

细胞焦亡与坏死性凋亡在糖尿病肾病中的作用及 中医药干预研究进展

靳贺超¹, 顾悦¹, 张圆圆¹, 王思瑜¹, 季兰阁¹, 郭登洲^{1,2*}
(1. 河北中医学院, 石家庄 050200; 2. 河北省中医院, 石家庄 050011)

[摘要] 肥胖和糖尿病发病率的增加已使糖尿病肾病(DKD)成为慢性肾病和终末期肾病的主要原因。尽管目前有优化血糖控制和肾素-血管紧张素系统抑制等药物干预,但肾脏疾病进展和并发症的风险仍然很高。目前DKD发病机制尚未完全明确,包括慢性炎症反应、氧化应激、糖脂代谢紊乱、血流动力学异常等,近年研究发现肾脏固有细胞的程序性死亡(PCD)如细胞焦亡及坏死性凋亡对DKD发生发展有关键作用。细胞焦亡和坏死性凋亡是新近发现的细胞程序性死亡的两种途径,虽然这些细胞死亡程序可以保护宿主免受病原微生物的侵害,但他们的失调与多种自身免疫和自身炎症反应有关。细胞焦亡和坏死性凋亡紧密联系且相互交叉调节,这两种不同于凋亡的细胞自杀机制通过各自的执行蛋白消皮素D(GSDMD)和混合系激酶区域样蛋白(MLKL)导致膜破裂并使胞内内容物释放,包括损伤相关分子模式(DAMPs)和炎症细胞因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)来触发炎症,而慢性炎症反应是导致DKD进展的关键因素。中医药防治DKD由来已久且临床疗效显著,研究表明中药可通过影响核苷酸寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体,受体相互作用蛋白激酶3(RIPK3),MLKL的表达发挥糖尿病肾病保护作用,本文就细胞焦亡、坏死性凋亡与DKD之间关系及中医药的干预作用进行综述。

[关键词] 糖尿病肾病; 焦亡; 坏死性凋亡; 炎症; 中医药

[中图分类号] R2-0;G353.11;R33;R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)03-0058-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220336

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211129.1827.005.html>

[网络出版日期] 2021-11-30 17:55

Roles of Pyroptosis and Necroptosis in Diabetic Kidney Disease and Its Regulation with Traditional Chinese Medicine: A Review

JIN He-chao¹, GU Yue¹, ZHANG Yuan-yuan¹, WANG Si-yu¹, JI Lan-ge¹, GUO Deng-zhou^{1,2*}
(1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China;
2. Hebei Provincial Hospital of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China)

[Abstract] The increasing incidence of obesity and diabetes has made diabetic kidney disease (DKD) the main cause of chronic kidney disease and end-stage renal disease. Despite current pharmacological interventions for blood glucose control and renin-angiotensin system inhibition, the risk of kidney disease progression and complications remains high. At present, the pathogenesis of DKD has been clarified to be related to chronic inflammatory response, oxidative stress, glucose and lipid metabolism disorders, and hemodynamic abnormalities. According to recent studies, the programmed cell deaths (PCD) of renal intrinsic cells such as pyroptosis and necroptosis play a key role in the occurrence and development of DKD. Pyroptosis and necroptosis, the two newly discovered routes of PCD, can protect the hosts from being invaded by microbial pathogens, but their dysregulation is associated with multiple autoimmunity and autoinflammatory responses.

[收稿日期] 20210914(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373804);河北省博士研究生创新项目(CXZZBS2021087);河北省中医药管理局科研计划项目(2022089)

[第一作者] 靳贺超,在读博士,从事中医药治疗肾病的研究,E-mail:jinxiaochi1987@163.com

[通信作者] * 郭登洲,教授,博士生导师,从事中医药治疗肾病的研究,E-mail:guodengzhou@sohu.com

Pyroptosis and necroptosis are closely interlinked and cross-regulated. Different from apoptosis, these two cellular suicide mechanisms cause membrane rupture and release of cell contents through their respective gasdermin D (GSDMD) and mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL), with damage-associated molecular patterns (DAMPs) and inflammatory cytokines like interleukin- 1β (IL- 1β) involved to trigger inflammation, and chronic inflammatory responses are key factors leading to the progression of DKD. Traditional Chinese medicine (TCM) has long been employed for the prevention and treatment of DKD and the resulting clinical outcomes are remarkable. TCM has been proved to exert a protective effect against DKD by affecting the expression of nucleotide oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome, receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK3), and MLKL. This paper reviewed the relationship of pyroptosis and necroptosis with DKD and its intervention with TCM.

[Keywords] diabetic kidney disease (DKD); pyroptosis; necroptosis; inflammation; traditional Chinese medicine (TCM)

糖尿病肾病(DKD)是慢性肾病及终末期肾病的主要原因,30%~40%的糖尿病患者会发展为DKD,其主要临床表现为蛋白尿和肾功能下降,并与心血管疾病风险增加相关^[1]。目前DKD的治疗仍然是血糖控制以及肾素-血管紧张素-醛固酮系统的阻断,近年来几种新型抗糖尿病药物如钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂卡格列净、胰高血糖素样肽1(GLP1)激动剂杜拉鲁肽和内皮素受体拮抗剂在临床试验中显示出一定的肾保护作用,但肾脏疾病进展和并发症的风险仍然很高^[2]。DKD病理特点为肾小球基底膜增厚、系膜基质增生、足细胞数量减少、足突融合或消失、肾小管萎缩,肾脏固有细胞都受到损伤,包括系膜细胞、内皮细胞、足细胞、肾小管上皮细胞等^[3],然而高糖状态导致肾脏固有细胞损伤的具体机制尚未完全明确,临床干预措施有限。近年来多项研究表明^[4-5],肾脏固有细胞的程序性死亡(PCD),如经典的细胞凋亡和新近发现的细胞焦亡、坏死性凋亡、铁死亡等在DKD发生发展进程中发挥重要作用。其中肾脏固有细胞焦亡及坏死性凋亡通过各自的执行蛋白消皮素D(GSDMD)和混合系激酶区域样蛋白(MLKL)寡聚化并易位到质膜形成膜孔,释放的损伤相关分子模式(DAMPs)和炎症细胞因子触发炎症,而慢性炎症反应是导致DKD进展的关键因素。本文就细胞焦亡、坏死性凋亡与DKD之间关系及中医药的干预作用进行综述,以期为DKD的防治提供新的治疗策略和靶点。

1 细胞焦亡

当宿主受到外源性、内源性等病原微生物攻击时,细胞可通过程序性死亡方式清除受感染的细胞,肾脏固有细胞的程序性死亡包括细胞凋亡、

细胞焦亡、坏死性凋亡、铁死亡等。其中细胞凋亡由凋亡性天冬氨酸半胱氨酸蛋白水解酶(Caspase)家族介导,包括Caspase-2/3/6/7/8/9/10,而细胞焦亡由焦亡性Caspase家族介导,包括Caspase-1/4/5/11。有研究发现Caspase-3依赖性细胞凋亡对DKD的进展影响微弱,而Caspase-1依赖性细胞焦亡在DKD的进展中起着关键作用^[6]。细胞焦亡是一种促炎性细胞程序性死亡方式,分为依赖Caspase-1的经典焦亡途径和依赖Caspase-4/5/11的非经典焦亡途径,具体分子机制见图1。

1.1 经典焦亡途径 在经典焦亡途径中,细胞膜上特异性模式识别受体(PRRs)通过识别损伤相关分子模式(DAMPs)或病原相关分子模式(PAMPs),促进PRR的PYD结构域与凋亡相关斑点样蛋白(ASC)结合,从而募集pro-Caspase-1启动炎症小体的激活。炎症小体是一种多蛋白复合物,在焦亡中起分子转换器作用并参与多种炎症性疾病,炎症小体家族成员包括Nod样受体蛋白(NLRs),PYRIN和黑色素瘤缺乏因子2(AIM2)。激活的炎症小体触发Caspase-1,一方面将消皮素(Gasdermin)家族蛋白GSDMD切割,释放其活性N端结构域,N端结构域易位到质膜上穿孔,导致细胞渗透压改变、膜破裂及胞内容物的释放,引发焦亡并引起炎症反应;另一方面活性Caspase-1促进白细胞介素- 1β 前体(pro-IL- 1β)和白细胞介素-18前体(pro-IL-18)活化,使IL- 1β 和IL-18释放到胞外扩大炎症反应^[7]。

1.2 非经典焦亡途径 该途径由人Caspase-4/5及小鼠Caspase-11介导,Caspase-4/5/11可通过直接结合脂多糖(LPS)激活。GSDMD是炎症性Caspase的直接底物,活化的Caspase-4/5/11切割GSDMD蛋白产生活性N端结构域导致细胞膜溶解,同时可

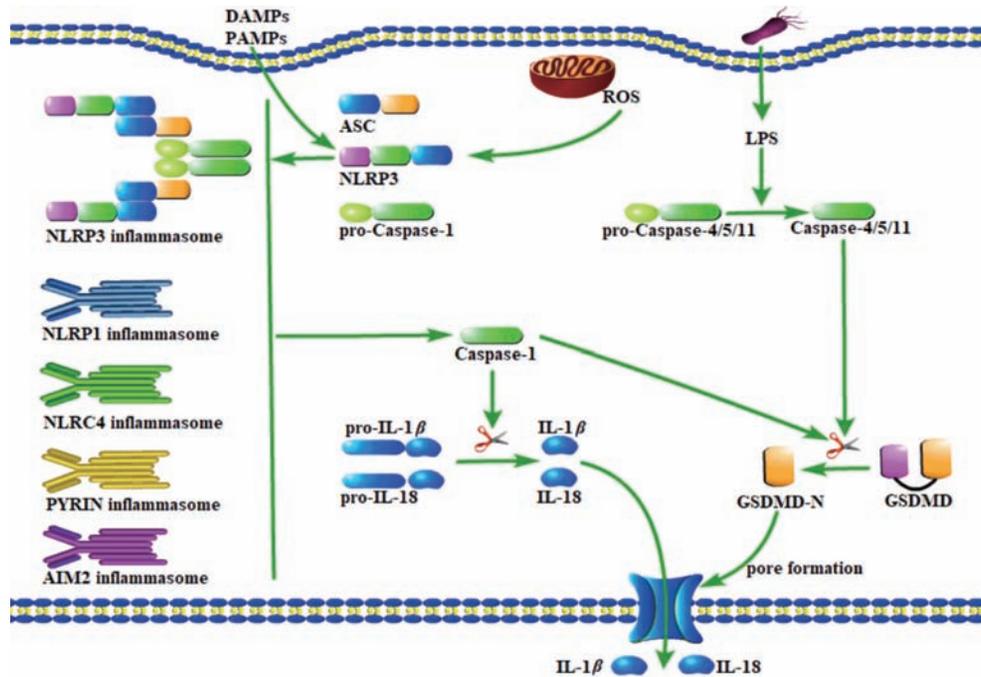


图1 细胞焦亡机制

Fig. 1 Mechanism of cell pyroptosis

反向激活 NLRP3 炎症小体以活化 Caspase-1, 促进 IL-1 β 和 IL-18 成熟和分泌, 最终导致细胞焦亡^[8]。活化的 Caspase-4/5/11 还可作用于通道蛋白 Pannexin-1, 一方面通过释放 K⁺ 激活细胞中的 NLRP3 炎症小体, 诱导炎症反应; 另一方面通过排出 ATP, 开放细胞膜通道 P2X7, 形成孔道进而诱导细胞焦亡^[9]。

2 细胞坏死性凋亡

坏死性凋亡又定义为依赖于受体相互作用蛋白激酶(RIPK)-3的坏死细胞死亡^[10]。坏死性凋亡是一种重要的程序性细胞死亡, 同时具有凋亡细胞类似的信号机制和坏死细胞的形态特征。与坏死不同的是, 坏死性凋亡严格遵循细胞内信号调控, 具备主动耗能特点。形态学表现为细胞肿胀, 线粒体功能障碍, 细胞膜爆炸样破裂, 胞内容物释放, 引起周围炎症反应。

多种受体的激活可引发坏死性凋亡, 这些受体包括肿瘤坏死因子受体 1(TNFR1)^[11], Toll 样受体(TLR)^[12], Fas 等, 其中死亡受体(TNFR1)介导的坏死性凋亡途径研究较为明确, 具体分子机制见图2。与 TNF- α 结合后, 死亡受体 TNFR1 激活并招募下游蛋白分子受体相互作用蛋白激酶 1(RIPK1), 肿瘤坏死因子受体相关死亡域蛋白(TRADD), 肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF), 细胞凋亡抑制蛋白(cIAP)形成复合物 I, 根据细胞内环境或刺激因素的不同, 复合物 I 通过 RIPK1 激活下游不同信号途

径, 引起凋亡或坏死性凋亡。RIPK1 被 IAPs 泛素化促进核转录因子- κ B 抑制蛋白激酶(I κ K)和 TAK 募集为复合物, 进而激活 NF- κ B 促进细胞存活。细胞内促死亡蛋白 RIPK1 募集 pro-Caspase-8, TRADD, FADD 形成复合物 II a/b, 产生活化的 Caspase-8, 则诱导细胞凋亡^[13]。当胞内 Caspase-8 活性降低或缺失时, RIPK1 被 CYLD 去泛素化, 因此募集并磷酸化 RIPK3, RIPK1/RIPK3 复合体招募并磷酸化 MLKL 从而形成 Necrosome 小体, 磷酸化的 MLKL 寡聚化进而引发细胞发生坏死性凋亡^[14]。寡聚化的 MLKL 易位到质膜与磷脂酰肌醇磷酸(PIP)结合, 形成膜孔, 最终 MLKL 孔通过允许离子流入、细胞肿胀和膜溶解导致细胞坏死性凋亡。Caspase-8 是细胞死亡的中枢调节因子, 根据其活性状态和细胞类型, 作为分子转换器调控凋亡、坏死性凋亡^[15], 然而 Caspase-8 在不同类型细胞程序性死亡中的确切机制仍有待研究。

3 细胞焦亡和坏死性凋亡的交互影响

长期以来, 不同细胞死亡途径一直被认为是平行的, 没有重叠。然而最新研究发现^[16], 凋亡、坏死性凋亡和焦亡紧密联系, 且相互交叉调节。细胞焦亡和坏死性凋亡都是严格遵循细胞内部基因调控的程序性死亡, 在形态学上都表现为细胞质渗透性肿胀, 线粒体功能障碍, 细胞膜孔形成, 胞内容物释放引起炎症反应。但焦亡表现为细胞逐渐扁

平化,细胞核固缩,微观结构可发现焦亡小体,死亡方式为细胞逐渐肿胀至质膜破裂;而坏死性凋亡表现为细胞变圆和肿胀,核染色质缺失,微观结构可发现坏死小体,质膜发生爆炸样破裂^[17]。且焦亡为Caspase依赖性程序性死亡,效应蛋白为Gasdermins家族;坏死性凋亡的发生不依赖Caspase家族,效应蛋白为MLKL蛋白。焦亡和坏死性凋亡都是促炎性、溶解性、程序性细胞死亡方式,作为焦亡和坏死性凋亡的效应蛋白,Gasdermins和MLKL都易位到质膜使膜孔形成,然而,MLKL膜孔为离子选择性通道,导致细胞渗透性肿胀至膜破裂;而Gasdermins形成的孔道是非选择性通道,细胞渗透压没有发生实质性增加,这可能是焦亡细胞没发生爆炸样破裂的原因^[18]。MLKL和Gasdermins N-端都是亲脂性的,且这2种蛋白的N-端结构域对于他们的寡聚化和质膜易位都有重要作用。

既往认为Caspase-8是细胞凋亡途径的启动因子,并抑制RIPK3和MLKL介导的坏死性凋亡,然而最新研究发现^[19],Caspase-8的表达触发ASC的形成,Caspase-1的激活和IL-1 β 的释放,且该激活过

程不需要Caspase-8的酶活性,表明Caspase-8为调控坏死性凋亡和焦亡的分子开关。虽然线粒体功能障碍和活性氧(ROS)生成不被认为直接参与坏死性凋亡的启动^[20],但最新一项研究表明,RIPK3对线粒体具有下游效应,RIPK3直接磷酸化并激活线粒体中的丙酮酸脱氢酶复合物(PDC)的E3亚单位,并促进有氧呼吸和线粒体ROS的产生^[21];线粒体功能障碍通过多种机制参与NLRP3激活,其中活性氧簇(mtROS)被认为是NLRP3激活的关键,线粒体靶向抗氧化剂MitoTEMPO在体外通过抑制mtROS的过度产生阻断NLRP3的激活^[22]。GSDMD介导的焦亡的主要功能是释放Caspase-1激活的细胞因子IL-1 β 和IL-18,而新近研究发现,凋亡抑制蛋白(IAPs)^[23]和去泛素化酶A20^[24]的缺失可诱导RIPK3促进NLRP3-Caspase-1介导的IL-1 β 的分泌;也有实验表明,坏死性凋亡信号可通过激活RIPK3-MLKL-NLRP3-Caspase-1轴导致IL-1 β 的成熟及释放^[25-27];另外MLKL诱导的膜损伤会导致钾外流激活NLRP3炎症小体,导致IL-1 β 驱动的炎症^[28]。焦亡和坏死性凋亡的交互机制见图2。

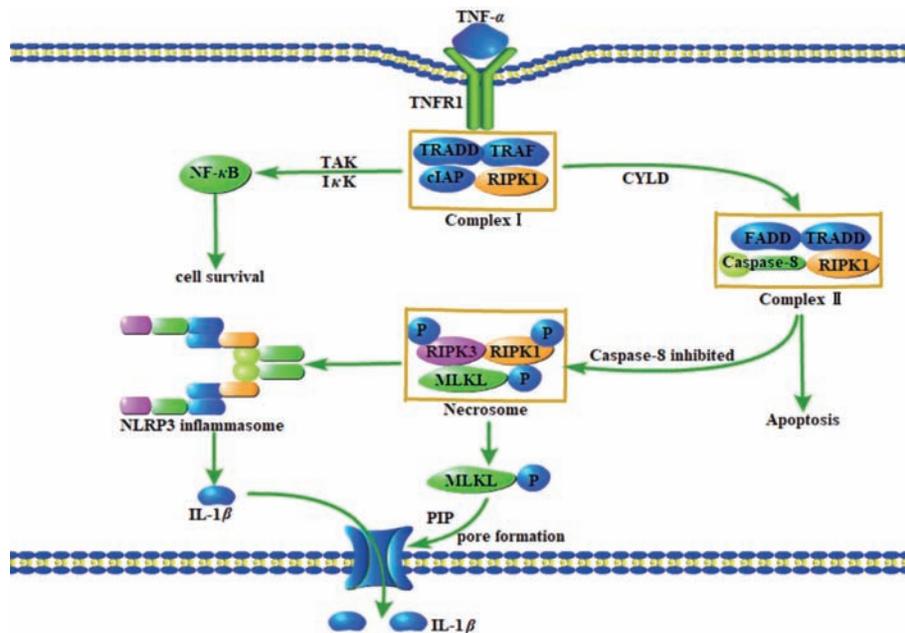


图2 细胞坏死性凋亡机制

Fig. 2 Mechanism of cell necrotic apoptosis

4 细胞焦亡、坏死性凋亡与DKD

DKD是糖尿病特征性微血管并发症,也是引发终末期肾病的首要原因,然而其发生发展的确切机制仍不明确。既往观点认为糖脂代谢及晚期糖基化终产物(AGEs)是糖尿病肾损伤的主要原因,目前研究认为慢性炎症是导致DKD进展的关键因

素^[29]。寡聚化的MLKL易位到质膜形成膜孔,释放的胞内容物作为DAMPs刺激周围组织发生炎症反应;Caspase-1通过切割GSDMD,释放其N端结构域并易位到质膜形成膜孔,释放IL-1 β 及IL-18,扩大炎症反应^[30]。由此可知,肾脏固有细胞焦亡、坏死性凋亡与DKD疾病的发生发展密切相关。

4.1 炎症小体与DKD 当机体受到内源性或外源性危险信号刺激时,细胞内模式识别受体(PRRs)通过识别病原相关分子模式(PAMPs)或损伤相关分子模式(DAMPs)激活先天免疫系统,产生促炎细胞因子IL-1 β 及IL-18^[31]。PRRs家族包括Toll样跨膜受体(TLRs),C型凝集素受体(CLRs),维甲酸诱导基因(RIG)-1受体(RLRs),NOD样受体(NLRs),其中NLRs家族又包括NLRP1/3/6/12和NLRC4^[32]。NLRP3是NLRs家族中最具特征的亚型之一,亦是研究较多的一种蛋白。当宿主受到外源性或内源性刺激时,激活NLRP3,与ASC,pro-Caspase-1三者组装成蛋白复合物,称为NLRP3炎症小体^[33]。

SHAHZAD等^[34]在临床研究发现,与无蛋白尿的糖尿病患者及非糖尿病患者比较,有蛋白尿的糖尿病患者NLRP3炎症小体表达水平升高,且与蛋白尿水平呈正相关。进一步临床研究表明,通过抑制糖尿病患者NLRP3炎症小体的激活,可延缓糖尿病肾损伤的进展^[35]。动物实验表明,在db/db小鼠模型中,NLRP3抑制剂MCC950可通过抑制NLRP3的表达缓解糖尿病肾损伤^[36]。ZUO等^[37]研究证实,高糖环境下NLRP3炎症小体激活,阿托伐他汀可通过抑制NLRP3的表达发挥保护作用;ZHAN等^[38]发现,NLRP3炎症小体活化可发生在高糖诱导的系膜细胞内,NEAT1及其靶基因miR-34c通过介导NLRP3炎症小体的活化调节系膜细胞焦亡;KE等^[39]研究表明,链脲佐菌素(STZ)诱导的DKD大鼠及高糖处理的肾小管上皮细胞中NLRP3表达明显升高,而NLRP3炎症小体的激活和细胞损伤可通过调控内质网应激相关因子IRE α 而得到抑制。上述研究揭示了NLRP3炎症小体介导的肾脏固有细胞焦亡在DKD中的重要性,靶向干预炎症小体有望成为DKD治疗新方向。

4.2 Caspases与DKD Caspases是一组高度保守的半胱氨酸蛋白酶家族,在细胞程序性死亡和炎症中起关键作用^[40]。根据功能,哺乳类动物中Caspases分为两大类:凋亡相关Caspases和炎症相关Caspases,凋亡相关Caspases的功能主要是启动和执行细胞凋亡,包括Caspase-2/8/9/10,其中抑制Caspase-8活性或表达可将凋亡转变为坏死性凋亡;Caspase-1/4/5/11/12属于炎症性Caspase家族,其中Caspases-1诱导焦亡,并触发DAMPs的激活和分泌以促进炎症^[41]。在经典焦亡途径中,炎症小体组装使pro-Caspase-1激活为活化的Caspase-1,诱导细胞焦亡并介导IL-1 β 和IL-18的成熟和释放;在非经典

焦亡途径中,脂多糖(LPS)可直接激活Caspase-4/5/11,从而导致细胞焦亡的发生,pro-Caspase-1,ASC和NLRP3可参与非经典焦亡途径,但不是其必需的^[7]。

TIAN等^[42]在临床试验中发现,DKD患者Caspase-1和IL-18表达明显升高,A1AR通过抑制Caspase-1/IL-18信号通路降低蛋白尿。CHENG等^[43]研究证实,在高血糖条件下,Caspase-11/4和GSDMD介导的焦亡被激活,并参与足细胞的丢失和DKD的进展。GU等^[44]发现,丁酸钠通过Caspase-1/GSDMD经典途径改善高糖诱导的肾小球系膜细胞损伤。上述研究揭示了Caspases在程序性细胞死亡和炎症反应中的独特作用和相互作用,深入理解这些机制对DKD精确治疗靶点的发展至关重要。

4.3 GSDMD与DKD 消皮素蛋白家族(Gasdermins)是近年发现的一个成孔效应蛋白家族,可导致膜通透性升高及细胞焦亡,包括GSDMA,GSDMB,GSDMC,GSDMD,GSDME(也称为DFNA5)和PJVK(也称为DFNB59)^[45]。Gasdermins包含一个细胞毒性N端结构域和一个C端阻遏结构域,这两个结构域裂解后释放活性N端结构域,N端结构域易位到质膜上穿孔,导致细胞渗透性肿胀、质膜破裂死亡^[46]。然而炎症相关Caspases通过何种机制引起细胞焦亡未明确,直到2015年的两项独立研究^[7,47]揭示了Gasdermins功能的机制,明确了GSDMD是焦亡的执行蛋白。GSDMD诱导的焦亡在自身炎症性疾病中起着重要作用。

LI等^[48]实验研究证实,高糖环境显著增加足细胞GSDMD和GSDMD-N蛋白表达水平,并呈时间依赖性,GSDMD基因敲除可发挥足细胞保护作用。WANG等^[49]通过db/db小鼠和肾小管上皮细胞实验表明,DKD小鼠模型及高糖处理的肾小管上皮细胞中GSDMD表达明显升高,TLR4/NF- κ B信号通路可诱导GSDMD介导的肾小管上皮细胞焦亡。上述研究揭示了GSDMD是焦亡的执行者,肾小管上皮细胞及足细胞的焦亡导致糖尿病肾损害的发生及进展。

4.4 RIPK,MLKL与DKD Caspase-8的激活与否是凋亡或坏死性凋亡的关键,当Caspase-8的激活受抑制时,RIPK1去泛素化从而招募并磷酸化RIPK3,RIPK1/RIPK3复合体招募并磷酸化MLKL,最终MLKL膜孔通过允许离子流入、细胞膨胀和膜溶解

导致坏死性细胞死亡并诱发炎症,因此 RIPK1 与 RIPK3 形成复合体以及 MLKL 的磷酸化是坏死性凋亡的特异标志^[50]。其中 MLKL 为坏死性凋亡的“执行器”^[51],MLKL 的 N-端直接诱导膜破裂。

临床试验发现,在 DKD 患者肾组织及高糖环境培养的足细胞中,RIPK1/RIPK3/MLKL 表达显著升高,坏死性凋亡为糖尿病肾损伤的一种重要细胞死亡模式,不依赖 Caspase 激活且具有典型坏死样形态,其通过 RIPK1/RIPK3/MLKL 途径进行调节^[52]。XU 等^[53]研究证明,采用 RIPK1 抑制剂 Nec-1 治疗 db/db 糖尿病小鼠或敲除 MLKL 可改善胰岛素抵抗。另有研究表明,TNF- α 激活 TNF 受体(TNFR1)诱导 RIPK1 的表达^[54]。YI 等^[55]实验研究表明,STZ 诱导的 DKD 模型大鼠及高糖处理的肾小球内皮细胞中 RIPK1/RIPK3 表达显著升高,脂联素可通过抑制 RIPK1/RIPK3 介导的坏死性凋亡减轻 DKD 的炎症反应和肾损伤。上述研究表明抑制 RIPK1/RIPK3/MLKL 通路可能是延缓 DKD 进展的一种新策略,其中 RIPK1 抑制剂 Nec-1, MLKL 抑制剂 NSA^[56]等坏死因子抑制剂可能具有治疗 DKD 的潜力。

5 中医药干预与焦亡、坏死性凋亡

DKD 属中医“肾消”“肾劳”“虚劳”等范畴。本病主要病位在肾,病性为本虚标实。中华中医药学会《糖尿病肾病中医防治指南》^[57]指出 DKD 中医证候演变是从气阴两虚到阴阳两虚最终发展到气血阴阳俱虚的过程,血瘀证贯穿疾病始终。本病病程绵长,久病多虚,气虚无以推动血行以成瘀血,因此益气活血、滋阴清热是治疗 DKD 的关键。DKD 早期,通过中医药积极防治可有效阻止病情的进展,一旦进入临床期 DKD,则肾功能呈持续性减退,直至发展为终末期肾病。多项研究在辨证论治基础上,采用益气活血、滋阴清热法治疗 DKD 取得显著疗效^[58-59]。

5.1 中医药干预 DKD 细胞焦亡 目前关于 DKD 细胞焦亡的干预中药分为复方或中药有效成分,且中药有效成分研究居多。WANG 等^[60]研究发现,STZ 诱导的 DKD 模型大鼠及高糖处理的足细胞中 NLRP3, Caspase-1, IL-1 β 表达均显著升高,人参皂甙可通过 NF- κ B-NLRP3 轴抑制焦亡,改善足细胞损伤,表明人参皂甙在 DKD 具有潜在的治疗作用。细胞实验表明,高糖环境下肾小球系膜细胞中 NLRP3 激活,红景天苷可通过 TXNIP-NLRP3 炎症小体途径减轻高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞氧

化应激和细胞外基质积聚^[61]。临床研究表明,DKD 患者肾组织中 NLRP3, Caspase-1 和 IL-1 β 表达上调,进一步系膜细胞体外实验发现,高糖刺激下系膜细胞内 NLRP3, Caspase-1 和 IL-1 β 同样表达增高,而发酵虫草菌粉可降低 NLRP3, Caspase-1, IL-1 β 的表达同时增加 podocin 的表达^[36]。动物实验发现,STZ 诱导的 DKD 小鼠模型中 NLRP3, IL-1 β , GSDMD 表达明显升高,石榴酸可以延缓 DKD 进展,其作用与抑制 TXNIP/NLRP3/GSDMD 通路介导的焦亡有关,提示石榴酸对 DKD 的治疗意义^[62]。LU 等^[63]研究发现,db/db 糖尿病小鼠模型及高糖环境的肾小管上皮细胞中 Caspase-1 和 NLRP3 蛋白水平升高,姜黄素通过抑制 NLRP3 炎症小体活性发挥肾保护作用。CHEN 等^[64]研究发现,高糖高脂结合 STZ 制备 DKD 小鼠模型以及高糖诱导的足细胞中,ASC, NLRP3, Caspase-1 和 GSDMD-D 显著升高,地黄有效成分梓醇能有效抑制伴有氧化应激和炎症反应的焦亡,其机制可能与 SIRT1/NF- κ B/NLRP3 通路有关,提示梓醇在 DKD 治疗中具有潜在价值。LI 等^[65]发现,在 DKD 小鼠模型和高糖环境足细胞中,栀子苷能有效阻断焦亡从而抑制 DKD 的发生发展,其机制可能与抑制 NF- κ B/NLRP3/GSDMD 途径有关。LIU 等^[66]通过细胞实验证明,黄蜀葵总黄酮通过靶向 NLRP3 炎症小体的激活减轻足细胞焦亡及损伤。研究表明,采用高脂饮食、单侧肾切除结合 STZ 腹腔注射制备改良型 DKD 大鼠模型,模型组大鼠肾组织 NLRP3, Caspase-1, GSDMD-N 和 IL-1 β 显著升高,经加味葛根芩连汤干预后上述蛋白表达水平明显下调,表明加味葛根芩连汤能多靶点改善 DKD,其机制与减轻足细胞焦亡有关^[67]。研究发现^[68],主治“不渴而小便闭,热在下焦血分”的滋肾丸,通过调控 NLRP3 炎症小体的激活及炎症因子 IL-1 β 与 IL-18 的活化,进而抑制肾小管上皮细胞焦亡。上述研究表明中药复方及中药有效成分可通过多种途径干预 DKD 细胞焦亡,类型包括补气类中药人参的有效成分、活血类中药姜黄的有效成分、清热类中药栀子和黄葵的有效成分、滋阴清热中药地黄的有效成分、具有解表清里功效的葛根芩连汤以及具有滋阴清热、化气通关功效的滋肾丸等,一定程度上反证了糖尿病肾病益气活血、滋阴清热的治则。

5.2 中医药干预 DKD 细胞坏死性凋亡 目前中医药干预 DKD 固有细胞坏死性凋亡的研究尚处于初步探索阶段且相关文献较少,具有巨大研究潜力及空间。研究发现,在体外肾小球内皮细胞及 STZ 制

备的SD大鼠实验中,高糖组细胞及DKD模型组大鼠肾组织中RIPK1及RIPK3表达显著升高,经番泻叶提取物干预后,RIPK1及RIPK3表达明显下调,实验表明在高糖应激条件下,番泻叶提取物对肾小球内皮细胞及DKD模型大鼠具有肾保护作用,其机制可能与抑制RIPK1/RIPK3信号通路有关^[69]。

上述研究揭示了中医药干预DKD肾脏固有细胞焦亡及坏死性凋亡的研究已取得一定进展,中药复方或中药有效成分在DKD细胞焦亡临床试验、体外细胞实验及动物实验中的疗效均得到证实;中药提取物在DKD细胞坏死性凋亡体外细胞实验及动物实验中的疗效也得到验证。尽管目前DKD细胞焦亡相关中医药研究不断涌现,但关于DKD坏死性凋亡的中医药研究较少;且体现中医药辨证论治、多靶点优势的中药复方研究较少;不同类型中药(补气药、活血药、滋阴药、清热药)通过何种途径干预焦亡及坏死性凋亡尚待明确;表明目前中医药防治DKD细胞焦亡及坏死性凋亡的研究仍处于初步探索阶段。

6 结语

继细胞凋亡、自噬后,细胞焦亡和坏死性凋亡是新近发现的程序性细胞死亡。坏死性凋亡和焦亡紧密联系且相互交叉调节,近年来多项研究表明肾脏固有细胞的焦亡、坏死性凋亡在DKD发生发展进程中发挥重要作用,受到更多学者的关注。DKD是糖尿病特征性微血管并发症,也是引发终末期肾病的首要病因,然而其发生发展的确切机制仍有待明确。既往观点认为糖脂代谢及AGEs是糖尿病肾损伤的主要原因,目前更多研究认为慢性炎症反应是导致DKD进展的关键因素。作为焦亡和坏死性凋亡的执行蛋白,GSDMD和MLKL寡聚化并易位到质膜形成膜孔,释放胞内容物作为DAMPs刺激周围组织发生炎症反应并释放IL-1 β 及IL-18,扩大炎症反应。另外肾脏固有细胞的焦亡及坏死性凋亡直接致使足细胞数量减少,内皮细胞、系膜细胞及肾小管上皮细胞损伤,最终导致蛋白尿增加、系膜外基质增加及肾纤维化,加快DKD的进展。尽管肾脏固有细胞焦亡、坏死性凋亡与DKD疾病的发生发展密切相关,且取得一定进展,但在DKD疾病发生发展过程中,何种肾固有细胞发生焦亡或坏死性凋亡;是否同时存在细胞焦亡和坏死性凋亡;焦亡和坏死性凋亡激活、转换和交互影响的具体机制仍有待明确。目前中医药防治DKD固有细胞焦亡及坏死性凋亡的研究仍处于初步探索阶段,且多为中

药单体有效成分研究,体现中医药辨证论治、多靶点优势的中药复方研究较少。因此,随着肾脏固有细胞焦亡及坏死性凋亡机制研究的深入,要研究不同细胞死亡形式之间的异同和交互影响,探究中医药尤其是复方干预DKD焦亡及坏死性凋亡的治疗作用及机制,进一步探讨不同类型中药如补气药、活血药、滋阴药、清热药分别通过何种途径干预DKD的发生及进展,为DKD防治提供新的研究思路及治疗靶点。

[参考文献]

- [1] YAMAZAKI T, MIMURA I, TANAKA T, et al. Treatment of diabetic kidney disease: current and future [J]. *Diabetes Metab J*, 2021, 45(1): 11-26.
- [2] TUTTLE K R. The landscape of diabetic kidney disease transformed [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(2): 67-68.
- [3] BONNER R, ALBAJRAMI O, HUDSPETH J, et al. Diabetic kidney disease [J]. *Prim Care*, 2020, 47(4): 645-659.
- [4] HUANG F, WANG Q, GUO F, et al. FoxO1-mediated inhibition of STAT1 alleviates tubulointerstitial fibrosis and tubule apoptosis in diabetic kidney disease [J]. *Ebio Med*, 2019, 48: 491-504.
- [5] LIU P, ZHANG Z, LI Y. Relevance of the pyroptosis-related inflammasome pathway in the pathogenesis of diabetic kidney disease [J]. *Front Immunol*, 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.603416.
- [6] SHAHZAD K, BOCK F, ALDABET M M, et al. Caspase-1, but not Caspase-3, promotes diabetic nephropathy [J]. *J Am Society Nephrol*, 2016, 27(8): 2270-2275.
- [7] BROZ P. Immunology: Caspase target drives pyroptosis [J]. *Nature*, 2015, 10(29): 642-643.
- [8] LIN J, CHENG A, CHENG K, et al. New insights into the mechanisms of pyroptosis and implications for diabetic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7057.
- [9] YANG D, HE Y, MUNOZ-PLANILLO R, et al. Caspase-11 requires the pannexin-1 channel and the purinergic P2X7 pore to mediate pyroptosis and endotoxic shock [J]. *Immunity*, 2015, 43(5): 923-932.
- [10] LINKERMANN A, GREEN D R. Necroptosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(5): 455-465.
- [11] OBERST A, GREEN D R. It cuts both ways: reconciling the dual roles of Caspase-8 in cell death and survival [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(11):

- 757-763.
- [12] KIM S J, LI J. Caspase blockade induces RIP3-mediated programmed necrosis in Toll-like receptor-activated microglia[J]. *Cell death Dis*, 2013, 4:e716.
- [13] DILLON C P, OBERST A, WEINLICH R, et al. Survival function of the FADD-Caspase-8-cflip (L) complex[J]. *Cell Rep*, 2012, 1(5):401-407.
- [14] TONNUS W, MEYER C, PALIEGE A, et al. The pathological features of regulated necrosis [J]. *J Pathol*, 2019, 247(5):697-707.
- [15] NEWTON K, WICKLIFFE K E, DUGGER D L, et al. Cleavage of RIPK1 by Caspase-8 is crucial for limiting apoptosis and necroptosis [J]. *Nature*, 2019, 574(7778):428-431.
- [16] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. *Cell Mole Immunol*, 2021, 18(5):1106-1121.
- [17] KROEMER G, GALLUZZI L, VANDENABEELE P, et al. Classification of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2009 [J]. *Cell Death Dif*, 2009, 16(1):3-11.
- [18] ZHANG Y, CHEN X, GUEYDAN C, et al. Plasma membrane changes during programmed cell deaths[J]. *Cell Res*, 2018, 28(1):9-21.
- [19] FRITSCH M, GUNTHER S D, SCHWARZER R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784):683-687.
- [20] TAIT S W, OBERST A, QUARATO G, et al. Widespread mitochondrial depletion via mitophagy does not compromise necroptosis[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(4):878-885.
- [21] YANG Z, WANG Y, ZHANG Y, et al. RIP3 targets pyruvate dehydrogenase complex to increase aerobic respiration in TNF-induced necroptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(2):186-197.
- [22] WEN Y, LIU Y R, TANG T T, et al. mROS-TXNIP axis activates NLRP3 inflammasome to mediate renal injury during ischemic AKI [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 98:43-53.
- [23] LAWLOR K E, FELTHAM R, YABAL M, et al. XIAP loss triggers RIPK3- and Caspase-8-driven IL-1beta activation and cell death as a consequence of TLR-MyD88-induced cIAP1-TRAF2 degradation [J]. *Cell Rep*, 2017, 20(3):668-682.
- [24] DUONG B H, ONIZAWA M, OSES-PIRETO J A, et al. A20 restricts ubiquitination of pro-interleukin-1beta protein complexes and suppresses NLRP3 inflammasome activity [J]. *Immunity*, 2015, 42(1):55-67.
- [25] CONOS S A, CHEN K W, DE NARDO D, et al. Active MLKL triggers the NLRP3 inflammasome in a cell-intrinsic manner[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2017, 114(6):E961-E969.
- [26] GUTIERREZ K D, DAVIS M A, DANIELS B P, et al. MLKL activation triggers NLRP3-mediated processing and release of IL-1beta independently of Gasdermin-D [J]. *J Immunol*, 2017, 198(5):2156-2164.
- [27] LAWLOR K E, KHAN N, MILDENHALL A, et al. RIPK3 promotes cell death and NLRP3 inflammasome activation in the absence of MLKL [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6282.
- [28] FRANK D, VINCE J E. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk [J]. *Cell Death Dif*, 2019, 26(1):99-114.
- [29] TANG S C W, YIU W H. Innate immunity in diabetic kidney disease[J]. *Nat Reviews Nephrol*, 2020, 16(4):206-222.
- [30] MAN S M, KARKI R, KANNEGANTI T D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory Caspases and inflammasomes in infectious diseases [J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1):61-75.
- [31] TAKEUCHI O, AKIRA S. Pattern recognition receptors and inflammation [J]. *Cell*, 2010, 140(6):805-820.
- [32] SAKAI N, WADA T. Revisiting inflammation in diabetic nephropathy: the role of the NLRP3 inflammasome in glomerular resident cells[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(1):12-14.
- [33] LAMKANFI M, DIXIT V M. Mechanisms and functions of inflammasomes [J]. *Cell*, 2014, 157(5):1013-1022.
- [34] SHAHZAD K, BOCK F, DONG W, et al. NLRP3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2015, 87(1):74-84.
- [35] CHEN K, ZHANG J, ZHANG W, et al. ATP-P2X4 signaling mediates NLRP3 inflammasome activation: a novel pathway of diabetic nephropathy [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(5):932-943.
- [36] ZHANG C, ZHU X, LI L, et al. A small molecule inhibitor MCC950 ameliorates kidney injury in diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Diabetes Metab Syndr*

- Obes, 2019, 12: 1297-1309.
- [37] ZUO Y, CHEN L, HE X, et al. Atorvastatin regulates MALAT1/miR-200c/NRF2 activity to protect against podocyte pyroptosis induced by high glucose [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1631-1645.
- [38] ZHAN J F, HUANG H W, HUANG C, et al. Long non-coding RNA NEAT1 regulates pyroptosis in diabetic nephropathy via mediating the miR-34c/NLRP3 axis [J]. *Kidney Blood Pres Res*, 2020, 45(4): 589-602.
- [39] KE R, WANG Y, HONG S, et al. Endoplasmic reticulum stress related factor IRE1alpha regulates TXNIP/NLRP3-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 396(2): 112293.
- [40] MAN S M, KANNEGANTI T D. Converging roles of Caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1): 7-21.
- [41] KESAVARDHANA S, MALIREDDI R K S, KANNEGANTI T D. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 567-595.
- [42] TIAN D, SHI X, ZHAO Y, et al. The effect of A1 adenosine receptor in diabetic megalin loss with Caspase-1/IL18 signaling [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1583-1596.
- [43] CHENG Q, PAN J, ZHOU Z L, et al. Caspase-11/4 and gasdermin D-mediated pyroptosis contributes to podocyte injury in mouse diabetic nephropathy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(6): 954-963.
- [44] GU J, HUANG W, ZHANG W, et al. Sodium butyrate alleviates high-glucose-induced renal glomerular endothelial cells damage via inhibiting pyroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105832.
- [45] BROZ P, PELEGRIN P, SHAO F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3): 143-157.
- [46] DING J, WANG K, LIU W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 111-116.
- [47] SHI J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory Caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660-665.
- [48] LI H, ZHAO K, LI Y. Gasdermin D protects mouse podocytes against high-glucose-induced inflammation and apoptosis via the c-Jun N-terminal Kinase (JNK) pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e928411.
- [49] WANG Y, ZHU X, YUAN S, et al. TLR4/NF-kappaB signaling induces GSDMD-related pyroptosis in tubular cells in diabetic kidney disease [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 603.
- [50] CHEN J, KOS R, GARSSSEN J, et al. Molecular insights into the mechanism of necroptosis: the necrosome as a potential therapeutic target [J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1486.
- [51] MURPHY J M, CZABOTAR P E, HILDEBRAND J M, et al. The pseudokinase MLKL mediates necroptosis via a molecular switch mechanism [J]. *Immunity*, 2013, 39(3): 443-453.
- [52] XU Y, GAO H, HU Y, et al. High glucose-induced apoptosis and necroptosis in podocytes is regulated by UCHL1 via RIPK1/RIPK3 pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 382(2): 111463.
- [53] XU H, DU X, LIU G, et al. The pseudokinase MLKL regulates hepatic insulin sensitivity independently of inflammation [J]. *Mol Metab*, 2019, 23: 14-23.
- [54] GUNTHER C, MARTINI E, WITTKOPF N, et al. Caspase-8 regulates TNF-alpha-induced epithelial necroptosis and terminal ileitis [J]. *Nature*, 2011, 477(7364): 335-339.
- [55] YI W, OUYANG Q. Adiponectin improves diabetic nephropathy by inhibiting necrotic apoptosis [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(5): 1321-1328.
- [56] SUN L, WANG H, WANG Z, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase [J]. *Cell*, 2012, 148(1/2): 213-227.
- [57] 高彦彬, 刘铜华, 李平. 糖尿病肾病中医防治指南 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(4): 151-153.
- [58] 杨凤文, 高飞, 陈素枝, 等. 益气养阴活血通络方抑制 JAK2/STAT3 信号通路减轻糖尿病肾病大鼠肾组织细胞凋亡 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(11): 89-97.
- [59] 孙玉霞, 李屹, 李林, 等. 益气活血汤对糖尿病肾病患者血清 CRP, IL-8 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(13): 164-168.
- [60] WANG T, GAO Y, YUE R, et al. Ginsenoside Rg₁ alleviates podocyte injury induced by hyperlipidemia via targeting the mTOR/NF-kappaB/NLRP3 axis [J]. *Evid Based Complementary Alternat Med*, 2020, doi: 10.1155/2020/2735714.
- [61] WANG S, ZHAO X, YANG S, et al. Salidroside alleviates high glucose-induced oxidative stress and extracellular matrix accumulation in rat glomerular mesangial cells by the TXNIP-NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 278: 48-53.

- [62] AN X, ZHANG Y, CAO Y, et al. Punicalagin protects diabetic nephropathy by inhibiting pyroptosis based on TXNIP/NLRP3 pathway[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5):1516.
- [63] LU M, YIN N, LIU W, et al. Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by suppressing NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Biomed Res Int*, 2017, doi:10.1155/2017/1516985.
- [64] CHEN J, YANG Y, LV Z, et al. Study on the inhibitive effect of Catalpol on diabetic nephropathy [J]. *Life Sci*, 2020, 257:118120.
- [65] LI F, CHEN Y, LI Y, et al. Geniposide alleviates diabetic nephropathy of mice through AMPK/SIRT1/NF-kappaB pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 886:173449.
- [66] LIU B H, TU Y, NI G X, et al. Total flavones of *abelmoschus manihot* ameliorates podocyte pyroptosis and injury in high glucose conditions by targeting METTL3 dependent m(6) A modification mediated NLRP3 inflammasome activation and PTEN/PI3K/Akt signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:667644.
- [67] 王美子,岳丽军,万毅刚,等.葛根芩连汤加味方改善糖尿病肾病模型鼠足细胞焦亡和胰岛素抵抗的作用和机制[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(17):4471-4479.
- [68] 郭晓媛,张程斐,吴悠,等.滋肾丸对糖尿病肾病小鼠肾小管上皮细胞焦亡及上皮-间充质转化的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(21):27-36.
- [69] AL SHAHRANI M, CHANDRAMOORTHY H C, ALSHAHRANI M, et al. Cassia auriculata leaf extract ameliorates diabetic nephropathy by attenuating autophagic necroptosis via RIP-1/RIP-3-p38MAPK signaling [J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(7):e13810.

[责任编辑 孙丛丛]

·书讯·

肌电生物反馈联合针刺可以改善脑梗死恢复期患者的吞咽功能 ——评《脑梗死治疗学》

吞咽障碍症是指咽喉及食管病变原因引起的吞咽困难,可影响摄食及营养吸收,还可导致食物误入气管引发吸入性肺炎,严重者可危及生命。不同的患者原发疾病不一样,在医院进行治疗的时候,应该对每位患者有针对性的治疗。在必要的时候应该做一些康复训练,这样可以加快吞咽障碍患者的康复。脑梗死患者是由各种原因所致的局部脑组织区域血液供应障碍,导致脑组织缺血缺氧性病变坏死,进而产生对应的神经功能缺失表现。脑梗死依据发病机制的不同分为脑血栓形成、栓塞性脑梗死和腔隙性脑梗死等主要类型。表面肌电生物反馈联合针刺及吞咽训练是专门针对脑梗死恢复期吞咽障碍患者康复使用的,从而提高患者的生活质量达到治愈的作用。

《脑梗死治疗学》彭英,王艺东,黄如训主编,由人民卫生出版社2010年出版,分为上下两篇。上篇记录了脑梗死的治疗基础,共八章。第一章介绍了脑血管的解剖、脑血管的结构特点、脑动脉及脑静脉系统;第二章讲述了脑血管的生理、脑血液循环的特点及脑血液循环的调节;第三章讲解了脑血管储备及分期,脑血流调控及机制,脑血管储备的检测方法和临床意义;第四章主要介绍了脑梗死的危险因素及病因;第五章详细介绍了脑梗死的病理、脑缺血损害的基础——低灌注状态、梗死后病理改变、脑缺血损伤的级联反应、再灌注损伤及脑缺血损伤机制研究;第六章讲的是脑梗死的流行病学调查与发病趋势、患病率、发病率和死亡率,卒中类型分布特点及性别与年龄分布;第七章主要讲解了脑梗死辅助诊断的检查、血管功能检查、血管结构检查及脑病灶的影像学检查;第八章描写了脑梗死的临床表现、动脉血栓形成性脑梗死、栓塞性脑梗死等。下篇对脑梗死治疗方法共十六篇。第九章讲了脑梗死治疗的基本观点包括其他的个性化治疗;第十章讲了脑梗死的血压调控,包括脑梗死对于其他方面的影响;第十一章讲了静脉溶栓治疗、溶栓治疗的理论依据、溶栓药物 溶栓治疗的时机以及溶栓治疗的适应证与禁忌证;第十二章详细讲解了降纤治疗以及理论依据;第十三章讲述了抗凝治疗、脑梗死抗凝治疗的理论依据、抗凝药物以及适应证等;第十四章写了抗血小板治疗、血小板在血栓形成中的作用、抗血小板药在脑梗死急性期的应用以及不良反应;第十五章是脑微循环的治疗;第十六章主要写了其他改善脑血液循环的方法、扩血管治疗、血液稀释疗法以及中药治疗,改善脑血液循环的新药;第十七章重点介绍脑保护的理论和现状,还有改善能量代谢、抗神经毒性、钙拮抗剂等;第十八章讲了脑梗死并发症的处理、脑水肿以及肺部感染与肺部水肿,还详细介绍了血糖异常,及上消化道出血、排尿障碍与尿路感染、心脏功能异常、急性肾衰竭等;第十九章讲了脑梗死高压氧治疗的作用机制及高压氧的治疗方法;第二十章讲了脑梗死的外科治疗、急性期的手术治疗、预防性外科治疗;第二十一章主要内容是卒中单元的概念及卒中单元的历史演变,卒中单元的分类等,这个章节还介绍了因地制宜建立适宜的卒中单元;第二十二章讲解了脑梗死的干细胞治疗,还介绍了神经干细胞的来源与分布、鉴定方法和分离调控,神经干细胞在治疗脑梗死的应用研究;第二十三章主要讲了脑梗死的基因治疗及治疗载体、基因治疗的导入方法及脑梗死基因治疗的展望;第二十四章内容是脑梗死康复常用疗法、评定技术及功能障碍的康复。

《脑梗死治疗学》介绍了脑梗死患者的治疗方法,详细的分析了关于表面肌电生物反馈联合针刺及吞咽训练对脑梗死恢复期吞咽障碍患者康复的重大意义,提高了患者的治愈率。该书可供神经科医生,以及从事相关专业研究的人员提供参考,可使医护人员对脑梗死有全面的认知。

(作者刘华宁,武汉市长江航运总医院,武汉 430010)