

# 肺移植后闭塞性细支气管炎的病理机制和药物治疗

曹 浩<sup>△</sup> (综述), 范慧敏<sup>\*</sup>, 刘中民 (审校)

(同济大学附属东方医院胸心外科, 上海 200120)

中图分类号: R62 21

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084 (2009) 22-3440-04

**摘要:** 肺移植的长期成功率受到慢性移植物功能障碍的限制, 而慢性移植物功能障碍主要原因是闭塞性细支气管炎 (OB)。OB形成的病理机制涉及异常的呼吸道上皮重塑、血管重塑、基质重塑和淋巴系统新生。一个潜在的机制是损伤和异常重塑的恶性循环, 导致 OB 不断加重。也就是说, 解剖和功能的异常 (如上皮重塑减弱黏膜纤毛清除能力, 加重误吸相关的损伤) 诱导和恶化免疫介导和非免疫介导通路。本文综述了 OB 发生的病理机制和药物治疗的新进展。

**关键词:** 肺移植; 纤维化; 慢性排斥; 修复; 再生

Progress on Pathomechanism and Pharmacotherapy of Obliterative Bronchiolitis (OB) after Lung Transplantation CAO Hao FAN Huimin LIU Zhongmin (Department of Cardiothoracic Surgery, the East Hospital Affiliated to Tongji University Shanghai 200120 China)

**Abstract:** Long-term success in lung transplantation continues to be challenged by chronic graft dysfunction which is manifest as obliterative bronchiolitis (OB). The pathomechanism of OB involves aberrant remodeling in the airway epithelium, vascular, stroma and lymphoid system. A potentially important mechanism that supports the progressive and therapy-resistant nature of OB is a continuous cycle of ongoing injury and aberrant remodeling. Namely anatomical and functional abnormalities induce and exacerbate immune-mediated and alloimmune-independent pathways through various mechanisms, e.g. epithelial remodeling decreases mucociliary clearance that exacerbates aspiration related injury. We review current pathomechanism and pharmacotherapy of OB after lung transplantation.

**Key words:** Lung transplantation; Fibrosis; Chronic rejection; Repair; Regeneration

肺移植是治疗终末期肺病的有效方法, 而闭塞性细支气管炎 (obstructive bronchiolitis, OB) 是导致慢性移植肺功能障碍的主要原因, 最终影响肺移植患者的长期生存。OB 是指组织病理学上的炎症和纤维增生表现, 在临床上称为闭塞性细支气管炎综合征 (bronchiolitis obliterans syndrome, BOS), 表现为肺功能下降, 即第 1 秒用力呼气量、最大呼气中期流速下降<sup>[1]</sup>。据 2007 年国际心肺移植学会统计, 在 1994 年 4 月至 2006 年 6 月随访的生存时间 14 d 以上的多于 10 000 例肺移植患者中, 生存 2.5 年者有 25% 会发生 OB, 而生存 5.6 年者为 50%<sup>[2]</sup>。闭塞性细支气管炎的危险因素包括: 急性排斥反应、淋巴细胞性细支气管炎、人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 不匹配、移植前存在抗 HLA 抗体、巨细胞病毒性肺炎、胃食管反流疾病及原移植器官功能障碍等。这些因素可以引发固有免疫反应以及适应性免疫反应, 导致继发性呼吸道损害。

目前尽管外科技术和免疫抑制治疗有很大提高, 但 OB 仍不能得到有效治疗。OB 严重影响肺功能和生活质量, 因此弄清 OB 的发病机制和寻找有效治疗方法, 对延长肺移植患者术后生存期和提高生活质量具有重要意义。

## 1 OB 的病理过程

### 1.1 上皮重构

正常呼吸道上皮细胞的防御机制包括黏膜纤毛清除机制、产生保护性蛋白和细胞相互连接形成的屏障作用。损伤或者非正常修复后, 上皮细胞表现出鳞状上皮化生或溃疡, 并失去自身的防御机制, 导致黏液存留, 微生物入侵, 最终出现继发性损伤。上皮细胞可以减轻鳞状上皮化生或溃疡<sup>[3]</sup>, 在慢性阻塞性肺疾病

患者中, 上皮细胞的这种防御性机制与正常的相比是不健全的<sup>[4]</sup>。由于肺移植后慢性免疫排斥反应持续存在, 移植上皮细胞损伤不可避免。上皮层能够提供重要的抗感染的生理性屏障, 细胞间紧密连接被破坏导致上皮层出现裂隙, 失去生理性屏障, 感染机会将增加。再生的上皮细胞失去了产生保护性蛋白 (如 Clara 细胞分泌性蛋白) 的能力。事实上, 在 OB 患者中, 这种保护性蛋白是减少的<sup>[5]</sup>。上皮细胞纤毛运动能力减弱导致呼吸道黏膜清除能力减弱, 促进炎症, 黏液淤滞和阻塞进一步增加感染的机会和误吸相关的损伤。

除了同种异体抗原依赖性损伤和非同种异体抗原依赖性损伤, 依赖 CXCL12 的循环系统中的上皮祖细胞聚集可能是持续性鳞状上皮化生的一种机制<sup>[6]</sup>。如果上皮细胞反复修复与再生将使局部和 (或) 循环上皮祖细胞减少, 提供上皮祖细胞可能是一种潜在的治疗方法<sup>[7]</sup>。

### 1.2 血管重塑

移植的肺组织血管重塑包括血管异常增生和血管硬化。在实体移植器官中经常看到动脉血管硬化。有证据表明, 心脏移植后冠状血管病变是各种因素导致上皮细胞损伤的结果, 这些因素包括: 同种异体免疫反应和一些非特异因素, 如缺血再灌注损伤、病毒感染、代谢紊乱 (高血脂、高血糖、高血压) 等<sup>[8]</sup>。尽管肺移植后的心血管病变发生率

血管的病变发生在OB之前, 气管中的血管异常增生会促进纤维增生<sup>[9]</sup>。移植肺中的气管长时间缺血不但损伤上皮细胞再生, 而且更容易导致纤维增生变化。同种异体移植气管的血管增生被证实是部分依赖趋化因子受体(CXC chemokine receptor CXCR)2和血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor VEGF)的表达, VEGF通过VEGFR<sub>2</sub>作用, 在上皮细胞增殖和血管形成中起重要作用<sup>[10-11]</sup>。这样, 防止或治疗慢性呼吸道缺血不仅有利于内皮再生, 而且就纤维增生和伤口愈合因子来说也是必须的。

**1.3 间质重塑** 在肺间质组织中, 实质的损伤和炎症可促进纤维细胞、上皮细胞等向成纤维细胞转化, 成纤维细胞本身可以促进适应性免疫反应。炎症中受刺激的成纤维细胞可以产生促炎细胞因子(如白细胞介素 $\beta$ )<sup>[12]</sup>和通过共刺激分子(如CD<sub>40</sub>, CD<sub>40</sub>L)介导的细胞间的相互作用直接激活T淋巴细胞<sup>[13]</sup>。而且, 在炎症中, 循环中的成纤维细胞可以迁移到间质, 通过表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex MHC)II和共刺激分子, 扮演潜在的抗原递呈细胞和淋巴细胞激活细胞的角色。基于此, 激活的成纤维细胞和纤维细胞对免疫反应细胞(如巨噬细胞)的作用与此相似。激活的成纤维细胞表达基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases MMPs)而表现出更强的侵袭性, 导致直接的组织损伤<sup>[14]</sup>。近来已经证实在OB动物模型呼吸道纤维化中, 成肌纤维细胞表达MMPs, 特别是MMP2和MMP-14促进慢性组织重塑<sup>[15]</sup>。这样, 通过对成纤维细胞和肌成纤维细胞的调节, 可以改善组织纤维化, 减轻肺移植的免疫反应。

**1.4 淋巴组织新生** 淋巴网络的淋巴新生是另一个加重器官移植后适应性免疫反应的机制。淋巴新生的定义: 异位的或新生的淋巴节样结构组织, 在外周组织中包含T淋巴细胞、B淋巴细胞、树突状细胞(dendritic cells DC)和毛细血管后微静脉, 允许淋巴细胞从循环系统中进出淋巴节样结构。在各种慢性炎症性疾病中及同种异体慢性排斥反应中观察到了淋巴新生, 这有利于对持续存在的抗原维持局部的免疫反应<sup>[16]</sup>。异位淋巴组织潜在的重要的效应机制包括引发幼稚T淋巴细胞、发展抗体介导的免疫反应和促进外周组织中记忆淋巴细胞归巢, 但在人类的器官移植中还没有得到证实<sup>[17]</sup>。异位淋巴组织还包含调节T淋巴细胞, 有利于免疫耐受<sup>[18]</sup>。显然, 淋巴新生在移植免疫中是一个潜在的重要的领域。淋巴新生在肺移植中的作用尚不清楚, 困难在于难以区

原先存在的。Quilty lesions通常被认为与急性排斥反应有关, 但Satta等<sup>[19]</sup>在心脏移植中发现, 新生的CD<sub>21</sub><sup>+</sup> DC滤泡具有Quilty lesions特殊结构, 易被误认为Quilty lesions, 而增加不必要的免疫抑制治疗。淋巴新生在移植肺中的作用及和慢性移植功能障碍的关系, 还需进一步的研究。

## 2 闭塞性细支气管炎的药物治疗

**2.1 免疫治疗** 增加免疫抑制剂的剂量和更换免疫抑制剂是OB治疗的主要策略。20世纪90年代, 一些新的免疫抑制剂开始应用于肺移植。尽管这些新的免疫抑制剂可以推迟肺移植患者OB的发生和延缓OB的进展, 但是它们既不能阻止OB的发生也不能治愈它。

肺移植患者通常三联药物治疗, 包括一种钙神经素抑制剂、一种抗代谢药物和一种皮质类固醇。钙神经素抑制剂, 如环孢菌素和他克莫司, 干涉T淋巴细胞表面受体向核内的信号转导, 阻断涉及T淋巴细胞激活的白细胞介素2基因的转录。一个多中心回顾性研究134例肺移植后OB患者, 将环孢菌素更换为他克莫司, 大多数患者的肺功能短期内稳定<sup>[20]</sup>。尽管缺少有力证据证明相比传统免疫治疗, 他克莫司可减少慢性同种异体排斥反应, 但许多移植中心在肺移植后免疫抑制治疗中还是趋向于选用他克莫司<sup>[21]</sup>。硫唑嘌呤和麦考酚酸吗乙酯(mycophenolate mofetil MMF)是抗代谢药物, 它们不仅干涉T淋巴细胞的核苷酸代谢, 而且干涉B淋巴细胞的增殖。虽然近来MMF的使用超过了硫唑嘌呤<sup>[2]</sup>, 但有研究显示, 硫唑嘌呤[2 mg/(kg·d)]和MMF(1.5 g 2次/d 3个月后, 改为1 g 2次/d)分别联合诱导治疗(1~2 mg/kg)、环孢菌素和皮质类固醇治疗, 两组中肺移植后急性排斥反应与OB 1年和3年的发生率没有明显区别, 其中3年生存率分别为69%和75%; 3年OB发生率分别为25%和27%; 3年发生最少一次机会性感染的概率分别是67%和61%; 3年恶性肿瘤发生率分别为13.2%和12.4%<sup>[22]</sup>。目前没有确切的证据证明MMF能够比硫唑嘌呤降低OB的发生率。

皮质类固醇通常被包括在肺移植后免疫抑制治疗的三联药物中。一旦诊断OB(如无原因的肺功能减退), 短期静脉大剂量输入甲泼尼龙是一个典型的经验型的治疗方法, 尽管支持这种治疗方法的证据是有限的。

其他一些可以阻止和逆转一些肺功能丧失的治疗包括: 多克隆抗体(如抗淋巴细胞、抗胸腺细胞球蛋白)、免疫调节剂(如甲氧苄啶、环磷酰胺、他克莫司)

**2.2 非免疫治疗** 阿奇霉素是大环内酯类抗生素,在弥漫性 *par* 细支气管炎(一种只发生在日本的慢性呼吸道炎症)中,被用作免疫调节剂和抗炎药。一些小的临床研究报道小剂量维持的阿奇霉素可以延缓 OB 的进展,甚至提高肺功能<sup>[23]</sup>。阿奇霉素被证实可减少呼吸道中性粒细胞和 OB 患者支气管肺泡灌洗液中白细胞介素 8 的水平<sup>[24]</sup>。阿奇霉素可以抑制白细胞介素 17 依赖的白细胞介素 8 从呼吸道平滑肌细胞中释放<sup>[25]</sup>。阿奇霉素的抗炎和免疫调节作用在低剂量时可能比其抗菌作用更突出。作为常规免疫抑制治疗的辅助治疗,阿奇霉素起了很大作用,特别是在固有免疫反应调节中。同是大环内酯类药物西罗莫司和依维莫司,能够抑制淋巴细胞和间充质细胞增殖的生长因子<sup>[26]</sup>。在一个双盲随机临床研究中,依维莫司(3 mg/d)和硫唑嘌呤[1~3 mg/(kg·d)]分别联合环孢菌素及皮质类固醇的比较研究中,依维莫司可以减慢肺功能的减退和降低 12 个月内的急性排斥反应的发生率,但在降低 OB 发生率上无明显差异,其中 1 年 OB 发生率分别为 14.9% 和 24.1%, 2 年 OB 发生率分别为 31.7% 和 35.7%;在 1 年生存率和恶性肿瘤发生率上,两组无明显差异,但在 1 年严重感染、肺炎、高脂血症、贫血、血小板减少等发生率上有明显差异<sup>[27]</sup>。有报道指出将以钙神经素抑制剂为基础的免疫治疗改为 MMF 和西罗莫司可减轻已确诊 OB 患者的病情进展<sup>[28]</sup>。

他汀类药物(3 羟基 3 甲基戊二酰 CoA 还原酶抑制剂)通常被用于治疗高胆固醇血症,同时也被用于免疫调节剂。他汀类药物被证实能够降低肺移植后 OB 的风险<sup>[29]</sup>。尽管他汀类药物被用来预防肺移植后的高脂血症,但它对免疫调节是有好处的。在大鼠肺移植模型中,普伐他汀被证实能够抑制 MHC II 的上调,阻断下游免疫系统效应机制,从而延长同种异体移植物的生存<sup>[30]</sup>。他汀类药物被报道可以诱导成纤维细胞凋亡在体外实验中,抑制依赖肿瘤坏死因子  $\alpha$  的成肌纤维细胞浸润。这样,在炎症、免疫反应和纤维增生中,他汀类药物可能有复杂的作用。Murphy 等<sup>[31]</sup>证实辛伐他汀可以减缓中性粒细胞浸润和支气管上皮细胞来源的重塑因子,可能有助于减缓肺移植后的 OB。要确定他汀类药物在肺移植中的作用,进一步的研究和临床实验是必须的。

### 3 展望

OB 是一个复杂的多种原因的、多种机制参与的组织损伤。而且异常的重塑不仅是过度的组织损伤的结果,还是加速组织损伤恶化的原因。除上述要

和非免疫介导的组织损伤过程,将来的策略可能是中断或减弱损伤与异常重塑的恶性循环。肺移植后慢性移植物功能障碍是经历多种损伤的结果。移植物损伤从供体获取开始,然后是植入受体内,最后是受体对它的排斥反应。要提高肺移植的结果,必须从多方面进行考虑。

### 参考文献

- [1] BelPerio JA, Weigt SS, Fishbein MC, et al. Chronic lung allograft rejection: mechanisms and therapy. *J. Proc Am Thorac Soc* 2009; 6(1): 108-121.
- [2] Tribok EP, Christie JD, Edwards LB, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart lung transplantation report 2007. *J. J Heart Lung Transplant* 2007; 26(8): 782-795.
- [3] Martinu T, Howell DN, Davis RD, et al. Pathologic correlates of bronchiolitis obliterans syndrome in pulmonary retransplant recipients. *J. Chest* 2006; 129(4): 1016-1023.
- [4] Puchelle E, Zahm M, Tournier M, et al. Airway epithelial repair regeneration and remodeling after injury in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(8): 726-733.
- [5] Nord M, Schubert K, Cassel TN, et al. Decreased serum and bronchoalveolar bronchoalveolar lavage levels of Clara cell secretory protein (CC16) is associated with bronchiolitis obliterans syndrome and airway neutrophilia in lung transplant recipients. *J. Transplantation* 2002; 73(8): 1264-1269.
- [6] Gomperts BN, BelPerio JA, Rao PN, et al. Circulating progenitor epithelial cells traffic via CXCR4/CXCL12 in response to airway injury. *J. Immunol* 2006; 176(3): 1916-1927.
- [7] Wong AP, Dutty AE, Sacher A, et al. Targeted cell replacement with bone marrow cells for airway epithelial regeneration. *J. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293(3): 740-752.
- [8] Schnauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *J. Circulation* 2008; 117(16): 2131-2141.
- [9] Luckraz H, Goddard M, McNeill K, et al. Is obliterative bronchiolitis in lung transplantation associated with microvascular damage to small airways? *J. Ann Thorac Surg* 2006; 82(4): 1212-1218.
- [10] BelPerio JA, Keane MP, Burdick MD, et al. Role of CXCR2/CXCR2 ligands in vascular remodeling during bronchiolitis obliterans syndrome. *J. Clin Invest* 2005; 115(5): 1150-1162.
- [11] Babu AN, Murakawa T, Thuman M, et al. Microvascular destruction identifies murine allografts that cannot be rescued from airway fibrosis. *J. Clin Invest* 2007; 117(12): 3774-3785.
- [12] Parsonage G, Filer AD, Haworth O, et al. A stromal address code defined by fibroblasts. *J. Trends Immunol* 2005; 26(3): 150-156.
- [13] Kaufman J, Sime PJ, Phillips RP. Expression of CD44 (CD44 ligand) by human lung fibroblasts: differential regulation by TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  and IL-13 and implications for fibrosis. *J. Immunol* 2004; 172(3): 1862-1871.
- [14] Porter KE, Turner NA, O'Regan DJ, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  induces human atrial myofibroblast proliferation, invasion and MMP-9 secretion: inhibition by simvastatin. *J. Cardiovasc Res* 2004; 64(3): 507-515.
- [15] Sato M, Liu M, Anzaku M, et al. Allograft airway fibrosis in the pulmonary iliac: a disorder of tissue remodeling. *J. Am J Transplantation* 2008; 8(3): 517-528.
- [16] Thunat Q, Nicoletti A. Lymphoid neogenesis in chronic rejection. *J. Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13(1): 16-19.
- [17] Mowaleh-zadeh R, Bolton EM, Pettigrew GJ. Lymphoid tissue formation in allografts: innocent until proven guilty. *J. Transplantation* 2008; 85(3): 309-311.
- [18] Xu Q, Lee J, Janowska-Gan E, et al. Human CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> low adaptive T regulatory cells suppress delayed-type hypersensitivity during transplantation tolerance. *J. Immunol* 2007; 178(6): 3983-3995.

- from cardiac acute cellular rejection. *J. Am J Surg Pathol* 2006; 30(8): 1008-1013
- [20] Sahabudin K, Estenne M, Corris P et al. International experience with conversion from cyclosporine to tacrolimus for acute and chronic lung allograft rejection. *J. J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(4): 1126-1132
- [21] Hopkins RM, McNeil K. Evidence for immunosuppression in lung transplantation. *J. Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13(5): 477-483
- [22] McNeil K, Gerville AR, Wahlers T et al. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchitis obliterans syndrome in de novo lung transplant recipients. *J. Transplantation* 2006; 81(7): 998-1003
- [23] Yates B, Murphy DM, Forrest IA et al. Azithromycin reverses airway obstruction in established bronchitis obliterans syndrome. *J. Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(6): 772-775
- [24] Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ et al. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchitis obliterans syndrome. *J. Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(5): 566-570
- [25] Vanaudenaerde BM, Wuyts WA, Geudens N et al. Macrolides inhibit IL-17-induced IL-8 and 8-isoprostane release from human airway smooth muscle cells. *J. Am J Transplant* 2007; 7(1): 76-82
- [26] Azzola A, Haverk A, Chhajed P et al. Everolimus and mycophenolate mofetil are potent inhibitors of fibroblast proliferation after lung transplantation. *J. Transplantation* 2004; 77(2): 275-280
- [27] Snell G, Valentine VG, Vitale P et al. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international randomized double-blind clinical trial. *J. Am J Transplant* 2006; 6(1): 169-177
- [28] Groetzer J, Wittwer T, Kaczmarek J et al. Conversion to sirolimus and mycophenolate can attenuate the progression of bronchiolitis obliterans syndrome and improves renal function after lung transplantation. *J. Transplantation* 2006; 81(3): 355-360
- [29] Johnson BA, Iacono AT, Zeevi A et al. Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts. *J. Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(9): 1271-1278
- [30] Li Y, Koster T, Mörke C et al. Pravastatin prolongs graft survival in an allogeneic rat model of orthotopic single lung transplantation. *J. Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30(3): 515-524
- [31] Murphy DM, Forrest IA, Corris PA et al. Sinusitis attenuates release of neutrophilic and remodeling factors from primary bronchial epithelial cells derived from stable lung transplant recipients. *J. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294(3): L592-L599

收稿日期: 2009-06-25 修回日期: 2009-08-25

## 缺血性脑血管病急性期氧化应激反应的机制研究

唐明<sup>1\*</sup>, 安朋朋<sup>2△</sup>

(1 青岛市海慈医疗集团神经内科, 山东 青岛 266033; 2 山东中医药大学, 济南 250355)

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2009)22-3443-03

**摘要:** 缺血性脑血管病的发病率逐年升高, 其机制涉及众多。其中氧化应激损伤在脑缺血后神经细胞损伤中起了关键作用。氧化应激导致活性氧产生, 直接损伤神经细胞, 引发凋亡, 激活一系列的损伤级联反应, 涉及线粒体、Bcl家族、caspase以及钙蛋白酶等, 并激活小神经胶质细胞的吞噬作用。对以上各种途径的深入研究, 将为有效地防治缺血性脑血管病提供帮助。

**关键词:** 缺血性脑血管病; 氧化应激; 活性氧; 细胞凋亡

Mechanism Study of Oxidative Stress in Acute Ischemic Cerebrovascular Disease TANG Ming, AN Pengpeng. (1 Department of Neurology Qingdao Hsiao Medical Center Qingdao 266033 China; 2 Shandong Traditional Chinese Medical University Jinan 250355 China)

**Abstract:** Ischemic cerebral vascular disease attacks more people in these years but its mechanism remains unclear. Oxidative stress is believed to play a critical role in the ischemic cellular damage. The generation of reactive oxygen species in oxidative stress followed by apoptotic injury and pathways involves mitochondrial dysfunction, Bcl family caspase and calpain activation and microglial phagocytosis. With further insight into the cellular mechanisms of oxidative stress in ischemic cerebral vascular disease, it will be an efficient help to the clinical treatment.

**Key words:** Ischemic cerebral vascular disease; Oxidative stress; Reactive oxygen species; Apoptosis

缺血性脑血管病的发病率约占脑血管病的75%, 因其发病率、致残率和病死率均较高, 严重地影响了人类的生存质量。大脑是对氧化应激非常敏感的器官, 与其他器官相比, 脑组织更容易生成活性氧, 并受到活性氧的攻击。氧化应激损伤是大脑缺血性损伤的重要原因<sup>[1]</sup>, 在缺血性脑血管病急性期的各个环节中起着重要作用。目前对于氧化应激神经损伤机制的了解, 以及脑血管病的防治手段仍非

增高的趋势, 临床治疗中迫切需要更有效的对因治疗方法来减少缺血性脑血管病的神经损伤及后遗症。因此, 对缺血性脑血管病急性期氧化应激机制的研究正备受关注。本文介绍了近年来在此领域的研究成果。

### 1 活性氧与脑缺血

氧化应激时, 活性氧过度生成, 生成的活性氧种类

繁多, 包括氧自由基、超氧化物自由基、过氧化氢、单态氧、一氧化氮 (nitrogen monoxide, NO) 和过亚硝酸盐等。缺血性脑血管病急性期发生脑缺血及再灌注时, 活性氧大量释放, 作用于脑血管细胞膜表面, 生成环氧化酶-2。线粒体也遭到破坏, 促使更多的活性氧释放。脑细胞缺血缺氧减少了能量生成, 导致磷脂酶A<sub>2</sub>活化, 裂解膜磷脂, 释放出花生四烯酸。再灌注时, 花生四烯酸在环氧化酶与脂氧合酶的作用下