

后适应对缺血性脑损伤神经保护的策略及分子机制

谭慧敏 综述 李燕,朱榆红 审校

昆明医学院第二附属医院神经内科,云南省昆明市 650101

摘要:后适应是一种新的内源性的神经保护策略可能通过调控再灌注血流而减轻缺血性脑损伤,其保护效应取决于循环次数、每次循环时间、实施时间和脑缺血模型。后适应的保护机制可能与其调节早期再灌注及与蛋白激酶 Akt、细胞外信号调节激酶(ERK1/2)、蛋白激酶 C(PKC)、ATP 敏感性钾通道(KATP)、核转录因子- κ B(NF- κ B)和低氧诱导因子-1(HIF-1)参与的信号转导途径有关。

关键词:缺血;脑;后适应;信号转导;神经保护

后适应脑保护的概念是指在脑缺血后再灌注即刻或者数小时或者数天给予一系列短暂的非致死性的刺激或打击,包括反复短暂的再灌注血流阻断,一次短暂的缺血或缺氧以及药物或者神经毒物的应用,这种打击具有神经保护效应,与减轻再灌注损伤有关^[1-5]。而后适应对脑缺血/再灌注(ischemic reperfusion, I/R)损伤保护作用的具体机制十分复杂,目前还不太清楚,而且缺血性脑损伤在实施后适应干预后发生在脑组织任何病理生理、细胞学及分子水平的改变并不是单一后适应的效应而是后适应和脑 I/R 的共同作用,因此从后适应的保护机制来分析具有很大的挑战性。对后适应在脑 I/R 损伤过程中神经保护的分子机制进行探讨并对其关键环节进行调控,能加强对脑缺血神经保护的理解,有助于寻找更好的脑保护途径。后适应包括缺血后适应、远程缺血后适应、药物后适应、缺氧后适应和渐处理,本文主要就后适应对缺血性脑损伤神经保护的策略、方法、保护效应及分子机制作一综述。

1 后适应脑保护的实施策略与影响因素

1.1 缺血后适应(ischemic postconditioning, IPostC)

1.1.1 IPostC 概念及分类 IPostC 是指在缺血后再灌注前进行多次短暂的缺血再灌注,随后恢复动脉血流,这一过程称为 IPostC。IPostC 在脑缺血后再灌注即刻或者再灌注后 30 min 内进行称快速 IPostC;然而在再灌注后数小时或数天进行的 IPostC

称延迟 IPostC^[4]。

1.1.2 快速缺血后适应对脑缺血的保护效应和影响因素

1.1.2.1 缺血程度和后适应参数的影响 缺血较严重,快速 IPostC 干预效果可能较差。但较弱的保护效应也可能与快速 IPostC 参数的次佳组合有关。Zhao 等^[5]应用大鼠大脑中动脉永久性闭塞加双侧颈总动脉临时性夹闭制作脑梗死模型,2 d 后测量脑梗死体积,发现缺血 15、30 和 60 min 再灌注 30 s 然后双侧颈总动脉 10 s/30 s 夹闭/开放 3 个循环的后适应可以分别使梗死体积减少 80%、51% 和 17%。而 Pignataro 等^[6]研究发现快速 IPostC 对于较严重的局灶性脑缺血亦有强大的保护作用。应用雄性 SD 大鼠右侧大脑中动脉闭塞 100 min 制作脑梗死模型,再灌注即刻进行快速 IPostC 即大脑中动脉 5 min/5 min 再灌注/闭塞 3 个循环,能够使梗死体积减少 38%;10 min 闭塞 1 个循环的后适应在再灌注后 10 min 施行可以使梗死体积减少 70%,而在再灌注后 30 min 进行丧失脑保护作用。

1.1.2.2 循环次数、循环时程、实施时间及脑缺血模型的影响 循环次数及循环时程组合方式可能在快速 IPostC 的保护效应中起决定作用,循环时程较短产生的神经元保护作用较显著,实施时间与脑缺血模型与快速 IPostC 的保护作用也有关。Gao 等^[7]应用大鼠左大脑中动脉永久性闭塞加双侧颈总动脉临时性夹闭制作局灶性脑梗死模型,在双侧

基金项目:云南省科技厅-昆明医学院联合基金(2008CD018)

收稿日期:2011-04-13;修回日期:2011-05-16

作者简介:谭慧敏(1979-),女,硕士研究生,主治医师,主要从事脑血管病的基础与临床研究。

通讯作者:李燕(1956-),女,教授,主任医师,硕士生导师,科主任,脑血管病的基础与临床。E-mail:liyan689@sina.com。

颈总动脉夹闭 30 min 后,然后双侧颈总动脉 10 s/30 s 夹闭/开放 3 个循环,2 d 后评估发现能够显著减少脑梗死体积,而 10 s/30 s 夹闭/开放 10 个循环却不能减小脑梗死体积;另外 10 s/10 s 夹闭/开放 3 个循环不能减小脑梗死体积,而 10 s/10 s 夹闭/开放 10 个循环在再灌注后 10 ~ 30 s 施行能够显著减小脑梗死体积,而在再灌注后 3 min 或 3 h 进行却丧失保护作用。3 个循环与 10 个循环脑保护效应的差异可能与循环时程的组合方式有关,在临床应用时应予以考虑。尽管 10 s/10 s 夹闭/开放 10 个循环在再灌注后 3 min 或 3 h 进行丧失保护作用,但不能排除改变时间参数就可以产生脑保护的可能性。

1.1.2.3 快速缺血后适应提供长期脑保护效应

Gao 等^[8]应用大鼠左大脑中动脉永久性闭塞加双侧颈总动脉临时性夹闭制作脑梗死模型,在双侧颈总动脉夹闭 30 min 后,然后双侧颈总动脉 10 s/30 s 夹闭/开放 3 个循环,30 d 后评估发现能够使脑梗死体积减少 40%,提示具有长期保护效应,同时脑梗死后第 2 ~ 30 d 神经功能测定的结果显示 IPostC 能减轻 I/R 诱导的神经功能缺损。

1.1.3 延迟缺血后适应的实施方法及脑保护效应 由于目前大部分实验应用快速 IPostC 干预,是在再灌注后数秒到数分钟进行,如此短的时间窗,将使其在临床的应用受到限制,比如病人的再灌注时间不能立即准确判断。而延迟 IPostC 是在再灌注后数小时或数天进行与快速 IPostC 相比时间窗较宽,在临床应用上更具有优势。但目前仍需要大量实验去证实其保护作用。Ren 等^[9]应用大鼠左大脑中动脉永久性闭塞加双侧颈总动脉临时性夹闭 30 min 制作脑梗死模型,延迟 IPostC 的方法为再灌注后 3 ~ 6 h,梗死同侧颈总动脉 15 min/15 min 夹闭/开放 6 个循环,结果显示延迟 IPostC 能够减少脑梗死体积,提高神经功能评分,以再灌注后 6 h 后适应干预效果较明显,提供的脑保护效应达 2 月之久。实验还发现延迟 IPostC 可以减轻组织型纤维蛋白溶酶原活化剂 (t-PA) 应用后所至脑缺血损伤加重。

1.2 远程缺血后适应 (remote ischemic postconditioning, RIP) 对局灶性脑缺血损伤的保护效应及实施方法

Ren 等^[10]应用雄性大鼠左侧大脑中动脉永久性闭塞加双侧颈总动脉临时性夹闭 30 min 制作脑梗死模型,放开夹闭即刻进行快速 RIP,即夹闭左

侧股动脉 15 min,放开 15 min,共进行 3 次。2 d 后测量可以使脑梗死体积减少 67%;实验进一步研究了延迟 RIP,脑梗死模型同前,在再灌注后 3 h 进行延迟 RIP,即夹闭左侧股动脉 15 min,放开 15 min,共进行 3 次。2 d 后评估可以使脑梗死体积减少 43%。

1.3 后适应对培养的神细胞缺血性损伤的保护作用

1.3.1 快速后适应对神经细胞缺血性损伤的保护效应及实施方法 体外实验同样证实了快速后适应对神经细胞缺血性损伤的保护作用,同时实施后适应干预的起始时间和持续时间可能对产生神经保护效应非常关键。Pignataro 等^[6]利用新生 SD 大鼠的皮质细胞在体外培养 7 ~ 10 d 后,然后对培养的细胞氧葡萄糖缺乏 (oxygen glucose deprivation, OGD) 120 min,分别在再氧合后 10、30 及 60 min 进行后适应即 OGD 30 min 或 10 min,结果显示细胞 OGD 120 min 后,10 min 再氧合/10 min OGD 后适应组,较单纯 OGD 组能明显减少细胞死亡,而 10 min 再氧合/30 min OGD 组、30 min 再氧合/30 min OGD 组、60 min 再氧合/30 min OGD 组却丧失保护作用。Lee 等^[11]利用大鼠新鲜脑切片进行 15 min OGD,制作体外脑缺血模型,在脑组织 15 min OGD 后 0、10、30、60 和 80 min 进行异氟烷后适应,即 2% 异氟烷持续孵育 30 min,然后将脑片放入充分氧合的人工脑脊液,37°C 孵育 1.5 h,进行异氟烷后适应时间窗研究,结果显示 15 min 脑组织 OGD,即刻及 10 min 进行的异氟烷后适应能够显著减轻神经细胞损伤。然而异氟烷浓度大于 2%,或者脑组织 OGD 后 30 min 进行异氟烷后适应却丧失神经保护效应。提示与缺血后适应存在相似的治疗时间窗。

1.3.2 延迟缺氧后适应对神经细胞缺血性损伤的保护效应 Leconte 等^[3]利用小鼠胚胎原代神经细胞在氧葡萄糖缺乏 14 h 后进行缺氧后适应,能够诱导神经保护作用。

1.4 药物后适应对局灶性脑缺血损伤的保护作用及实施方法

Lee 等^[11]应用成年雄性 SD 大鼠右大脑中动脉闭塞 90 min,制作脑梗死模型,拔栓即刻进行异氟烷后适应即 2% 异氟烷持续吸入 60 min,再灌注后 24 h 进行神经功能及脑梗死面积测定,结果显示异氟烷后适应能够明显降低梗死面积,减轻神经功能缺损,和提高运动协调功能。Wang 等^[12]研究表

明,在大鼠脑缺血再灌注后 30 min 注射异丙酚每小时 20 mg/kg 或每小时 10 mg/kg,进行后适应,与单纯缺血再灌注组对比,异丙酚后适应组能减少大鼠大脑中动脉缺血 2 h 再灌注 22 h 脑梗死面积、神经细胞凋亡及神经功能缺损。

1.5 缺氧后适应对局灶性脑缺血损伤的保护作用及实施方法

Leconte 等^[3]利用成年右大脑中动脉闭塞 60 min 制作脑梗死模型,右大脑中动脉闭塞后第 1 天或第 5 天进行延迟的慢性间断缺氧后适应,第 43 天以头颅 MRI T₂ 加权项对脑损伤进行评估,结果显示右大脑中动脉闭塞后第 5 天进行延迟的慢性间断缺氧后适应可以减少丘脑萎缩。

1.6 渐处理对局灶性脑缺血再灌注损伤的保护效应

Gao 等^[7]利用大鼠左大脑中动脉永久性闭塞加双侧颈总动脉临时性夹闭制作局灶性缺血模型,当双侧颈总动脉夹闭 30 min 后进行渐处理,即左侧颈总动脉先释放 2 min,然后再右侧颈总动脉释放,可以使脑梗死体积减少达 32.6% 左右,但与脑缺血后适应及预适应相比,不及前两者明显。另外实验还发现渐处理对提高局部脑血流作用不明显。

2 后适应对缺血性脑损伤的保护机制

2.1 干扰早期再灌注,提高局部脑血流

Gao 等^[7]研究发现快速 IPostC,即再灌注即刻进行的 3 个循环 30 s/10 s 再灌注/闭塞能减轻大鼠局灶性缺血模型双侧颈总动脉释放即刻的脑过度灌注现象,并显著提高再灌注 30 min 后缺血半暗带的脑血流水平,阻滞局部脑血流的下降,减轻脑损伤。Abas 等^[13]研究表明 IPostC 通过抑制 I/R 时组织脂质过氧化物的升高,减少氧自由基的产生及增加 bcl-2 在线粒体的表达,减少 Bax 的转移,对局灶性脑缺血产生神经保护作用。Turkkan 等^[14]利用主动脉弓及左锁骨下动脉夹闭 17 min 制作缺血性脊髓损伤模型,在夹闭前 10 min 腹腔注射胞二磷胆碱 600 mmol/kg,再灌注即刻进行 6 个循环的 1 min/5 min 闭塞/再灌注,再灌注 96 h 后处死大鼠,结果显示胞二磷胆碱联合 IPostC 干预较单纯缺血再灌注、单纯后适应组及单纯胞二磷胆碱组明显降低 caspase-3 及 caspase-9 的表达,并上调 Bcl-2 的表达,从而发挥神经保护效应。

2.2 提高脑代谢,减轻血脑屏障的通透性及脑水肿

Ren 等^[9]研究发现延迟缺血后适应能够降低血

脑屏障的通透性,减轻脑水肿,增加脑细胞葡萄糖摄取和代谢。

2.3 调节蛋白合成和神经传导

Ren 等^[10]实验研究表明注射蛋白合成抑制剂、放线菌酮、神经阻滞剂可使快速远程缺血后适应保护作用消失,提示快速远程缺血后适应可能是通过调节蛋白合成和神经活动来发挥神经保护作用。

2.4 Akt/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)

Gao 等^[8]研究发现,IPostC 增加磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol3-kinase, PI-3K) 的重要下游激酶 Akt 在 Akt-Ser473 位点的活化水平,利用 PI-3K 特异性抑制剂 LY294002 阻滞 Akt 活动,大鼠脑梗死面积增加。研究进一步显示快速 IPostC 不影响 Akt 上游分子,如磷酸化的磷酸酶和 PTEN (tensin homolog deleted or ehromosome10) 或者磷酸肌醇依赖的蛋白激酶-1 的蛋白水平,但是阻滞 Akt 的效应因子葡萄糖原合成酶激酶 3 β 磷酸化水平增加,阻滞葡萄糖原合成酶激酶 3 β 下游 β -连环蛋白 (β -catenin) 的磷酸化,但是对总的或非磷酸化激活的 β -连环蛋白水平没有影响,从而促进细胞生存。另外实验还发现,AKT 活化阻滞分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activatedProteinklnases, MAPKS) 路径的磷酸化的 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和细胞外信号调节激酶 ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 蛋白水平的增加及阻滞 δ 蛋白激酶 (cthe proteinkinases C, δ PKC) 的裂解来降低凋亡,以及增加 p- ϵ PKC 来促进细胞生存。Scartabelli 等^[15]细胞外实验表明 Akt 阻滞,解除了 3, 5 二羟苯基甘氨酸 (3, 5-dihydroxyphenylglycine, DHPG) 和完全氧葡萄糖缺乏后适应对海马 CA1 区锥体细胞损伤的保护效应,提示 PI-3K/Akt 信号转导途径在 3, 5 二羟苯基甘氨酸诱导的后适应中发挥重要作用。Wang 等^[12]研究表明异丙酚后适应组 Akt 活性在缺血的海马组织呈持续性增加,PI-3K 选择性阻滞剂渥曼青霉素能部分的阻断后适应神经保护效应和 Akt 活性增加,提示异丙酚诱导的后适应可能与保持 PI-3K/Akt 通路的活性有关。汤灿等^[16]报道 IPostC 可减少海马 CA1 区神经元的凋亡,其神经保护效应与 Akt-Thr-308 的活化呈现持续、逐渐增强状态有关,Akt-Thr-308 活化决定了 PI-3K/Akt 途径的激活。

2.5 细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2

Gao 等^[8]研究发现 P-ERK1/2 在中风后 1 ~

24 h增高,而且快速 IPostC 减少 P-ERK1/2 在半暗带的表达,脑缺血后 P-ERK1/2 的增高使缺血损伤加重。阻止 P-ERK1/2 的表达有助于快速后适应的脑保护作用。而 Pignataro 等^[6]研究表明快速 IPostC 加强 P-ERK1/2 的表达,但是 P-ERK1/2 的增加与快速 IPostC 的保护作用无关,应用 ERK1/2 的阻滞剂 U0126 并不阻断快速 IPostC 的作用。这可能与不同的脑缺血模型,及后适应干预方式不同有关。

关于 P-ERK1/2 在缺血后适应中的角色目前还不太清楚,P-ERK1/2 是否在缺血后适应保护效应中发挥作用,其效应器的靶点位于何处,ERK1/2 的激活是否只是单一的 P-ERK1/2 形式,其酶活性如何测定等需要进一步研究。中风后 ERK1/2 的亚细胞定位在何处及其定位在其急性神经保护和恶化效应中的作用如何,ERK1/2 在神经细胞的空间分布以及在早期缺血后适应和推迟缺血后适应中的作用特点及其是否相似,需要进一步探索,应用 ERK1/2 阻滞剂是否阻断快速缺血适应的脑保护还需进一步实验证实。

2.6 蛋白激酶 C (proteinkinases C, PKC)

Shimohata 等^[17]研究显示 δ PKC 活化导致细胞死亡, ϵ PKC 活化促进神经元存活^[18]。Gao 等^[8]研究发现快速 IPostC 可能通过阻滞 δ PKC 的裂解而减少其活化,同时增加中风后 P- ϵ PKC 的水平来减少脑缺血损害。

2.7 ATP 敏感性钾离子通道 (KATP)

Lee 等^[11]报道异氟烷后适应对脑缺血和完全氧葡萄糖缺乏大鼠提供神经保护,应用线粒体膜上的 KATP 通道 (mitochondrial ATP-sensitive-potassium channels, mitoKATP) 特异性阻断剂 5-羟葵酸 (5-hydroxydecanoate, 5-HD) 可阻断其保护作用,提示 mitoKATP 可能参与后适应的神经保护效应。

2.8 核转录因子- κ B (NF- κ B)

Rehni 等^[19]研究表明,IPostC 对全脑缺血再灌注诱导的脑损伤和神经功能缺损的保护效应,与 NF- κ B 相关的通路的激活有关,应用 NF- κ B 抑制剂二硫化氨基甲酸酯可以阻断缺血后适应的脑保护效应。

2.9 低氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)

Leconte 等^[3]发现小鼠胚胎原代神经细胞在氧葡萄糖缺乏 14 h 后,进行缺氧后适应能够诱导神经保护作用,利用促红细胞生成素和肾上腺髓质素

的药物阻滞剂及重组体蛋白进一步研究揭示这些分子参与了缺氧后适应诱导的神经保护,提示 HIF-1 和它调节的靶基因促红细胞生成素及肾上腺髓质素可能是后适应的效应因子。

3 展望

尽管后适应的脑保护作用及其机制研究取得了令人鼓舞的进展,但是后适应能否提供长期神经保护效应,和提高神经行为功能,尚需要更多的研究证实。如何使其从实验室研究应用于临床仍存在很多障碍,需要解决的问题主要有以下方面:①后适应脑保护作用的基础机制,IPostC 与缺血预适应诱导脑缺血耐受机制的异同点,药物后适应与 IPostC 脑保护机制是否相似,需要更加深入的研究;②对于不同性别和年龄的不同种类动物,局灶性或全脑缺血模型,需要明确定义实施后适应干预的时间窗;③缺血性卒中后脑血流如何及时恢复,最适的后适应操作方法及新的药物模拟 IPostC,需要进一步研究;④目前局灶性脑缺血再灌注模型的再灌注治疗通常是人为拔出线栓使栓塞血管再通,而组织型纤维蛋白溶酶原活化剂 (t-PA) 诱导的脑缺血再灌注治疗与人为操作的再灌注治疗之间存在差异,因为前者需要几个小时来溶解血栓,关于缺血后适应对 t-PA 诱导的脑缺血再灌注治疗保护作用需要进一步研究,IPostC 在 t-PA 诱导的脑缺血再灌注模型中如何操作,需要进一步探索;⑤后适应对永久性脑梗死是否具有神经保护效应,延迟 IPostC 是否对局灶性脑缺血具有神经保护作用,值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Taskapilioglu MO, Alkan T, Goren B, et al. Neuronal protective effects of focal ischemic pre- and/or postconditioning on the model of transient focal cerebral ischemia in rats. *J Clin Neurosci*, 2009, 16 (5): 693-697.
- [2] Wang JY, Shen J, Gao Q, et al. Ischemic Postconditioning Protects Against Global Cerebral Ischemia/Reperfusion-Induced Injury in Rats. *J Stroke*, 2008, 39 (3): 983-990.
- [3] Leconte C, Tixier E, Freret T, et al. Delayed hypoxic postconditioning protects against cerebral ischemia in the mouse. *J Stroke*, 2009, 40 (10): 3349-3355.
- [4] Burda J, Danielisova V, Nemethova M, et al. Delayed postconditioning initiates additive mechanism necessary for survival of selectively vulnerable neurons after transient ischemia in rat brain. *J Cell Mol Neurobiol*, 2006, 26 (7-8): 1141-1151.

- [5] Zhao H, Sapolsky RM, Steinberg GK. Interrupting reperfusion as a stroke therapy: ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(9): 1114-1121.
- [6] Pignataro G, Meller R, Inoue K, et al. In vivo and in vitro characterization of a novel neuroprotective strategy for stroke: ischemic postconditioning. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(2): 232-241.
- [7] Gao X, Ren C, Zhao H. Protective effects of ischemic postconditioning compared with gradual reperfusion or preconditioning. *J Neurosci Res*, 2008, 86(11): 2505-2511.
- [8] Gao X, Zhang H, Takahashi T, et al. The Akt signaling pathway contributes to postconditioning's protection against stroke; the protection is associated with the MAPK and PKC pathways. *J Neurochem*, 2008, 105(3): 943-955.
- [9] Ren C, Gao X, Niu N, et al. Delayed postconditioning protects against focal ischemic brain injury in rats. *J PLoS ONE*, 2008, 3(12): e3851.
- [10] Ren C, Yan Z, Wei D, et al. Limb remote ischemic postconditioning protects against focal ischemia in rats. *J Brain Res*, 2009, 1288: 88-94.
- [11] Lee JJ, Li L, Jung HH, et al. Postconditioning with isoflurane reduced ischemia-induced brain injury in rats. *J Anesthesiology*, 2008, 108(6): 1055-1062.
- [12] Wang HY, Wang GL, Yu YH, et al. The role of phosphoinositide-3-kinase/Akt pathway in propofol-induced postconditioning against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *J Brain Res*, 2009, 1297: 177-184.
- [13] Abas F, Alkan T, Goren B, et al. Neuroprotective effects of postconditioning on lipid peroxidation and apoptosis after focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *J Turk Neurosurg*, 2010, 20(1): 1-8.
- [14] Turkkan A, Alkan T, Goren B, et al. Citicoline and postconditioning provides neuroprotection in a rat model of ischemic spinal cord injury. *J Acta Neurochir*, 2010, 152(6): 1033-1042.
- [15] Scartabelli T, Gerace E, Landucci E, et al. Neuroprotection by group I mGlu receptors in a rat hippocampal slice model of cerebral ischemia is associated with the PI3K-Akt signaling pathway: a novel postconditioning strategy? *J Neuropharmacology*, 2008, 55(4): 509-516.
- [16] 汤灿. PI-3K/Akt 信号转导在树鼩脑缺血及后适应中的作用机制研究. 昆明:昆明医学院, 2008.
- [17] Shimohata T, Zhao H, Sung JH, et al. Suppression of delta PKC activation after focal cerebral ischemia contributes to the protective effect of hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(8): 1463-1475.
- [18] Shimohata T, Zhao H, Steinberg GK, et al. Epsilon PKC may contribute to the protective effect of hypothermia in a rat focal cerebral ischemia model. *J Stroke*, 2007, 38(2): 375-380.
- [19] Rehni AK, Bhateja P, Singh N, et al. Diethyl dithiocarbamic acid, a possible nuclear factor kappa B inhibitor, attenuates ischemic postconditioning-induced attenuation of cerebral ischemia-reperfusion injury in mice. *J Can J Physiol Pharmacol*, 2009, 87(1): 63-68.

Caffeinol 治疗急性缺血性脑卒中的研究进展

侯丹 综述 余丹 审校

中南大学湘雅医学院附属海口市人民医院神经内科,海南省海口市 570208

摘要: Caffeinol 是由咖啡因与乙醇组成的一种混合物,是近年来发现的一种治疗急性缺血性脑卒中的新药物。多数研究结果表明,Caffeinol 对急性缺血性脑卒中有脑保护作用,Caffeinol 可减轻缺血后继发性脑损伤、缩小脑组织损害范围、促进神经功能恢复。Caffeinol 可与依达拉奉、t-PA 溶栓及亚低温等联合治疗急性缺血性脑卒中,并且联合治疗比单独应用 Caffeinol 时神经保护作用更明显。但是,目前关于 Caffeinol 治疗急性缺血性脑卒中的临床研究资料较少,众多相关的问题尚需要深入探讨。

关键词: Caffeinol;乙醇;咖啡因;急性缺血性脑卒中;神经保护;亚低温;溶栓治疗

收稿日期:2011-01-08;修回日期:2011-03-30

作者简介:侯丹(1985-),女,硕士研究生,主要从事脑血管病的研究。

通讯作者:余丹(1964-),男,科主任,主任医师,博士,教授,硕士生导师,主要从事脑血管病的研究。