此时低温不适合使用，临床上低温作为WMD的保护手段使用很少。

关键词：脑白质损害；脑缺血；神经保护；胶质细胞
中图法分类号：R743.31 文献标识码：A

参考文献：

[1] Pasquier F, Henon H, Leys D. Relevance of white matter changes to pre- and poststroke dementia[J]. Ann N Y Acad Sci, 2000, 903(4): 466—469.
[2] 赵士福，王竹筠，王东武. 脑白质变化与痴呆[J]. 国外医学神经病学神经外科分册，2001，28(2)：87—90.
[3] Onteniente B, Rasika S, Benchoua A, *et al*. Molecular pathways in cerebral ischemia: cues to novel therapeutic strategies[J]. Mol Neurobiol, 2003, 27(1): 33—72.
[4] Baumann N, Pham-Dinh D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system[J]. Physiol Rev, 2001, 81(2): 871—927.
[5] Back S A, Han B H, Luo N L, *et al*. Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia[J]. J Neurosci, 2002, 22(2): 455—463.
[6] Pantoni L, Garcia J H, Gutierrez J A. Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia[J]. Stroke, 1996, 27(9): 1641—1646.
[7] Dewar D, Underhill S M, Goldberg M P. Oligodendrocytes and ischemic brain injury[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2003, 23(3): 263—274.
[8] Smith K J, Hall S M. Central demyelination induced *in vivo* by the calcium ionophore ionomycin[J]. Brain, 1994, 117(pt 6): 1351—1356.
[9] Hewitt K E, Stys P K, Lesiuk H J, *et al*. The use-dependent sodium channel blocker mexiletine is neuroprotective against global ischemic injury[J]. Brain Res, 2001, 898(2): 281—287.
[10] Waxman S G, Ransom B R, Stys P K, *et al*. Anoxic injury of rat optic nerve: ultrastructural evidence for coupling between Na^+ influx and Ca^{2+}-mediated injury in myelinated CNS axons[J]. Brain Res, 1994, 644(2): 197—204.
[11] Stys P K, Ransom B R, Waxman S G. Tertiary and quaternary local anesthetics protect CNS white matter from anoxic injury at concentrations that do not excitability[J]. J Neurophysiol, 1992, 67(1): 236—240.
[12] Stys P K. Anoxic and ischemic injury myelinated axons in CNS white matter: from mechanistic concepts to therapeutics[J]. J Cere Blood Flow Metab, 1998, 18(1): 2—25.
[13] Stys P K. Protective effects of antiarrhythmic agents against anoxic injury in CNS white matter[J]. J Cere Blood Flow Metab, 1995, 15(3): 425—432.
[14] Fern R, Ransom B R, Waxman S G. Autoprotective machanisms in the CNS[J]. Mol Chem Neuropathol, 1996, 27(2): 107—129.
[15] Tekkok S B, Goldberg M P. Ampa/kainate receptor activation mediates hypoxic oligodendrocyte death and axonal injury in cerebral white matter[J]. J Neurosci, 2001, 21(12): 4237—4248.
[16] Schnell L, Schneider R, Kolbeck R, *et al*. Neurotrophin-3-sprouting enhances sprouting of corticospinal tract during development and after adult spinal cord lesson[J]. Nature, 1994, 367(6459): 170—173.

（编辑 张大春）

（上接1121页）

照，观察对原发性高血压患者血液流变性及血脂的影响，结果表明丹参注射液有明显的改善高血压患者的血液流变性作用和降血脂作用，而阿司匹林仅可改善患者的血液流变性，对血脂并无明显的影响。临床上患者服用小剂量阿司匹林可改善血液流变性，预防血栓形成。本研究结果表明丹参注射液不仅具有类似阿司匹林的作用，还可降低患者的血脂水平，值得临床推广应用。丹参为唇形科多年生草本植物，丹参的根，具有活血养血的作用，尤其用于心、脑血管病的治疗。丹参作为活血化瘀药的依据之一，便是其对外周和内脏微循环的改善作用。其对血液循环的影响可归纳为以下几个方面：①改善血液流变性；②抑制凝血、激活纤溶；③抑制血小板聚集、抗血栓形成；④稳定红细胞；⑤降血脂、防治动脉粥样硬化。

原发性高血压病人须长期进行降压、降血脂的治疗，但长期口服降压、降脂、降血粘度药物，负担较重，且大多数降脂药物长期使用对肝、肾功能有损害。丹参注射液是一种纯中药制剂，具有易吸收、生物利用度高等特点，本研究结果显示其可有效降低高血压病人的全血高切、低切比粘度和血浆粘度、红细胞压积，提示丹参注射液对高血压病患者血液流变性有良好的改善作用，同时能降低高血压病人的TC、TG，且不良反应少，是一种很好的高血压病辅助治疗药物。

关键词：丹参；高血压；血液流变学；血脂
中图法分类号：R544.1 文献标识码：B

参考文献：

[1] 中国高血压防治指南起草委员会. 中国高血压防治指南[J]. 高血压杂志，2000，8(1)：103—112.
[2] 田眼亮，胡微鸿，赴林双，等. 微循环、血粘度及血小板形态与高血压、冠心病的关系[J]. 广医学，1988，2(1)：14—16.

（编辑 王 红）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net