



缺血再灌注损伤 与 中医药

复方中药改善缺血再灌注引起的
脏器微循环障碍的机理

韩晶岩◎主编

《缺血再灌注损伤与中医药》以韩晶岩教授及其所领导的研究团队的研究结果为依据，参考了国内外最新研究结果，系统地阐明了部分复方中药及其主要成分改善缺血再灌注引起的心、脑、肝、肠微循环障碍和组织损伤的作用及其机理。

全国百佳图书出版单位
中国中医药出版社



缺血再灌注损伤与中医药

——复方中药改善缺血再灌注引起的脏器
微循环障碍的机理

主编 韩晶岩

中国中医药出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

缺血再灌注损伤与中医药: 复方中药改善缺血再灌注引起的脏器微循环障碍的机理 / 韩晶岩主编. —北京: 中国中医药出版社, 2019.1

ISBN 978-7-5132-5391-8

I. ①缺… II. ①韩… III. ①局部缺血—再灌注损伤—中药疗法 IV. ①R255.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 273125 号

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层

邮政编码 100013

传真 010-64405750

山东临沂新华印刷物流集团有限责任公司印刷

各地新华书店经销

开本 787×1092 1/16 印张 20.5 字数 482 千字

2019 年 1 月第 1 版 2019 年 1 月第 1 次印刷

书号 ISBN 978-7-5132-5391-8

定价 128.00 元

网址 www.cptcm.com

社长热线 010-64405720

购书热线 010-89535836

侵权打假 010-64405753

微信服务号 zgzyycbs

微商城网址 <https://kdt.im/LIdUGr>

官方微博 <http://e.weibo.com/cptcm>

天猫旗舰店网址 <https://zgzyycbs.tmall.com>

如有印装质量问题请与本社出版部联系 (010-64405510)

版权专有 侵权必究

《缺血再灌注损伤与中医药》 编委会

主 编 韩晶岩

编 委 (以姓氏笔画为序)

卫晓红	马治中	王传社	王明霞	毛小伟	邓敬娜
刘育英	孙 凯	孙昊昱	牟红娜	李 泉	李志新
肖萌萌	张九丰	陈媛媛	周长满	周炜杰	贺 珂
黄 娉	崔元辰	阎 丽	樊景禹	潘春水	

前言

缺血再灌注 (ischemia and reperfusion, I/R) 引起的微循环障碍及其周围组织损伤常发生于冠心病溶栓或介入治疗、缺血性脑血管疾病溶栓、挤压伤、创伤和休克以及各种手术之后,可引发多脏器损伤,诱导脏器纤维化和脏器功能衰竭。防治 I/R 引起的微循环障碍和组织损伤具有重要的临床意义。

I/R 引起的微循环障碍及其周围组织损伤包括缺血期,再灌注后的急性期、亚急性期和慢性损伤过程。

缺血期间,因闭锁或阻塞的末端缺血、缺氧、水谷精微不足,加上线粒体呼吸链复合体 V 的亚单位三磷酸腺苷合成酶 δ 亚基 (ATP 5D) 表达降低,导致三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 合成减少,加上血管及其周围组织消耗 ATP,导致缺血末端的血管内和血管周围组织中的 ATP 严重缺乏,引发了以细胞骨架解聚,细胞坏死为主的病变。

再灌注早期,当闭阻的血管因溶栓、扩血管、介入等治疗再通后,虽然氧气和营养物质的供应得以恢复,但是,通过各种途径过量产生的过氧化物一方面损害 DNA,一方面通过脂质过氧化损伤膜结构,同时,过氧化物还启动多种细胞内信号传导途径,引发炎症因子的释放、选择素和黏附分子的高表达,诱导了以多核细胞游出微血管外、渗出、出血、血栓、细胞凋亡为主的急性病变。

再灌注后 24 小时至 7 日内,受损的血管内皮细胞和血管周围组织释放单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 和核糖体蛋白 S19 (ribosomal protein S19, RP S19) 等趋化因子,趋化单核细胞游出于损伤的血管外,释放转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1),作用于成纤维细胞,通过 Smad 系统,诱导胶原沉积,启动了血管周围组织的重塑,导致了以器官纤维化为主的亚急性病变过程。

再灌注 7 日后,CD4 阳性的淋巴细胞游出血管外,启动了血管周围慢性炎症过程。

I/R 引起的微循环障碍和器官损伤是复杂的病理过程,需要对其不同期间和不同环节进行多靶点的干预。目前临床使用的阿司匹林和氯吡格雷等抗血小板黏附的药物被指南推荐,但是,抗血小板黏附的药物不足以改善 I/R 引起的能量代谢异常、氧化应激损伤、白细胞与血管内皮的黏附、肥大细胞脱颗粒、炎症因子释放等环节,所以,其改善微循环障碍和脏器

损伤的临床疗效有限。

中医药在中国已经有2000多年的临床应用历史。近30年来,随着生活方式的转变,心脑血管疾病已经成为严重威胁我国民众健康和医疗财政的主要病种。溶栓和介入引起的I/R也成为临床急需解决而尚未解决的临床问题。

笔者从1991年起,在日本庆应义塾大学医学部消化内科,在日本微循环学会的创始者土屋雅春教授的研究室,在石井裕正、三浦総一郎、织田正也、末松诚等微循环领域专家的指导下,与黑濑岩、福田大、铃木秀和、堀江义则、刘育英等共同研究,学习动态可视化技术和脏器微循环的研究方法,研究了丹参、三七、丹参素、复方丹参注射液、复方丹参滴丸等复方中药、单味药和中药单体等改善微循环障碍的作用和机理。

2004年,在时任北京大学医学部主任韩启德院士、柯杨副主任、方伟岗副主任,以及北京大学中医药现代研究中心的徐晓杰、果德安教授,天士力集团闫希军、吴迺峰、朱永宏、郭治昕、叶正良等的支持下,我们在北京大学医学部组建了产学研共建的研究机构——北京大学医学部天士力微循环研究中心,我任主任,后于2008年任北京大学医学部教授,2010年任中西医结合学系主任,搭建了动态可视化技术、血管形态学技术、血管分子生物学技术平台,并以该平台为支撑,获批了国家中医药管理局微循环三级实验室、国家中医药管理局痰瘀重点研究室、北京市中西医结合微血管病研究所。14年来,在科技部中医药国际合作专项课题、重大新药创制专项课题的子任务、国家自然科学基金面上项目、企业合作项目的支撑下,在微循环中心副主任刘育英、王传社,分子生物研究室主任潘春水、技术骨干崔元辰,细胞生物研究室主任李泉、技术骨干贺珂,组织与免疫组织化学研究室主任卫小红、副主任阎丽、技术骨干颜璐璐与杨磊、顾问周长满,脏器微循环研究室副主任孙凯、黄娉与技术骨干邓静娜,超微结构研究室主任胡白和、技术骨干常昕与赵新荣、顾问樊景禹,原员工王芳、徐想顺、王明霞、赵娜,研究生杨晓媛、林色奇、李翀、涂磊、毛晓伟、牟红娜、崔元辰、李琳等的共同努力下,我们系统地研究了I/R引起的心、脑、肝、肠的微循环障碍和组织损伤的过程及生物学基础,探讨了复方中药及其主要成分改善I/R引起的微循环障碍、组织损伤和纤维化的作用机理,在*International Journal of Cardiology*、*Free radical biology and Medicine*、*Frontiers in Physiology-Vascular Physiology*、*Experimental Neurology*、*American Journal of Physiology-Gastrointest Liver Physiology*、*American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*、*Brain Research*、*Microcirculation*、*Journal of Ethnopharmacology*等SCI收录期刊发表了多篇复方中药及其主要成分改善I/R损伤的研究论文,在*Pharmacology and Therapeutics*发表了2篇中医药改善I/R损伤及其机理的综述,部分地破解了中医药改善I/R引起的脏器微循环障碍和器官损伤的机理。

《缺血再灌注损伤与中医药》一书,是在笔者及所领导的团队,对心、脑、肝、肠等I/R脏器微循环障碍和组织损伤,对复方丹参滴丸、芪参益气滴丸、养血清脑颗粒、注射用丹参多酚酸等复方中药,对丹参素、咖啡酸、丹参总酚酸、黄芪甲苷、人参皂苷Rg1、人参皂苷Rb1、三七皂苷R1、延胡索乙素等中药有效成分系统研究的基础上撰写成的专著。

本书的第一章系统地介绍了I/R引起的微循环障碍和器官损伤的过程和生物基础。第二章系统地介绍了I/R心脏微循环障碍的过程,心肌损伤和心肌纤维化的机理,系统地介绍了复方丹参滴丸、芪参益气滴丸,以及丹参素、黄芪甲苷、人参皂苷Rg1、人参皂苷Rb1、三七

皂苷 R1 改善 I/R 引起的心脏微循环障碍、心肌损伤的机理。第三章系统地介绍了 I/R 引起的脑微循环障碍的过程和神经元损伤的机理,以及养血清脑颗粒及其主要成分延胡索乙素、注射用丹参总酚酸改善 I/R 引起的脑微循环障碍和神经元损伤的机理。第四章系统地介绍了 I/R 和肝移植引起的肝微循环障碍和肝损伤的过程和机理,介绍了咖啡酸改善肝微循环障碍和肝损伤的机理。第五章系统地介绍了 I/R 引起的肠管和肠系膜微循环障碍和肠组织损伤的机理,介绍了丹参素、丹参总酚酸、三七皂苷 R1 改善 I/R 引起的肠管和肠系膜微循环障碍及肠组织损伤的机理。

本书以笔者及所领导的研究团队的研究结果为依据,参考了国内外最新研究结果,系统地论述了 I/R 损伤的机理,部分地阐明了一些复方中药及其主要成分的作用机理,对临床医生、研究者、医学生、研究生系统地了解 I/R 引起的微循环障碍和组织损伤的机理,提供了有意义的信息。

韩晶岩

2018年8月10日

目 录

第一章 缺血再灌注损伤.....	001
1. 缺血再灌注损伤与微循环障碍.....	001
1.1 微血管和微循环.....	001
1.1.1 微血管.....	001
1.1.2 淋巴管.....	002
1.1.3 微循环.....	002
1.1.4 微循环障碍.....	003
1.2 缺血再灌注与微循环障碍.....	004
2. 缺血再灌注损伤的机制.....	006
2.1 缺血再灌注损伤的病理基础.....	006
2.1.1 能量代谢.....	006
2.1.2 氧化应激.....	009
2.1.3 内质网应激.....	013
2.1.4 炎性因子.....	015
2.1.5 黏附分子.....	017
2.1.6 坏死.....	021
2.1.7 凋亡.....	021
2.1.8 自噬.....	023
2.2 缺血再灌注后微循环障碍的病理过程.....	026
2.2.1 血管内皮损伤.....	026
2.2.2 白细胞与血管内皮细胞相互作用.....	027
2.2.3 血浆白蛋白漏出.....	028
2.2.4 出血.....	034
2.2.5 血栓.....	034

2.2.6 灌流量减少,血流速度降低.....	034
2.2.7 微血管周围纤维化.....	035

第二章 心脏缺血再灌注损伤与中医药.....049

1. 缺血再灌注与心脏微循环障碍.....	049
1.1 缺血期心脏微循环障碍.....	050
1.2 再灌注期心脏微循环障碍.....	051
1.2.1 再灌注时血管内皮损伤和白细胞黏附.....	052
1.2.2 再灌注时冠脉微血管屏障损伤.....	053
1.2.3 微栓子栓塞.....	055
2. 心脏缺血再灌注与心肌损伤.....	056
2.1 氧化应激损伤.....	057
2.2 能量代谢障碍.....	059
2.3 钙超载.....	060
2.4 炎性因子及中性粒细胞介导.....	061
2.5 细胞坏死与凋亡.....	061
3. 心脏缺血再灌注与心肌纤维化.....	061
3.1 趋化因子的作用.....	062
3.2 纤维蛋白酶原的作用.....	063
3.3 基质金属蛋白酶(MMP)家族的作用.....	064
3.4 TGF- β 的作用.....	064
4. 中医药对心脏缺血再灌注的作用.....	065
4.1 中药有效成分或单味药.....	065
4.1.1 丹参素(DLA).....	065
4.1.2 丹参酮(tanshinone).....	074
4.1.3 人参皂苷(Ginsenosides).....	074
4.1.4 三七皂苷(Notoginsenoside).....	087
4.1.5 黄芪.....	092
4.1.6 大蒜素.....	100
4.1.7 银杏提取物.....	100
4.1.8 西洋参.....	100
4.1.9 竹叶.....	101
4.1.10 洋地黄及红花提取物.....	101
4.1.11 黄芩甙.....	101
4.1.12 山楂叶总酮.....	101
4.2 复方制剂.....	101
4.2.1 复方丹参滴丸.....	102

4.2.2 芪参益气滴丸.....	128
4.2.3 其他复方药物.....	138

第三章 脑缺血再灌注损伤与中医药..... 149

1. 脑缺血再灌注与脑微循环障碍.....	149
1.1 活性氧类爆发.....	149
1.2 白细胞聚集.....	150
1.3 内皮细胞高通透性.....	152
1.4 微血管低灌流量.....	155
2. 脑缺血再灌注与神经元损伤.....	157
2.1 兴奋性氨基酸毒性与缺血再灌注神经元损伤.....	158
2.2 自由基与缺血再灌注神经元损伤.....	158
2.3 钙超载与缺血再灌注神经元损伤.....	159
2.4 凋亡途径与缺血再灌注神经元损伤.....	160
2.5 炎症反应与缺血再灌注神经元损伤.....	161
3. 脑缺血再灌注与脑胶质细胞损伤.....	162
3.1 脑缺血再灌注与星状胶质细胞损伤.....	162
3.2 脑缺血再灌注与小胶质细胞损伤.....	163
3.3 脑缺血再灌注与少突胶质细胞损伤.....	164
3.3.1 氧化应激产生的自由基损伤作用.....	164
3.3.2 少突胶质细胞兴奋毒性损伤.....	165
3.3.3 免疫反应引起的损伤作用.....	165
3.3.4 胞浆内 Ca^{2+} 浓度升高损害线粒体.....	165
4. 脑缺血再灌注与血脑屏障损伤.....	165
4.1 脑缺血再灌注损伤引起血脑屏障形态和功能改变.....	166
4.2 脑缺血再灌注损伤引起血脑屏障通透性改变的相关机制.....	169
4.2.1 基质金属蛋白酶.....	169
4.2.2 水通道蛋白4.....	170
4.2.3 环磷酸腺苷.....	170
4.2.4 血管内皮生长因子.....	170
4.2.5 自由基.....	170
4.2.6 肿瘤坏死因子.....	171
4.2.7 黏附分子.....	171
5. 中医药对脑缺血再灌注损伤的改善作用.....	171
5.1 中药单味药以及中药活性成分.....	172
5.1.1 黄芪及其有效成分.....	172
5.1.2 人参及其有效成分.....	172

5.1.3	延胡索乙素	172
5.1.4	其他中药单味药及活性成分	177
5.2	复方制剂	177
5.2.1	养血清脑颗粒 (Cerebralcare Granule [®] , CG)	177
5.2.2	丹参多酚酸 (Total Salvianolic Acid, TSI) 注射液	193
5.2.3	补阳还五汤	195
5.2.4	其他复方制剂	199

第四章 肝缺血再灌注损伤与中医药 213

1.	缺血再灌注损伤引起的肝脏微循环障碍相关机制	213
1.1	缺血与微循环障碍	213
1.2	缺血再灌注与肝细胞损伤	214
1.3	体液因子	215
1.3.1	肿瘤坏死因子- α	215
1.3.2	白介素-1 (IL-1) 的损伤作用	216
1.3.3	补体系统	216
1.4	自由基	216
1.5	离子失调	217
1.6	线粒体损伤	218
1.7	坏死和凋亡	219
1.8	其他	220
1.8.1	Toll 样受体系统	220
1.8.2	血红素氧合酶-1 系统	221
1.8.3	一氧化氮合酶系统 (nitric oxide synthase, NOS)	222
1.8.4	其他保护成分	223
2.	肝脏缺血再灌注损伤与肝纤维化	223
3.	中药对肝缺血再灌注和肝细胞损伤的改善作用	225
3.1	中药有效成分或单味药	225
3.1.1	咖啡酸	225
3.1.2	其他	252
3.2	复方制剂	253

第五章 肠缺血再灌注损伤与中医药 261

1.	肠缺血再灌注与肠微循环障碍	261
1.1	缺血再灌注时肠管细动静脉血管径和血流速度的变化	261

1.2	缺血再灌注时肠管血流量的变化.....	262
1.3	缺血再灌注时肠管细静脉壁过氧化物的产生.....	263
1.4	缺血再灌注时肠管细静脉白细胞的黏附.....	263
1.5	缺血再灌注时肠管肥大细胞脱颗粒.....	264
1.6	缺血再灌注时肠管细静脉的白蛋白漏出.....	265
2.	肠缺血再灌注与肠组织损伤.....	266
2.1	缺血期肠组织的病理变化.....	266
2.2	再灌注期肠组织的病理变化.....	267
3.	肠缺血再灌注与肠纤维化.....	271
3.1	肠纤维化机制.....	271
3.1.1	间质细胞与肠纤维化.....	272
3.1.2	细胞外基质与肠纤维化.....	272
3.2	与纤维化有关的细胞因子.....	273
3.2.1	转化生长因子 β	273
3.2.2	胰岛素生长因子-1	273
3.2.3	骨桥蛋白.....	274
3.2.4	结缔组织生长因子.....	274
4.	中药对肠缺血再灌注和肠组织损伤的改善作用.....	275
4.1	中药有效成分或单味药.....	275
4.1.1	丹参总酚酸.....	275
4.1.2	丹参素.....	281
4.1.3	三七总皂苷.....	287
4.1.4	三七皂苷R1.....	291
4.1.5	其他单味中药.....	300
4.2	复方制剂.....	301
4.2.1	复方丹参滴丸(CP).....	301
4.2.2	其他中药复方制剂.....	303

第一章 缺血再灌注损伤

血管运输的氧气、营养物质和水维持了人体各器官、组织和细胞的代谢、结构和功能。失血、血管痉挛、血栓形成、梗死、脑血栓、心脏外科、体外循环、断肢再植和器官移植等,均可造成组织器官的缺血、缺氧,或血液灌注量减少而发生缺血性损伤。溶栓、经皮冠状动脉血管成形术、心肺复苏等治疗可使血管恢复血供,减轻缺血性损伤。但是,在血管再通后,常会出现再灌注损伤^[1]。

1. 缺血再灌注损伤与微循环障碍

缺血再灌注(ischemia and reperfusion, I/R)损伤是指在血流不通引起的组织器官缺血缺氧的基础上,伴随着血管再通和再灌注出现的损伤。缺血再灌注损伤经常发生在微血管区,引起微循环障碍。

1.1 微血管和微循环

1.1.1 微血管

微血管指血管直径小于100 μm 的小动脉(直径在35 ~ 100 μm 之间)、细动脉(直径在13 ~ 35 μm 之间)、毛细血管(直径在8 ~ 12 μm 之间)、毛细血管后静脉(直径在12 ~ 20 μm 之间)、细静脉(直径在20 ~ 50 μm 之间)、小静脉(直径在50 ~ 100 μm 之间)构成的微血管网,占体内血管总数的90%,是输送氧气、水、营养物质、代谢产物,与血管周围组织进行物质、信息交换的场所(图1-1)。

微血管由血管内皮细胞、基底膜、周细胞和平滑肌细胞构成(图1-1)。

血管内皮细胞 血管内皮细胞是血管内腔的内膜,在维持血行和微血管屏障、调节微血管的舒缩活动方面发挥作用。血管内皮细胞表面有选择素、黏附分子等,过表达可引起各种炎性细胞滚动和黏附。血管内皮细胞可释放内皮松弛因子、前列环素I等血管舒张因子,也可释放内皮素、血栓素A等血管收缩因子,还可释放过氧化物。

基底膜 基底膜是围绕在血管内皮细胞的外侧,电子密度较高,厚300 ~ 1500 A,由

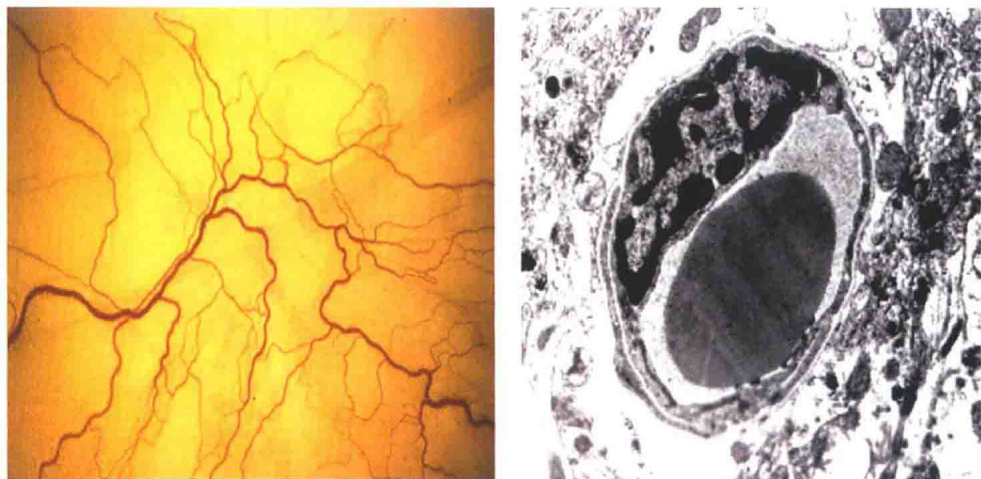


图 1-1 光镜下肠系膜微循环及电镜下肠系膜微血管

(该图由作者提供)

黏多糖和胶原构成的结构。基底膜松散可以起血管瘤,基底膜损伤可引起出血,基底膜增厚可引起血管内代谢产物滞留。

外周细胞 外周细胞是包围在基底膜外,不完整地包被血管的细胞,有束缚微血管的作用。周细胞脱落,可引起微血管瘤。周细胞可向内分化成平滑肌细胞。脱落的周细胞,可称为成纤维母细胞,参与血管周围的重塑。

平滑肌细胞 平滑肌分布在细动脉、小动脉、小静脉的基底膜外。细动脉的平滑肌细胞多为一层,而小动脉的平滑肌细胞呈多层排列,位于内弹力板之外。小静脉的平滑肌较少。大动脉的平滑肌较厚。平滑肌有交感和副交感神经递质的受体,受交感和副交感神经的调控完成血管舒缩反应,也受内皮素和一氧化氮等血管局部舒缩因子的调控。

1.1.2 淋巴管

淋巴管由毛细淋巴管、集合淋巴管、淋巴管构成。

毛细淋巴管是淋巴管道的起始部,以盲端起于组织间隙。毛细淋巴管与毛细血管相邻,其内皮细胞呈覆瓦状结构,便于组织液进入毛细淋巴管,而不易流出。毛细淋巴管的通透性较毛细血管大,组织液中的大分子物质较易进入毛细淋巴管成为淋巴液。小肠绒毛内的毛细淋巴管可吸收脂肪,故称乳糜管。

毛细淋巴管经集合淋巴管汇集成为淋巴管。淋巴管的形态结构与静脉相似,但管径较细,管壁较薄,瓣膜较多且发达,外形呈串珠状。淋巴液经淋巴管在向心行程中,通常经过一个或多个淋巴结,从而把淋巴细胞带入淋巴液。淋巴液经锁骨下静脉汇入血浆。

作为体液、代谢产物和大分子蛋白质的回收和运送的管道,淋巴管回收组织间隙或细胞间流动的液体,经胸导管再输回到体循环的血液中。

1.1.3 微循环

微循环是微血管区的血液、淋巴液、组织液的循环,是微血管和周围组织的氧气、水、物

质、能量、信息、单代谢产物的交换场所,在维持组织细胞的生长发育、参与组织损伤的修复和再生过程中发挥作用。微循环与大循环相比,具有以下特点:微循环是循环系统中血管的最末梢的部分,既属于循环系统,又是脏器的组成部分;既有血管结构的特点,又有脏器的特征;既是血液循环的通路,又是物质、能量、信息交换的场所;既受全身性神经、体液的调节,又受局部活血物质的调节,且易受各种因素的影响。

1.1.4 微循环障碍

微循环障碍是各种因素引起的微血管管径和血流速度的变化、白细胞与血管内皮细胞相互反应、肥大细胞脱颗粒、血浆白蛋白漏出、出血、血栓、纤维化等系列的、逐渐加重的病理变化过程(图1-2)。

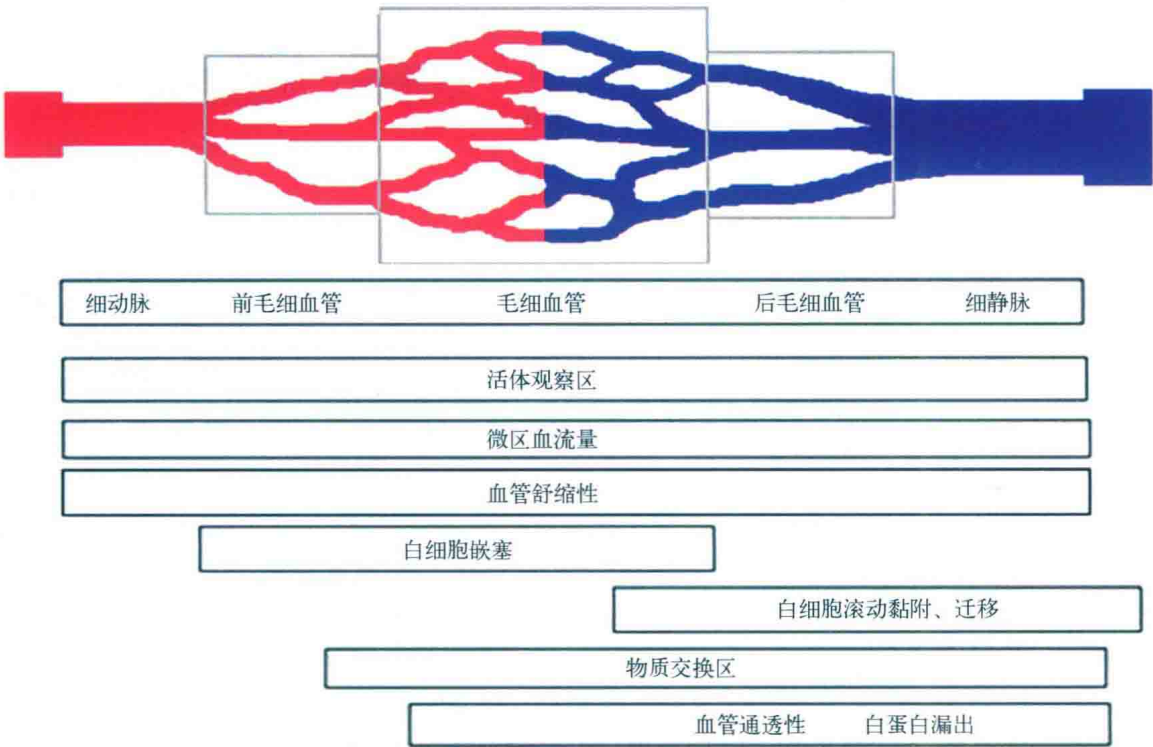


图1-2 微循环血管组成及各功能区示意图
(该图由作者提供)

血管管径变化 小动脉、细动脉血管管径的收缩或扩张,毛细血管、细静脉血管管径的扩大和缩小。

红细胞流动速度变化 红细胞流动速度的减慢、红细胞聚集、血流停止,或红细胞流动速度加快。

白细胞与血管内皮细胞的相互反应 白细胞沿血管壁滚动并黏附于血管壁。黏附于血管壁的白细胞释放蛋白酶和过氧化物,损伤血管内皮细胞、细胞缝隙连接或血管基底膜,导致白细胞游出于血管外,或白细胞嵌顿于毛细血管内,阻断血流。

肥大细胞脱颗粒 血管外的肥大细胞在抗原抗体、脂多糖、缺血缺氧等因素作用下脱颗粒,释放5-羟色胺、组胺、炎性因子,募集白细胞黏附,扩大血管内皮细胞缝隙,导致血浆白蛋白漏出。

血浆白蛋白漏出 血管内皮细胞的质膜微囊增加、血管内皮细胞的缝隙连接蛋白低表达或重排,都可导致微血管通透性增加,血浆白蛋白漏出,引起微血管周围水肿。

出血 缺血缺氧、脂多糖,以及外伤损伤血管内皮细胞和血管基底膜,都可引起血球外漏,引起出血。

血栓 血管内皮细胞黏附分子表达、血管基底膜暴露、血管损伤等,可引起血小板活化,黏附于血管内皮细胞或血管基底膜的胶原纤维,释放二磷酸腺苷,激活血小板的各凝血因子,募集更多的血小板黏附,形成软血栓。凝血酶的激活使纤维蛋白原转化为纤维蛋白,网络血球成分,形成硬血栓。

纤维化 血管内皮细胞和外周组织细胞损伤后,释放趋化因子,诱导单核细胞游出,释放转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$),作用于成纤维细胞的受体,活化Smad系统,诱导胶原沉积,形成血管周围的纤维化。

1.2 缺血再灌注与微循环障碍

各种原因引起的血管阻塞和血流中断,都可引起阻塞血管下游的缺血。阻塞的血管再通和血供恢复为再灌注。血管阻塞和再通引起的微循环障碍和微血管周围组织的损伤为I/R损伤。

I/R引起的微循环障碍及其周围组织损伤包括缺血期,再灌注后的急性期、亚急性期和慢性损伤过程(图1-3)。

缺血期间,由于闭锁或阻塞的血管末端缺血缺氧,线粒体呼吸链复合物V的亚单位三磷酸腺苷合成酶 δ 亚基(adenosine triphosphate 5D, ATP 5D)表达降低^[2-5],导致三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成减少,加上血管及其周围组织消耗ATP,导致缺血末端的血管内和血管周围组织中的ATP严重缺乏^[6]。ATP与细胞骨架高亲和,可以将单个的细胞骨架组装成肌动蛋白^[7],维持血管内皮细胞间连接蛋白的排列,维持心肌细胞粗丝和细丝结构^[8]。但是,ATP降解为二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)和5'-单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)后,肌动蛋白脱落为单一细胞骨架,导致血管内皮细胞连接蛋白磷酸化和排列紊乱,血管通透性发生变化^[9],心肌细胞粗丝和细丝降解,引发心功能的变化^[10,11]。同时,AMP的降解产物堆积和线粒体呼吸链的异常,为再灌注后过氧化物的产生提供了可能^[12]。

当闭阻的血管因溶栓、扩血管、介入等治疗再通后,虽然氧气和营养物质的供应得以恢复,但另一方面又通过各种途径产生过多的过氧化物^[13]。线粒体复合物I和II的低表达,一方面传递到复合物V的电子减少,不能提供足够的高能磷酸键供ATP合成酶将ADP转化成ATP,导致血运再通后,组织中的ATP持续地产生不足^[6]。同时,堆积在线粒体复合物I和II中的电子可能从呼吸链中逸出,并与氧气结合,形成过氧化物^[14]。次黄嘌呤氧化酶,在氧气、水的参与下,催化缺血期间堆积的次黄嘌呤,释放活性氧(reactive oxygen species,

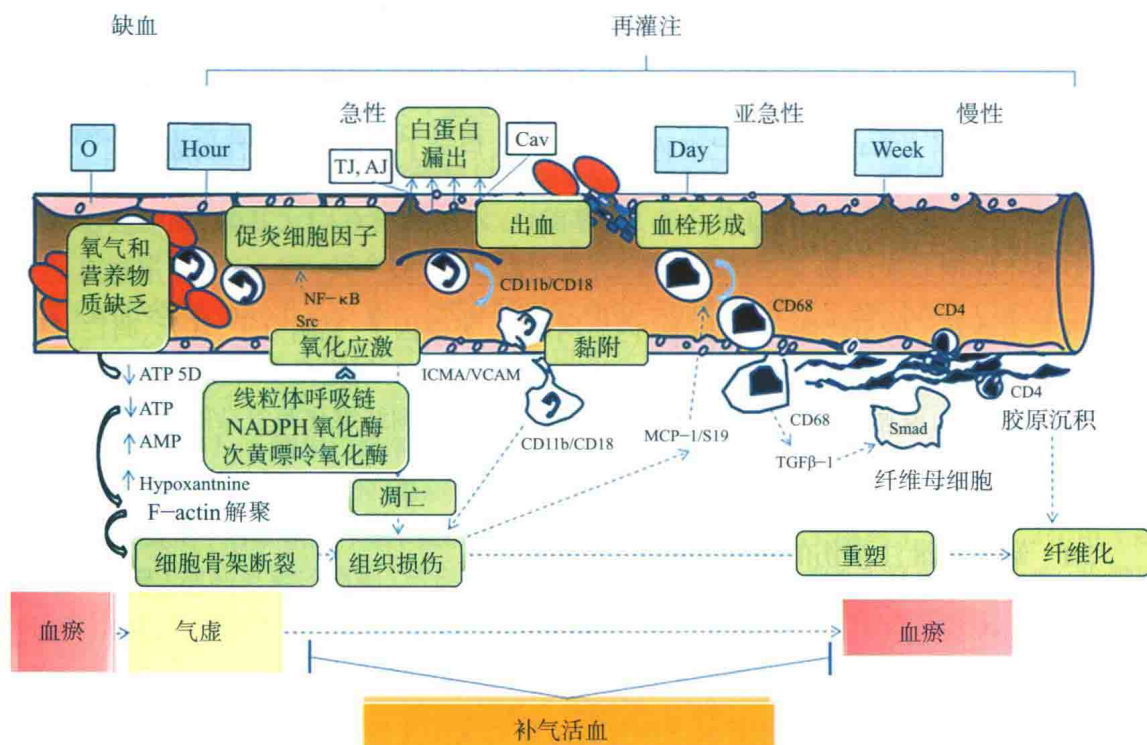


图 1-3 I/R 引起的微循环障碍和器官损伤过程

(该图引自 *Pharmacology and Therapeutics* 2017 年第 177 卷 146—173 页)

I/R 引起的微循环障碍和器官损伤过程分为缺血阶段以及再灌注后的急性、亚急性和慢性阶段。I/R 损伤属于气虚血瘀的范畴。AJ, 黏附连接; Cav, 质膜微囊; ICAM, 细胞间黏附分子; MCP-1, 单核细胞趋化因子 1; RP S19, 核糖体蛋白 S19; TGF- β 1, 转化生长因子 β 1; TJ, 紧密连接; VCAM, 血管细胞黏附分子; 虚线箭头, 诱发; $\uparrow$, 增加; $\downarrow$, 减少; $\perp$, 抑制

ROS)^[15]。过多的 AMP 激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC), 诱导细胞浆内的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 亚基 p67 和 p47 发生膜转位, 而后膜亚基 p91 和 NADPH 氧化酶活化, 爆发性地产生过氧化物^[16]。过氧化物一方面损害 DNA、导致脂质过氧化、影响膜结构的完整^[12], 同时, 过氧化物还启动多种细胞内信号传导途径, 引发炎症因子的释放、选择素和黏附分子的高表达^[17, 18]。释放的炎症因子又通过细胞膜上的受体, 进一步活化细胞内传导途径, 引发细胞损伤^[19]。白细胞和血管内皮细胞的选择素和黏附分子过表达引发白细胞沿血管壁的滚动和黏附^[17, 18]。黏附在血管壁的血细胞释放蛋白酶和过氧化物, 损伤血管内皮细胞间连接蛋白、血管内皮细胞和血管基底膜, 增加血管通透性, 引起血浆蛋白和红细胞的外漏^[20, 21]。

再灌注 24 小时内, 游出到血管外的白细胞以 CD11b 和 CD18 阳性的多形核细胞为主^[19], 诱导了血管周围组织的急性炎症反应。血管外周的肥大细胞脱颗粒释放的炎症因子和血管活性物质^[6], 加重了血管的高通透性和血浆蛋白的外漏。暴露的血管基底膜促进了血小板黏附和血栓的形成^[21]。

再灌注后 24 小时至 7 日内, 受损的血管内皮细胞和血管周围组织释放单核细胞趋化蛋