

• 综述 •

心肺复苏后脑损伤的药物治疗研究进展

杨晓占¹ 黄一凡¹ 张思森^{1,2,3}¹河南中医药大学第五临床医学院,河南郑州 450002; ²河南中医药大学人民医院/郑州人民医院急诊医学部,河南郑州 450003; ³河南省心肺脑复苏工程技术研究中心,河南郑州 450002

通信作者: 张思森, Email: zhangsisen@hactcm.edu.cn

【摘要】 心搏骤停是指心脏突然停止跳动及呼吸、意识骤然停止,导致全身重要器官缺血缺氧,进而造成不可逆的损伤。即使患者自主循环恢复(ROSC),仅约 1% 能获得良好神经功能预后。究其原因,心肺复苏(CPR)后的脑缺血/再灌注损伤(CIRI)是导致心搏骤停患者神经功能预后不良的关键因素,药物治疗是改善此类患者预后的关键策略。目前针对 CIRI 的药物种类繁多,机制复杂,临床常用药物及作用机制包括:① 抗炎药物:米诺环素通过调控小胶质细胞极化减轻炎症,阿司匹林则通过抗血小板聚集改善脑微循环;② 抗氧化应激药物:米托蒽醌甲磺酸盐(MitoQ)凭借线粒体靶向特性精准清除活性氧(ROS),依达拉奉右莰醇通过广谱自由基清除能力快速抑制氧化损伤;③ 线粒体功能障碍靶向治疗药物:亚甲蓝通过稳定线粒体膜电位、抑制线粒体通透性转换孔(MPTP)开放,恢复能量代谢;④ 中药多靶点治疗:安宫牛黄丸和丹参川芎嗪通过抑制炎性小体、抑制星形胶质细胞活化及调控相应通路来减轻脑损伤,二者都体现出“多成分-多靶点”协同优势。本文对以上药物的作用机制及研究进展进行综述,旨在为临床药物选择提供理论依据。

【关键词】 心搏骤停; 心肺复苏; 脑缺血/再灌注损伤; 神经保护; 药物治疗; 中药

基金项目: 河南省自然科学基金面上项目(232300420059); 河南省科技攻关项目(242102310260); 河南省心肺脑复苏工程技术研究中心科研专项(202201281); 河南中医药大学研究生科研创新能力提升计划(2024SHDY025)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.04.021

Research advances in pharmacotherapy for brain injury after cardiopulmonary resuscitation

Yang Xiaozhan¹, Huang Yifan¹, Zhang Sisen^{1,2,3}¹The Fifth Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, Henan, China;²Department of Emergency Medicine, People's Hospital of Henan University of Chinese Medicine/Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan, China; ³Henan Provincial Engineering Research Center for Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation, Zhengzhou 450002, Henan, China

Corresponding author: Zhang Sisen, Email: zhangsisen@hactcm.edu.cn

【Abstract】 Cardiac arrest is characterized by the sudden cessation of cardiac activity, accompanied by the abrupt loss of respiration and consciousness, leading to ischemia-hypoxia in vital organs and subsequently resulting in irreversible damage. Even among patients who achieve return of spontaneous circulation (ROSC), only approximately 1% attain favorable neurological functional outcomes. The primary driver of this poor prognosis is cerebral ischemia reperfusion injury (CIRI) following cardiopulmonary resuscitation (CPR). Pharmacological intervention has become a key strategy to improve neurological recovery in these patients. Currently, a wide range of agents targeting CIRI are diverse, with diverse mechanisms of action. Commonly used clinical drugs and their mechanisms include: ① Anti-inflammatory agents: Minocycline mitigates inflammation by modulating microglial polarization, while aspirin improves cerebral microcirculation via anti-platelet aggregation; ② Antioxidative stress agents: Mitoquinone mesylate (MitoQ) selectively targets, mitochondria to scavenge reactive oxygen species (ROS), while Edaravone dextroboraneol rapidly inhibits oxidative damage through broad-spectrum free radical scavenging; ③ Mitochondrial dysfunction-targeted agents: Methylene blue restores energy metabolism by stabilizing mitochondrial membrane potential and inhibiting mitochondrial permeability transition pore (MPTP) opening; ④ Multi-targeted traditional Chinese medicine (TCM) therapy: Angong Niu Huang Wan and Danshen Chuan Xiong Qin alleviate brain injury by inhibiting inflammasomes, suppressing astrocyte activation, and modulating relevant signaling pathways, demonstrating the synergistic advantage of a "multi-component-multi-target" mechanism. This review systematically summarizes the mechanisms of action and research progress of these agents, aiming to provide a theoretical basis for clinical drug selection in post-CA management.

【Key words】 Cardiac arrest; Cardiopulmonary resuscitation; Cerebral ischemia reperfusion injury; Neuroprotection; Pharmacological therapy; Traditional Chinese medicine

Fund program: Henan Provincial Natural Science Foundation General Project (232300420059); Henan Provincial Key Research and Development Program (242102310260); Scientific Research Special Project of Henan Provincial Engineering Research Center for Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation (202201281); Henan University of Chinese Medicine Graduate Student Scientific Research and Innovation Capability Enhancement Program (2024SHDY025)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.04.021

心搏骤停是指心脏突然停止跳动及呼吸、意识骤然停止,导致全身重要器官缺血缺氧,进而造成不可逆的损伤。据统计,我国每年约有 54 万人因此失去生命^[1]。即使心搏骤停患者自主循环恢复(return of spontaneous circulation, ROSC),但出院时有良好神经功能预后的患者仅占 1% 左右^[2]。主要原因就在于心搏骤停-心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)后脑缺血/再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)的发生。心搏骤停发生后,大脑血流停止会导致大脑活动迅速中断,即使经过复苏后心脏恢复跳动,脑部的缺氧损伤已经开始,且在再灌注过程中,脑血流的恢复可能带来一系列复杂的生理反应,进一步加重脑损伤^[3]。CIRI 的病理生理机制十分复杂,包括炎症反应和氧化应激的发生,以及线粒体功能障碍等^[4]。一直以来,针对 CIRI 的预防和治疗都是急救医学领域研究的热点,药物干预是重要的手段之一。然而,目前针对 CIRI 治疗的药物种类繁多,机制复杂,很多时候往往难以选择最合适的药物。因此,本文针对目前该领域内的部分药物进行综述,以期为中心搏骤停患者救治成功后脑损伤恢复药物的选择提供帮助。

1 抗炎药物

当患者发生心搏骤停后,大脑由于缺血缺氧会发生一系列的损伤,神经炎症也随之而来。作为心搏骤停后脑损伤最重要的病理机制之一,小胶质细胞在其中扮演着极其重要的角色。当大脑缺血缺氧时,小胶质细胞迅速由静息态转变为激活态,随后在核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体的介导下发生细胞焦亡。释放出肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukins, IL-1 β 、IL-6)等大量促炎细胞因子^[5],从而引发后续一系列级联反应。同时,这些促炎因子招募外周免疫细胞聚集到脑损伤区域,这些浸润的外周免疫细胞会进一步刺激放大脑内的炎症反应^[6],导致脑损伤进一步加重(图 1)。小胶质细胞的激活及释放的炎症因子也会直接导致神经元损伤(如海马 CA1 区神经元丢失)、血脑屏障破坏及神经功能恶化^[7]。因此,及时有效的抗炎治疗对减轻心搏骤停患者的神经功能损伤至关重要,针对小胶质细胞的治疗为治疗心搏骤停后脑损伤提供了新靶点。

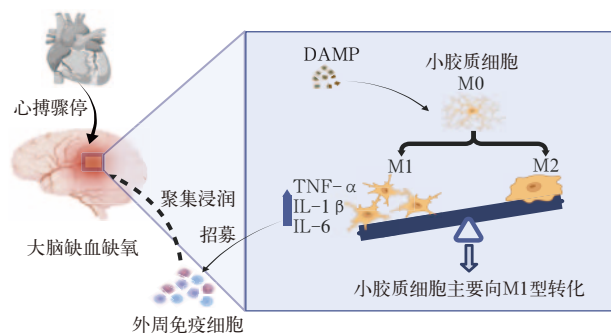


图 1 心搏骤停后神经炎症的发生机制

1.1 米诺环素:米诺环素又称二甲胺四环素或美满环素,是一种广谱抗菌的四环素类抗菌药物,临床上常用于治疗各种皮肤感染。近年来,米诺环素在多种神经系统疾病中的神经保护作用逐渐被揭示。其主要机制为抗炎、抗氧化及细胞凋亡等^[8]。在一项关于创伤性脑损伤的研究中,在给予米诺环素治疗后,大鼠创伤性脑损伤、脑挫伤组织原位末端缺刻标记试验(terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling method, TUNEL)染色阳性的数量显著减少,且细胞凋亡的关键执行因子切割型天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 (cleaved caspase-3) 的表达水平显著降低,运动功能缺陷也显著减少^[9]。此外,另一项关于急性缺血性卒中中(acute ischemic stroke, AIS)的研究表明,米诺环素通过调节小胶质细胞极化来促进缺血性卒中功能恢复。与注射安慰剂(生理盐水)组相比,给予米诺环素的小鼠在短暂性大脑中动脉闭塞/再灌注(middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MCAO/R)后 7 d,脑梗死体积减少,神经元损伤减轻,反应性胶质细胞增生被抑制;且在 14 d 时,米诺环素组生存率增加,神经行为学评估、旋转棒试验和转角试验等结果得到了改善^[10]。一项基于网络荟萃分析的 AIS 患者神经保护药物疗效分析显示,与传统疗法相比,米诺环素显著改善了这些患者的神经功能,并且降低了患者病死率^[11]。综上,米诺环素通过抑制细胞凋亡关键因子、小胶质细胞增生等途径来减轻脑损伤中神经炎症的发生发展,并且在临床研究中也表现出了较好的神经保护作用(表 1)。

表 1 治疗 CPR 后脑损伤药物机制及效果总结

药物类别	代表药物	作用机制	动物模型效果
抗炎药物	米诺环素	抑制小胶质细胞 M1 极化,减少 IL-1 β /TNF- α 释放	大鼠模型:梗死体积减少;星形胶质细胞、小胶质细胞密度降低(MCAO/R 模型)
抗氧化剂	依达拉奉 右莰醇	清除 ROS,抑制脂质过氧化链式反应	大鼠模型:脑组织含水量降低、总抗氧化能力升高(脑出血模型, $P < 0.05$)
线粒体保护剂	亚甲蓝	稳定线粒体膜电位,抑制 MPTP 开放	家兔模型:神经元细胞水肿减轻,且成剂量依赖性保护效应(心搏骤停模型)
中药	安宫牛黄丸	多种成分协同抗炎、抗氧化、抗凋亡	大鼠模型:脑梗死体积显著下降;凋亡细胞比例、组织学检测均得到改善(MCAO/R 模型)

1.2 阿司匹林:阿司匹林也被称为乙酰水杨酸,有多种药理作用。有研究表明,阿司匹林可能通过抗炎机制来发挥神经保护作用。一项研究结果显示,阿司匹林与氯吡格雷联合应用可能通过抑制骨髓中性粒细胞炎症反应,增加脑内小胶质细胞分支,并激活小胶质细胞向抗炎表型(M2 型)转化,从而发挥神经保护作用^[12]。此外,在 CPR 后,由于全身血液循环重新建立,脑部微循环可能会受到一定影响,容易形成血栓。阿司匹林通过抗血小板聚集作用防止血小板在脑血管内聚集形成血栓,改善脑部微循环,从而发挥神经保护作用。

2 抗氧化应激药物

氧化应激是 CPR 后脑损伤发生的核心机制之一,涉

及到多种病理反应,主要由过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和抗氧化系统失衡所导致。大脑缺血缺氧发生后,线粒体合成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)减少,从而导致膜电位崩溃,电子传递链(electron transport chain, ETC)复合物功能失调^[13]。当大脑恢复血流后,突然增加的氧气会使线粒体 ETC 活性增强,从而加剧 ROS 的生成;同时,由于缺血缺氧,超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等内源性抗氧化酶活性下降^[14],无法发挥相应的抗氧化作用。ROS 的过量产生及抗氧化酶的失活这两种机制协同作用,使得氧化应激反应愈演愈烈。此外,过量产生的 ROS 还能激活 NLRP3 炎性小体及 caspase 级联反应^[15],造成氧化应激-炎症反应的恶性循环,使情况更加恶化,进一步加剧脑损伤。因此,抑制氧化应激类药物在减轻 CPR 后脑损伤中发挥了重要作用。

2.1 米托蒽醌甲磺酸盐(mitoquinone mesylate, MitoQ): MitoQ 是一种线粒体靶向抗氧化剂,和传统的非特异性抗氧化剂相比,它表现出了更明显的抗氧化能力,其独特的三苯基磷靶向基团能穿透线粒体的双层膜,直接作用于线粒体基质,有效抑制 ROS 过度产生^[16],这种精准的递送机制不仅大大提高了超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的催化活性,而且还借助提高线粒体的抗氧化防御功能,降低脂质过氧化产物的含量、减少蛋白质羰基化修饰及降低 DNA 氧化损伤的水平。有研究表明,MitoQ 可凭借维持线粒体 ETC 的稳定状态,调节 ROS 生成和清除的动态平衡,这样就能有效减轻氧化应激所引发的细胞损伤,为预防和治疗氧化应激相关疾病提供了全新的分子干预策略^[17]。董玉书等^[18]的一项关于蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)的研究表明,MitoQ 可减少大鼠脑组织中线粒体 ROS 含量,降低 SAH 大鼠皮层中丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量,从而抑制大鼠 SAH 术后的氧化应激反应;并通过增加 SAH 大鼠脑组织中 ATP 水平来改善线粒体功能,增加细胞能量供应,从而改善大鼠 SAH 早期的神经功能。

2.2 依达拉奉右莰醇:依达拉奉是一种亲脂性吡唑啉酮衍生物,分子量较小,可穿透血脑屏障,快速分布至缺血组织(尤其是脑组织),通过清除氧化性最强的羟自由基和抑制脂质过氧化反应减轻细胞膜损伤,从而直接发挥神经保护作用。依达拉奉还可通过下调促炎因子水平,从而抑制细胞凋亡来发挥间接保护作用^[19]。《2020 中国心脏骤停后脑保护专家共识》^[20]中对于自由基清除剂有明确指示:建议心脏骤停患者在 CPR 后 12 h 内使用该药物,频率为每日 2 次,剂量为 30 mg/次,疗程为 14 d(证据等级 II,推荐等级 B)。一项以大鼠为模型研究依达拉奉右莰醇对脑出血的神经保护作用的研究结果显示,药物干预组(依达拉奉组、依达拉奉右莰醇组)的各项指标(各时间点神经功能评分、各时间点脑组织含水量、血肿周围脑组织氧化指标变化、血肿周围脑组织小胶质细胞极化现象)均优于假手术组及模型组,且依达拉奉右莰醇组大鼠神经功能改善效果更加明显^[21]。此外,也有越来越多的临床研究证实其优异的神经保护功能。一

项多中心随机对照研究显示,1 165 例 AIS 患者被随机分配到依达拉奉右莰醇组($n=585$)和依达拉奉组($n=580$),与依达拉奉组比较,依达拉奉右莰醇组在随机分组后 90 d 出现良好功能结局的患者比例明显更高,且亚组分析表明,女性患者比男性患者观察到更大的益处^[22]。此外,还有研究表明,依达拉奉右莰醇对脑梗死后铁死亡、铜固有和血脑屏障损伤有很好的改善作用^[23],这为临床应用提供了更多证据,为研究其机制提供了新的理论和方向。

综上所述,MitoQ 与依达拉奉右莰醇均通过抗氧化应激机制发挥神经保护作用,但二者策略不同,前者侧重线粒体靶向治疗,有精准性及长效性的特点;后者侧重于急性期广谱自由基清除,在再灌注早期即可表现出较好的治疗效果。二者机制互补,未来可聚焦于探索二者联合用药,为 CPR 后脑部的氧化应激损伤提供更优的治疗方案。

3 线粒体功能障碍靶向治疗药物

除去上述两种机制,线粒体损伤同样是脑损伤发生发展过程中一个不可或缺的因素,作为大脑能量代谢的核心,线粒体在能量代谢、钙离子调节、ROS 生成等环节都发挥着重要作用^[24]。心搏骤停发生后,缺血缺氧导致线粒体氧化磷酸化停止,ATP 合成量断崖式下降,这不仅会引起钠钾泵功能障碍,细胞内 Na^+ 蓄积,水分内流导致细胞毒性水肿,还会促使电压门控钙通道异常开放进而引起钙超载^[25]。钙超载与 ROS 共同导致线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放,进而使细胞色素 C(cytochrome c, Cys C)释放进入包质,激活 caspase-9/3 级联反应,诱导细胞凋亡。在再灌注期,爆发性生成的 ROS 会攻击线粒体膜磷脂(如心磷脂),破坏膜完整性;同时攻击线粒体 DNA,导致呼吸链复合体(如复合体 I、IV)活性下降,形成恶性循环^[26]。综上,心搏骤停后脑损伤中的线粒体功能障碍是多种机制共同作用的结果,线粒体功能障碍的靶向治疗可能是未来脑保护的重要策略。

亚甲蓝是一种有着多模态作用的吩噻嗪类化合物,近年来,多项研究表明,亚甲蓝在帕金森、阿尔兹海默症等多种神经系统疾病模型中都表现出了积极的治疗效果^[27]。一项关于亚甲蓝对兔心搏骤停后 CIRI 保护作用的研究显示,在 ROSC 后的 24 h,与空白对照组比较,亚甲蓝组的神经元细胞水肿程度都有所减轻,并且呈现出剂量依赖性的保护效应^[28]。有研究者在利用大鼠来研究亚甲蓝对新生儿缺氧缺血性脑病所诱导的脑损伤的影响及相关机制时发现,亚甲蓝能明显减轻缺氧缺血损伤后血脑屏障的破坏,还可抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的活化及促炎细胞因子的产生,此外,亚甲蓝凭借抑制缺血缺氧脑中脱氢表雄酮和蛋白质羰基水平,进而抑制氧化损伤。从这些情况可以得出结论,亚甲蓝能显著减轻缺氧缺血所诱导的新生大鼠脑皮质和海马神经元损伤^[29]。Lai 等^[30]凭借磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和氯化三苯基四氮唑染色(triphenyl tetrazolium thloride staining, TTC)等方法,对大鼠 MCAO/R 48 h 后脑梗死和水肿的情况进行评估,结果显示,亚甲蓝凭借调

节水通道蛋白 4 和代谢型谷氨酸受体 5 的活化减轻缺血后的脑肿胀,这充分提示亚甲蓝在临床缺血性脑卒中治疗方面有潜在的应用价值。

综上所述,亚甲蓝的神经保护机制涉及多个不同方面,包括恢复线粒体功能,对氧化应激反应,调控神经炎症进程,以及保持血脑屏障稳定等(表 1)。这些不同的机制协同作用,为 CPR 之后出现 CIRI 的治疗提供了一种潜在策略,未来需要更深入地探索亚甲蓝临床转化的具体路径及精准作用靶点。

4 中药

中药是我国传统医学的重要组成部分,也是中华民族的文化瑰宝。近年来,随着医学的不断发展,越来越多的中药在各个领域被广泛应用。在治疗心搏骤停-CPR 后脑损伤方面,一些中药备受关注,如安宫牛黄丸、丹参川芎嗪等。与西药通过特定靶点治疗疾病不同,中药通常依靠多种成分的协同效应来发挥作用。

4.1 安宫牛黄丸:《温病条辨》记载:“邪入心包,舌謇肢厥,牛黄丸主之,安宫牛黄丸最凉,开窍最捷。此芳香化秽浊而利诸窍,咸寒保肾水而安心体,苦寒通火腑而泻心用之方也。”安宫牛黄丸针对温病热毒内陷心包(高热神昏、惊厥谵语),即“热闭心包”,以清热解毒、豁痰开窍为治则,通过牛黄、麝香等芳香之品通利诸窍,黄芩、黄连等苦寒药清泻心火,其开窍醒神功效与现代神经保护机制异曲同工。目前已有多项研究表明,安宫牛黄丸有脑保护作用,对多种因素所致的脑损伤动物模型均有疗效^[31]。一项基于网络药理学及动物实验的研究表明,安宫牛黄丸中的主要成分可能通过数个靶点来调控相应通路,减轻大鼠 CIRI 过程中的炎症反应、氧化应激,减少细胞凋亡,从而发挥神经保护作用^[32]。另一项动物试验结果表明,在给予安宫牛黄丸处理后,TTC 染色显示,高剂量安宫牛黄丸组脑梗死面积显著减少,且凋亡细胞比例、组织学检测等均得到了改善,这充分说明了安宫牛黄丸的神经保护作用,该团队又进行了乙酰及蛋白质组学分析,系统解析安宫牛黄丸调控自噬分子网络,揭示了沉默信息调节因子 1-组蛋白 H4K16 乙酰化轴(silent information regulator 1-histone H4 lysine 16 acetylation axis, SIRT1-H4K16ac)通过转录后修饰调控自噬的新机制。该研究通过功能、形态、组学和分子生物学技术,阐明了安宫牛黄丸通过激活 SIRT1、抑制 H4K16 乙酰化、减少过度自噬,从而减轻 CIRI 的机制^[33]。以上研究均体现出安宫牛黄丸的神经保护作用有多成分、多靶点、多通路的特性。研究显示,安宫牛黄丸能减轻重型急性颅脑损伤患者血清 IL-6、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)和 S100 钙结合蛋白 β 亚基(S100 calcium binding protein β subunit, S100 β)水平,且安全性较高^[34]。

综上所述,安宫牛黄丸的神经保护作用已得到充分证明,且拥有多成分、多靶点、多通路的特性(表 1),但目前研究多局限于动物模型验证,虽已有部分临床研究显示安宫牛黄丸能减轻血清脑损伤标志物水平,但其具体疗效和机制仍需大规模、多中心的临床队列研究进一步证实。

4.2 丹参川芎嗪:丹参川芎嗪的主要成分为丹参及川芎,《神农本草经》有言:“丹参,味苦微寒,主心腹邪气……益气,养血,去心腹痛疾。”《本草纲目》中记载:“活血,通心包络,治心痛。”可以看出古籍强调其“活血祛瘀,通经止痛”的功效,用于“心腹邪气”(血瘀证)。

《神农本草经》记载:“川芎,主中风入脑,头痛寒痹,筋挛缓急。”《本草纲目》记载:“芎藭,血中气药也,肝苦急以辛补之,故血虚者宜之。”突出川芎“上行头目,下行血海”的特性,善治头风头痛、血瘀经闭。丹参+川芎是古代方剂中常用的经典配伍(如《妇人良方》丹参饮),二者“活血行气”相须为用,契合“气行则血行”理论。丹参川芎嗪基于二者的经典功效,提取其有效成分制作而成,已经应用于多种疾病的临床治疗中。田洪涛等^[35]对丹参川芎嗪注射液进行物质分析,结果显示,丹参川芎嗪注射液在 2.5%~15.0% 的稀释浓度下,有显著的抗 SH-SY5Y 细胞氧糖剥夺/复氧(oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R)损伤的作用;柴春泉等^[36]的研究也表明,采用无糖无氧(95% N_2 、5% CO_2)处理人星形胶质细胞(human astroglia, HA)构建 OGD/R 模型,丹参川芎嗪注射液处理后,与对照组比较,胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、S100 β 的蛋白表达显著下调,证实丹参川芎嗪注射液通过上调 OGD/R HA 中微小 RNA-145-5p(microRNA-145-5p, miR-145-5p)表达,抑制胞质型钙依赖性磷脂酶 A2 组 IVA(phospholipase A2, group IVA, PLA2G4A)表达、细胞活化及炎症反应,从而发挥神经保护作用。

5 讨论

CPR 后脑损伤的发生和发展过程十分复杂,它并不是由单一因素引起,而是多种不同的病理机制共同发挥作用后产生的结果。在此过程中,炎症反应、氧化应激及线粒体功能障碍等机制都参与其中。药物干预作为一种必不可少的治疗方法,在心搏骤停患者 ROSC 后的神经恢复过程中至关重要。在抗炎药物中,米诺环素通过调控小胶质细胞极化从而减轻神经炎症;而阿司匹林通过抗血小板聚集作用,预防脑血管内形成血栓,从而发挥神经保护作用,但胃肠道副作用及出血风险仍不可忽视。抗氧化药物,如 MitoQ、依达拉奉右莰醇,分别从线粒体靶向和广谱自由基清除 2 个角度出发,阻断氧化级联损伤;而亚甲蓝则凭借稳定线粒体膜电位、抑制 MPTP 开放等途径,来改善能量代谢。中药虽然呈现出多成分协同效应,如安宫牛黄丸能抑制 NLRP3 炎性小体,但临床证据目前尚局限于小样本研究,其作用靶点尚不清晰,还需凭借网络药理学来阐明。另外,虽有临床试验表明安宫牛黄丸能减轻重型急性颅脑损伤患者血清 IL-6、NSE 和 S100 β 水平,但另一项针对重度 AIS 患者的临床研究表明,安宫牛黄丸在治疗中至重度 AIS 患者时,对于脑梗死体积的改善趋势并不明显^[37],这说明仍需进一步的临床研究来评估安宫牛黄丸对机体的神经保护作用。目前仍缺乏大量的临床试验数据,面临着很大的临床转化挑战。另外,大部分动物试验均采用年轻雄性啮齿类动物模型,而临床中患

者可能存在高龄、基础疾病等情况,这与临床实际情况存在偏差,因此需要建立更加切合实际情况的动物模型。此外,除单一用药外,不同机制的药物联合治疗同样是值得探索的领域,如安宫牛黄丸联合依达拉奉右莰醇治疗脑梗死急性期患者,与传统疗法比较,联合用药能显著改善患者 NSE 和 S100 β 水平,且总有效率明显高于传统疗法^[38]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会急诊医学分会,中国医学科学院青岛急救医学创新单元(RU),海南医学院急救与创伤研究教育部重点实验室,等.中国 AED 布局与投放专家共识[J].中国急救医学,2020,40(9):813-819. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2020.09.003.
- [2] 中国心脏骤停与心肺复苏报告编写组.中国心脏骤停与心肺复苏报告(2022 年版)概要[J].中国循环杂志,2023,38(10):1005-1017. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.10.002.
- [3] Esdaille CJ, Coppler PJ, Faro JW, et al. Duration and clinical features of cardiac arrest predict early severe cerebral edema[J]. Resuscitation, 2020, 153: 111-118. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.05.049.
- [4] Eren F, Yilmaz SE. Neuroprotective approach in acute ischemic stroke: a systematic review of clinical and experimental studies[J]. Brain Circ, 2022, 8(4): 172-179. DOI: 10.4103/bc.bc_52_22.
- [5] Chang Y, Zhu J, Wang D, et al. NLRP3 inflammasome-mediated microglial pyroptosis is critically involved in the development of post-cardiac arrest brain injury[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 219. DOI: 10.1186/s12974-020-01879-1.
- [6] 姚鹏,马雯,王智渊,等.心肺复苏后脑损伤的研究进展[J].中国科学:生命科学,2022,52(11):1715-1730.
- [7] Chen XR, Chen CN, Fan SN, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid attenuates the inflammatory response by modulating microglia polarization through SIRT1-mediated deacetylation of the HMGB1/NF- κ B pathway following experimental traumatic brain injury[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 116. DOI: 10.1186/s12974-018-1151-3.
- [8] 陈辉玲,陈玥,杨天立,等.米诺环素对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后神经保护作用的研究进展[J].中国抗生素杂志,2022,47(12):1254-1259. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8689.2022.12.005.
- [9] 毛剑.米诺环素可降低大鼠创伤性脑损伤后神经元凋亡并改善运动功能[D].南昌:南昌大学,2021.
- [10] Lu YN, Zhou MM, Li Y, et al. Minocycline promotes functional recovery in ischemic stroke by modulating microglia polarization through STAT1/STAT6 pathways[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 186: 114464. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114464.
- [11] Li M, Huo XH, Chang Q, et al. Efficacy analysis of neuroprotective drugs in patients with acute ischemic stroke based on network meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1475021. DOI: 10.3389/fphar.2024.1475021.
- [12] 董雯,姜鸣钰,陈文涛,等.阿司匹林和氯吡格雷联合应用对小鼠脑缺血损伤后骨髓及脑内炎症反应的影响[J].中国卒中杂志,2022,17(6):605-610. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2022.06.009.
- [13] Yang JH, Shi XH, Ma M, et al. PGC-1 α role in rescuing ferroptosis in cerebral ischemia/reperfusion injury through promoting mitochondrial biogenesis and UCP2 expression[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2025, 1871(6): 167874. DOI: 10.1016/j.bbadis.2025.167874.
- [14] Lan XB, Wang Q, Liu Y, et al. Isoliquiritigenin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by reducing oxidative stress and ameliorating mitochondrial dysfunction via activating the Nrf2 pathway[J]. Redox Biol, 2024, 77: 103406. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103406.
- [15] Lyu YJ, Meng ZP, Hu YY, et al. Mechanisms of mitophagy and oxidative stress in cerebral ischemia-reperfusion, vascular dementia, and Alzheimer's disease[J]. Front Mol Neurosci, 2024, 17: 1394932. DOI: 10.3389/fnmol.2024.1394932.
- [16] Zhao Y, Xiong RX, Jin SY, et al. MitoQ alleviates H₂O₂-induced mitochondrial dysfunction in keratinocytes through the Nrf2/PINK1 pathway[J]. Biochem Pharmacol, 2025, 234: 116811. DOI: 10.1016/j.bcp.2025.116811.
- [17] 谭宁,李巴仑,艾力·艾尔肯,等.线粒体靶向抗氧化剂 MitoQ 研究进展[J].农业生物技术学报,2024,32(6):1432-1439. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7968.2024.06.018.
- [18] 董玉书,陈立刚,邹正,等. MitoQ 减轻蛛网膜下腔出血大鼠早期脑线粒体氧化应激[J].神经解剖学杂志,2022,38(4):423-427. DOI: 10.16557/j.cnki.1000-7547.2022.04.009.
- [19] 毛权西,李作孝.依达拉奉右莰醇通过铁死亡-脂质过氧化通路对脑出血大鼠神经保护的作用机制[J].天津医药,2023,51(11):1199-1205. DOI: 10.11958/20221777.
- [20] 李震中,冯立群,马青变,等.《2020 中国心脏骤停后脑保护专家共识》解读三:药物治疗[J].中华脑血管病杂志(电子版),2021,15(6):356-360. DOI: 10.11817/j.issn.1673-9248.2021.06.001.
- [21] 吴芝璇,王茂娟,李作孝.依达拉奉右莰醇对脑出血大鼠的神经保护作用[J].重庆医科大学学报,2025,50(8):1029-1034. DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.003755.
- [22] Xu J, Wang AX, Meng X, et al. Edaravone dextran versus edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke: a phase III, randomized, double-blind, comparative trial[J]. Stroke, 2021, 52(3): 772-780. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031197.
- [23] Jin GM, Han W, Duan TT, et al. Edaravone dextran alleviates ferroptosis, cuproptosis, and blood-brain barrier damage after acute cerebral infarction[J]. Metab Brain Dis, 2025, 40(3): 134. DOI: 10.1007/s11011-025-01559-0.
- [24] 孙婷,景永帅,张丹参.线粒体功能障碍在脑缺血再灌注损伤中的作用机制研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2023,37(7):498-499. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2023.07.046.
- [25] Yuan YJ, Chen TT, Yang YL, et al. E2F1/CDK5/DRP1 axis mediates microglial mitochondrial division and autophagy in the pathogenesis of cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Clin Transl Med, 2025, 15(2): e70197. DOI: 10.1002/ctm2.70197.
- [26] 王瑞,胡紫薇,胡可,等.线粒体功能障碍:脑缺血再灌注损伤中的作用机制研究进展[J].赣南医学院学报,2022,42(7):678-683. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5779.2022.07.002.
- [27] 张孟钦,卢剑飞,陈春花.亚甲基蓝治疗缺血性脑卒中的研究进展[J].解剖学报,2019,50(5):677-683. DOI: 10.16098/j.issn.0529-1356.2019.05.023.
- [28] 苏成洋.亚甲基蓝对兔心脏骤停后脑缺血再灌注损伤保护作用的研究[D].兰州:兰州大学,2019.
- [29] Zhang GW, Lu YJ, Yang LD, et al. Methylene blue post-treatment improves hypoxia-ischemic recovery in a neonatal rat model[J]. Neurochem Int, 2020, 139: 104782. DOI: 10.1016/j.neuint.2020.104782.
- [30] Lai Y, Han J, Qiu DX, et al. The protective effects of methylene blue on astrocytic swelling after cerebral ischemia-reperfusion injuries are mediated by aquaporin-4 and metabotropic glutamate receptor 5 activation[J]. Heliyon, 2024, 10(8): e29483. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e29483.
- [31] 中国医药教育协会.安宫牛黄丸临床应用专家共识[J].中国中西医结合杂志,2022,42(8):933-946. DOI: 10.7661/j.cjim.20220318.038.
- [32] 王砾寒,侯静怡,李雪丽.基于网络药理学及动物实验探究安宫牛黄丸治疗缺血性脑卒中的作用[J].中成药,2024,46(10):3468-3475. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.048.
- [33] Wang LH, Hou JY, Xu H, et al. Angong Niu Huang pill pretreatment alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy through the SIRT1-H4K16ac axis[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 340: 119214. DOI: 10.1016/j.jep.2024.119214.
- [34] 管诚,沈剑虹,管义祥,等.安宫牛黄丸联合马来酸桂哌齐特治疗重型急性颅脑损伤的疗效及对血清 IL-6、NSE 和 S100 β 水平影响[J].中华中医药学刊,2021,39(9):228-232. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.09.057.
- [35] 田洪涛,姚永新,隋媛,等.基于 UCP2-SIRT3 通路探讨瑞舒伐他汀联合丹参川芎嗪注射液对脑缺血/再灌注的影响[J].中国老年学杂志,2022,42(18):4594-4597. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.18.054.
- [36] 柴春泉,姜逸,梁尚华,等.丹参川芎嗪注射液通过 miR-145-5p/PLA2G4A 抑制糖氧剥夺诱导的星形胶质细胞活化和炎症反应[J].中药药理与临床,2021,37(6):101-106. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2021.06.021.
- [37] Li SD, Wang AX, Shi L, et al. Safety and efficacy of Angong Niu Huang pills in patients with moderate-to-severe acute ischemic stroke (ANGONG TRIAL): a randomized double-blind placebo-controlled pilot clinical trial[J]. Chin Med J (Engl), 2025, 138(5): 579-588. DOI: 10.1097/CM9.00000000000003133.
- [38] 曹杰,刘南海,廖伟.安宫牛黄丸联合依达拉奉右莰醇治疗脑梗死急性期的效果及对 NSE、血清 S100 β 蛋白的影响[J].中国医学创新,2023,20(31):68-72. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2023.31.016.

(收稿日期:2025-06-16)

(责任编辑:邸美仙)