

• 综 述 •

血脑屏障结构与功能及缺血性中风损伤机制的研究进展*

谭 娇¹综述, 苏溪洪¹, 徐晓玉², 薛 强^{1△}审校

(1. 重庆医药高等专科学校, 重庆 401331; 2. 西南大学药学院中药学院, 重庆 400715)

[摘要] 中风是世界范围内发病率、致残率、致死率均高的疾病。血脑屏障(BBB)是维持脑内微环境稳定的重要功能性结构,在中风初期即被破坏,是中风主要并发症,且会加重中风对脑组织的损害。同时,BBB结构与功能的完整性程度是预测中风后溶栓治疗和血栓切除术后出血转化风险的关键因素,也是预防急性中风进一步脑损伤的重要治疗靶点。该文将近年来关于 BBB 结构、功能、缺血性损伤变化,以及潜在治疗靶点的相关研究进行了综述,为进一步认识和理解缺血性中风 BBB 变化及保护性药物开发提供思路。

[关键词] 缺血性中风; 血脑屏障; 脑微血管内皮细胞; 紧密连接; 神经炎症; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.16.026 **中图法分类号:**R743.3

文章编号:1009-5519(2024)16-2820-06

文献标识码:A

**Research progress on the structure and function of blood-brain barrier
and injury mechanism mechanism of ischemic stroke***

TAN Jiao¹, SU Yuanqi¹, XU Xiaoyu², XUE Qiang^{1△}

(1. Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China;

2. College of Pharmaceutical Sciences Southwest University, Chongqing 400715, China)

[Abstract] Stroke is the disease with high morbidity, disability and mortality worldwide. The blood-brain barrier (BBB) is an important functional structure that maintains the stability of the microenvironment in the brain, and is disrupted in the early stages of stroke, which is a major complication of stroke and exacerbates the damage to brain tissue caused by stroke. At the same time, the degree of structural and functional integrity of the BBB is a key predictor of the risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy and thrombectomy after stroke, and an important therapeutic target for preventing further brain damage in acute stroke. This article reviews the relevant studies on BBB structure, function, ischemic injury changes, and potential therapeutic targets in recent years to provide ideas for further knowledge and understanding of ischemic stroke BBB changes and protective drug development. This article reviews the relevant studies on BBB structure, function, ischemic injury changes and potential therapeutic targets in recent years to provide ideas for further knowledge and understanding of BBB changes in ischemic stroke and protective drugs development.

[Key words] Ischemic stroke; Blood-brain barrier; Brain microvascular endothelial cells; Tight junctions; Neuroinflammation; Review

血脑屏障(BBB)是介于血液与脑实质之间的一个动态、半渗透性和选择性极高的物理和生化屏障,其在调节屏障两侧内源性和外源性异生物质及相关代谢物运输,维持大脑内环境稳定方面具有至关重要的作用。BBB主要由脑微细血管内皮细胞(BMEC)、周细胞、基底膜等组成,BMEC位于管腔最内侧,周细胞环绕在BMEC外侧并一起包裹在基底膜中;基底膜外侧超过99%以上部位被星形胶质细胞终足覆盖;此外星形胶质细胞、神经元、小胶质细胞共同参与了BBB功能的维持与调节^[1-4]。

中风会引起BBB结构或功能的破坏,导致血管内钠离子(Na⁺)、水、血清蛋白等成分流入脑组织细胞

外间隙,发生血管源性脑水肿或出血性转化;进入脑组织细胞间隙的蛋白质增加,又可使脑组织胶体渗透压增加,进一步加剧中枢损伤。中风可分为出血性中风和缺血性,其中缺血性中风占87%左右^[5]。因此,深入认识和理解BBB的结构、功能及其在缺血性中风时的损伤变化机制对中风致脑损伤结果判断和进一步防治具有重要意义。现将近年来关于BBB结构、功能、缺血性损伤变化,以及潜在治疗靶点的相关研究综述如下。

1 BBB组成结构

1.1 BMEC及其紧密连接(TJs) BMEC是构成BBB的核心细胞,与身体其他部位的微血管内皮细胞

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81473549);国家科技重大新药创制专项(2014ZX09304-306-04);重庆市自然科学基金项目(cstc2018jcyjA0749)。

△ 通信作者, E-mail:10874@cqmpc.edu.cn。

相比, BMEC 线粒体含量丰富, 胞饮小泡极少, 缺乏窗孔结构, 腔内/外极化明显, 形成了 BBB 高限制性的跨细胞屏障^[6]; 细胞间具有由复杂的 TJs 和黏附连接构成的细胞旁屏障, 极大地限制了细胞旁物质运输^[7]。组成 TJs 的蛋白包括位于相邻 BMEC 细胞膜之间并跨膜的跨膜黏附蛋白, 如紧密连接蛋白(Claudins)、闭锁蛋白(Occludin), 以及连接黏附分子(JAM)、位于 BMEC 胞质内的辅助蛋白(ZOs)等; 相邻 BMEC 细胞膜之间同型的跨膜黏附蛋白或 JAM 可相互结合, 形成紧密的细胞旁屏障; BMEC 胞质内跨膜黏附蛋白和 JAM 的末端与 ZOs 蛋白交联并被其锚定到肌动蛋白细胞骨架上, 使 BMEC 细胞旁屏障功能可受到肌动蛋白状态的影响^[1-3]。参与形成和调节 BBB 的 TJs 的跨膜黏附蛋白——Claudin 家族成员主要有 Claudin-1、Claudin-3、Claudin-5、Claudin-12, 其中 Claudin-5 最为关键^[1-2]。Occludin 是形成和调节内皮间 TJs 的重要蛋白, 主要针对相对分子质量小物质形成屏障; JAM 包括 JAM-A、JAM-B 和 JAM-C。JAM-A 可形成针对相对分子质量大于 4×10^3 的物质转运的屏障^[1]。BMEC 胞质内的 ZOs 通过交联和结合各种 TJs 蛋白并将其锚定到肌动蛋白细胞骨架上, 对 BBB 通透性调节非常重要^[3]。黏附连接位于相邻 BMEC 细胞膜间隙的基底外侧, 主要成分包括跨膜血管内皮钙黏蛋白和细胞质辅助蛋白, 如 α -、 β -、 γ -连环蛋白等, 跨膜血管内皮钙黏蛋白通过细胞质辅助蛋白与肌动蛋白细胞骨架链接^[1]。

1.2 周细胞 周细胞是脑毛细血管的重要组成部分, 其结构上与内皮细胞共享基底膜, 并通过连接蛋白、N-钙黏蛋白与内皮细胞形成直接的突触样钉插座接触, 周细胞与 BMEC 之间可交换离子、代谢物、第二信使和核糖核酸, 在维持 BBB 完整性、帮助血管生成、微血管稳定性方面发挥着重要作用^[8]。周细胞与平滑肌细胞的收缩特性相似, 在一定程度上调节脑血流量和毛细血管直径。如内皮细胞分泌的血小板衍生因子 BB 与周细胞上的血小板衍生因子 β 受体结合, 可诱导周细胞募集、迁移和增殖, 影响脑缺血后 BBB 完整性和功能恢复^[9]。在成年早期的血管生成过程中周细胞也可通过血管内皮生长因子和 Wnt/ β -连环蛋白信号募集至脑血管, 以维持 BBB 功能^[10]。此外, 周细胞表现出吞噬功能, 有助于清除有毒代谢物^[11]。

1.3 基底膜 其主要成分有 IV 型胶原蛋白、层粘连蛋白、巢蛋白和基底膜聚糖, 另外还有纤连蛋白、聚集蛋白、骨连接蛋白和糖胺聚糖^[12]。其包裹 BMEC 和周细胞, 调节细胞间信号交流, 并通过与细胞外基质蛋白相互作用控制 BBB 通透性^[13]。

1.4 星形胶质细胞 其是大脑中最常见的神经胶质细胞, 通过末端足接触大脑微血管的外层基底膜, 几乎覆盖整个脑毛细血管表面。其末端足可表达有助于渗透性调节的水通道蛋白 4 和调节水分的钾离子(K^+)通道^[14-15]。星形胶质细胞表达的因子可能导致 BBB 破坏或修复, 在 BBB 功能中发挥双重作用。如

星形胶质细胞表达的基质金属蛋白酶(MMP)、一氧化氮(NO)、血管内皮生长因子、谷氨酸、内皮素-1 等血管通透性因子可增加 BBB 通透性, 破坏 BBB 屏障; 而星形胶质细胞表达的保护因子, 如血管生成素-1、胶质源性神经营养因子、转化生长因子- β 、视黄酸、胰岛素样生长因子-1、载脂蛋白 E 等, 降低 BBB 通透性, 具有保护作用^[16]。

2 BBB 生理功能

2.1 维持脑内离子稳态和营养 BBB 通过特定离子通道和转运蛋白协同调控脑内微环境, 使 K^+ 、钙离子(Ca^{2+})、镁离子、氯离子(Cl^-)等离子成分及 pH 值保持最佳水平, 以实现神经和突触信号传导功能, 如腔外 Na^+ 泵—— Na^+ - K^+ -腺苷三磷酸(ATP)酶通过将 Na^+ 输送至大脑中并将 K^+ 输送出大脑, 从而在大脑中维持高浓度的 Na^+ 和低水平的 K^+ 或通过管腔 Na^+ - K^+ - $2Cl^-$ 协同转运蛋白促进 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 从血液转移至内皮细胞或钙转运蛋白—— Na^+ - Ca^{2+} 交换器和电压门控 K^+ 通道调节跨 BBB 的离子传输, 以此调节内皮形态、BBB 完整性和神经元兴奋性^[17]。对脑组织需要的必需水溶性营养物质和代谢物 BBB 具有较低的被动渗透性; 对其他营养物质 BBB 通过特定的运输方式确保这些物质的充足供应^[17]。

2.2 调节神经递质传递 中枢和外周神经系统共享许多相同的神经递质, 神经递质从大脑到血液的转移主要依赖于 Na^+ 偶联和 Na^+ 非依赖性氨基酸转运蛋白; BBB 限制一些氨基酸的流入, 包括神经递质谷氨酸和甘氨酸, 同时, 流出许多其他必需氨基酸。

2.3 限制血浆大分子物质入脑 BBB 在生理条件下阻止许多大分子通过细胞旁路或扩散途径进入大脑。如 BBB 受损大分子血清蛋白会渗漏到大脑中, 使脑组织胶体渗透压升高, 加重脑水肿; 激活的血清蛋白与脑组织中的受体结合并启动级联反应对神经组织产生有害影响^[2-3]。

2.4 保护大脑免受神经毒素损害 循环血液中的内源性毒素如代谢物或饮食中摄入和环境中获得的外源性毒素, 对神经系统具有显著的毒性。BBB 可根据中枢神经系统的需要调节循环血液中不同物质的进入, 主要通过 ATP 依赖性外排转运蛋白主动将这些神经毒素泵出或阻止其进入脑组织^[2-3]。

2.5 代谢屏障 在 BMEC 中多个酶家族将内、外源性潜在有毒的亲脂性底物代谢为极性代谢物, 使其无法进一步穿透 BBB 进入脑组织, 特别是 BMEC 中存在的 ATP 依赖性外排转运蛋白(如 P-糖蛋白、多药耐药相关蛋白、乳腺癌耐药蛋白)和药物代谢酶(如细胞色素 P450 酶), 其在保护大脑免受潜在有害化合物侵害的同时也是将药物输送至中枢神经系统的主要障碍。

3 BBB 物质转运

除发挥血液和脑组织之间物质传输的屏障功能阻止某些物质进出外, BBB 还存在多种不同的特异性转运方式传输物质以保持大脑稳态, 这些传输途径包

括细胞旁和跨细胞传输形式,涉及小分子物质的细胞旁滤过、脂溶性小分子物质的跨细胞被动扩散、载体转运、受体介导的转胞吞(RMT)作用、吸附介导的转胞吞作用、细胞介导的转胞吞作用等。

3.1 被动转运 其是存在于 BBB 两侧的小分子物质顺浓度梯度从高浓度侧向低浓度侧扩散的过程,包括细胞旁滤过和跨细胞被动扩散。因 BBB TJs 的限制,只有相对分子质量小的物质才能穿过细胞旁区域。相对分子质量小的脂溶性物质,如氧气、二氧化碳、麻醉剂和乙醇能通过跨细胞方式穿过 BBB;此外脂溶性物质还可通过溶解在微血管内皮细胞质膜的脂质中顺浓度梯度自由穿过 BBB^[18]。

3.2 载体转运 通过 BMEC 上的载体转运蛋白将产生能量的葡萄糖和生成蛋白质的氨基酸等脑内必需营养物质从血液中主动运输至脑组织或将脑内某些极性代谢产物运输至血液中。载体蛋白介导的运输是由溶质载体转运蛋白基因家族编码的 300 多个膜结合蛋白介导,可促进多种底物跨 BBB 的转运,这些底物包括氨基酸、碳水化合物、一元羧酸、脂肪酸、激素、核苷酸、有机阴离子、胺、胆碱和维生素等^[12]。

3.3 胞吞转运 相对分子质量大的溶质,如特定的神经活性肽、调节蛋白、激素、生长因子等可通过细胞表面 RMT 系统穿过 BBB 完整地进入中枢神经系统。在 RMT 中大分子物质作为配体与 BMEC 细胞表面的特异性受体结合,触发细胞膜内陷形成包裹配体受体结合物的囊泡,被内化到胞体中的部分囊泡穿过细胞质运输到 BMEC 细胞的另一侧,然后配体与受体解离,大分子物质被胞吐排出 BMEC 进入脑组织^[16]。除 RMT 方式外,带正电的大分子物质和纳米颗粒可通过 BMEC 细胞膜上药物转运蛋白和带负电区域之间产生的静电相互作用诱导内吞作用和随后的转胞吞作用。有研究发现,白细胞在健康和疾病条件下均可通过 BBB^[19]。有研究将药物包裹在脂质体中,血液中的白细胞吞噬脂质体后利用白细胞血渗和趋化性的独特特征通过 BBB,并移动至大脑中的炎症部位^[20]。

4 缺血性中风 BBB 损伤机制

4.1 离子失衡与 BBB 损伤 缺血性中风时缺血脑组织中供应能量的氧糖不足,ATP 水平下降,导致 ATP 依赖的 Na^+ - K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} -ATP 酶活性受损,从而引起 Na^+ 、 Ca^{2+} 等离子在细胞内聚集;同时,缺血区域细胞的离子转运蛋白 Na^+ - K^+ - Cl^- 协同转运蛋白、 Na^+ / H^+ 交换蛋白的活性也受到刺激, Na^+ 、 Cl^- 、水进入细胞增加,细胞外液随 Na^+ 进入细胞内引起细胞毒性脑水肿发生,使 BBB 功能紊乱^[21]。此外细胞内 Na^+ 蓄积加重质膜去极化,导致电压门控阳离子通道打开,并反转 Na^+ / Ca^{2+} 交换器的转运方向,将更多的 Ca^{2+} 转入细胞中诱发细胞内 Ca^{2+} 超载^[20]。细胞内 Ca^{2+} 的迅速增加刺激神经细胞释放大量兴奋性神经递质,如氨基酸、NO 等,过量 NO 会显著降低 TJ 表达并激活 MMP,导致 BBB 破坏;过量谷氨酸会兴

奋 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸和 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体(NMDA-R),导致 BBB 通透性增加^[22]。另外 Ca^{2+} 超载会过度激活包括钙调蛋白在内的 Ca^{2+} 依赖性蛋白酶,引起蛋白质降解、磷脂水解、DNA 损伤和相关酶促反应^[23-24]; Ca^{2+} 超载还会诱导线粒体功能障碍和活性氧(ROS)防御酶受损,使包括 ROS 在内的自由基急剧增加^[22,24];这些变化均会加重 BBB 破坏。

4.2 炎症与 BBB 损伤 缺血性中风后缺血区域细胞释放危险相关分子(DAMP),包括血红素、纤维蛋白原、高迁移率族蛋白 1、S100 钙结合蛋白、热休克蛋白、基质细胞蛋白等,这些分子激活脑血管内皮细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞,并进一步激活浸润白细胞而诱发炎症过程^[25]。其中小胶质细胞/巨噬细胞(MM)首先被 DAMP 迅速激活。激活的 MM 可转化为 M1 促炎表型和 M2 抗炎表型,M1 型 MM 通过释放肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素 1β (IL- 1β)和诱导型 NO 合酶等炎症细胞因子破坏 BBB 并加重神经功能缺损^[26]。而 M2 型 MM 则可清除细胞碎片,促进神经发生、血管生成和轴突再生,并释放抗炎细胞因子,帮助组织修复。激活的神经细胞细胞可通过激活模式识别受体诱导促炎介质和细胞因子表达,包括细胞 Toll 样受体(TLR)、核苷酸结合寡聚结构域样受体和晚期糖基化终末产物受体^[27]。DAMP 与 TLR4 结合,多种促炎细胞因子和介质释放增加,引起 BBB 破坏^[28-29]。中风后细胞发生 K^+ 流出、 Na^+ 流入、细胞内 Ca^{2+} 超载、溶酶体损伤、ROS 释放、线粒体 DNA 损伤、细胞毒性肿胀、酸中毒等均会导致 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎性小体激活,随后产生促炎介质,诱发炎症反应,导致 BBB 损伤^[30-31]。晚期糖基化终末产物受体被高迁移率族蛋白 1、S100 等 DAMP 激活,并通过 Ras 激活诱导核因子- κB (NF- κB)和丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)的表达,促进炎症细胞因子和介质释放,破坏 BBB^[27]。

4.3 自由基与 BBB 损伤 只占全身质量 2% 的大脑消耗身体约 20% 的氧气,加上 BBB 利用 NO 调节血管舒张、BMEC 具有高含量的线粒体,以及脑组织含有大量的不饱和脂肪酸一旦发生脑缺血,代谢异常就会产生大量自由基,损伤脑组织。自由基分为两大类,即 ROS 和活性氮。少量的 ROS 和活性氮是许多信号传导过程中的重要调节介质,但超过 BBB 防御机制就会引发氧化应激和亚硝化应激损伤^[32]。氧化应激发生时 ROS 导致 BMEC 细胞骨架重新排列,改变 TJ 蛋白的定位,影响 BBB 完整性。MMP-2 和 MMP-9 也会因为氧化应激表达上调,导致 BBB 通透性增加。作为 BBB 主要成分的 TJ 蛋白的分布会受到 NO 的影响,NO 可在 BBB 打开的第一阶段激活 MMP-2,并在第二阶段激活 MMP-9,导致 BBB 破坏^[33]。NO 很容易氧离子反应并形成强氧化剂——过氧亚硝酸盐,其氧化作用比单独的 NO 和 O_2 -强;通过不同机制,过氧亚硝酸盐可激活 MMP-1、MMP-2

和 MMP-9,使 TJs 蛋白重排,导致 BBB 通透性增加或破坏缺血再灌注损伤期间 BBB 的完整性^[34]。

4.4 兴奋性氨基酸毒性 缺血性中风发生时神经递质,如谷氨酸、甘氨酸等过表达及释放,引发兴奋性氨基酸毒性,以谷氨酸神经毒性最严重。ATP 产生减少,导致 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶故障及随后去极化诱导的谷氨酸释放;缺氧状态下细胞产生乳酸增加并发生酸中毒,ATP 生成进一步减少,抑制星形胶质细胞对谷氨酸的摄取^[35]。过量谷氨酸会激活 NMDA-R,使 Ca^{2+} 流入增加,导致钙依赖性酶 NO 合酶合成 NO,释放的 NO 扩散至邻近的内皮细胞激活鸟苷酸环化酶,生成环鸟苷单磷酸,细胞内环鸟苷单磷酸水平增加导致信号级联,通过 TJs 蛋白重新排列远离细胞-细胞接触区域,导致 BBB 打开;同时,谷氨酸导致微血管 NO 水平升高,也会破坏 TJs 蛋白,损伤 BBB^[36]。使用 NMDA-R 拮抗剂可降低缺血周围大脑的屏障通透性。甘氨酸除可兴奋 NMDA-R 引起 BBB 通透性增加外,相反还可激活甘氨酸受体 α_2 ,通过血管内皮细胞生长因子受体 2/磷酸化信号传导与转录激活蛋白 3 途径减轻缺血性脑损伤^[37]。

5 基于 BBB 保护的抗缺血性中风部分潜在靶点

5.1 BMEC 骨架蛋白 肌动蛋白细胞骨架通常以短丝和扩散单体的形式均匀分布在整個内皮细胞中,并为 TJs 蛋白提供锚定点。肌球蛋白在 ATP 的作用下可聚合成丝状肌动蛋白,肌球蛋白轻链的磷酸化又可促进丝状肌动蛋白形成致密的应力纤维并诱导肌动蛋白收缩^[38]。缺血和缺氧早期在 MMP-9 开始降解 TJs 蛋白前内皮细胞的线性应力纤维就增多且其收缩和张力增加,引起细胞收缩、TJs 受损,导致 BBB 的破坏。因此,如能减缓缺血性卒中早期内皮细胞骨架结构的异常变化,可能为 BBB 完整性保护提供治疗靶点^[39]。

5.2 MMP 其是一组锌内肽酶,人体内有超过 25 种不同类型的 MMP。根据其底物特异性分为胶原酶、明胶酶、基质金属弹性酶、牙釉质蛋白酶等。正常情况下 MMP 表达水平很低,但脑缺血后表达水平升高,尤其是 MMP-2 和 MMP-9 的高表达是导致 BBB 破坏的两种重要蛋白质^[40]。脑缺血缺氧后缺氧诱导因子 1 α 、炎症细胞因子(如 TNF- α 和 IL-1 β)等诱导下 MMP-2 和 MMP9 表达水平迅速增加,导致 Claudin-5、Occludin 降解,以及基底膜的溶解,增加 BBB 通透性,进一步导致神经元死亡、脑水肿和出血性转化^[41]。此外 MAPK/细胞外调节蛋白激酶信号通路的激活也会导致 BMEC 中 MMP-9 表达水平增加, Occludin、ZO-1 和 Claudin-5 水平降低,引起 BBB 破坏^[42]。为保护中风后 BBB 的完整性 MMP 被认为是需要调控的潜在治疗靶点。

5.3 TLR 其是参与先天免疫和炎症反应的细胞表面受体,在 TLR 家族成员中 TLR4 在中风后发挥着最重要的作用^[28]。DAMP 与 TLR4 结合,进而激活转录因子——NF- κ B 和 MAPK,将促炎细胞因子和介

质(如 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-12、TNF- α 和 MMP)释放至脑组织中,诱发或加重缺血脑组织炎症反应,引起基底膜和 TJs 蛋白降解,破坏 BBB^[28-29]。因此,TLR4 可能是预防中风后 BBB 破坏的抗炎治疗靶点之一。

5.4 NF 红细胞 2 相关因子 2(Nrf2) 正常情况下细胞广泛存在内源性抗氧化剂——谷胱甘肽(GSH),在氧化应激过程中 GSH 被氧化成二硫化 GSH。体外研究表明,缺氧会降低细胞 GSH 水平,并降低 GSH : 二硫化 GSH 比率,引起 Occludin、Claudin-5 和 ZO-1 表达下降,破坏 BBB^[43]。因此,靶向调节促进 GSH 流入血液的转运蛋白——多药耐药相关蛋白(Mrp),包括 Mrp1、Mrp2 和 Mrp4 可防止内皮细胞丢失 GSH,起到 BBB 保护作用。已经明确,Nrf2 可调节 Mrps 表达^[44]。脑缺血时 Nrf2 参与 Keap1、磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B、MAPK、NF- κ B、HO-1 等信号通路,进而通过抑制氧化应激、抗炎、维持线粒体稳态、保护血脑等方式减轻脑缺血或缺血再灌注导致的 BBB 损伤^[45]。因此,调控 Nrf2 活性可作为抗氧化应激保护 BBB 完整性的关键指标。

5.5 NMDA-R 哺乳动物中枢神经系统兴奋性氨基酸神经递质中最重要的是谷氨酸,其受体——NMDA-R 的激活对突触可塑性和突触传递具有重要的生理调节作用。但过度激活 NMDA-R 会导致 Ca^{2+} 的大量流入和一系列酶级联反应,诱导兴奋性毒性,导致脑血管内皮细胞损伤甚至死亡,使内皮血管通透性增加, BBB 功能障碍^[46-47]。因此,缺血性中风特定阶段一定程度抑制 NMDA-R 受体的过度激活可作为调节 BBB 通透性的作用靶点。

6 结语与展望

完整的 BBB 作为药物进入大脑治疗脑部疾病的主要障碍一直是 BBB 通透性暂时增加研究和临床试验亟待解决的目标。因此,充分认识缺血性中风过程中导致 BBB 通透性增加的损伤因素并加以利用,在特定条件下适度控制 BBB 开放,以便治疗药物进入脑组织发挥治疗作用应该是可行的。如高浓度谷氨酸可增强微血管结构内的 Ca^{2+} 流入和 NO 水平,通过激活 NMDA-R 增加血管通透性。鉴于此,缺血性中风过程中特定时间一定程度使用 NMDA-R 拮抗剂可预防缺血周围脑组织 BBB 通透性增加,起到脑保护作用;相反是否也可通过条件性刺激神经元促进谷氨酸一定程度过表达,暂时增加 BBB 通透性,帮助脑部疾病治疗药物进入大脑,值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] ZHAO Y, GAN L, REN L, et al. Factors influencing the blood-brain barrier permeability[J]. Brain Res, 2022, 1788: 147937.
- [2] KADRY H, NOORANI B, CUCULLO L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity[J]. Fluids Barriers CNS, 2020, 17(1): 69.

- [3] ALAHMARI A. Blood-brain barrier overview: structural and functional correlation[J]. *Neural Plast*, 2021, 2021:6564585.
- [4] OKADA T, SUZUKI H, TRAVIS Z D, et al. The stroke-induced blood-brain barrier disruption: current progress of inspection technique, mechanism, and therapeutic target [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(12):1187-1212.
- [5] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the american heart association[J]. *Circulation*, 2023, 147(8):e93-621.
- [6] MICHALICOVA A, MAJEROVA P, KOVAC A. Tau protein and its role in blood-brain barrier dysfunction[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13:570045.
- [7] NISHIBORI M, WANG D, OUSAKA D, et al. High mobility group box-1 and blood-brain barrier disruption[J]. *Cells*, 2020, 9(12):2650.
- [8] BHATTACHARYA A, KAUSHIK D K, LOZINSKI B M, et al. Beyond barrier functions: roles of pericytes in homeostasis and regulation of neuroinflammation[J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(12):2390-2405.
- [9] ALARCON-MARTINEZ L, YEMISCI M, DALKARA T. Pericyte morphology and function[J]. *Histol Histopathol*, 2021, 36(6):633-643.
- [10] BROWN L S, FOSTER C G, COURTNEY J M, et al. Pericytes and neurovascular function in the healthy and diseased brain[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13:282.
- [11] SAGARE A P, BELL R D, ZHAO Z, et al. Author correction: pericyte loss influences alzheimer-like neurodegeneration in mice [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):6151.
- [12] DOTIWALA A K, MCCAUSLAND C, SAMRA N S. Anatomy, head and neck: blood brain barrier [M]. *Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing*, 2024:1101-1105.
- [13] BAYIR E, CELTIKOGLU M M, SENDEMIR A. The use of bacterial cellulose as a basement membrane improves the plausibility of the static in vitro blood-brain barrier model[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 126:1002-1013.
- [14] LIU Y, MA Y, DU B, et al. Mesenchymal stem cells attenuated Blood-Brain barrier disruption via downregulation of aquaporin-4 expression in EAE mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(9):3891-3901.
- [15] VILA VERDE D, ZIMMER T, CATTALINI A, et al. Seizure activity and brain damage in a model of focal non-convulsive status epilepticus[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2021, 47(5):679-693.
- [16] MICHINAGA S, KOYAMA Y. Dual roles of astrocyte-derived factors in regulation of blood-brain barrier function after brain damage[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):571.
- [17] BAO X, WU J, XIE Y, et al. Protein expression and functional relevance of efflux and uptake drug transporters at the blood-brain barrier of human brain and glioblastoma[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 107(5):1116-1127.
- [18] NIAZI S K. Non-Invasive drug delivery across the Blood-Brain barrier: a prospective analysis [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(11):2599.
- [19] TERSTAPPEN G C, MEYER A H, BELL R D, et al. Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(5):362-383.
- [20] DING S C, KHAN A I, CAI X, et al. Overcoming blood-brain barrier transport: advances in nanoparticle-based drug delivery strategies[J]. *Mater Today (Kidlington)*, 2020, 37:112-125.
- [21] HELLAS J A, ANDREW R D. Neuronal swelling: a non-osmotic consequence of spreading depolarization[J]. *Neurocrit Care*, 2021, 35(Suppl 2):S112-134.
- [22] MA X, LIU W. Calcium signaling in brain microvascular endothelial cells and its roles in the function of the blood-brain barrier[J]. *Neuroreport*, 2019, 30(18):1271-1277.
- [23] AHAD M A, KUMARAN K R, NING T, et al. Insights into the neuropathology of cerebral ischemia and its mechanisms[J]. *Rev Neurosci*, 2020, 31(5):521-538.
- [24] ZHOU X, CHEN H, WANG L, et al. Mitochondrial dynamics: a potential therapeutic target for ischemic stroke[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:721428.
- [25] QIN X, AKTER F, QIN L, et al. Adaptive immunity regulation and cerebral ischemia[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:689-691.
- [26] CHEN C, CHU S F, AI Q D, et al. CKLF1 aggravates focal cerebral ischemia injury at early stage partly by modulating microglia/macrophage toward M1 polarization through CCR4 [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(5):651-669.
- [27] RODRIGUEZ-GOMEZ J A, KAVANAGH E, ENGSKOG-VLACHOS P, et al. Microglia: agents of the CNS pro-inflammatory response [J]. *Cells*, 2020, 9(7):1717.

[28] LIU L, XU T C, ZHAO Z A, et al. Toll-Like receptor 4 signaling in neurons mediates cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(2): 864-874.

[29] KOROSTYNSKI M, HOINKIS D, PIECHOTA M, et al. Toll-like receptor 4-mediated cytokine synthesis and post-stroke depressive symptoms [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 246.

[30] XU Q, ZHAO B, YE Y, et al. Relevant mediators involved in and therapies targeting the inflammatory response induced by activation of the NLRP3 inflammasome in ischemic stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 123-126.

[31] HAN P P, HAN Y, SHEN X Y, et al. NLRP3 inflammasome activation after ischemic stroke [J]. *Behav Brain Res*, 2023, 452: 114578.

[32] BANKS W A, RHEA E M. The Blood-Brain barrier, oxidative stress, and insulin resistance [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(11): 1695-1698.

[33] WANG Y, HONG F, YANG S. Roles of nitric oxide in brain ischemia and reperfusion[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4243.

[34] HE P, TALUKDER M A H, GAO F. Oxidative stress and microvessel barrier dysfunction[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 472.

[35] LIAO R, WOOD T R, NANCE E. Nanotherapeutic modulation of excitotoxicity and oxidative stress in acute brain injury[J]. *Nanobiomedicine(Rij)*, 2020, 7: 1849543520970819.

[36] XHIMA K, WEBER-ADRIAN D, SILBURT J. Glutamate induces blood-brain barrier permeability through activation of N-methyl-D-aspartate receptors [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(49): 12296-12298.

[37] CHEN Z, WANG X, LIAO H, et al. Glycine attenuates cerebrovascular remodeling via glycine receptor alpha 2 and vascular endothelial growth factor receptor 2 after stroke[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(10): 6895-6907.

[38] SHI Y, ZHANG L, PU H, et al. Publisher correction: rapid endothelial cytoskeletal reorganization enables early blood-brain barrier disruption and long-term ischaemic reperfusion brain injury[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4335.

[39] XUE S, ZHOU X, YANG Z H, et al. Stroke-induced damage on the blood-brain barrier [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1248970.

[40] LUKOMSKA A, BARANOWSKA-BOSIACKA I, DEC K, et al. Changes in gene and protein expression of metalloproteinase-2 and -9 and their inhibitors TIMP2 and TIMP3 in different parts of fluoride-exposed rat brain[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 391.

[41] SCALISE A A, KAKOGIANNOS N, ZANARDI F, et al. The blood-brain and gut-vascular barriers; from the perspective of claudins [J]. *Tissue Barriers*, 2021, 9(3): 1926190.

[42] TOTH A E, HELMS H C, HARAZIN A, et al. Sortilin regulates blood-brain barrier integrity[J]. *FEBS J*, 2022, 289(4): 1062-1079.

[43] WANG Y, WANG X, XIE R, et al. Overcoming the blood-brain barrier for gene therapy via systemic administration of GSH-responsive silica nanocapsules [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(6): e2208018.

[44] CHOUBLIER N, TAGHI M, MENET M C, et al. Exposure of human cerebral microvascular endothelial cells hCMEC/D₃ to laminar shear stress induces vascular protective responses [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2022, 19(1): 41-44.

[45] WANG L, ZHANG X, XIONG X, et al. Nrf2 regulates oxidative stress and its role in cerebral ischemic stroke [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(12): 2377.

[46] YU Y, WU Y, WEI J, et al. NMDA mediates disruption of blood-brain barrier permeability via Rho/ROCK signaling pathway [J]. *Neurochem Int*, 2022, 154: 105278.

[47] GE Y, CHEN W, AXERIO-CILIES P, et al. NMDARs in cell survival and death: implications in stroke pathogenesis and treatment [J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26(6): 533-551.

(收稿日期: 2023-12-31 修回日期: 2024-04-06)