

DOI: 10.13376/j.cblls/2023046

文章编号: 1004-0374(2023)03-0378-09

维甲酸在脑缺血及卒中后抑郁中的作用

尚文豆^{1,2}, 鲁 娇^{1,2}, 储晓娇^{1,2}, 何 治^{1,2*}

(1 三峡大学国家中医药管理局中药药理科研三级实验室, 宜昌 443002; 2 三峡大学医学院, 宜昌 443002)

摘要: 脑缺血及缺血后再灌注过程的病理生理机制复杂, 发病后可能伴随卒中后抑郁等精神障碍, 对人类生命和生活质量产生很大的威胁。目前的溶栓和取栓治疗具有极大限制性, 寻求一种理想的神经保护药物对于治疗脑缺血有极其重要的临床意义。近年研究发现维甲酸不仅可通过调节炎症反应、保护血脑屏障、抗凋亡、促进神经再生等过程对脑缺血性疾病发挥保护作用, 并且血清维甲酸水平在脑缺血及卒中后抑郁中可作为一项独立的指标发挥预测作用。该文将针对维甲酸在脑缺血及卒中后抑郁中的作用进行综述。

关键词: 维甲酸; 视黄酸; 脑缺血; 神经保护; 卒中后抑郁

中图分类号: R743.3; R749.4; R96

文献标志码: A

The role of retinoic acid in cerebral ischemia and post-stroke depression

SHANG Wen-Dou^{1,2}, LU Jiao^{1,2}, CHU Xiao-Jiao^{1,2}, He Zhi^{1,2*}

(1 Third-grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 2 Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract: The pathophysiological mechanism of cerebral ischemia and post-ischemic reperfusion process is complex, and it may be accompanied by mental disorders such as post-stroke depression after the onset, which poses a great threat to human life. Current thrombolysis and thrombectomy treatments are extremely restrictive, and the search for an ideal neuroprotective drug is of great clinical significance for the treatment of cerebral ischemia. Recent studies have found that retinoic acid can not only play a protective role against cerebral ischemic diseases by regulating inflammatory response, protecting the blood-brain barrier, anti-apoptosis, and promoting nerve regeneration, but also serum retinoic acid levels can play an independent predictive role in cerebral ischemia and post-stroke depression. This article will review the role of retinoic acid in cerebral ischemia and post-stroke depression.

Key words: retinoic acid; tretinoin; cerebral ischemia; neuroprotection; post-stroke depression

脑缺血是一种因为各种原因引起脑血流量减少而导致大脑组织在葡萄糖和氧气供应下降时^[1]使神经细胞能量依赖性的离子泵和通道失活, 兴奋性神经递质释放促进钙离子内流后触发一系列细胞级联反应生成自由基, 血液不同程度再灌注后氧化应激加重, 炎症反应激活, 引起血脑屏障通透性改变, 外周免疫细胞浸润等造成暂时或永久性神经功能障碍的疾病^[1-3]。全球疾病研究统计, 中风是全世界死亡原因位居第二的疾病^[4], 缺血性卒中占有中风病例的 85%^[5], 近年全球老年人数增多, 其发病

率还在持续增加^[6]。很多不良行为因素(如熬夜、活动量少、吸烟、压力过大等)及现代社会高发病(如糖尿病、高脂血症、高血压病、心房颤动等)均与

收稿日期: 2022-07-26; 修回日期: 2022-09-05

基金项目: 天然产物研究与利用湖北省重点实验室开放基金(NPRD-2018001); 湖北省卫健委联合基金重点项目(WJ2019H526); 国家自然科学基金面上项目(82073824)

*通信作者: E-mail: 3080390894@qq.com; Tel: 13201590822

脑缺血有关^[7]。调查显示急性缺血性卒中患者在急性期的死亡率达5%~15%, 残疾率高达50%以上^[8]。脑缺血的诱发因素常见, 发病率持续走高, 发病机制复杂^[4], 预后恢复较差并且可能遗留卒中后精神认知方面的障碍^[9]。目前广泛认为静脉溶栓治疗(intravenous thrombolytic therapy, ITT)是针对急性脑缺血最为有效的治疗手段^[10]。然而, ITT时间窗狭窄并且容易诱发出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)^[11], 进一步威胁患者的生命和健康。血栓切除也可用于治疗脑缺血, 但在受到患者并发症限制的同时有较大的手术操作风险^[12]。为了保护大脑组织免受缺血和再灌注损伤, 延长缺血后干预治疗的时间窗, 甚至进一步改善功能预后, 开发针对急性缺血性脑卒中的神经保护治疗药物^[13]需求迫在眉睫。

维生素A是维持正常生理功能的必需脂溶性维生素, 维甲酸(retinoic acid, RA)也称为视黄酸, 是人体内维生素A代谢的中间产物^[14], 不仅在细胞的正常生长、分化和器官发育过程中发挥重要作用^[15], 也是一种作用很强的分化诱导剂^[16]。RA以多种同分异构体形式存在, 包括9顺式维甲酸(9cRA)、13顺式维甲酸(13cRA)和全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)^[17]。RA由食物中摄入的脂溶性维生素A(即视黄醇, retinol)代谢产生, 视黄醇被吸收入血后同视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)结合运输至周围组织, 再和膜受体维甲酸诱导蛋白6(stimulated by retinoic acid 6, STRA6)一起转运到靶细胞的胞质内与细胞视黄醇结合蛋白1/2(retinol binding protein 1/2, RBP1/2)结合, 并发生两次脱氢反应生成RA^[18]。存在于血清内的RA除被细胞内的细胞色素P450家族26酶降解外, 可通过与维甲酸受体(retinoid acid receptor, RAR)、维甲酸X受体(retinoid X receptor, RXR)和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)β/δ结合后再同特定靶基因调控区域中的RA反应元件(RAREs)或过氧化物酶体增殖物反应元件(PPRE)结合刺激相关因子表达, 以发挥转录调节作用^[19]。

既往研究表明, RA及其衍生物在肿瘤细胞的凋亡和增殖中发挥调节作用^[20-21]; 因内膜血流受损新形成的内膜血肿在给予RA后发生了结构重塑^[22], 血流得到改善; 在氧糖剥夺期间, RA可增加PC12的存活^[23], 抑制PC12的凋亡^[24]。PC12之所以能被用作研究众多神经系统疾病(如帕金森病、阿尔茨海默病)的细胞模型, 是因为PC12细胞膜上含有神经生长因子受体(NGFR)。另有研究显示, 长

期RA治疗诱导大鼠海马神经发生的变化与抑郁样症状相关^[25]。前述的实验结果推动了研究RA是否在缺血性脑损伤及卒中后抑郁中发挥作用。本文总结国内外关于维甲酸在脑缺血及卒中后抑郁方面的研究, 重点阐述RA在缺血性脑疾病中的神经保护作用机制和血清RA水平与脑缺血及卒中后抑郁的关系。

1 维甲酸与脑缺血

Harvey等^[26]用9cRA预处理减轻了中风动物的脑梗死体积, 应用类似剂量的ATRA没有减少梗死体积。但后来的多个急性中动脉阻塞缺血型大鼠模型实验显示, 外源性补充RA/ATRA都具有减少缺血体积和改善神经行为表现的神经保护作用, 具体的作用机制主要涉及减轻炎症反应、保护血脑屏障、抑制凋亡和促进神经再生和血管修复几个方面(图1)。

1.1 减轻炎症反应

以白细胞(主要包括中性粒细胞和单核细胞及巨噬细胞)浸润为主, 炎症介质(包括各种细胞因子、趋化因子和黏附分子)过度表达的急性炎症反应过程是缺血性脑损伤发生后的常见病理生理反应^[27]。N2表型中性粒细胞可促进小胶质细胞/巨噬细胞的吞噬活性^[28], 有助于脑卒中后炎症缓解, 而N1表型则会加重神经炎症^[29]。蔡蔚等^[30]在急性缺血性脑卒中小鼠发病前24h对其进行ATRA预处理, 经预处理的小鼠脑中浸润的中性粒细胞数量减少, 相关趋化因子表达下降; 研究指出, ATRA不仅可预防急性缺血性中风发作, 还可通过增强细胞因子信号传导抑制因子1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)的活性, 抑制信号转导器和转录激活因子1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)的信号转导, 减少脑卒中病变内中性粒细胞的积累, 将中性粒细胞的极化指向N2表型, 并减少中性粒细胞胞外杀菌网络(neutrophil extracellular traps, NETs)的形成, 促进小胶质细胞/巨噬细胞对中性粒细胞的吞噬, 使梗死灶减少, 神经功能改善。近年一系列相关研究表明, 一氧化氮合酶(iNOS)、环氧化酶(COX)-2、炎症相关酶的表达是炎症细胞作用于脑缺血损伤过程的重要作用因子, 尤其COX-2, 已被证明是与炎症相关的细胞毒性的关键决定因素^[31]。Kim等^[32]在沙鼠短暂全脑缺血模型中进行RA治疗, 结果显示, ATRA治疗可保护神经元免受因缺血而诱导的损伤, 并且可以改善缺血

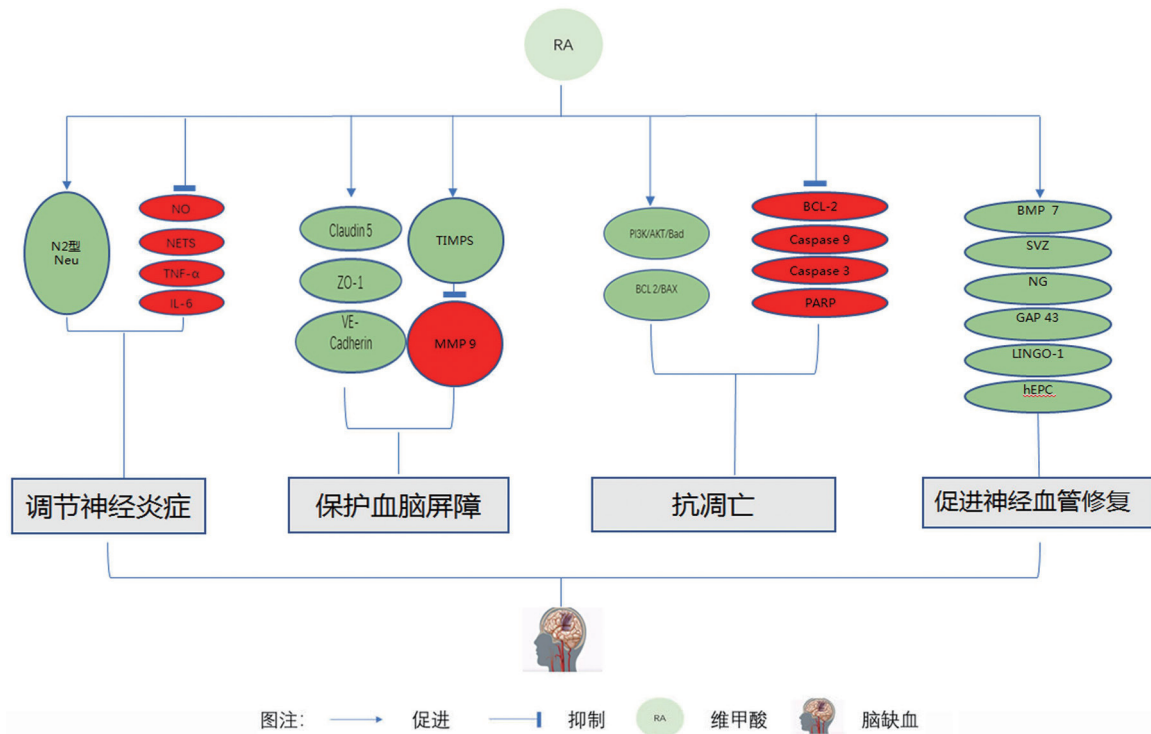


图1 维甲酸作用于脑缺血神经保护机制简图

诱导的沙鼠多动症，部分原因是由于 ATRA 激活的小胶质细胞抑制了一氧化氮 (NO)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素 6 (IL-6) 的释放。另一项研究表明，RA 可以通过抑制 CCAAT/增强子结合蛋白 β (CEBP β) 的表达引起 COX-2 的释放减少而减轻缺血诱导的脑损伤^[33]。这些实验结果表明 RA/ATRA 预处理在急性脑缺血中可通过减轻炎症反应起到神经保护作用。

1.2 保护血脑屏障

血脑屏障 (BBB) 功能障碍在鼠类和人类缺血性中风的疾病发展中都起着重要作用^[34]。缺血和再灌注后，包括紧密连接相关蛋白 5 (claudin-5)^[35]、闭锁连接蛋白 1 (ZO-1)^[36] 和钙黏着蛋白 (VE-cadherin)^[37] 在内的数个关键蛋白减少，造成 BBB 的通透性被破坏。基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 是与 BBB 极其密切相关的一种基质金属蛋白酶，可以降解 BBB 基底膜以及内皮细胞之间的紧密连接，参与组织重塑^[38]，BBB 损伤时可以观察到大量的 MMP-9 表达。临床试验还证明，BBB 破坏与溶栓后 HT 相关^[39]，这更加说明保护 BBB 在脑卒中及卒中后治疗中属于重中之重。在大脑中动脉阻塞 (MCAO) 大鼠模型中，Kong 等^[40] 在插入线栓前 24 h 给予 RA 预处理，结果显示 RA 减轻缺血早期 BBB 破坏与其阻断缺

血性卒中引起的 ZO-1 和 VE-cadherin 水平下降有关，但在缺血早期，并不增加 claudin-5 的表达；进一步对大鼠进行 MCAO 后立即给予 RA 治疗，显示 RA 显著降低了脑缺血性卒中后组织纤溶酶原激活物诱导发生的 HT 和卒中发生 24 h 后的神经功能缺损，同时确定了 RA 可以预防大鼠 MCAO 术后 ZO-1 和 VE-cadherin 的进一步降低。之后贾翼鹏团队^[41-42] 的研究发现，ATRA 可以通过介导脑缺血再灌注后脑组织中 claudin-5、ZO-1 和 VE-cadherin 的表达上调而降低 BBB 的通透性，以发挥在缺血再灌注时的保护作用。C-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 和 P38 蛋白是丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路中的关键蛋白^[43]，MAPK 途径涉及了几乎全部缺血性脑损伤的生理病理过程^[44]。李明航等^[45] 研究发现，缺血再灌注 24 h 后，MCAO 大鼠脑组织中的 p-JNK 和 p-P38 蛋白表达增加，ATRA 干预可以明显抑制两种蛋白的表达，通过促进金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs) 的产生而降低 MMP-9 的表达，并且增加 claudin-5、occludin 和 ZO-1 的表达以减轻大鼠脑缺血再灌注引起的 BBB 损伤。

1.3 抑制凋亡

由线粒体介导的内源性细胞凋亡途径是脑缺血

发生后神经元细胞的一种程序性死亡途径^[46]。磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路的激活与缺血损伤后的神经元存活和抗凋亡作用密切相关^[47]。Zhang等^[48]和Huang等^[49]都发现, 增加PI3K/Akt的产生和激活可以对抗氧糖缺乏诱导的细胞凋亡。半胱天冬氨酸蛋白酶 (Caspase) 级联也是重要的凋亡信号通路^[50], caspase-9为级联启动子, 级联执行子为caspase-3。缺血损伤发生时, B淋巴细胞瘤2基因 (B-cell lymphoma-2, bcl-2) 抗凋亡蛋白表达降低, 促凋亡蛋白bax (bcl2-associated x) 表达增加^[51]。研究发现, RA通过RAR α 信号通路上调PI3K/Akt/Bad和Bcl-2/Bax通路, 下调caspase-8/Bid通路, 促进培养的原代神经元细胞的存活, 防止细胞凋亡, 且其作用强度取决于RA浓度^[52]。Kang等^[53]的研究清楚地表明RA可减轻MCAO大鼠包括cleaved-PARP (多腺苷二磷酸多聚酶/多聚ADP-核糖聚合酶)、bcl-2家族蛋白、caspase-9和caspase-3在内的相关蛋白; 而且RA可预防脑缺血诱导的神经行为障碍和减小大脑皮层梗死范围。以上研究阐明了维甲酸可抑制凋亡, 通过介导凋亡相关机制发挥保护脑组织免受缺血性损伤的作用。

1.4 促进神经再生和血管修复

骨形态发生蛋白7 (BMP7) 的表达可增强中风动物神经元细胞的存活、增殖和迁移^[54]。在大脑中动脉阻塞大鼠模型中, Yu等^[55]证明, 给予9cRA预处理后, 9cRA可选择性地增加脑中BMP7 mRNA的表达, 诱导神经修复; 后续的另一项研究显示, 在脑梗死高峰期后 (即MACO术后三天) 鼻腔给予9cRA可通过增加中风大鼠脑室下区内神经元细胞的增殖、迁移和分化发挥神经修复作用。与之不一致的是, Jung等^[56]的研究显示RA减少了缺血后半暗区内的神经发生、血管生成和胶质增生。但胶质细胞在脑缺血的恢复中发挥双向作用, 激活的胶质细胞可通过排斥再生轴突而发挥负向作用, 不能排除另一种可能性: RA可通过减少胶质细胞的增生对新神经元的轴突发芽起到促进作用。

神经颗粒蛋白 (neurogranin, NG) 是神经可塑性蛋白之一, 在整个生命过程中保持着高度的可塑性^[57]。在野生型小鼠中, 缺血性损伤导致患病区域的细胞体和树突中NG的免疫反应性丧失, 但病灶周围区域NG水平上调, 鉴于此, NG的表达被认为是神经元细胞和树突损伤后再生的一项重要指标。Li等^[58]发现, NG mRNA和蛋白质表达的时

间点变化伴随着神经功能评分的改善; 这表明, NG在缺血性中风后的神经元中被诱导, 并可能参与神经元回路的修复; 同时发现虽然脑缺血后神经功能缺损可自发恢复, 但RA的给药可显著增加NG mRNA和蛋白质表达, 促进神经功能恢复并减少梗死体积。

生长相关蛋白43 (growth-associated protein-43, GAP-43) 是一种主要存在于神经元突触前膜的蛋白, 当神经系统受损时, GAP-43的表达增加^[59]。有研究指出GAP-43水平升高显著促进神经元生长和轴突再生可能是脑缺血后功能恢复的机制之一^[60]。Xing等^[61]发现, RA处理增加了脑卒中模型中GAP-43的表达, 这与Li等^[62]发现腹腔注射RA可上调缺血性脑卒中模型中GAP-43 mRNA和蛋白表达的结果相符。因此, RA的神经保护作用可能与上调GAP-43 mRNA和蛋白表达有关。

LINGO-1是Nogo受体复合物中一个重要的跨膜蛋白, 体外和体内实验证实, LINGO-1负向调控少突胶质细胞分化、髓鞘形成、神经元存活和轴突再生^[63]。一项研究表明, RA治疗通过抑制LINGO-1的表达在脑缺血中起神经保护的作用^[61]。

缺血发生后, 骨髓源性人内皮祖细胞 (human endothelial progenitor cells, hEPC) 的募集广泛发生于损伤血管的修复过程中, 这些细胞能够到达远处的靶点, 并分化为成熟的内皮细胞以合并原有受损血管的生长壁或诱导新血管的形成^[64]。Ferreira等^[65]开发了一种葡聚糖硫酸盐和聚乙烯亚胺聚合物配方来封装维甲酸分子, 即组装成维甲酸纳米颗粒 (RA-NP); RA-NP促进了内皮细胞增殖和血管网的形成, 对缺血诱导的损伤起到了保护作用。

2 血清维甲酸水平

脑缺血动物模型经RA处理后, 梗死体积、功能恢复、神经修复均得到了改善, 推测血清RA水平变化会影响疾病发展, 相关临床研究发现血清RA水平在脑缺血、卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD)、卒中后认知障碍 (post-stroke cognitive impairment, PSCI) 中为一项有意义的指标。

2.1 血清维甲酸水平与脑缺血

在首次发生急性缺血性卒中的患者中, 较低的血清RA水平增加了发病后6个月内的全因死亡率和心血管疾病死亡率, 相关性显著^[66]。另有研究显示低水平的基线血清RA水平与缺血性卒中后90天出现不良预后的风险增加也相关^[67]。此外, 在常

规危险因素中纳入血清 RA 水平可以改善中风预后的风险预测。这表示在首次发病的急性缺血性卒中患者中, RA 水平可能是一个独立的风险预测因子。

2.2 血清维甲酸水平与卒中后抑郁

2.2.1 相关性

PSD 是发生于脑缺血之后的心境障碍, 发病率在 20%~25% 之间, PSD 发病高峰期在卒中发病后的 3~6 个月, 能明显增加脑缺血患者的死亡风险。伏隔核外壳部是抑郁和焦虑的重要区域, RA 信号通路在此区域选择性地高水平表达^[68]。Yang 等^[69]针对急性缺血性卒中患者, 入院时测量 RA 血清水平, 在 3 个月的随访中评估 PSD, 伴随着 RA 水平降低, 观察到更高的 PSD 发生率。在 Duan 等^[70]的研究中, 缺血性卒中发生后出现症状 7 天内住院的患者 3 个月时 PSD 的患病率为 28.9%, 相比较于普通脑卒中病例, PSD 患者的梗死体积更大, 卒中更严重, 与血清 RA 水平呈负相关。这些研究表明血清 RA 水平可以作为一个独立的因子^[71], 以预测缺血性卒中患者 3 个月发生卒中后抑郁的可能性, 并且认为与现有临床 NIHSS 评分^[72]指标可利用性一致, 甚至血清 RA 水平可能通过影响卒中严重程度而导致 PSD。

RA 是维生素 A 的中间代谢产物, 有临床研究表明, 健康对照组和抑郁症患者的血浆维生素 A 水平没有差异^[73]。这表明, 在单纯的抑郁症患者中, 维生素 A 的血液含量不发生变化, RA 水平基本恒定, 进一步显示了在卒中后抑郁患者中血清 RA 水平变化有意义, 并且在抗抑郁药治疗 24 周后, 血中维生素 A 水平下降。有趣的是, 这种维生素 A 的改变只在女性患者中被发现。

更有趣的是, 最近关于 RA 与无卒中的抑郁症临床前研究显示, 大鼠侧脑室注射 RA 可有效诱导抑郁样行为^[74]。Hu 等^[25]发现长期 RA 治疗可抑制成年大鼠海马神经发生, 与抑郁样行为密切相关; Su 等^[75]和 O'Reilly 等^[76]发现给予小鼠补充 13cRA 均可增加或诱导抑郁相关行为; ATRA 可诱导年轻小鼠的焦虑和抑郁样行为^[77]; 以上研究均表明 RA 与抑郁症之间存在联系, 而也有极少数与之不一致的实验结果显示每天使用 13cRA 或 ATRA 灌胃给成年大鼠, 不会明显影响大鼠的抑郁样行为^[78]。这些研究之间的差异可能涉及年龄、性别、物种(小鼠与大鼠)以及药物的剂量和给药途径(腹腔注射与口服灌胃或静脉注射、侧脑室注射)的差异, 具体机制仍待继续研究。表 1 详细总结了这些研究的

具体内容。

2.2.2 病理生理学机制

RA 在卒中后抑郁病理生理学中的作用可能涉及以下途径: (1) RA 通过 RA 受体、RA 通路等参与体液免疫和细胞免疫过程^[79], 整体上调机体功能, 维持内环境稳态, 参与卒中后抑郁的病理生理过程; (2) 有研究表明, NO 是对小鼠 PSD 起保护作用的重要因子, 而 ATRA 可增加内皮细胞中 NO 的合成^[80]; (3) 血脑屏障高渗透性神经血管单元功能障碍可导致抑郁症^[81], 而目前研究发现 RA 对于缺血性脑卒中模型的血脑屏障具有保护作用^[40-42, 45]; (4) 数种抗抑郁药通过抑制海马 BMP 信号通路发挥作用^[82], 9cRA 可调节 BMP 信号通路。RA 在 PSD 中更多的作用机制及途径仍有待进一步研究和总结。

2.3 局限性

尽管研究发现血清 RA 水平和脑缺血、PSD、PSCI^[83]显示出相关性, 提示血清 RA 水平可能是缺血性卒中潜在的预后生物标志物, 但目前所进行的观察性研究仍然具有很显而易见的局限性, 不能明确阐明因果关系。首先, 实验检测的均为血清的 RA 水平, 而针对于脑缺血及卒中后抑郁这种中枢神经系统疾病来说, 脑脊液中的 RA 水平明显更具有说服力; 其次, 这些研究均基于小样本量, 而且样本选择制定标准排除了部分患者(如偏瘫、失语等不能进行后续观察)后可能会导致选择偏差, 系统误差较难精准控制, 使卒中后抑郁的发现率降低; 再者, 没有进行入院前的调查, 如患者在发病前是否存在维生素 A 缺乏或者补充的既往史, 可影响到血清 RA 水平的其他较隐匿个人史, 这些可能对结果产生影响的混杂因素都需要加以关注, 以排除其对实验结果产生的干扰。

3 小结与展望

血清 RA 水平可作为评估脑缺血预后的独立指标, 反映缺血后的死亡风险; 并且血清 RA 水平降低的缺血性中风患者具有更高的 PSD 风险; 另外, 还有文献报道针对 PSCI, 血清 RA 水平也具有类似的相关性。而提高血清 RA 水平或补充维生素 A 是否可能在 PSD、PSCI 等疾病的预防和治疗中起到作用仍待进一步研究。检测血清 RA 水平在临床上具有很大的普适性和可推广性。但针对于脑缺血及缺血后相关疾病, 脑脊液中的 RA 水平更具有说服力, 将血清 RA 水平/脑脊液 RA 水平视为一项评估脑卒中患者病情及预后的指标, 将其控制在适当

表1 血清RA水平与急性脑缺血及卒中后抑郁和卒中后认知障碍的研究总结

| 研究时间 | 研究内容 | 研究类型 | 纳入例数 | 研究概况 | 提示意义 | 参考文献 |
|-------------------------|---------------------------------|----------------|-------|--|---|------|
| 2017.9.1~ 2018.10.30 | 血清RA水平与PSD 之间的关系 | 单中心前瞻性 队列研究 | 339 | 缺血性卒中患者的血清 RA水平中位数低于对 照组, 观察到与RA水 平降低相关的更高的 PSD风险 ($P < 0.001$) | RA血清水平可作 为缺血性中风 发病后3个月时 发生PSD的风 险预测指标 | [70] |
| 2018.9~2019.3 | 血清RA水平与PSD 之间的关系 | 多中心前瞻性 队列研究 | 352 | 在缺血性卒中患者症状 出现后3个月内, 与非 PSD患者相比, PSD患 者在基线检查时的RA 水平显著降低 | 首次急性缺血性 卒中患者的RA 水平降低是PSD 的重要预测因素 | [69] |
| 2015.1~2016.12 | 血清RA水平与入院 后6个月死亡风险 之间的关系 | 多中心前瞻性 队列研究 | 1 530 | RA水平具有评估预后意 义, 全因死亡率和心 血管死亡率分别降低 55%和63% | 首次急性缺血性 卒中患者的RA 水平可能是一个 独立于已确定的 常规风险因素的 预测因子 | [66] |
| 2018.3~2019.3 | 血清RA水平与PSCI 之间的相关性 | 单中心前瞻性 队列研究 | 261 | RA水平降低与3个月时的 PSCI相关($P = 0.003$), 但与入院时($P = 0.416$)和 卒中后1个月($P = 0.117$) 无关 | 首次急性缺血性卒 中患者的血清RA 水平是认知功能 的重要保护因子 | [83] |
| 2019.1~2019.9 | 血清RA水平与缺血 性卒中后3个月功 能转归的关系 | 单中心前瞻性 队列研究 | 217 | 血清RA水平的降低与不良 预后($P = 0.001$)和终点 ($P = 0.002$)的风险增加 相关 | RA可能是潜在的 缺血性卒中的预 后生物标志物 | [67] |

范围内, 是否可以起到改善卒中预后及降低卒中后精神障碍发病率的作用仍有待进一步研究。

RA 可通过多种机制发挥内源性神经保护作用。多项实验结果显示, 9cRA 通过促进神经再生和血管修复发挥作用; ATRA 可通过调节炎症反应和保护血脑屏障发挥保护作用, 而 13cRA 作为维甲酸的另外一种同分异构体针对脑缺血疾病的研究目前较为空缺, 有待进一步完善后全面透彻说明 RA 在脑缺血疾病中的作用。为发挥 RA 的最大治疗潜能, 研究者设计了 RA-NP^[65], 其可被内皮细胞迅速内化, 保证未成熟大脑免受缺血损伤。类似的治疗用于围产期的中风患者, 发现 RA-NP (3 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 可促进内皮细胞增殖和存活, 并使 NO 和 ROS 水平趋于正常^[84]。尽管相关研究仍需进一步推进, 以评估 RA-NP 的最佳剂量和适当的体内治疗时间窗, 但目前的研究进展为充分利用 RA 治疗缺血性疾病奠定了坚实的基础, 可能为脑缺血患者疾病发展不同时期提供更多的无创治疗作用靶点: 如在减少吸烟、饮酒、调整生活方式的基础上, 指导性地补充 RA 是否可

以降低脑卒中的发生风险; RA 是否可能成为预防脑缺血中 BBB 功能障碍和组织性纤溶酶原诱导的出血转化的一种新的治疗药物; 或因为神经细胞增殖和缺血区细胞死亡的时间窗存在差异, 靶向脑室下区中枢神经元细胞在缺血后给予 RA 是否可能在中风发作后提供一个较长的治疗窗口等。因为脑缺血的治疗原则上需要快速干预, RA-NP 的设计在脑缺血的研究中克服了 RA 用于治疗脑缺血疾病可能存在的水溶性差、易于降解等困难, 进一步凸显了 RA 针对脑缺血的重要治疗价值。

[参 考 文 献]

- [1] Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study. *Neuroepidemiology*, 2015, 45:161-76
- [2] Banjara M, Ghosh C. Sterile neuroinflammation and strategies for therapeutic intervention. *Int J Inflam*, 2017, 2017: 8385961
- [3] Gulke E, Gelderblom M, Magnus T. Danger signals in

- stroke and their role on microglia activation after ischemia. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11: 1276995822
- [4] Boursin P, Paternotte S, Dercy B, et al. Semantics, epidemiology and semiology of stroke. *Soins*, 2018, 63: 24-7
- [5] Bayraktutan U. Endothelial progenitor cells: potential novel therapeutics for ischaemic stroke. *Pharmacol Res*, 2019, 144: 181-91
- [6] Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, et al. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke*, 2013, 44: 2361-75
- [7] Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res*, 2017, 120: 472-95
- [8] Ospel JM, Holodinsky JK, Goyal M. Management of acute ischemic stroke due to large-vessel occlusion: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75: 1832-43
- [9] Sekerdag E, Solaroglu I, Gursoy-Ozdemir Y. Cell death mechanisms in stroke and novel molecular and cellular treatment options. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16: 1396-415
- [10] Mokin M, Ansari SA, McTaggart RA, et al. Indications for thrombectomy in acute ischemic stroke from emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the SNIS Standards and Guidelines Committee. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11: 215-20
- [11] Joo H, Wang G, George MG. Age-specific cost effectiveness of using intravenous recombinant tissue plasminogen activator for treating acute ischemic stroke. *Am J Prev Med*, 2017, 53: S205-S212
- [12] Rabinstein AA. Update on treatment of acute ischemic stroke. *Continuum (Minneapolis)*, 2020, 26: 268-86
- [13] Tao T, Liu M, Chen M, et al. Natural medicine in neuroprotection for ischemic stroke: challenges and prospective. *Pharmacol Ther*, 2020, 216: 107695
- [14] Szymanski L, Skopek R, Palusinska M, et al. Retinoic acid and its derivatives in skin. *Cells*, 2020, 9: 2600
- [15] Iskakova M, Karbyshev M, Piskunov A, et al. Nuclear and extranuclear effects of vitamin A. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93: 1065-75
- [16] Mezquita B, Mezquita C. Two opposing faces of retinoic acid: induction of stemness or induction of differentiation depending on cell-type. *Biomolecules*, 2019, 9: 567
- [17] Cunningham TJ, Duester G. Mechanisms of retinoic acid signalling and its roles in organ and limb development. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16: 110-23
- [18] Kedishvili NY. Retinoic acid synthesis and degradation. *Subcell Biochem*, 2016, 81: 127-61
- [19] Bonney S, Harrison-Uy S, Mishra S, et al. Diverse functions of retinoic acid in brain vascular development. *J Neurosci*, 2016, 36: 7786-801
- [20] Parisotto M, Brodeur H, Bhat PV, et al. Retinoid metabolism and cancer. *Med Sci (Paris)*, 2006, 22: 1101-6
- [21] Siddikuzzaman, Guruvayoorappan C, Berlin GV. All trans retinoic acid and cancer. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2011, 33: 241-9
- [22] Miano JM, Kelly LA, Artacho CA, et al. All-trans-retinoic acid reduces neointimal formation and promotes favorable geometric remodeling of the rat carotid artery after balloon withdrawal injury. *Circulation*, 1998, 98: 1219-27
- [23] Dong W, Zhang Y. Retinoic acid receptor α expression exerts an anti-apoptosis effect on PC12 cells following oxygen-glucose deprivation. *Exp Ther Med*, 2018, 16: 3525-33
- [24] Zhang X, Yu Q, Jiang W, et al. All-trans retinoic acid suppresses apoptosis in PC12 cells injured by oxygen and glucose deprivation via the retinoic acid receptor α signaling pathway. *Mol Med Rep*, 2014, 10: 2549-55
- [25] Hu P, Wang Y, Liu J, et al. Chronic retinoic acid treatment suppresses adult hippocampal neurogenesis, in close correlation with depressive-like behavior. *Hippocampus*, 2016, 26: 911-23
- [26] Harvey BK, Shen H, Chen GJ, et al. Midkine and retinoic acid reduce cerebral infarction induced by middle cerebral artery ligation in rats. *Neurosci Lett*, 2004, 369: 138-41
- [27] Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation*, 2019, 16: 142
- [28] Cuartero MI, Ballesteros I, Moraga A, et al. N2 neutrophils, novel players in brain inflammation after stroke: modulation by the PPAR γ agonist rosiglitazone. *Stroke*, 2013, 44: 3498-508
- [29] Ducroux C, Di Meglio L, Loyau S, et al. Thrombus neutrophil extracellular traps content impair tPA-induced thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2018, 49: 754-7
- [30] Cai W, Wang J, Hu M, et al. All trans-retinoic acid protects against acute ischemic stroke by modulating neutrophil functions through STAT1 signaling. *J Neuroinflammation*, 2019, 16: 175
- [31] Cui J, Jia J. Natural COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: an update. *Curr Med Chem*, 2021, 28: 3622-46
- [32] Kim JH, Yu KS, Jeong JH, et al. All-trans-retinoic acid rescues neurons after global ischemia by attenuating neuroinflammatory reactions. *Neurochem Res*, 2013, 38: 2604-15
- [33] Choi BK, Kim JH, Jung JS, et al. Reduction of ischemia-induced cerebral injury by all-trans-retinoic acid. *Exp Brain Res*, 2009, 193: 581-9
- [34] Qiu YM, Zhang CL, Chen AQ, et al. Immune cells in the BBB disruption after acute ischemic stroke: targets for immune therapy?. *Front Immunol*, 2021, 12: 678744
- [35] Greene C, Hanley N, Campbell M. Claudin-5: gatekeeper of neurological function. *Fluids Barriers CNS*, 2019, 16: 3
- [36] Ren S, Wu G, Huang Y, et al. MiR-18a aggravates intracranial hemorrhage by regulating RUNX1-Occludin/ZO-1 axis to increase BBB permeability. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30: 105878
- [37] Li W, Chen Z, Chin I, et al. The role of VE-cadherin in blood-brain barrier integrity under central nervous system pathological conditions. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16: 1375-84
- [38] Guo P, Liu L, Yang X, et al. Irisin improves BBB

- dysfunction in SAP rats by inhibiting MMP-9 via the ERK/NF- κ B signaling pathway. *Cell Signal*, 2022, 93: 110300
- [39] Jickling GC, Liu D, Stamova B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34: 185-99
- [40] Kong L, Wang Y, Wang XJ, et al. Retinoic acid ameliorates blood-brain barrier disruption following ischemic stroke in rats. *Pharmacol Res*, 2015, 99: 125-36
- [41] 贾翼鹏, 杜江, 王勇. 全反式维甲酸对大鼠脑缺血再灌注后血脑屏障通透性和claudin-5表达的影响. *解剖科学进展*, 2017, 23: 130-3
- [42] 贾翼鹏, 王勇, 杜江. 全反式维甲酸对大鼠脑缺血再灌注后血脑屏障通透性和ZO-1表达的影响. *解剖科学进展*, 2017, 23: 46-9
- [43] de Los RCT, Losada-Perez M, Casas-Tinto S. JNK pathway in CNS pathologies. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 3883
- [44] Mo Y, Sun YY, Liu KY. Autophagy and inflammation in ischemic stroke. *Neural Regen Res*, 2020, 15: 1388-96
- [45] 李明航, 田晓翠, 安瑞娣, 等. 全反式维甲酸通过作用于JNK/P38 MAPK信号通路减轻大鼠脑缺血再灌注引起的血脑屏障损伤. *中国病理生理杂志*, 2019, 35: 112-8
- [46] Datta A, Sarmah D, Mounica L, et al. Cell death pathways in ischemic stroke and targeted pharmacotherapy. *Transl Stroke Res*, 2020, 11: 1185-202
- [47] Zhou J, Du T, Li B, et al. Crosstalk between MAPK/ERK and PI3K/AKT signal pathways during brain ischemia/reperfusion. *ASN Neuro*, 2015, 7: 1759091415602463
- [48] Zhang Q, Huang WD, Lv XY, et al. Puerarin protects differentiated PC12 cells from H(2)O(2)-induced apoptosis through the PI3K/Akt signalling pathway. *Cell Biol Int*, 2012, 36: 419-26
- [49] Huang Y, Yu J, Wan F, et al. Panaxatriol saponins attenuated oxygen-glucose deprivation injury in PC12 cells via activation of PI3K/Akt and Nrf2 signaling pathway. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 978034
- [50] Fulda S. Therapeutic opportunities based on caspase modulation. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 82: 150-7
- [51] Hatok J, Racay P. Bcl-2 family proteins: master regulators of cell survival. *Biomol Concepts*, 2016, 7: 259-70
- [52] Jiang W, Guo M, Gong M, et al. Vitamin A bio-modulates apoptosis via the mitochondrial pathway after hypoxic-ischemic brain damage. *Mol Brain*, 2018, 11: 14
- [53] Kang JB, Park DJ, Shah MA, et al. Retinoic acid exerts neuroprotective effects against focal cerebral ischemia by preventing apoptotic cell death. *Neurosci Lett*, 2021, 757: 135979
- [54] Shen H, Luo Y, Kuo CC, et al. 9-Cis-retinoic acid reduces ischemic brain injury in rodents via bone morphogenetic protein. *J Neurosci Res*, 2009, 87: 545-55
- [55] Yu SJ, Airavaara M, Wu KJ, et al. 9-cis retinoic acid induces neurorepair in stroke brain. *Sci Rep*, 2017, 7: 4512
- [56] Jung DS, Baek SY, Park KH, et al. Effects of retinoic acid on ischemic brain injury-induced neurogenesis. *Exp Mol Med*, 2007, 39: 304-15
- [57] Xiang Y, Xin J, Le W, et al. Neurogranin: a potential biomarker of neurological and mental diseases. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 584743
- [58] Li L, Li Y, Ji X, et al. The effects of retinoic acid on the expression of neurogranin after experimental cerebral ischemia. *Brain Res*, 2008, 1226: 234-40
- [59] Huang R, Xiao H, Zhao J, et al. GAP-43 is involved in the orientation of cell division by interacting with GAlpha during neurogenesis. *Int J Neurosci*, 2020, 130: 144-52
- [60] Husson M, Enderlin V, Alfos S, et al. Expression of neurogranin and neuromodulin is affected in the striatum of vitamin A-deprived rats. *Brain Res Mol Brain Res*, 2004, 123: 7-17
- [61] Xing HY, Meng EY, Xia YP, et al. Effect of retinoic acid on expression of LINGO-1 and neural regeneration after cerebral ischemia. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2015, 35: 54-7
- [62] Li Y, Gao X, Wang Q, et al. Retinoic acid protects from experimental cerebral infarction by upregulating GAP-43 expression. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50: e5561
- [63] Wu H, Ding L, Wang Y, et al. MiR-615 regulates NSC differentiation *in vitro* and contributes to spinal cord injury repair by targeting LINGO-1. *Mol Neurobiol*, 2020, 57: 3057-74
- [64] Li J, Ma Y, Miao X H, et al. Neovascularization and tissue regeneration by endothelial progenitor cells in ischemic stroke. *Neurol Sci*, 2021, 42: 3585-93
- [65] Ferreira R, Fonseca MC, Santos T, et al. Retinoic acid-loaded polymeric nanoparticles enhance vascular regulation of neural stem cell survival and differentiation after ischaemia. *Nanoscale*, 2016, 8: 8126-37
- [66] Tu WJ, Qiu HC, Zhang Y, et al. Lower serum retinoic acid level for prediction of higher risk of mortality in ischemic stroke. *Neurology*, 2019, 92: e1678-87
- [67] Xu M, Xu L, Du H, et al. Decreased serum retinoic acid may predict poor outcome in ischemic stroke patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16:1483-91
- [68] Zhang Y, Kong F, Crofton EJ, et al. Transcriptomics of environmental enrichment reveals a role for retinoic acid signaling in addiction. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9: 119
- [69] Yang CD, Cheng ML, Liu W, et al. Association of serum retinoic acid with depression in patients with acute ischemic stroke. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 2647-58
- [70] Duan Z, Shan W, Du H, et al. Association between serum retinoic acid levels and risk of post-stroke depression in patients with ischemic stroke. *Asian J Psychiatr*, 2019, 46: 87-91
- [71] Makris K, Haliassos A, Chondrogianni M, et al. Blood biomarkers in ischemic stroke: potential role and challenges in clinical practice and research. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 55: 294-328
- [72] Kwah LK, Diong J. National institutes of health stroke scale (NIHSS). *J Physiother*, 2014, 60: 61
- [73] Xue Y, Zeng M, Zheng YI, et al. Gender difference in vitamin A levels in first-episode drug-naive depression patients: a case-control and 24-weeks follow-up study. *Pharmazie*, 2020, 75: 32-5
- [74] Huang C, Chen J. Chronic retinoic acid treatment induces affective disorders by impairing the synaptic plasticity of

- the hippocampus. *J Affect Disord*, 2020, 274: 678-89
- [75] Su XH, Li WP, Wang YJ, et al. Chronic administration of 13-cis-retinoic acid induces depression-like behavior by altering the activity of dentate granule cells. *Neurotherapeutics*, 2022, 19: 421-33
- [76] O'Reilly KC, Shumake J, Gonzalez-Lima F, et al. Chronic administration of 13-cis-retinoic acid increases depression-related behavior in mice. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31: 1919-27
- [77] Qin XY, Fang H, Shan QH, et al. All-trans retinoic acid-induced abnormal hippocampal expression of synaptic genes *SynDIG1* and *DLG2* is correlated with anxiety or depression-like behavior in mice. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 2677
- [78] Ferguson SA, Cisneros FJ, Gough B, et al. Chronic oral treatment with 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) or all-trans-retinoic acid does not alter depression-like behaviors in rats. *Toxicol Sci*, 2005, 87: 451-9
- [79] Oliveira LM, Teixeira F, Sato MN. Impact of retinoic acid on immune cells and inflammatory diseases. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 3067126
- [80] Aggarwal A, Gaur V, Kumar A. Nitric oxide mechanism in the protective effect of naringin against post-stroke depression (PSD) in mice. *Life Sci*, 2010, 86: 928-35
- [81] Kealy J, Greene C, Campbell M. Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders. *Neurosci Lett*, 2020, 726: 133664
- [82] Tunc-Ozcan E, Brooker SM, Bonds JA, et al. Hippocampal BMP signaling as a common pathway for antidepressant action. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 79: 31
- [83] Hou L, Ding C, Chen Z, et al. Serum retinoic acid level and the risk of poststroke cognitive impairment in ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28: 104352
- [84] Machado-Pereira M, Santos T, Ferreira L, et al. Intravenous administration of retinoic acid-loaded polymeric nanoparticles prevents ischemic injury in the immature brain. *Neurosci Lett*, 2018, 673: 116-21