

神经血管单位在心脏骤停后脑损伤中发挥的关键作用*

许双¹ 麻艳楠¹ 刘茜¹ 顾路路¹ 周思仪¹ 李贝贝¹ 孙鹏^{1Δ}

[摘要] 目前心脏骤停后脑损伤(post-cardiac arrest brain injury, PCABI)的病理生理机制研究尚不透彻,导致 PCABI 相关的治疗效果欠佳。神经血管单位(neurovascular unit, NVU)主要是由血管相关细胞、神经胶质细胞和神经元组成。NVU 在调节脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、维持血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的完整性和神经功能等方面具有重要作用。BBB 功能障碍和 CBF 下降是导致 PCABI 的重要原因。本综述旨在探讨 NVU 结构和功能在 PCABI 中的潜在病理生理机制,从而找到切实有效的治疗靶点改善其预后。

[关键词] 心脏骤停;心肺复苏;脑损伤;缺血再灌注损伤;神经血管单位

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.09.002

[中图分类号] R473 **[文献标志码]** A

The key role of neurovascular unit in brain injury after cardiac arrest

XU Shuang MA Yannan LIU Qian GU Lulu ZHOU Siyi LI Beibei SUN Peng

(Department of Emergency Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: SUN Peng, E-mail: sp761397@sina.com

Abstract The pathophysiological mechanisms underlying post-cardiac arrest brain injury (PCABI) remain unclear, resulting in suboptimal therapeutic efficacy for PCABI. The neurovascular unit (NVU), which is primarily composed of vascular-related cells, glial cells, and neurons, plays a crucial role in regulating cerebral blood flow (CBF), maintaining the integrity of the blood-brain barrier (BBB), and performing neuronal function. Dysfunction of the BBB and decline in CBF are significant contributors to PCABI. This review aims to explore the potential pathophysiological mechanisms of NVU structure and function in PCABI, in order to identify effective therapeutic targets and improve its prognosis.

Key words cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation; brain injury; ischemia reperfusion injury; neurovascular unit

由于大脑缺乏能量储存,其细胞活力很大程度上取决于氧气(O₂)和能量底物(葡萄糖)的持续供应,虽然大脑的重量仅占体重 2%,但维持大脑内环境稳态所需血流量占心输出量的 15%~20%^[1],因此充足的血液供应、血管结构和功能完整性是维持正常脑功能的关键。心脏骤停(cardiac arrest, CA)发生时,脑血流(cerebral blood flow, CBF)即刻中断,同时, CBF、O₂ 输送和神经元活动之间的不匹配导致神经血管解耦联和大脑功能连接中断,几分钟内就会对神经元造成不可逆的损

伤。自主循环恢复(return of spontaneous circulation, ROSC)后,大脑恢复灌注并维持低灌注状态^[2]。而心肺复苏(cardio pulmonary resuscitation, CPR)后 CBF 改变、颅内压升高、能量代谢紊乱、缺血缺氧和再灌注损伤等多个相互重叠的过程导致细胞死亡,亦是导致患者死亡率和致残率较高的主要原因。

神经血管单位(neurovascular unit, NVU)作为血管、神经元和神经胶质之间解剖和功能界面,对维持大脑内环境的稳态至关重要^[3]。NVU 内紧密连接的内皮细胞(endotheliocyte, EC)、基底膜和星形胶质细胞终末足突组成血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),调节分子或细胞进入大脑,并从脑实质清除有害物质到外周循环系统;NVU 通过神经血管耦合调节 CBF,确保充足的 O₂ 和营养输送

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No: 82072137, 81571866)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊医学科(武汉, 430022)

^Δ审校者

通信作者:孙鹏, E-mail: sp761397@sina.com

到大脑激活区域^[4]。当 NVU 被破坏和 CBF 减少时,供应大脑的 O₂ 和营养及神经毒性物质的清除均减少。因此,参与组成 NVU 任一细胞结构功能障碍和死亡,或不同类型细胞之间信号传导障碍,均可导致中枢神经系统(central nervous system, CNS)的损伤。

本文将对 NVU 在 CA 发生时以及 CA 后脑损伤(post-cardiac arrest of brain injury, PCABI)过程中发挥的作用进行综述。

1 NVU 的组成

NVU 是血管细胞、神经胶质细胞、神经元和细胞外基质组成的多细胞结构^[3]。NVU 中的血管细胞包括 EC、周细胞和血管平滑肌细胞,神经胶质细胞包括小胶质细胞、少突胶质细胞和星形胶质细胞。神经胶质细胞在结构上将血管连接到神经元,调节神经传递并影响神经发生^[5]。脑内毛细血管是由 EC 形成,EC 的外部被周细胞和星形胶质细胞终末足突包围,EC 之间形成的紧密连接和黏附分子的表达调节 BBB 通透性。此外,EC 与神经元结合控制 CBF^[6],并通过释放神经递质参与血管和 BBB 的形成。

2 在 PCABI 发生后 NVU 功能失调

2.1 神经元细胞

多项研究表明,当 ROSC 后全脑的缺血再灌注(injury reperfusion, IR)损伤,导致线粒体功能障碍、氧化应激、炎症反应,产生兴奋性神经递质(谷氨酸),对所有类型的细胞均产生毒性,随后的级联反应最终导致广泛持续的神经元细胞死亡和脑损伤^[7]。在 CA 猪模型中发现 ROSC 后几分钟,大脑不同区域(如皮质、海马、小脑、丘脑、下丘脑和脑干)即出现明显的神经元变性、神经胶质和髓鞘损伤^[8]。

2.2 小胶质细胞

小胶质细胞作为大脑中常驻免疫细胞,一旦感知微环境中的病原体或组织损伤,即从静息状态切换到激活状态,迅速释放细胞毒素和炎症因子^[9]。活化的小胶质细胞的突触与血管、神经元和其他胶质细胞(如星形胶质细胞等)相互作用来感知微环境的变化^[10]。

CBF 停滞,大脑缺血诱导的小胶质细胞广泛激活即刻发生,伴随大量白细胞渗出浸润到脑实质,炎症反应随即开始。当受损神经元开始退化时释放危险信号,进一步促进小胶质细胞活化,诱导炎症的第二阶段^[11]。这两个阶段均由小胶质细胞介导,由此产生的过度炎症反应加重神经元损伤。

在 NVU 结构中,功能失调和死亡的神经元促进小胶质细胞活化产生促炎介质,影响邻近的神

元和星形胶质细胞。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box protein 1, HMGB1),由活化的小胶质细胞合成释放。CA 后 NVU 结构发生损伤, HMGB1 表达上调,表达模式识别受体的神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞,与 HMGB1 接触时被激活^[12],随后激活 NF- κ B 途径并产生 NADPH 氧化酶,从而产生多种炎症和神经毒性物质,导致神经元损伤,进而产生更多 HMGB1,形成一个神经炎症通路相关的正反馈回路。此外, HMGB1 可通过激活星形胶质细胞 NF- κ B 上调,并促进 NLRP3 炎症小体的形成^[13],进一步诱导小胶质细胞焦亡,增加神经元的损伤,加重神经功能缺损。更多证据表明,神经炎症发生时, NVU 的小胶质细胞持续激活,神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞的相互作用在其中起重要作用。

2.3 星形胶质细胞

星形胶质细胞作为 CNS 中数量最多的胶质细胞,感知来自外周免疫系统和 NVU 损伤信号后,将信息传递给小胶质细胞,导致小胶质细胞活化;通过控制神经递质(如谷氨酸或腺苷),水、Ca²⁺ 和 Cl⁻ 代谢平衡,维持神经元的结构功能稳定^[14];通过其终末足突与 EC 进行信号传递,调节血管直径,从而响应神经元活动,调节局部 CBF^[15];此外,在分子转运和 BBB 完整性中也发挥着重要的作用^[16]。

CA/CPR 后,星形胶质细胞退化,其形态和分子表达发生变化,表现为星形胶质细胞增大,树突数量和长度增加,而其末端足突增厚受损,末端变钝^[17],且毛细血管 EC 周围的星形胶质细胞末端严重破裂^[17],表明 CA/CPR 可导致星形胶质细胞的损伤和活化。ROSC 后 48 h,活化的星形胶质细胞数量异常增多,其增生程度与神经元的损伤程度一致,进一步证明其与 CA/ROSC 介导的神经元损伤或死亡有关^[18]。活化的星形胶质细胞产生细胞因子和趋化因子增强炎症反应^[19],炎症反应进一步促进星形胶质细胞活化和神经元凋亡,从而加剧脑损伤。

研究表明,小胶质细胞和星形胶质细胞在神经炎症中通过趋化因子及其受体相互激活。星形胶质细胞来源的 CCL2 通过与小胶质细胞上 CCR2 受体结合,诱导小胶质细胞活化,促进神经炎症发展^[20]。星形胶质细胞表达的 CCL11 和 CXCL10,可促进小胶质细胞迁移并诱导其产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[21]。活化的小胶质细胞可通过 ROS 调节星形胶质细胞的增生。然而,哪种细胞是炎症反应的初始触发器,以及参与其中确切的分子机制尚不清楚。总体而言,小胶质细胞-

星形胶质细胞的交互作用形成了一个前馈环路,影响小胶质细胞活化的因素可作为抑制星形胶质细胞增生和神经炎症的潜在作用靶点。

2.4 EC

EC 由于其细胞延伸性,参与血管舒缩张力、凝血和炎症的调节。当血管 EC 暴露 CA/CPR 后会 导致 EC 活化、EC 损伤和糖萼降解引起的微循环功能障碍、血管通透性改变、凝血障碍和内皮介导的炎症^[22]。多项研究表明,CA 患者在 ROSC 后早期即出现 EC 肿胀,弥漫性 EC 损伤和功能障 碍,其引发的氧化应激进一步破坏脑微血管内皮细胞膜,导致全身炎症与 EC 激活^[23]。CA/CPR 期间,升高的炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等,诱导 EC 表面选择素的表达,促进白细胞黏附、迁移和渗入炎症物质。活化的白细胞会释放过量的循环炎性细胞因子,导致交感肾上腺过度激活和 ROSC 后早期内皮损伤^[24];EC 激活和损伤在 ROSC 后 72 h 内持续存在,导致对内皮依赖性血管舒张剂和血管收缩剂的反应减弱,血管舒张受损后低血压持续存在,进一步加重了局部炎症和器官功能障碍。EC 表面暴露的组织因子导致凝血酶的活化,导致凝血激活或出现血栓前状态,促进 DIC 的发生^[25]。糖萼降解导致 EC 连接中断,中性粒细胞活化和 EC 损伤,从而导致 BBB 通透性改变发生毛细血管渗漏引发脑水肿,使 CA/CPR 后的神经功能结局进一步恶化^[26]。临床上,CA 后 EC 损伤更多表现为血容量不足、血管调节受损以及氧供需调节受损,导致多器官衰竭和不良结局的发生^[27]。

2.5 周细胞

周细胞在 CNS 中的主要功能包括调节微循环血流和血管直径,维持 EC 层的完整性,参与血管细胞的再生和调节神经炎症;介导 EC 增殖、凋亡和变性。作为微脉管系统的一部分,周细胞是神经炎症中 NVU 功能的关键细胞介质。在 IR 期间,ROS 大量产生进一步诱导周细胞收缩并降低微血管通畅性^[28]。此外,CA 引起周细胞的丢失导致白细胞游走趋化进入脑实质,EC、周细胞和细胞外基质的破坏导致免疫细胞的浸润和促炎因子的产生,并通过星形胶质细胞和小胶质细胞激活大脑中的先天免疫反应^[29]。

胶质细胞在血管生成、吻合、EC 成熟和血流调节中发挥作用,而胶质细胞功能障碍可能导致 BBB 破坏、病理性血管化、血管调节失调和氧合稳态失衡^[30]。因此,一旦 NVU 中的血管相关细胞发生破坏,NVU 的稳态就会失衡,从而导致持续的神经胶质激活和炎症损伤。

3 神经血管单元损伤的分子机制

缺血性脑血管床的再灌注会触发一系列导致继发性脑损伤的机制。

3.1 代谢和血流解偶联

当 CA 发生时,颅内血流即刻停止,缺血导致有氧代谢停止,三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate,ATP)耗竭,从而导致能量依赖性 Na⁺/K⁺ 离子泵功能失调,导致 K⁺ 外流^[7]。同时,大量 Na⁺、Cl⁻ 和水进入细胞,导致细胞毒性水肿^[2],从而启动细胞死亡途径。脑损伤发生后,微血管塌陷,内皮和周细胞肿胀,导致血管通透性增加和远端微血管床的阻塞,从而进一步降低了脑血流量,组织水肿后 O₂ 弥散受阻,缺氧又进一步加重,形成恶性循环^[31]。

ROSC 后,CBF 会部分恢复(低灌注状态),但仍难以维持神经元结构功能的稳定,因为 CPR 产生的 CBF 约为正常的 25%,远低于维持细胞完整性和避免额外缺血性损伤所需的 40%~50%^[1]。此外,脑 IR 后 CBF 和氧代谢的变化趋势不是单向的,临床研究表明,CA 后 12~24 h 不同脑区葡萄糖代谢差异有统计学意义,但全脑葡萄糖代谢率和氧提取率均下降^[32],提示 CBF 与需氧量的平衡难以维持,且死于 PCABI 患者的氧提取率显著降低,此外,在 CA 患者中发现了脑组织缺氧以及神经元损伤新的标志物^[33]。然而,目前尚不清楚是由于线粒体功能障碍或不可逆的脑损伤,还是大脑 O₂ 输送减少导致的 O₂ 利用率降低。

3.2 神经血管解偶联

在 CA 模型中发现,全脑缺血后再灌注是不完全和不均匀的。这种现象被称为低灌注状态,组织学表现为脑组织的多病灶灌注缺损^[34],而 ROSC 后 15~30 min 可出现全脑 CBF 的短暂充血,之后发生延迟的低灌注。在 PCABI 患者中,CBF 可能在此阶段降低 50%以上^[1]。这些灌注缺损病灶的数量和程度随着缺血持续时间的增加而增加,而其分布与 PCABI 最常发生的解剖位置(纹状体、海马体、杏仁核和丘脑)一致^[35]。一些研究表明,充血是 CBF 和代谢耦联的体现,是局部代谢率增加的指征。儿童 CA 后观察到的早期充血的丘脑区域,其特征是神经突触的广泛变性和小胶质细胞的激活,提示早期充血和神经变性之间存在关联^[35]。延迟性低灌注的发生涉及多种机制,包括 EC 水平的损伤、局部血管舒张剂和血管收缩剂的失衡,以及血压降低时的自动调节受损。30%~50%的 CA 后患者的脑自动调节较窄或右移^[36]。因此,CA 后的动脉低血压可能导致脑灌注不足,使 PCABI 恶化。

3.3 ROS的产生

CA全脑缺血后,脑内迅速形成自由基和氧化损伤。由于CA缺氧去极化期间, Ca^{2+} 内流,胞内高钙水平激活 calpain 系统后重塑细胞骨架和膜结构,改变信号转导通路,导致细胞凋亡的发生^[2]。 Ca^{2+} 依赖性线粒体功能障碍导致细胞能量衰竭,组织会以超氧阴离子(O_2^-)、 H_2O_2 和羟基自由基(OH^-)形式大量产生 ROS,ROS的脂质过氧化作用阻碍了葡萄糖代谢酶的激活^[37]。此外,一氧化氮产生的活性氮(reactive nitrogen species, RNS)也可破坏细胞稳态。ROS/RNS引起细胞器到细胞水平不同程度的氧化损伤,神经炎症反应,加重神经元损伤^[38]。

再灌注期间,细胞无氧代谢和谷氨酸释放持续进行^[39],大量释放 ROS,引起脂质过氧化,离子泵、谷氨酸和葡萄糖转运体功能障碍和线粒体损伤,导致代谢障碍和氧化应激,神经元对兴奋性毒性的易感性增加,进一步损伤蛋白质、膜脂质和 DNA,触发细胞凋亡,诱导细胞和器官功能障碍,加重缺血^[40]。

3.4 炎症免疫反应的发生

神经炎症导致缺血后神经元功能障碍和神经元死亡,在PCABI中起重要作用,包括神经胶质细胞活化、先天免疫系统激活和炎症细胞涌入以及促炎因子(包括细胞因子和黏附因子)的释放。细胞水平上,神经炎症的病理特征包括小胶质细胞的活化和外周循环炎性细胞的浸润^[41]。

CBF一旦中断,脑内启动多阶段免疫反应,小胶质细胞激活后,循环系统中黏附在大脑微血管EC上后迁移到神经元中的循环免疫细胞(如单核细胞、中性粒细胞和淋巴细胞)浸润,从而放大脑中的炎症反应,这种损伤触发代谢级联反应激活^[7],促进白细胞和EC释放促炎因子^[42],导致局部血管损伤和循环免疫细胞的进一步募集至缺血区域,从而增加微血管通透性、细胞毒性损伤和氧化应激,促进局部炎症变化和BBB通透性改变,直接或间接导致兴奋性神经递质的毒性作用,造成星形胶质细胞和小胶质细胞活化以及自由基过度产生^[43]。NVU中的细胞(包括神经胶质细胞和血管细胞)过度活化导致对神经元具有细胞毒性的神经炎症介质持续过度的产生,造成神经元变性和坏死,从而释放神经元碎片。研究表明,ROSC患者的TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8和IL-10水平均升高^[44],IL-1 β 和IL-6进一步激活小胶质细胞和募集炎症细胞响应神经炎症应答^[42]。星形胶质细胞/EC共培养的炎症模型中,黏附分子和炎症趋化因子在管腔侧增加,表明细胞外炎症因子是控制神经炎症期间免疫细胞浸润到NVU的关键介质^[45]。

3.5 神经递质的释放

许多神经递质受体由星形胶质细胞和小胶质细胞表达,这些受体被认为是NVU中神经胶质细胞和神经元之间的重要通信途径。星形胶质细胞分泌的ATP通过与P2X7受体结合引起小胶质细胞活化,驱动小胶质细胞分泌IL-1 β 和TNF- α ^[46]。目前观点认为星形胶质细胞是初始NVU的主要信号,然后激活小胶质细胞。ATP改变了小胶质细胞突起并促进腺苷的释放,然后通过腺苷A1受体介导神经元活动和动物行为的变化^[47]。

此外,由原发性损伤引起的细胞内 Ca^{2+} 增加导致谷氨酸的释放,谷氨酸结合NMDA和AMPA受体以时间依赖性方式释放,通过线粒体通透性转换孔增加 Ca^{2+} 和 Na^+ 内流,进而激活 Ca^{2+} 依赖性裂解酶(蛋白酶,磷脂酶),加剧神经元损伤,增加细胞死亡^[39]。谷氨酸可由星形胶质细胞释放,并以TNF- α 依赖的方式引起小胶质细胞活化,导致神经炎症和神经毒性^[48]。这些结果表明,失调的神经递质影响神经胶质细胞间的相互作用。

3.6 BBB分解

BBB功能障碍与血管渗漏、跨细胞转运、免疫细胞浸润和细胞间连接减少有关^[30]。感染、自身免疫或损伤发生时,BBB的通透性显著增强,导致更严重的炎症。CA发生后,大脑中EC膜功能被破坏或受损时,BBB被破坏^[49]。再灌注期间,释放的细胞炎性因子加重了神经元损伤,而基质金属蛋白酶通过内皮功能障碍、凝血和补体异常,破坏BBB,使血管损伤^[7]。炎症导致细胞间的紧密连接破坏,BBB通透性增加,使白细胞和大分子蛋白质易于通过血管周围间隙完成渗出,导致血管源性水肿^[50]。分泌的炎症因子、细胞损伤信号和病原体成分可以破坏紧密连接的完整性。同样,TNF- α 和线粒体损伤可以通过肌动蛋白丝重排,提高BBB通透性。长期BBB结构功能障碍,可导致永久性CNS组织损伤和神经轴突丢失。

4 脑血流调节和神经血管耦合功能障碍的相关治疗

对于CA后的患者,需要及时进行治疗,包括CPR、氧疗、血管扩张剂和神经保护剂等。这些治疗措施可以帮助恢复脑血流调节和神经血管耦合功能,从而减轻脑部缺氧和缺血的程度,保护脑细胞免受损害。若对脑血流调节和神经血管耦合功能障碍进行针对性的治疗,可大幅提高治疗效果和预后。目前,改善CA后脑血流的治疗手段包括体外膜肺氧合、颈内动脉球囊反搏、体外循环等^[51]。Kiselyov等(2019)指出,一些药物,如肾上腺素、多巴胺等,可以改善CPR期间的脑血流调节和神经血管耦合功能^[52]。此外,一些新型治疗方

法,如低温治疗、高压氧疗法等,也被证明可以改善 PCABI。一些抗氧化剂的使用,可减少皮质下区域的早期充血并改善结局^[53]。目前,智能纳米载体通过减少神经元凋亡、调节小胶质细胞极化、修复血管内皮细胞,重塑神经血管单元的能力^[54]。目前,一些药物和新型治疗方法已经被证明可以改善 CA 后的脑血流调节和神经血管耦合功能,但是这些方法还需要进一步的研究和验证。

5 结论与展望

CA 发生后,脑血流与神经血管单位的变化极其复杂,脑血流调节和神经血管耦合功能障碍是导致复苏后脑损伤的重要原因之一。研究 CA 后脑血流与神经血管单位的机制和影响因素对于 CA 后的预后预测、治疗策略制定和预防措施具有重要意义,有助于提高 CA 患者的生存率和生活质量。总之,目前关于 CA 后脑血流与神经血管耦合相关研究进展主要集中在脑血流状态的变化、神经血管耦合的调节、常见的神经系统并发症以及治疗手段和预防措施等方面。未来的研究需要进一步探讨这些问题,并寻找更有效的治疗手段和预防措施。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. Cerebral blood flow after cardiac arrest[J]. *Neth J Med*, 2000, 57(3):106-112.
- [2] Reis C, Akyol O, Araujo C, et al. Pathophysiology and the Monitoring Methods for Cardiac Arrest Associated Brain Injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1):129.
- [3] Wang L, Xiong X, Zhang L, et al. Neurovascular Unit: A critical role in ischemic stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(1):7-16.
- [4] Sweeney MD, Kisler K, Montagne A, et al. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(10):1318-1331.
- [5] Argente-Arizón P, Guerra-Cantera S, Garcia-Segura LM, et al. Glial cells and energy balance[J]. *J Mol Endocrinol*, 2017, 58(1):R59-R71.
- [6] Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al. Glial and neuronal control of brain blood flow[J]. *Nature*, 2010, 468(7321):232-243.
- [7] Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(12):1393-1414.
- [8] Sharma HS, Patnaik R, Sharma A, et al. The contribution of glial cells and water channel aquaporin-4 in the neuropathology of cardiac arrest is still ignored[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2013, 12(1):3.
- [9] Shi K, Tian DC, Li ZG, et al. Global brain inflammation in stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11):1058-1066.
- [10] von Bernhardi R, Heredia F, Salgado N, et al. Microglia Function in the Normal Brain[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 949:67-92.
- [11] Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(4):279-289.
- [12] Zhou Z, Hou J, Mo Y, et al. Geniposidic acid ameliorates spatial learning and memory deficits and alleviates neuroinflammation via inhibiting HMGB-1 and downregulating TLR4/2 signaling pathway in APP/PS1 mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 869:172857.
- [13] Yao X, Jiang Q, Ding W, et al. Interleukin 4 inhibits high mobility group box-1 protein-mediated NLRP3 inflammasome formation by activating peroxisome proliferator-activated receptor- γ in astrocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(2):624-631.
- [14] Price BR, Norris CM, Sompol P, et al. An emerging role of astrocytes in vascular contributions to cognitive impairment and dementia[J]. *J Neurochem*, 2018, 144(5):644-650.
- [15] Hasegawa-Ishii S, Inaba M, Umegaki H, et al. Endotoxemia-induced cytokine-mediated responses of hippocampal astrocytes transmitted by cells of the brain-immune interface[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:25457.
- [16] Yamazaki Y, Kanekiyo T. Blood-Brain Barrier Dysfunction and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9):1965.
- [17] Lee CH, Lee TK, Kim DW, et al. Relationship between Neuronal Damage/Death and Astroglialosis in the Cerebral Motor Cortex of Gerbil Models of Mild and Severe Ischemia and Reperfusion Injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):5096.
- [18] Ahn JH, Lee TK, Kim DW, et al. Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest Attenuates Hindlimb Paralysis and Damage of Spinal Motor Neurons and Astrocytes through Modulating Nrf2/HO-1 Signaling Pathway in Rats[J]. *Cells*, 2023, 12(3):414.
- [19] Giovannoni F, Quintana FJ. The Role of Astrocytes in CNS Inflammation[J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(9):805-819.
- [20] He M, Dong H, Huang Y, et al. Astrocyte-Derived CCL2 is Associated with M1 Activation and Recruitment of Cultured Microglial Cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(3):859-870.
- [21] Parajuli B, Horiuchi H, Mizuno T, et al. CCL11 enhances excitotoxic neuronal death by producing reactive oxygen species in microglia[J]. *Glia*, 2015, 63(12):2274-2284.
- [22] Geppert A, Zorn G, Karth GD, et al. Soluble selectins and the systemic inflammatory response syndrome after successful cardiopulmonary resuscitation[J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(7):2360-2365.

- [23] Bro-Jeppesen J, Johansson PI, Hassager C, et al. Endothelial activation/injury and associations with severity of post-cardiac arrest syndrome and mortality after out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2016, 107(1):71-79.
- [24] Lee RH, Wu CY, Citadin CT, et al. Activation of Neuropeptide Y2 Receptor Can Inhibit Global Cerebral Ischemia-Induced Brain Injury [J]. *Neuromolecular Med*, 2022, 24(2):97-112.
- [25] Wada T, Gando S, Ono Y, et al. Disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype predicts the outcome of patients with out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Thromb J*, 2016, 14(1):43.
- [26] Zhu J, Li X, Yin J, et al. Glycocalyx degradation leads to blood-brain barrier dysfunction and brain edema after asphyxia cardiac arrest in rats[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(11):1979-1992.
- [27] Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: a scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke (Part II) [J]. *Int Emerg Nurs*, 2010, 18(1):8-28.
- [28] Yemisci M, Gurses O, Ozdemir Y, Vural A, et al. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrosative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery[J]. *Nat Med*, 2009, 15(9):1031-1037.
- [29] Tan EK, Chao YX, West A, et al. Parkinson disease and the immune system—associations, mechanisms and therapeutics [J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(6):303-318.
- [30] Kugler EC, Greenwood J, MacDonald RB. The "Neuro-Glial-Vascular" Unit: The Role of Glia in Neurovascular Unit Formation and Dysfunction [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:732820.
- [31] Menon DK, Coles JP, Gupta AK, et al. Diffusion limited oxygen delivery following head injury[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(6):1384-1390.
- [32] White BR, Ko TS, Morgan RW, et al. Low frequency power in cerebral blood flow is a biomarker of neurologic injury in the acute period after cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2022, 178(1):12-18.
- [33] Hoiland RL, Ainslie PN, Wellington CL, et al. Brain Hypoxia Is Associated With Neuroglial Injury in Humans Post-Cardiac Arrest[J]. *Circ Res*, 2021, 129(5):583-597.
- [34] Mazzoli CA, Chiarini V, Coniglio C, et al. Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta (REBOA) in Non-Traumatic Cardiac Arrest: A Narrative Review of Known and Potential Physiological Effects [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(3):742.
- [35] Li L, Poloyac SM, Watkins SC, et al. Cerebral microcirculatory alterations and the no-reflow phenomenon in vivo after experimental pediatric cardiac arrest [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(5):913-925.
- [36] Sekhon MS, Gooderham P, Menon DK, et al. The Burden of Brain Hypoxia and Optimal Mean Arterial Pressure in Patients With Hypoxic Ischemic Brain Injury After Cardiac Arrest [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(7):960-969.
- [37] Yang Q, Huang Q, Hu Z, et al. Potential Neuroprotective Treatment of Stroke: Targeting Excitotoxicity, Oxidative Stress, and Inflammation [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:1036.
- [38] Chen HS, Chen X, Li WT, et al. Targeting RNS/caveolin-1/MMP signaling cascades to protect against cerebral ischemia-reperfusion injuries: potential application for drug discovery [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(5):669-682.
- [39] Madathil RJ, Hira RS, Stoeckl M, et al. Ischemia reperfusion injury as a modifiable therapeutic target for cardioprotection or neuroprotection in patients undergoing cardiopulmonary resuscitation [J]. *Resuscitation*, 2016, 105:85-91.
- [40] Spoelstra-de Man A, Elbers P, Oudemans-van Straaten HM. Making sense of early high-dose intravenous vitamin C in ischemia/reperfusion injury [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1):70.
- [41] Tobin MK, Bonds JA, Minshall RD, et al. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(10):1573-1584.
- [42] Jou C, Shah R, Figueroa A, et al. The Role of Inflammatory Cytokines in Cardiac Arrest [J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(3):219-224.
- [43] Cheng S, Gao W, Xu X, et al. Methylprednisolone sodium succinate reduces BBB disruption and inflammation in a model mouse of intracranial haemorrhage [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 127:226-233.
- [44] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome [J]. *Circulation*, 2002, 106(5):562-568.
- [45] De Laere M, Sousa C, Meena M, et al. Increased Transendothelial Transport of CCL3 Is Insufficient to Drive Immune Cell Transmigration through the Blood-Brain Barrier under Inflammatory Conditions In Vitro [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017:6752756.

- [15] 万辉,杜建文,石秀霞,等.能量多普勒超声在围术期重症妊娠期高血压疾病患者急性肾损伤早期诊断的应用研究[J].中国妇幼保健,2016,31(23):5183-5186.
- [16] 江锦雄,郭黎红,蔡承哲,等.肾脏彩超评价急性有机磷农药中毒并发急性肾损伤严重程度及预后的价值[J].中华劳动卫生职业病杂志,2021,39(11):862-865.
- [17] Boddi M, Bonizzoli M, Chiostrri M, et al. Renal Resistive Index and mortality in critical patients with acute kidney injury[J]. Eur J Clin Invest, 2016, 46(3):242-251.
- [18] 金仁华,李静,沈骁,等.肝素结合蛋白联合白介素-6对持续性脓毒症急性肾损伤的预测价值[J].临床急诊杂志,2023,24(3):119-125.
- [19] 李文涛,陈莹,靳小静,等.肾阻力指数及生物标志物对脓症患者发生急性肾损伤的早期预测价值[J].临床急诊杂志,2022,23(3):209-213.
- [20] 李佳,袁野,罗娟娟,等.联合肾动脉阻力指数和 β_2 微球蛋白及降钙素原水平构建脓毒症合并急性肾损伤患者预后模型的验证评价[J].临床急诊杂志,2022,23(10):727-732.
- [21] Oliveira RAG, Mendes PV, Park M, et al. Factors associated with renal Doppler resistive index in critically ill patients: a prospective cohort study[J]. Ann Intensive Care, 2019, 9(1):23.
- [22] Boddi M, Natucci F, Ciani E. The internist and the renal resistive index: truths and doubts [J]. Intern Emerg Med, 2015, 10(8):893-905.
- [23] Andrikou I, Tsioufis C, Konstantinidis D, et al. Renal resistive index in hypertensive patients[J]. J Clin Hypertens, 2018, 20(12):1739-1744.

(收稿日期:2023-06-12)

(上接第453页)

- [46] Nguyen HM, di Lucente J, Chen YJ, et al. Biophysical basis for Kv1.3 regulation of membrane potential changes induced by P2X4-mediated calcium entry in microglia[J]. Glia, 2020, 68(11):2377-2394.
- [47] Badimon A, Strasburger HJ, Ayata P, et al. Negative feedback control of neuronal activity by microglia[J]. Nature, 2020, 586(7829):417-423.
- [48] Canedo T, Portugal CC, Socodato R, et al. Astrocyte-derived TNF and glutamate critically modulate microglia activation by methamphetamine [J]. Neuropsychopharmacology, 2021, 46(13):2358-2370.
- [49] Muresanu DF, Sharma A, Tian ZR, et al. Nanowired drug delivery of antioxidant compound H-290/51 enhances neuroprotection in hyperthermia-induced neurotoxicity [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2012, 11(1):50-64.
- [50] Sharma HS, Miculescu A, Wiklund L. Cardiac arrest-induced regional blood-brain barrier breakdown, edema formation and brain pathology: a light and electron microscopic study on a new model for neurodegeneration and neuroprotection in porcine brain[J]. J Neural Transm(Vienna), 2011, 118(1):87-114.
- [51] Hutin A, Levy Y, Lidouren F, et al. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta vs epinephrine in the treatment of non-traumatic cardiac arrest in swine[J]. Ann Intensive Care, 2021, 11(1):81.
- [52] Putzer G, Martini J, Spraidner P, et al. Adrenaline improves regional cerebral blood flow, cerebral oxygenation and cerebral metabolism during CPR in a porcine cardiac arrest model using low-flow extracorporeal support[J]. Resuscitation, 2021, 168:151-159.
- [53] Manole MD, Foley LM, Hitchens TK, et al. Magnetic resonance imaging assessment of regional cerebral blood flow after asphyxial cardiac arrest in immature rats[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2009, 29(1):197-205.
- [54] Lu H, Li S, Dai D, et al. Enhanced treatment of cerebral ischemia-Reperfusion injury by intelligent nanocarriers through the regulation of neurovascular units [J]. Acta Biomater, 2022, 147:314-326.

(收稿日期:2023-06-22)