

Neurotrauma, 2003, 20(4): 357-363.

- [22] Raza I, Davenport R, Rourke C, et al. Activation of fibrinolysis in trauma patients without functional lysis on thromboelastometry[J]. J Thromb Haemost, 2012.
- [23] Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2010, 376(9734): 23-32.
- [24] Jimenez JJ, Iribarren JL, Lorente L, et al. Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: a case con-

trol study followed by a randomized double-blind controlled trial[J]. Crit Care, 2007, 11(6): R117.

- [25] Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 73(1): 13-19.
- [26] Schochl H, Nienaber U, Hofer G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate[J]. Crit Care, 2010, 14(2): R55.

(收稿日期: 2013-12-08 修回日期: 2014-02-22)

· 综 述 ·

MRI 对比剂在细胞示踪中的研究进展

侯军霞 综述, 曾维政[△] 审校

(中国人民解放军成都军区总医院消化内科, 成都 610083)

关键词: 核磁共振成像; 对比剂; 细胞示踪

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.18.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)18-2377-04

细胞治疗是近年来医学研究的热点,并展现了极好的前景,广泛应用于心血管疾病、神经系统疾病、糖尿病、肝病、肿瘤等领域。移植细胞在体内的迁移、分布、增殖及分化等因素直接关系到治疗能否成功,因此,非侵入性的细胞示踪技术成为焦点。目前常用的体内细胞示踪技术包括核素成像、光学成像和核磁共振成像技术。核素成像技术通过核素(如¹⁸F、^{99m}Tc、¹¹¹IN等)标记细胞,用PET/SPECT方法可以进行动态监测,敏感度及特异度高,但具有空间分辨率低、标记物存在辐射、半衰期短等缺点。光学成像技术则是通过生物发光剂和内源性荧光报告基因或是外源性探针来检测分子和生化进程的无创技术,具有高敏感性、无电离辐射、可量化及费用相对较低等优点,但是空间分辨率低、光源在生物体内易发生散射、有背景光干扰。核磁共振成像(magnetic resonance image, MRI)技术是利用体内固有的原子核(氢质子),在外加磁场的作用下产生共振现象,将获得的电信号经过计算机处理后,重建出人体某一层面的图像的诊断技术,由于空间分辨率高、敏感度强,无电离辐射、广泛应用于临床等特点,受到众多研究者的青睐。现将MRI对比剂在细胞示踪中的研究进展做一综述。

1 氧化铁颗粒

氧化铁通过缩短自旋-自旋弛豫时间/横向弛豫时间(T₂),产生负性对比效应,在T₂W1和T₂*W1上显示为低或无信号。为了增加氧化铁颗粒的稳定性和可溶性,降低对细胞功能的影响,用于细胞标记的氧化铁颗粒通常是由右旋糖酐、聚乙二醇(PEG)或聚苯乙烯等包裹Fe²⁺和Fe³⁺的氧化物的核构成^[1]。按照颗粒直径的大小,氧化铁颗粒可以分为:超顺磁氧化铁颗粒(superparamagnetic iron oxide, SPIO, 直径50~200 nm),超小超顺磁氧化铁(ultra small superpara-magnetic iron oxide, USPIO, 直径35 nm)和微米顺磁氧化铁纳米粒子(monocrystalline iron oxide nanocompound, MPIO, 直径约1

μm)^[1]。其中MPIO含铁量最高,是最敏感的对对比剂,但因其由聚苯乙烯包被而成,不能被生物降解,长期存留在体内的影响未知,因此限制了MPIO在动物研究及临床中的应用^[2]。

迄今为止,SPIO是惟一被批准用于临床的对对比剂。因其可被肝、脾、骨髓、淋巴结中的巨噬细胞吞噬而显影,早在1996年美国FDA就批准SPIO用于临床作为特异性的肝脏对比剂使用。SPIO具有生物降解性,被细胞代谢后可进入正常血浆铁池与血红蛋白结合或参与其他代谢过程^[3]。通常用于MRI细胞示踪的SPIO量约为10 pg/细胞,有研究表明,该剂量对细胞没有表现出明显的不良反应,并且细胞内铁的代谢较慢,但较高浓度的铁(>20 pg)对细胞具有毒性作用,因为游离铁离子在细胞内产生羟自由基可致细胞DNA变性^[4-6]。

在健康志愿者大腿皮下注射结核杆菌诱导皮肤炎症,并将SPIO标记后的外周血单核细胞静脉输注到志愿者体内,MRI可观察到SPIO标记细胞迁移到炎症皮肤,且皮肤活检证实了普鲁士蓝染色阳性细胞存在^[7]。SPIO标记间充质干细胞后移植到多发性硬化症和脊髓侧索硬化症患者的鞘膜腔及脑室内,应用MRI观察细胞的迁移和分化,未发现与SPIO标记有关的病理改变,表明SPIO用于临床是安全可行的^[1]。

SPIO及细胞表面均带负电荷,不易通过胞吞或胞饮作用进入非吞噬细胞体内,为增加细胞标记效率,目前最常用的方法是将SPIO颗粒包被上多聚阳离子从而使促SPIO与细胞膜结合,促进吞噬。常用的转染试剂有多聚赖氨酸、鱼精蛋白硫酸酯、阳离子脂质体等,通过简单的孵育即可以标记细胞^[1]。其他标记方法有电穿孔和超声脉冲等。

尽管如此,SPIO作为MRI细胞示踪剂仍有一些局限性:(1)敏感度相对较低;(2)随着移植细胞迅速分裂,SPIO浓度会被稀释;(3)标记细胞死亡后被吞噬细胞或其他细胞吞噬,出现假阳性;(4)由于出血灶内含有含铁血黄素,与标记细胞不易

区分。

2 顺磁性物质

顺磁性物质用于 MRI 对比剂主要有钆 (Gd^{3+}) 和锰 (Mn^{2+}) 两类, 通过影响自旋-晶格弛豫时间/纵向弛豫时间 (T1), 产生 T1 正性对比效应, 在 T1WI 显示为高信号。

钆含有最多的不成对电子 (7 个), 是最有效的顺磁对比剂^[1]。但因 Gd^{3+} 有细胞毒性, 通常使用其螯合物来减少对细胞的损害。钆螯合物在低浓度下主要是缩短 T1 成为阳性对比剂, 而在高浓度时, Gd^{3+} 以缩短 T2 为主成为 MR 阴性对比剂。目前用于细胞标记的浓度 10~80 mmol/L 则以缩短 T1 为主^[8]。目前钆对比剂主要包括 Gd-DTPA、Gd-DOTA、Gd-DO3A 等, 其中 Gd-DTPA (Gadopen-etate dimeglumine; 商品名: 马根维显, Magnevist) 是临床最常用的对比剂, 主要用于增强全身血供丰富的组织和病变, 其临床不良反应主要与过敏有关, 进入体内的 Gd-DTPA 99% 可经肾脏迅速清除和排泄, 因此临床上安全的^[1,9-10]。

但是 Gd-DTPA 用于细胞标记体内示踪却受到限制: (1) 敏感度低, 且成像效果不如 SPIO, (2) 在细胞的溶酶体内钆螯合物可能会迅速崩解, 而钆 (Gd^{3+}) 可以导致肾脏纤维化已经得到证实^[9-10]。因此不适用于体内细胞示踪的研究。

为了减少钆对细胞的毒性影响及增强阳性对比效应, 出现了许多新型的对对比剂。钆己二酮纳米颗粒 (GdH-NP) 直径约 140 nm, 无细胞毒性, 用于人 MSCs 标记不影响细胞表面抗原表达, 且内吞入细胞内的含量比 GD-DTPA 高 3 倍, 表明细胞标记低浓度的 GdH-NP 即可获得较好的 MRI 影像^[11]。 $Gd_2O_3@MCM-41$ (gadolinium-doped mesoporous silica MCM-41) 拥有六角中孔结构, 可聚集纳米大小的 Gd_2O_3 粒子, 对细胞增殖无毒, 并对标记的细胞分化潜能影响较小, 标记的神经干细胞 (NSCs) 在小鼠的脑内可被临床 3T MRI 观察 14 d, 组织切片免疫荧光检测证实了标记细胞的存在^[12]。超小顺磁 Gd_2O_3 纳米颗粒 (直径 1.3 nm) 被聚乙二醇 (PEG) 包被后, 形成胶状的水性介质, 具有较高的纵向弛豫时间和小的 $r2/r1$ 比率。用于标记 F98 脑癌细胞 (多形性胶质母细胞瘤), 标记后移植到小鼠脑中应用 MRI 观察细胞的迁移, 结果在移植后 48 h 每个移植动物都发现了脑瘤存在, 表明超小 PEG- Gd_2O_3 纳米颗粒可提供较强的阳性对比增强效应, 使体内标记细胞可视化^[13]。

Mn^{2+} 是最早用于研究活体细胞示踪的磁性粒子, 有 5 对不成对电子, 磁性和磁化率强于螯合的钆。将 $MnCl_2$ 标记的外周血单核细胞经肌肉注射移植到大鼠缺血下肢中, 使用 MRI 观察 7~20 d 发现 Mn 标记的 MNCs 分布与 SPECT 评价 ^{111}In 标记的 MNCs 及荧光显微镜观察 Dil 染色分布一致^[14]。但 Mn^{2+} 具有细胞毒性, 通过大鼠玻璃体注射不同浓度的 $MnCl_2$, 随着浓度的增高, 视网膜神经节细胞的密度迅速减少; 高浓度的 $MnCl_2$ 对视网膜的毒性还包括线粒体病变, 视网膜神经节细胞分布异常, 以及光感受器和视网膜色素上皮细胞的异常等^[15]。

3 ^{19}F

^{19}F MRI 成像原理不同于 SPIO, 与氢核质子无关, 主要依赖于 ^{19}F 的自旋密度加权。因体内背景信号低, 尽管 ^{19}F 的影像信噪比明显低于普通 1H MRI, 但检测到的 ^{19}F 信号均来自标记细胞, 而且获得信号强度与 ^{19}F 的量成正比, 因此, 可以量化

标记细胞^[16]。 ^{19}F 示踪方法的发展, 依赖于过氧化碳 (PFC) 的使用。

PFC 主要作为人工血液在手术中使用, 也可作为血管系统的对比剂, 是疏脂、疏水分子, 不与细胞膜融合, 需要制备成纳米乳剂才能进入细胞。目前体内尚未发现可代谢 PFC 的酶, 且在低 pH 值环境中可稳定存在, 因此不会被溶酶体降解; 进入体内的 PFC 主要通过网状内皮系统代谢作用后经过肺呼出^[16-17]。研究表明, PFC 标记细胞低于 $10^{11} \sim 10^{12}$ 个氟原子/细胞时, 不会产生明显的不良反应^[17]。 ^{19}F 标记鼠的骨髓 HSCs 可造成细胞活力一过性降低, 但随后恢复正常, 且标记不改变细胞的分化潜能; 在体内试验中, 标记后的 HSCs 可在脾脏内发育成正常的 CFU, 在淋巴和骨髓重建上与未标记细胞并无差别, 表明标记后的 HSCs 仍保持了治疗功能和潜能^[18]。 ^{19}F MRI 检测敏感度高, 在高磁场的 MRI 系统中可以检测到 1 000 个标记细胞/voxel, Boehm-Sturm 等^[19]用 ^{19}F 标记人的神经干细胞, 体内外未见对细胞增殖和分化有影响, 标记后的神经干细胞注射到小鼠的纹状体, 可用 ^{19}F MRI 检测到标记细胞, 且获得影像学图像与组织学检查一致。

由于 ^{19}F MRI 需要特殊设备, 且对细胞毒性的影响不明, 还需进一步研究。但 ^{19}F 有望成为新的细胞示踪方法来了解细胞行为。

4 报告基因

报告基因技术是将目的基因导入靶细胞使某种物质过表达, 从而被报告探针所检测的方法。主要用于放射性核素方面, 目前已经在 MRI 检查中得到发展^[20]。

常用的 MRI 报告基因有: 铁蛋白、转铁蛋白和转铁蛋白受体, 这些蛋白可使铁在体内蓄积, 通过改变 T2 弛豫时间报告蛋白的活性。Iordanova 等^[21-22]将铁蛋白基因导入小鼠脑室下的神经祖细胞内, 并将转染后细胞注射到小鼠纹状体, 用 MRI 检测到了内源性神经祖细胞迁移到嗅神经球; 研究发现随着细胞铁蛋白表达增加, 细胞膜转运蛋白也有所增加, 从而将铁贮存在细胞内成像。

报告基因的优势在于: (1) 只有活细胞才能表达报告基因; (2) 报告基因会随细胞分裂传给子细胞, 不会导致标记稀释; (3) 将报告基因整合与特定细胞产物的启动子相连, 报告基因可反应干细胞的分化类型。

使用金属蛋白酶报告基因为基础的 MRI 示踪技术也不是没有局限性, 需要考虑到时间问题: 在细胞内的铁能够被检测到均需要时间的积累, 因此所检测到的信号与细胞活力直接的关系很难理解。

5 异体微胶囊

壳聚糖/藻酸盐微胶囊是一种新型的生物材料, 生物相容性好, 扩散性强, 允许小分子营养物质自由出入细胞, 如葡萄糖、氧气、胰岛素等, 但限制免疫球蛋白或抗原提呈细胞等进入。因此, 可以使得移植的异体细胞免受免疫排斥, 也可避免免疫抑制药物的不良反应^[23]。

将对对比剂标记在胶囊里制备成磁胶囊, 可以通过 MRI 技术对移植细胞进行非侵入性检查。因为对比剂并非直接标记细胞, 所以可增加对比剂的量而提高敏感度, 而不增加细胞毒性^[23]。对于干细胞治疗, 细胞旁分泌机制的作用远大于直接分化为目的细胞, 用微胶囊可提高细胞在宿主体内的生存率, 减少治疗所需细胞数量^[24]。将含有脂肪间充质干细胞的磁性

微胶囊移植治疗急性心肌梗死猪模型,在移植后 30 d 仍可用 MRI 观察到标记细胞,而单纯用 SPIO 标记的细胞则出现信号的缺失,表明磁性微胶囊可使细胞更好地停留在缺血心肌中,但在改善心肌梗死面积及心功能方面,两组间无明显差异^[23]。磁性微胶囊不影响细胞活性及功能,且有利于体内细胞示踪,具有广泛的应用前景。

6 展 望

理想的 MRI 细胞标记技术应该满足以下特征:有较好的生物相容性,低毒或无毒,敏感度高,稳定性强,较高的信噪比,不会随细胞分裂增殖而稀释,也不会转染周围细胞,允许长时间示踪细胞。如果满足上述各种条件,则可通过 MRI 进行细胞的实时监测,并可在 MRI 引导下进行细胞精确移植。尽管目前尚无对比剂满足上述所有标准,但随着细胞示踪技术研究的深入,相信 MRI 细胞示踪技术会对细胞治疗带来深远影响。

参考文献:

- [1] Cromer Berman SM, Walczak P, Bulte JW. Tracking stem cells using magnetic nanoparticles [J]. *Wiley Interdiscipl Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2011, 3(4):343-355.
- [2] Long CM, Bulte JW. In vivo tracking of cellular therapeutics using magnetic resonance imaging [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, 9(3):293-306.
- [3] Choi D, Kim JH, Lim M, et al. Hepatocyte-like cells from human mesenchymal stem cells engrafted in regenerating rat liver tracked with in vivo magnetic resonance imaging [J]. *Tissue Eng Part Method*, 2008, 14(1):15-23.
- [4] Chen IY, Greve JM, Gheysens O, et al. Comparison of optical bioluminescence reporter gene and superparamagnetic iron oxide MR contrast agent as cell markers for noninvasive imaging of cardiac cell transplantation [J]. *Mol Imaging Biol*, 2009, 11(3):178-187.
- [5] Henning TD, Wendland MF, Golovko D, et al. Relaxation effects of ferucarbotran-labeled mesenchymal stem cells at 1.5T and 3T: discrimination of viable from lysed cells [J]. *Magn Reson Med*, 2009, 62(2):325-332.
- [6] Henning TD, Sutton EJ, Kim A, et al. The influence of ferucarbotran on the chondrogenesis of human mesenchymal stem cells [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2009, 4(4):165-173.
- [7] Richards JM, Shaw CA, Lang NN, et al. In Vivo Mononuclear Cell Tracking Using Superparamagnetic Particles of Iron Oxide Feasibility and Safety in Humans [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(4):509-517.
- [8] Baligand C, Vauchez K, Fiszman M, et al. Discrepancies between the fate of myoblast xenograft in mouse leg muscle and NMR label persistency after loading with Gd-DTPA or SPIOs [J]. *Gene Ther*, 2009, 16(6):734-745.
- [9] Bulte JW. In vivo MRI cell tracking: clinical studies [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(2):314-325.
- [10] Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: a serious late adverse reaction to gadodiamide [J]. *Eur Radiol*, 2006, 16(12):2619-2621.
- [11] Tseng C, Shih IL, Stobinski L, et al. Gadolinium hexanediolate nanoparticles for stem cell labeling and tracking via magnetic resonance imaging [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(20):5427-5435.
- [12] Shen Y, Shao Y, He H, et al. Gadolinium³⁺-doped mesoporous silica nanoparticles as a potential magnetic resonance tracer for monitoring the migration of stem cells in vivo [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8:119-127.
- [13] Faucher L, Tremblay M, Lagueur J, et al. Rapid synthesis of PEGylated ultrasmall gadolinium oxide nanoparticles for cell labeling and tracking with MRI [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2012, 4(9):4506-4515.
- [14] Odaka K, Aoki I, Moriya J, et al. In vivo tracking of transplanted mononuclear cells using manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10):e25487.
- [15] Luo L, Xu H, Li Y, et al. Manganese enhanced MRI optic nerve tracking: effect of intravitreal manganese dose on retinal toxicity [J]. *NMR Biome*, 2012, 25(12):1360-1368.
- [16] Srinivas M, Heerschap A, Ahrens ET, et al. ¹⁹F MRI for quantitative in vivo cell tracking [J]. *Trends Biotechnol*, 2010, 28(7):363-370.
- [17] Srinivas M, Turner MS, Janjic JM, et al. In vivo cytometry of antigen specific T-cells using ¹⁹F MRI [J]. *Magn Reson Med*, 2009, 62(3):747-753.
- [18] Helfer BM, Balducci A, Sadeghi Z, et al. ¹⁹F MRI tracer preserves in vitro and in vivo properties of hematopoietic stem cells [J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(1):87-97.
- [19] Boehm-Sturm P, Mengler L, Wecker S, et al. In vivo tracking of human neural stem cells with ¹⁹F magnetic resonance imaging [J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e29040.
- [20] Kraitchman DL, Bulte JW. In Vivo imaging of stem cells and beta cells using direct cell labeling and reporter gene methods [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(7):1025-1030.
- [21] Iordanova B, Ahrens ET. In vivo magnetic resonance imaging of ferritin-based reporter visualizes native neuroblast migration [J]. *Neuroimage*, 2012, 59(2):1004-1012.
- [22] Iordanova B, Robison CS, Ahrens ET. Design and characterization of a chimeric ferritin with enhanced iron loading and transverse NMR relaxation rate [J]. *J Biol Inorg Chem*, 2010, 15(6):957-965.
- [23] Barnett BP, Arepally A, Karmarkar PV, et al. Magnetic resonance-guided, real-time targeted delivery and imaging of magnetocapsules immunoprotecting pancreatic islet cells [J]. *Nat Med*, 2007, 13(8):986-991.
- [24] Doyle B, Sorajja P, Hynes B, et al. Progenitor cell therapy in a porcine acute myocardial infarction model induces cardiac hypertrophy, mediated by paracrine secretion of cardiogenic factors including TGFbeta1 [J]. *Stem Cells*

Dev, 2008, 17(5): 941-951.

[25] Gomez-Mauricio RG, Acarregui A, Sánchez-Margallo FM, et al. A preliminary approach to the repair of myocardial infarction using adipose tissue-derived stem cells encapsulated in magnetic resonance-labelled alginate mi-

cro-spheres in a porcine model[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2013, 84(1): 29-39.

(收稿日期: 2013-12-08 修回日期: 2014-01-29)

· 综 述 ·

他汀类药物对神经的保护机制和作用的研究进展

罗 勇¹, 王 燕¹, 彭 梅¹综述, 韦 红^{2△} 审校

(1. 重庆医科大学附属永川医院儿科 402160; 2. 重庆医科大学附属儿童医院新生儿科 400016)

关键词: 脑神经; 他汀类药物; 保护作用

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.18.044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)18-2380-02

随着人们生活方式和生活环境的改变, 脑血管疾病已成为目前危害全人类生命健康的主要原因。因此, 寻求能有效降低脑血管疾病发生率和对已发生脑血管疾病起保护性作用的手段显得尤为重要。他汀类药物是临床上常用的调脂药物, 其主要作用机制是通过竞争性抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶, 降低低密度脂蛋白和提高高密度脂蛋白。近年来大量研究表明, 他汀类药物不仅降低了冠状动脉疾病患者脑卒中的发病率, 而且具有不依赖于其降脂效应的脑神经保护作用。现就他汀类药物对神经的保护机制和作用做如下综述。

1 他汀类药物对神经的保护机制

1.1 他汀类药物通过保护神经细胞发挥脑神经保护作用的机制 神经细胞损伤是一个自动级联破坏的复杂过程, 其机制包括细胞内钙超载、兴奋性氨基酸毒性、氧自由基及炎症因子的产生等多个方面。大量的资料证实, 他汀类药物可以通过抑制钙超载、减少兴奋性氨基酸、炎症因子和自由基产生等多个途径发挥脑神经保护作用。

1.1.1 抑制 Ca^{2+} 超载的细胞毒性 钙离子不仅是促发许多神经递质释放的重要因素, 而且还是神经细胞损伤的关键标志物。研究表明, 细胞内 Ca^{2+} 浓度持续升高会导致钙依赖性中性蛋白酶的激活(如神经元结构 Calpain 蛋白), 进而破坏细胞结构蛋白质和水解胞内蛋白^[1]。另外, 细胞内 Ca^{2+} 浓度还受 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)受体门控通道的调节, 通过激活系列链式反应直接导致神经元的退行性病变和迟发性坏死。当使用他汀类药物时, 胞内钙离子浓度不仅可以直接得到逆转, 而且他汀类药物还可以通过调控 NMDA 亚单位 NR2B, 阻断 Calpain 下游事件的发生, 从而实现神经保护作用^[2]。

1.1.2 降低兴奋性氨基酸的神经毒性 谷氨酸是中枢神经系统中含量最高的兴奋性氨基酸, 有研究发现, 当患有急性缺血性脑卒中或老年性痴呆疾病时, 细胞外谷氨酸的浓度异常升高, 并通过谷氨酸与谷氨酸受体相互作用介导神经元细胞损伤^[3]。马涛等^[4]在研究中发现, 洛伐他汀可通过调节 NMDA 亚单位 NR2B 的表达, 阻断 Calpain 对其底物 NR2B、GSK3、 β -Catenin 的酶切降解以及 Cdk5/p25 聚集所引起的神经毒性。同时, 他们还证实了洛伐他汀对 NMDA 诱发的兴奋性毒性损害的神经保护作用依赖于其对 PI3K/AKT 信号通路的调控。

1.1.3 减轻自由基的神经毒性 大量证据表明, 氧化损伤是神经细胞损害的重要机制。超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘

肽过氧化物酶(GSH-Px)是机体内清除自由基最主要的抗氧化酶, 丁燕等^[5]在实验中发现辛伐他汀可以通过增强脑内抗氧化酶(SOD 和 GSH-Px)的活性减轻谷氨酸导致的海马神经元损伤。Kawai 等^[6]通过制备缺血再灌注模型, 测定大脑皮层和尾核中的脂质过氧化产物 4-羟基壬烯醛(HNE)和核酸氧化产物 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG), 发现他汀类药物能有效缩小脑梗死灶面积, 并减少 HNE 和 8-OHdG 的产生, 以辛伐他汀效果最好; 同时, 他们认为减少自由基的产生是他汀类药物减轻缺血性脑损伤的重要因素之一。另外, 他汀类药物还可以通过上调内皮细胞中内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达和活性, 增加 NO 合成, 抑制超氧阴离子生成, 减少 NO 的氧化灭活, 从而发挥脑神经保护作用^[7]。

1.1.4 抑制炎症因子释放 他汀类药物的抗低度炎症作用是其除调脂外的重要作用之一, 诱导型 NOS(iNOS)是缺血再灌注损伤的重要炎症介质。研究发现, 洛伐他汀不仅可以抑制星形胶质细胞中由细胞因子介导的 iNOS 上调, 而且还可直接抑制星形胶质细胞和巨噬细胞产生炎症介质, 如 iNOS、白细胞介素-1 和肿瘤坏死因子- α 等的表达^[8]。另有研究表明普伐他汀不仅能降低脑卒中事件的发生, 而且还能预测心脑血管病发生的风险, 进一步证实这与他汀类药物下调炎症标志物 C-反应蛋白有关^[9]。

1.2 他汀类药物通过抑制血小板聚集和血栓形成发挥脑神经保护作用的机制 血小板质和量的异常与脑卒中的发生有着密切的关系。研究表明, 在脑卒中的急性期和非急性期, 体内血小板的平均体积增加, 聚集性增强, 所有这些异常变化在脑血管病的发生发展中扮演着重要的角色。当机体内胆固醇含量过高时, 血小板对各种聚集性物质的敏感性随之增加; 当降低胆固醇水平时, 血小板的聚集性则随之下降^[10]。由此可见, 在患高胆固醇的脑卒中患者中, 服用他汀类药物在疾病治疗过程中有着重要的临床意义。目前, 有关他汀类药物抑制血小板聚集的机制仍不清楚, 考虑可能与 eNOS 和 iNOS 存在于人体血小板和巨核细胞中有关, 这一点在 Zago 等^[11]的实验中也得到了证实, 他们发现阿托伐他汀可通过上调血小板中的 eNOS 水平, 降低血小板因子 4 和 β_2 血栓形成球蛋白的表达, 继而降低血小板活性。此外, 他汀类药物还可直接抑制血栓形成。

2 他汀类药物对神经的保护作用

2.1 他汀类药物对神经的预防性保护作用 有研究表明,