

The Pathophysiology and Prevention Management of Stroke

Meifang Yin^{1,2}, Leyi Yang³

¹Univeristy of Nottingham, Nottingham

²Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin

³University of St. Andrews, St. Andrews

Email: paymy3@nottingham.ac.uk

Received: Oct. 18th, 2019; accepted: Nov. 4th, 2019; published: Nov. 11th, 2019

Abstract

The morbidity of stroke is high around the world, and many survivors suffer serious complications and sequelae. There are mainly two kinds of stroke: ischaemic stroke (85%) and hemorrhagic stroke (15%). Stroke attacks to patients in a rapid emergence of localized or diffused brain function defects, and a group of organic brain damage may be caused by cerebrovascular disease. If the time of ischemia is long, permanent cerebral function damage will be occurred because of the death of brain tissues. Cardiovascular diseases are the major diseases that harm the health of senior citizens. In 2016, the number of people in China who died of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) (including ischaemic stroke and hemorrhagic stroke) is 2.4 million, accounting for 61% of all deaths in cardiovascular disease, almost as 2 times as the average mortality in the world [1]. Post-stroke syndromes include depression and physical impairment. The high incidence rate, high mobility and high morbidity rate bring endless pain to family and society.

Keywords

Pathophysiology of Stroke, Pharmacological Management and Prevention of Stroke, Future Directions of Treatment

脑卒中的发病机制及预防管理

尹美方^{1,2}, 杨乐怡³

¹英国诺丁汉大学, 诺丁汉

²天津中医药大学, 天津

³英国圣安德鲁斯大学, 圣安德鲁斯

Email: paymy3@nottingham.ac.uk

摘要

脑卒中在全球范围内具有高病发率, 很多脑卒中患者忍受其严重的并发症和后遗症。脑卒中包括缺血性卒中(85%)和出血性卒中(15%), 以突然发病, 迅速出现局限性或弥散性脑功能缺损为共同临床特征, 为一组器质性脑损伤导致的脑血管疾病。如果脑缺血时间过长, 可能会导致脑组织死亡, 引起永久性脑功能损害。心脑血管疾病是危害中老年人身体健康和生命的主要疾病之一。2016年, 中国死于动脉粥样硬化心血管疾病(ASCVD, 包括缺血性心脏病和缺血性脑卒中)的人数是240万, 死亡比例占心血管疾病死亡的61%, 发病率和死亡率接近全球的两倍[1], 后遗症包括抑郁症和肢体功能障碍等, 本病的高发病率, 高死亡率, 高致残率给社会、家庭带来沉重负担和痛苦。

关键词

脑卒中的病理生理学, 卒中的药物治疗与预防, 未来治疗方向

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 卒中的发病机制

(一) 缺血性脑卒中主要原因为脑梗死、脑血栓、腔隙性脑梗死。其发生率在颈内动脉系统约占 80%, 椎基底动脉系统约为 20% [2]。缺血性中风的发病机制包括动脉闭塞和动脉栓塞。动脉闭塞或狭窄主要由动脉粥样硬化和动脉炎引起。闭塞好的血管依次为颈内动脉、大脑中动脉、大脑后动脉、大脑前动脉及椎基底动脉等。闭塞血管内可见动脉粥样硬化或血管炎改变、血栓形成或栓子。局部血液供应中断引起的脑梗死多为白色梗死, 大面积脑梗死常可继发红色梗死(即出血性梗死)。脑灌注不足还会导致脑梗塞或缺血性病变, 例如分水岭梗死。腔隙性梗塞是半球组织中的小梗塞, 常见于高血压性小动脉硬化[3]。缺血、缺氧性损害表现为神经细胞坏死和凋亡两种形式。谷氨酸等氨基酸的积累会导致细胞死亡。谷氨酸允许钙离子流入, 从而触发例如蛋白酶之类的酶的活化并最终导致细胞凋亡。除此之外, 线粒体会产生 NO 和阴离子之类的自由基与体内的 DNA 和蛋白质反应, 从而导致脑功能障碍。此外, 钙离子和自由基可能会触发细胞因子和其他介质, 从而导致炎症和毒性[4]。病理分期为超早期(1~6 小时): 病变脑组织变化不明显, 可见部分血管内皮细胞, 神经细胞及星形胶质细胞肿胀, 线粒体肿胀空化。急性期(6~24 小时): 缺血区脑组织苍白伴轻度肿胀, 神经细胞, 胶质细胞及内皮细胞呈明显缺血改变。坏死期(24~48 小时): 大量神经细胞脱落, 神经胶质细胞变性, 嗜中性粒细胞、淋巴细胞及巨噬细胞浸润, 脑组织明显水肿。软化期(3 日~3 周): 病变脑组织液化变软。恢复期(3~4 周后): 液化坏死脑组织被细胞清除, 脑组织萎缩, 小病灶形成胶质瘢痕, 大病灶形成中风囊, 此期持续数月至两年, 局部缺血中心坏死区及周围脑缺血半暗带形成。坏死区中脑细胞死亡, 缺血半暗带由于存在侧支循环, 尚有大量存活神经元。如果能在短时间内, 迅速恢复缺血半暗带血流, 该区脑组织损伤是可逆的, 神经细胞有可能存活并恢复功能。亦会发生一系列缺血级联反应, 继续造成脑伤害。缺血半暗带具有动态的病理生理过程。大部分缺血半暗带存活时间仅有数小时。

(二) 出血性卒中即脑出血是指脑血管破裂、渗漏, 形成血栓, 导致颅内压增高, 脑内水肿, 破裂动脉瘤后发生蛛网膜下腔出血。出血性卒中也会出现氧化应激、细胞凋亡、兴奋性毒性和脑损伤。病理检查可见血肿中心充满血液或紫色葡萄浆状血块, 周围水肿, 并有炎症细胞浸润。血肿较大时可引起颅内压增高, 可使脑组织和脑室移位、变形, 重者形成脑疝。高血压是一个重要的危险因素, 而且, 高血压性动脉硬化导致结构性病变, 包括纤维蛋白样坏死和动脉瘤形成。大多数高血压性动脉硬化是由动脉分支破裂引起的。脑损伤后, 小胶质细胞被激活, 从而诱导促炎性细胞因子的产生, 如 $\text{TNF-}\alpha$, 它可以引起神经元损伤并加剧第二次中风[5]。

2. 目前对于卒中的治疗

(一) 缺血性卒中的治疗:

根据英国国家健康与临床优化指南[6], 在缺血性卒中发生后 4.5 小时内使用阿替普酶; 24 小时内也应使用阿司匹林或氯吡格雷(如果患者患有阿司匹林不耐受性)的联合用药。可能需要像血管内血栓切除术这样的手术来清除血栓。房颤患者在抗凝治疗前应服用阿司匹林两周, 但不要同时服用。对于人工心脏患者, 采用停药一周, 换用阿司匹林。长期服用氯吡格雷(不耐受者可服用双吡达莫和阿司匹林), 房颤患者应接受华法林等抗凝治疗。短暂性脑缺血发作(TIA)患者应服用双吡达莫和阿司匹林。短暂性脑缺血发作患者应在发病后 48 小时内使用他汀类药物, 必要时还应监测血压并治疗高血压。

(二) 出血性卒中治疗:

手术切除血栓。抗凝药物只能用于深静脉血栓或肺血栓患者, 否则不推荐抗凝。在蛛网膜下腔出血中, 尼莫地平通常使用三周来减少血管痉挛和神经功能缺损。危险因素还包括糖尿病、血脂、吸烟和心脏病, 因此相关疾病的管理至关重要。目前预防中风的药物包括抗血小板、降脂药物、抗凝剂和抗高血压药物。抗血小板药物, 如阿司匹林, 被用来降低缺血性中风的发病率。阿司匹林的作用机制: 环氧化酶存在两种亚型: COX-1 和 COX-2 , 是催化前列腺素(PGH_2)合成的第一步。 PGH_2 进一步转化成血栓素 A_2 。阿司匹林通过扩散作用进入环氧化酶的催化位点来抑制抑制环氧化酶的产生[7], 而环氧化酶在血栓素 A_2 (TXA_2)的产生中是必不可少的, 它可以激活血小板。因此, 阿司匹林通过抑制血栓素 A_2 的产生使血小板失活。

双吡达莫作为磷酸二酯酶抑制剂是另一种抗血小板药物。磷酸二酯酶是 cAMP 代谢中抑制血小板聚集的必需酶。因此, cAMP 活性的增强可以通过抑制血小板聚集来预防血栓形成。糖蛋白 IIb IIIa 抑制剂如氯吡格雷是另一种抗血栓药物, 它能减少 ADP 诱导的糖蛋白表达, 从而减少血小板的交联。像他汀类的降血脂药物可以降低动脉粥样硬化和中风的发生率。他汀是一种羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA) 还原酶。 HMG-CoA 可以催化胆固醇的生成, 因此他汀类药物通过减少羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA) 还原酶的数量减少胆固醇的合成。抗凝剂能防止血凝块形成, 肝素等可注射抗凝剂能激活抑制凝血因子的抗凝血酶 III , 因此是一种有效的抗凝剂; 华法林等口服抗凝血剂是维生素 K 拮抗剂, 对凝血酶原因子的产生具有重要作用。华法林能阻断维生素 K 还原酶, 因此它可以导致维生素 K 依赖性凝血蛋白的减少。此外, 高血压应控制在 $80\sim 130\text{ mmHg}$, 可使用吲哚胺和培哚普利。

3. 卒中的预防管理及未来的治疗方向

(一) 一级预防

是指首次脑血管病发病的预防, 即对有卒中倾向、尚无卒中病史的个体, 通过早期改变不健康生活方式, 积极控制各种可控危险因素, 达到使脑血管不发生或推迟发生的目的。包括控制高血压、戒烟、调控高脂血症、管理糖尿病、加强心房纤颤的防血栓治疗、对无症状颈动脉狭窄的关注及治疗、正确应

用阿司匹林、合理的膳食营养、必要的运动锻炼、饮酒的管理、肥胖等的管理预防措施。

(二) 二级预防

指再次发病的预防, 通常将短暂性脑缺血发作作为二级预防对待。包括可调控可干预的危险因素与一级预防相同, 抗血小板聚集的治疗, 抗凝治疗, 干预短暂性脑缺血发作。

总之, 生活方式的改变对预防和治疗至关重要, 包括戒烟、锻炼、均衡饮食、营养和减少饮酒。实验表明, 盐皮质激素受体(Mineralocorticoid Receptor)可能是未来治疗中风的目标[8]。盐皮质激素受体在大脑中高度表达, 并作为醛固酮激动剂发挥作用。磁共振拮抗剂能降低醛固酮负荷、上皮细胞损伤和脑炎症。在斯托克易感动物的试验中, 螺内酯通过增加动脉管腔的直径来改善血管扩张, 甚至在病变血管中也是如此。

4. 总结

因为治疗方案完全不同, 卒中的病理生理学是复杂的, 鉴别这两种中风是很重要的。氧化应激、凋亡、兴奋性氧化和炎症反应可以解释脑卒中的发病机制。抗血小板药物、溶栓剂和抗凝剂主要用于脑卒中的治疗。相关的心血管疾病, 如高血压和动脉粥样硬化, 应由抗高血压药物和他汀类药物监测和控制。手术可以应用于两种中风。卒中的危险因素及预防管理对于卒中的发生发展至关重要。

参考文献

- [1] Zhao, D., Liu, J., *et al.* (2016) Epidemiology of Cardiovascular Disease in China: Current Features and Implications. *Nature Reviews Cardiology*, **16**, 203-212. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0119-4>
- [2] 人民卫生出版社. 人卫临床助手[EB/OL]. <http://ccdas.ipmph.com/rwDisease/getRwDiseaseDetail?diseaseId=28870>, 2019-10-25.
- [3] Strandgaard, S. and Paulson, O.B. (1990) Pathophysiology of Stroke. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, No. 15, S38-S42.
- [4] Woundruff, T.M., *et al.* (2011) Pathophysiology, Treatment, and Animal and Cellular Models of Human Ischemic Stroke. *Molecular Neurodegeneration*, **6**, 11.
- [5] Arnowski, J., *et al.* (2016) Stroke. Chapter 8, 6th Edition, Mechanism of Cerebral Hemorrhage, Elsevier, Amsterdam.
- [6] National Institute for Health Care and Excellence (2017) Management of Stroke. National Institute for Health Care and Excellence, UK. <https://bnf.nice.org.uk/treatment-summary/management-of-stroke.html>
- [7] Hall, R. and Mazer, C.D. (2011) Antiplatelet Drugs: A Review of Their Pharmacology and Management in the Perioperative Period. *Anesthesia & Analgesia*, **112**, 292-318.
- [8] Dinh, Q.N., *et al.* (2016) Cellspecific Mineralocorticoid Receptors: Future Therapeutic Targets for Stroke? *Neural Regeneration Research*, **11**, 1230-1231.