维普资讯 http://www.cqvip.com

· 述评 ·

老年脑缺血实验研究与临床研究相关性的问题与思考

李建生 刘敬霞

脑缺血是临床常见病，增龄在其发病中起重要作用[1]，由于老年人存在机体衰老、潜在多重危险因素、应激调节减退、多器官受损、治疗预后差等限制了临床研究的开展，实验研究显得尤为重要。但目前存在着实验研究动物选取和模型制备是否合理，实验过程和临床特征能否一致，临床研究与实验研究结果能否互证等问题，直接影响了老年脑缺血实验研究与临床研究的相关性，制约了研究的突破。解决这些问题则是实验研究为临床研究提供依据和切入点，以及临床研究印证实验结果并为实验研究提出问题和提供信息的关键。

1 存在的问题

1.1 增龄：老年脑缺血损伤的发生率高，损伤区域存在差异，损伤程度轻重有别，损伤后的反应不一致[2]，理想的老年脑缺血动物模型是其研究基础。但老年动物动脉硬化、狭窄、迂曲或扩张，老年脑缺血动物模型的重复性差、创伤大、死亡率高等因素，限制了其在研究中的广泛应用，因而以往的实验动物多为青年，增龄因素在缺血性动物模型中通常被忽视[3]。脑缺血动物模型与人类卒中的低相关性一直备受关注，虽然可能存在"物种差异"，但如果以青年动物的实验结果来为临床老年脑缺血研究提供依据，或者通过青年动物验证老年脑缺血的临床效果，则实验结果与临床研究之间必然存在较大差距。

1.2 危险因素：老年人群脑卒中现患率高，存在多种危险因素，与其显著相关的因素包括：高血压病、冠心病、短暂性脑缺血发作、饮酒、动脉粥样硬化等。但目前老年脑缺血研究通常选择健康动物进行，有的研究尽管考虑了诸如高血压、糖尿病等影响老年脑缺血发病的危险因素，并在实验设计或实施中予以重视，但这毕竟与人类老年缺血性卒中由多重危险因素介导所引起的机体在发病特点、病理改变、治疗效应、复杂预后等方面的变化存在差异。因此，如果不能在动物实验中考虑老年脑缺血所涉及的多重危险因素及其在疾病过程、治疗以及预后方面的复杂影响，则必然会影响实验研究与临床研究的相关性或一致性。

1.3 发病特点：缺血性卒中发病特点复杂，年龄、性别、民族、种族、遗传等在卒中的发病过程中各有特点，比如男性发病高于女性，老年高于青年，黑人高于白人[4]。尽管年龄、发病时间、性别、家族及种族等特点是目前无法改变和干预的，但如果在动物实验中不考虑这些发病特点则是不合适的。目前已有研究考虑到年龄特点，但在动物性别的选择方面则多以雄性为主。因此，如果实验设计不是要求必须控制动物体内性激素，就应考虑老年脑缺血发病的性别特点。此外，脑缺血发病有种族特点，但目前90%的老年脑缺血实验是在啮齿类动物身上进行，而在更为接近人类的灵长目动物方面的研究较为少见，即使在啮齿类动物，通常选择的动物品系也比较局限，很少有实验能够对同一品系不同亚种的动物开展研究，结果必然和老年脑缺血临床复杂的发病特点存在差距，而由此结果推出的临床试验依据则需进一步研究来验证。

1.4 病理改变：随着增龄，老年机体出现功能衰退、发生基础疾病、应激反应降低、并发症和合并症增多、修复功能差等变化。因此，老年脑缺血病理改变远较青年复杂，但实验研究不能模拟相应的临床病理改变，并可由此引起研究结果的不一致性。如在脑血流研究方面，由于增龄、心血管疾病及高血压等对脑灌注的不利影响，老年人的脑血流量减少，即使调整与脑血管疾病相关的危险因素，仍不能改变老年脑缺血时脑血流较青年明显减少的变化[5]。但有实验结果认为脑缺血后老龄和青年动物在脑血流方面的变化差异无显著性[6]。这种实验研究与临床研究的不一致性可能与实验研究不能完全模拟临床复杂的病理改变有关。因此，建议老年脑缺血实验尽可能考虑临床复杂的病理过程，以使实验研究和临床研究的相关性或一致性不断提高。

1.5 疗效反应：脑缺血的治疗涉及到抗自由基损伤、抗炎性级联反应、减轻钙超载、抗细胞凋亡、神经保护剂应用、细胞移植、基因治疗等，这些治疗必须经实验证明有效可行后才能用于临床。在老年脑缺血治疗方面，实验研究更是临床研究的基础和依据。但有学者发现，老年急性中风的临床研究并没有反映出哪些是来自动

基金项目：国家自然科学基金资助项目(C03050311)；河南省高校创新人才培养基金资助项目(2000-10)

作者单位：450003 郑州，河南中医学院老年医学研究所

作者简介：李建生(1963-)，男(汉族)，河南禹州人，医学博士，教授，博士研究生导师(Email：ljs8@371.net)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

物实验的疗效，在动物实验中有显著作用的神经保护剂，在临床应用中却未发现有显著的神经保护作用[7]。分析实验研究与临床研究中这种在疗效反应方面的差异，一方面与老年人群存在的损伤严重、多脏器受损、修复欠佳、代谢失衡等有关，更为重要的是如何能在实验研究中复制和模拟老年机体内影响药物性能的变化特点，以使老年脑缺血在实验和临床治疗研究方面的相关性得以提高。

1.6　预后差异：随着增龄，机体抗病能力下降，抗应激和自我调节功能减退，恢复时间延长。临床上老年人群脑缺血的并发症和合并症多见，诱发了体内潜在的病变发生；老年脑缺血多器官损伤也必然会影响其病程和预后。因此，老年脑缺血患者的预后和恢复较青年差，但 Wang 等[8]对老龄和青年大鼠不同恢复时期的死亡率和神经变化进行比较，发现尽管老龄大鼠死亡的风险较大，如果能够在脑缺血后短时间内存活下来，其恢复与青年大鼠的区别不大。这种实验和临床研究在老年脑缺血恢复和预后方面的不一致，或许与实验研究不能对涉及老龄机体脑缺血损伤恢复的复杂因素全面考虑或纳入有关，但同时也给临床研究提供了信息，如果采取能使老年脑缺血患者在中风后短时间内存活下来的有效措施，则必将改善其恢复和预后的程度。

2　可喜的进展

2.1　动物模型改进：一是要选取老龄动物；二是模型制备要合理。由于老年动物动脉硬化狭窄、迂曲或扩张及不易成活，以及模型重复性差、创伤大、死亡率高等原因，造成其应用受到限制，研究受阻。但是对老年动物脑卒中干预治疗的恰当评价依赖于脑梗死部位及大小恒定、存活率高、存活时间长等理想的老年动物缺血模型的建立。常用的大鼠局灶性脑缺血模型如线栓法、凝闭或结扎法、栓塞法等均因老年鼠血管的病理改变及合并其他慢性疾病等影响，使梗死灶稳定性差、动物死亡率高；加上老年鼠来源不易，价高难养，使模型制备在老年鼠中的应用受到限制。为此，杨渊等[9,10]用光化学诱导法制备老年大鼠局灶性脑梗死模型，认为梗死部位恒定、重复性好、动物存活率高，克服了其他局灶性脑缺血模型的缺点，避免了年龄错配，更适合于验证老年人卒中干预治疗的研究。三是多重因素被纳入。老年脑缺血临床研究中涉及年龄、性别、种族、遗传等发病特点，包括吸烟、动脉粥样硬化、高血压、糖尿病等诸多危险因素，要求其实验研究也尽可能纳入和考虑到这些因素的影响。可喜的是已有研究分别在相关方面予以了重视和努力，比如 Takaba 等[11]就探讨了大鼠次代品系或遗传、性别、年龄不同对自发性高血压大鼠(SHR)在脑梗死方面的影响，提出 SHR 对局灶性脑缺血损伤存在增龄相关的易感性，这种易感性与血中性激素如雌激素、黄体激素等的水平并不相关。研究的结果是重要的，而更为重要的是这种把临床问题带入到实验研究中来的思维和方法是可取的。

2.2　病理机制探讨：即使考虑到增龄、性别、种族和遗传背景以及老年脑缺血发病过程中多重危险因素等，但实验研究面临的最具挑战的问题是如何通过老龄动物来探讨老年脑缺血复杂的发病机制，这也是如何能使实验研究更好地和临床研究相结合的瓶颈问题。我们课题组在系列研究中发现，老龄大鼠精神差，血脑屏障破坏严重，脑梗死灶大，神经细胞受损，炎性细胞浸润严重而胶质细胞及微血管增生等组织修复反应轻，老龄大鼠的脑缺血损伤较青年大鼠严重。我们又进一步开展老龄脑缺血大鼠脑损伤病理特点和复杂发病机制方面的探索和研究，致力于老龄大鼠脑缺血/再灌注过程微血管基底膜损伤变化的规律及其意义、脑缺血/再灌注纤溶酶原激活系统调节作用、脑缺血/再灌注损伤后的血管生成以及老龄大鼠脑缺血/再灌注神经细胞凋亡变化规律等方面的研究[12-15]。这对探讨发病机制具有重要意义。

2.3　临床疗效对照：实验研究最初和最终的目标是如何为临床研究提供基础和依据，其中获取的理想结果需要在临床研究中加以验证，最理想的验证结果是实验研究发现确有疗效的药物能在临床研究中被证明也是有效可行的。我们通过在老龄动物模型上进行脑缺血/再灌注损伤的实验研究[12-15]，并在确认药物疗效的基础上进行了临床观察，从神经功能、日常生活、生理功能、精神健康、社会功能、中医证候和实验室检测指标等多角度对中药复方脑脉通颗粒的临床疗效进行评价[16]，发现其可以明显改善老年脑梗死患者日常生活能力，减轻患者临床症状、体征，改善脑神经细胞损伤，确有疗效。这种临床研究和实验研究相一致的结果是可喜的，但更为可取的是这种把实验研究和临床研究相结合的思维和探索是科研成功的前提，值得提倡。

3　思考与对策

3.1　结合临床优化实验：实验为临床提供基础和依据。老年脑缺血的实验研究应考虑其发病特点、危险因素、发病机制等诸方面，并根据其临床特征不断改进和优化实验，使实验研究与临床研究的相关性或一致性不断提高。一是选取适宜动物：增龄是影响脑缺血的重要因素，伴随增龄，老年机体会出现相关的脑代谢及病

维普资讯 http://www.cqvip.com

理改变，这些改变不能反映在青年动物身上，如果选择青年动物进行老年脑缺血研究，则会影响实验和临床研究的相关性。老年脑缺血发病涉及性别、种族、遗传等特点。因此，考虑增龄、动物种系、性别等因素而选取适宜动物是理想的老年脑缺血实验研究的基础。二是制备合理的动物模型：老龄动物随增龄出现复杂的病理生理改变，加上老龄动物来源不易、价高难养、梗死灶稳定性差、动物死亡率高，限制了老龄动物脑缺血模型的制备。此外，合理的模型制备方法也是实验研究的关键环节。因此，要求在实验中考虑创伤小、操作较易、梗死部位及大小恒定、存活率高、存活时间长等因素制备合理的脑缺血模型。三是纳入危险因素：脑缺血涉及多种危险因素，这些危险因素随增龄在老年脑缺血的表现更为复杂，如果在实验研究中不考虑这些危险因素对老年脑缺血的复杂影响显然是不合理的，因此，应尽可能把这些危险因素纳入到实验研究的设计和实施中来。四是探索发病机制：老年脑缺血患者随增龄出现功能衰退、多器官损伤、修复应激降低等特点，要求实验研究模拟其复杂的病理环节，探索发病机制，为临床提供深入研究的线索和依据。因此，要求实验研究能拓展思路、纵深内容，更多探讨与临床相关的老年脑缺血的发病机制研究，而不是囿于已有指标的简单观察或重复他人曾经探索或已获明确结论的研究。

3.2 临床提出问题、为实验提供信息：老年脑缺血的实验研究和临床研究密切相关，这点与其他疾病相似；所不同的是，由于增龄变化，老年脑缺血涉及更为复杂的危险因素、存在多器官损伤、治疗反应的个体差异大、修复预后差等特点，因此，需要通过临床发现问题、提出问题，为实验研究提供信息和线索，并通过进一步的实验研究来为临床提供解决问题的方法和途径。首先是探索危险因素：老年脑缺血的发病原因复杂，通常是多种危险因素共同作用的结果。只有弄清各个危险因素及其共同作用的机制，把部分不能干预的因素进一步分为若干可以改变的因素，在实验中进行干预，才能最终达到预防老年脑缺血发生的目的。其次是注重整体功能：脑缺血可引起全身一系列反应[17]，随着增龄，机体抗病能力下降，抗应激和自我调节功能减退，恢复时间延长，并发症和合并症多见，潜在病变发作，内脏器官损伤严重，整体功能欠佳，直接影响病程和预后，临床对老年脑缺血患者的治疗要注重全身功能状况，这也要求实验研究中注重整体反应和多器官损伤观察。最后是全面分析结果：由于老年脑缺血衰退的身体功能和复杂的病理过程，即使实验研究的设计尽可能严谨、合理，仍然存在临床和实验研究之间的不一致性或差异，这就要求从临床角度全面分析实验结果，寻求低相关性可能的原因所在，并为进一步的实验设计和实施提供信息和指导。

参考文献：

1 Kharlamov A, Kharlamov E, Armstrong D M. Age-dependent increase in infarct volume following photochemically induced cerebral infarction: putative role of astroglia[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2000, 55: 135 - 141.

2 Canese R, Lorenzini P, Fortuna S, et al. Age-dependent MRI-detected lesions at early stages of transient global ischemia in rat brain[J]. MAGMA, 2004, 17: 109 - 116.

3 Davis M, Mendelow A D, Perry R H, et al. Experimental stroke and neuroprotection in the aging rat brain[J]. Stroke, 1995, 26: 1072 - 1078.

4 Bryan R H, Cai J, Burke G, et al. Prevalence and anatomic characteristics of infarct-like lesions on MR images of middle-aged adults: the atherosclerosis risk in communities study[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1999, 20: 1273 - 1280.

5 Claus J J, Breteler M M, Hasan D, et al. Regional cerebral blood flow and cerebrovascular risk factors in the elderly population[J]. Neurobiol Aging, 1998, 19: 57 - 64.

6 Ramirez-Lassepas M. Stroke and the aging of the brain and the arteries[J]. Geriatrics, 1998, 53(Suppl 1): S44 - 48.

7 Suzuki Y, Takagi Y, Nakamura R, et al. Ability of NMDA and non-NMDA receptor antagonists to inhibit cerebral ischemic damage in aged rats[J]. Brain Res, 2003, 964: 116 - 120.

8 Wang R Y, Wang P S, Yang Y R. Effect of age in rats following middle cerebral artery occlusion[J]. Gerontology, 2003, 49: 27 - 32.

9 杨渊，郭瑞友，张苏明，等. 光化学诱导老年大鼠局灶性脑梗塞模型的研究[J]. 中国老年学杂志，2001，21：35 - 38.

10 Brown A W, Marlowe K J, Bjelke B. Age effect on motor recovery in a post-acute animal stroke model[J]. Neurobiol Aging, 2003, 24: 607 - 614.

11 Takaba H, Fukuda K, Yao H. Substrain differences, gender, and age of spontaneously hypertensive rats critically determine infarct size produced by distal middle cerebral artery occlusion[J]. Cell Mol Neurobiol, 2004, 24: 589 - 598.

12 李建生，李建国，赵君玫，等. 川芎嗪和参麦注射液对老龄大鼠脑缺血/再灌注多器官损伤的作用[J]. 中国中西医结合急救杂志，2000，7：289 - 294.

13 李建生，王明航，刘轲，等. 老龄大鼠脑缺血/再灌注过程微血管基底膜损伤变化的规律及其意义[J]. 中国急救医学，2005，25：196 - 198.

14 李建生，刘轲，刘敬霞，等. 脑脉通对老龄大鼠脑缺血/再灌注纤溶酶原激活系调节作用的影响[J]. 中国老年学杂志，2005，25：1225 - 1228.

15 李建生，任小巧，刘轲，等. 老龄大鼠脑缺血/再灌注神经细胞凋亡变化规律研究[J]. 中国危重病急救医学，2004，16：151 - 154.

16 李建生，郭明冬. 脑脉通颗粒治疗急性脑梗塞的临床疗效评价[J]. 中华中医药杂志(原中国医药学报)，2005，20：563 - 565.

17 朱方，马宁，刘芳，等. 老龄大鼠脑缺血后内脏效应的病理形态学研究[J]. 中国老年学杂志，1999，19：108 - 109.

(收稿日期：2005 - 12 - 15) (本文编辑：李银平)