

高原低氧对血脑屏障结构及其药物通透性影响的研究进展

丁怡丹^{1,2}, 李文斌¹, 王 荣^{1,2}, 张建春³

1. 解放军联勤保障部队第九四〇医院全军高原环境损伤防治重点实验室, 甘肃 兰州 730050

2. 兰州大学药学院, 甘肃 兰州 730000

3. 中国人民解放军第一医院药剂科, 甘肃 兰州 730000

[摘 要] 中枢神经系统疾病治疗药物需通过血脑屏障进入脑组织发挥作用。在高原低氧环境下,血脑屏障组织结构中的紧密连接蛋白、星型胶质细胞和内皮细胞上的转运蛋白、内皮细胞上的 ATP 发生变化,同时血脑屏障通透性增加。这些变化是高原地区中枢神经系统疾病患者的合理用药的重要参考。本文就高原低氧对血脑屏障结构及其药物通透性影响的研究进展作一综述。



[关键词] 中枢神经系统疾病;血脑屏障;高海拔;高原病;缺氧;脑/病理生理学;生物转运;综述

[中图分类号] R594.3 **[文献标志码]** A

Research progress on the effects of plateau hypoxia on blood-brain barrier structure and drug permeability

DING Yidan^{1,2}, LI Wenbin¹, WANG Rong^{1,2}, ZHANG Jianchun³ (1. Key Laboratory of Plateau Environmental Damage Prevention, the 940th Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Lanzhou 730050, China; 2. School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3. Department of Pharmacy, First Hospital of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730000, China)

Corresponding author: WANG Rong, E-mail: wangrong-69@163.com, <https://orcid.org/0000-0001-9139-7311>; ZHANG Jianchun, E-mail: zjc1508@126.com, <https://orcid.org/0000-0001-9459-8995>

[Abstract] Drugs for the treatment of central nervous system diseases need to enter the brain tissue through the blood-brain barrier to function. In high altitude hypoxic environment, there are changes in tight junction proteins of blood-brain barrier tissue

收稿日期:2019-08-22 接受日期:2019-10-03

基金项目:国家自然科学基金(81673508)

第一作者:丁怡丹(1995—),女,硕士研究生,主要从事高原药物转运体研究;E-mail: dingyd17@lzu.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0003-1196-5134>

通信作者:王 荣(1969—),男,博士,主任药师,教授,博士生导师,主要从事高原药代动力学等研究;E-mail: wangrong-69@163.com; <https://orcid.org/0000-0001-9139-7311>. 张建春(1968—),女,博士,硕士生导师,主任药师,主要从事药物新剂型及中药制剂研究;E-mail: zjc1508@126.com; <https://orcid.org/0000-0001-9459-8995>

structure, transporters in astrocytes and endothelial cells and ATP in endothelial cells; at the same time the permeability of the blood-brain barrier is increased. These changes are an important reference for rational drug use in patients with central nervous system disease in the plateau region. This article reviews the research progress on the effects of plateau hypoxia on the structure of the blood-brain barrier and related drug permeability.

[**Key words**] Central nervous system diseases; Blood-brain barrier; Altitude; Altitude sickness; Hypoxia, brain/physiopathology; Biological transport; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2019,48(6):668-673.]

高原具有低气压和低氧等特点,会对人体中枢神经系统、呼吸系统、心血管系统、造血系统产生一定影响^[1]。低气压对人体的影响主要有两个方面:一是压力过低引起的压力效应;二是大气氧分压减低引起的低氧效应。其中后者具有更重要的生理意义和临床意义^[2]。与低气压相比,低氧对人体中枢神经系统的影响更为严重。由于大脑代谢旺盛、耗氧量大,所以大脑皮质对低氧的耐受性比较低^[3]。中枢神经系统疾病的药物递送主要通过血脑屏障和血-脑脊液屏障^[4]。广义的血脑屏障通过脑毛细血管内皮细胞排除毒性物质和代谢产物,为脑部摄取所需的营养成分,因此血脑屏障是保护脑和调节脑内环境稳定的重要生理结构。然而大量实验数据证明,低氧可能会破坏血脑屏障的结构,干扰其功能,进而影响药物进出脑组织,使患者产生严重不良反应^[5]。低氧作为多种脑疾病的特征状态,不仅与阿尔茨海默病、创伤性脑损伤、脑缺血、脑卒中有关,还与高原脑水肿、颅内感染、长期癫痫持续状态后窒息这些高原易发疾病息息相关。研究高原低氧环境下血脑屏障结构与功能的改变,可为各种低氧相关的脑部疾病的用药提供参考,还可为具有中枢抑制和中枢兴奋作用药物的治疗窗研究提供依据。

1 高原低氧环境中易发中枢神经系统疾病

短时间内由平原进入高海拔地区,机体暴露于低氧分压环境易产生各种综合症状——急性高原反应,包括头痛、头晕、心慌气短、睡眠差、食欲差、精神不振等症状,甚至并发高原肺水肿^[6]。急性低氧会引起脑血管扩张、血流量增加、颅压升高,大脑皮质兴奋性增强,出现头痛、多言、失眠、步态不稳。低氧持续或加重时,脑细胞无氧代谢加强,ATP生成减少,脑细胞膜钠泵发生障碍^[7],

导致致命后果。

1.1 高原脑水肿

高原脑水肿是一种威胁生命的疾病,其特点是躯干性共济失调,意识下降,通常伴有轻度发烧,常见于驻扎高海拔的部队士兵和登山运动员,其发病机制至今尚未确定^[8-9]。目前比较受支持的观点是,在缺氧时机械破坏血脑屏障后由细胞外血管源性水肿性脑肿胀引起的颅内高压^[10]。血管源性高原脑水肿在急进高原的早期发生,主要通过机械损伤白质的神经细胞,加速细胞毒性高原脑水肿的发展;而细胞毒性高原脑水肿在疾病末期伴随着严重急性高原反应出现,主要通过对灰质神经细胞的破坏,进一步损伤血脑屏障来加重血管源性高原脑水肿^[11]。产生该病的症状后,需要及时有效地改善脑组织缺氧情况,药物治疗须口服乙酰唑胺,静脉滴注地塞米松或20%甘露醇,根据病情可酌情选用皮质激素、脑保护剂等。

1.2 其他高原易发脑疾病

颅内感染的种类有脑膜炎、脑炎和脑脓肿,与神经系统预后不良和认知不良有关^[12]。神经外科手术后,多种致病因子可通过血液或与感染源直接接触进入脑组织。高原地区的低氧、气候干燥、昼夜温差大等原因,对于术后恢复和伤口愈合有一定影响,神经外科术后颅内感染发病率较高^[13]。

癫痫是最常见的严重神经系统疾病,任何导致脑生理学结构或功能紊乱的因素都可能导致癫痫发作^[14]。癫痫发展的风险因素随患者年龄和所在地理位置而变化^[15]。人处在高原缺氧环境中时,更易发生脑功能损害,且暴露时间越长,损害越严重,特别是对感觉、记忆、思维和注意力等的影响显著而持久。因此了解低氧对脑生理结构的影响可为疾病的预防和治疗提供帮助。

2 低氧对血脑屏障结构的影响

循环系统和中枢神经系统之间的动态界面称为血脑屏障,它调节营养物质、药物、代谢产物进出脑内的过程,从而保证脑组织内环境的基本稳定,对维持中枢神经系统正常生理状态具有重要意义。血脑屏障在结构上由脑微血管内皮细胞、基膜、周细胞、外膜细胞、星形胶质细胞和紧密连接结构组成^[16-17]。基膜包含IV型胶原、纤维连接蛋白、层粘连蛋白,它包围着紧密排列的内皮细胞,同时被星形胶质细胞包围;周细胞嵌在基膜上,通过诱导分化星形胶质细胞来调节血脑屏障中特殊基因在内皮细胞上的表达,在调节血脑屏障完整性、血管通透性和巨噬细胞活性中起重要作用;星形胶质细胞包围周细胞、内皮细胞、基膜,从而形成紧密网络,阻碍分子的自由扩散以维持血脑屏障的完整性^[18-19];紧密连接结构包括至少三种不同类型的跨膜蛋白,即 claudin 家族蛋白、occludin 家族蛋白和连接黏附分子蛋白。完整的紧密连接蛋白通过细胞质适配蛋白如闭合蛋白(zonula occludens, ZO)相互连接以及与细胞骨架连接,为紧密连接提供结构稳定性^[20]。

2.1 低氧对细胞间紧密连接的影响

2.1.1 紧密连接蛋白变化 低氧导致血脑屏障渗透性增加,有可能是跨细胞途径增加了渗透性,也可能是细胞旁途径紧密连接结构破坏。研究显示,紧密连接蛋白 ZO-1 和 ZO-2 与渗透性增加有关,但是在低氧/复氧胁迫下,两者的分布没有显著变化,长时间低氧暴露后,紧密连接蛋白 claudin-5 或 occludin 表达也没有明显变化^[20]。然而体外和体内实验表明,claudin-5 是缺氧的靶分子,导致神经脉管系统屏障功能破坏,缺氧时 ZO-1 磷酸化增强^[21]。此外,EK 等^[22]研究了新生儿缺氧缺血性脑病模型中血脑屏障和局部脑血流的变化,发现缺氧数小时后血脑屏障对分子渗透性增加,这种屏障的开放与蛋白表达变化有关,紧密连接蛋白的基因表达上调。因此在缺氧/复氧期间可以通过药物作用于紧密连接分子机制的靶点,迅速且可逆地治疗中枢神经系统疾病,同时最大限度地减少低氧造成的不利影响^[23]。

2.1.2 血脑屏障完整性没有变化 研究显示,在高原缺氧状态下,大鼠的脑组织虽然出现了一定的改变,但血脑屏障的完整性无明显改变。与对

照组比较,海拔 4010 m 组和海拔 6000 m 组大鼠脑组织表现为正常,血供正常,伊文思蓝(Evans blue)染色表明血脑屏障完整,无明显改变^[24],说明随着海拔(缺氧程度)的增加,血脑屏障不会被破坏。

2.2 低氧对物质跨细胞功能的影响

转运蛋白及 ATP 是主动跨膜运输所必需的物质,因此研究低氧对物质跨细胞功能的影响具有非常重要的意义。

2.2.1 星形胶质细胞上转运蛋白增多 星形胶质细胞具有多药耐药相关转运蛋白、有机阴离子转运蛋白等多种蛋白,其中水通道蛋白 AQ4 是水进入和移出星形胶质细胞并促进星形胶质细胞肿胀的主要途径。据报道,低氧导致血管内皮通透性增加,使血浆蛋白质渗入脑组织,导致脑水肿^[25]。此外,血脑屏障渗漏引发星形胶质细胞活化,低氧暴露后星形胶质细胞中 AQ4 表达增加。与对照组比较,低氧 3 d 后成年大鼠小脑中 AQ4 mRNA 和蛋白质表达增加,提示其参与水从血管向脑实质转运,在低氧条件下形成水肿^[26]。

2.2.2 内皮细胞上转运蛋白变化 治疗中枢神经系统疾病时,许多药物无法到达脑实质可归因于 ABC 外排转运蛋白的活性,大部分药物被动扩散进入脑微血管内皮细胞,同时又会被外排转运蛋白泵回脑微血管^[27]。笔者之前的研究证明,低氧对机体各组织的转运蛋白表达有影响^[28-29],所以研究低氧对药物透过血脑屏障的影响的重点是研究低氧对转运蛋白表达的影响。再者,单纯通过低氧促进或抑制药物进入血脑屏障来相应减少或增加用药量,虽具有一定的用药指导意义,改变后的用药量却有可能对机体其他组织产生副作用。因此,研究脑微血管内皮细胞中低氧调节转运蛋白表达和功能的机制,或有可能找到靶点,通过抑制靶点来抵消低氧对转运的影响^[30]。有研究发现,高原低氧状态下,血脑屏障主动转运蛋白 P-gp 的表达随着低氧天数的增加而增加,然而低氧时调节转运蛋白表达的机制还未有深入研究^[31]。缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF-1 α)是目前公认的在低氧时触发激活的信号因子,已有证据表明 HIF-1 α 可直接结合在 P-gp 的基因启动子上调节转录表达^[23]。然而,转运蛋白还受到 PXR、CAR、AhR、p53 等诸多信号通路调节,各种机制交互错杂,给靶点研究带来一定困难。

2.2.3 内皮细胞中 ATP 变化 慢性低氧条件下内皮细胞的有氧代谢发生变化,特别是线粒体呼吸普遍下降。低氧诱导的线粒体活性氧形成增加主要由于线粒体呼吸链功能的重塑、复合物 II 活性升高和复合物 I 活性降低^[30]。急性低氧引发 ATP 大量释放,氧化磷酸化、糖酵解和三羧酸循环功能紊乱,血管内皮细胞和其他受到缺氧损伤的细胞 ATP 产生不足^[32]。此外,低氧导致自由基介导的血脑屏障破坏和大脑氧化代谢受损,还与急性高原反应的神经系统症状有关。有研究显示,低氧时大脑氧化-硝化应激增加,这种应激可能通过一种不依赖于血脑屏障破坏和大脑氧化代谢受损的机制而使人易发生急性高原反应^[33]。而药物借助转运蛋白在脑微血管内皮细胞中转运的同时需要 ATP 提供能量,因此 ATP 减少极有可能影响药物的递送。同时影响的还有载体转运调节系统和受体转运调节系统,载体介导的转运系统为脑部提供必需的营养物质(如葡萄糖和氨基酸),受体介导的转运系统负责运送血液中的大分子多肽(如胰岛素和转铁蛋白)进入血脑屏障,因此二者对药物转运影响甚微。

3 低氧对药物通透性的影响

治疗脑疾病的药物须通过血脑屏障,而低氧对血脑屏障生理功能的影响很可能影响药物递送至脑组织。脑脊液主要是由脉络丛分泌的,蛋白质的含量极微,葡萄糖含量也较少,一些大分子物质较难从血液进入脑脊液。张明霞^[24]研究了高原低氧对苯妥英钠在大鼠脑脊液中浓度的影响,结果显示海拔 6000 m 与对照组比较,大鼠脑脊液中苯妥英钠浓度增加了 40%,证明低氧增加了苯妥英钠的药物通透性。联合维拉帕米用药时,高海拔组与对照组差异也有统计学意义。郭平等^[34]研究了七叶皂苷钠对低氧暴露下大鼠血-脑脊液屏障通透性变化的影响及其抗渗漏机制,采用湿重法测定脑含水量,伊文思蓝示踪法检测屏障通透性。结果发现,低氧组的脑含水量显著增加,证明低氧暴露后,血-脑脊液屏障的通透性增加,而七叶皂苷钠对血脑屏障具有保护作用。

当机体处于高原低氧环境时,低氧引起的脑血管扩张和脑细胞 ATP 生成减少会对血脑屏障的药物通透性产生有利或有弊的影响。例如急性高原反应治疗药物地塞米松和地西洋发挥药效的

部位为脑组织,若低氧使血脑屏障药物通透性增加,则在治疗窗内减少用药剂量就可以达到相同的药物疗效。此外,一些本身患有疾病的人来到高原后,这些人或患有胃病需服用西咪替丁、雷尼替丁,或患有白血病或恶性淋巴瘤而服用长春新碱,或因急性慢性腹泻而服用洛哌丁胺,以上药物的药效部位都不是脑组织,但对中枢神经都有抑制作用,会产生神经系统毒性,如果低氧促进这些药物透过血脑屏障,那么患者有可能会产生严重不良反应^[35]。因为实验技术的挑战和伦理的限制,目前没有更多的参考文献证明每种药物受低氧影响时在血脑屏障的通透性增加还是降低。因此,未来的研究应更多地集中于药物跨血脑屏障的人体试验,由此为患有脑部疾病的高原人群提供用药参考。

4 结 语

目前大量的动物体内和体外实验都证明低氧会影响血脑屏障,改变屏障各结构物质的表达及功能。然而,低氧对血脑屏障的具体影响——抑制还是促进药物进入脑组织还未有定论。迄今,大部分研究提示,当组织的氧含量需求不足时,低氧作为血脑屏障病理生理变化的初始触发因素,导致水和离子的分布改变,通过炎症反应、氧化应激、水肿形成、外周免疫细胞浸润和血液渗漏蛋白质进入大脑,从而抑制屏障功能,使药物等分子更多地进入脑组织。

目前的研究表明,低氧对血脑屏障的作用可能会影响药物的正常转运过程。为此研究人员进行了以下四方面的研究。其一,从分子生物学的角度进行研究,低氧触发的 HIF-1 α 可能是损伤血脑屏障的主要靶标,因此靶向抑制 HIF-1 α 可能是低氧期间维持屏障稳定性的一种方式^[36]。其二,通过靶向细胞(例如内皮细胞、星形胶质细胞或周细胞)特异性治疗以减轻屏障损伤。但是,在实施任何治疗策略之前必须权衡好神经保护作用与中枢抑制作用^[37]。其三,通过调节靶向转运蛋白来改善药物向中枢神经系统的转运。上述策略都具有毒理学和药物代谢动力学的不可预测^[37]。其四,通过调节剂选择性地打开内皮紧密连接以促进药物向大脑的递送也是一个值得深入研究的领域,但是将调节剂递送至神经系统仍然具有高度挑战性^[38]。因此,最基本的应对策略是具体研

究低氧对中枢神经系统药物转运的影响,根据每种药物在血脑屏障的转运结果来调整用药方案,或者说依据患者具体情况,选择合适的药物剂量,进行精准治疗。

参考文献

- [1] LU H, WANG R, JIA Z P, et al. Effects of high altitude exposure on physiology and pharmacokinetics [J]. **Curr Drug Metab**, 2016, 17(6): 559-565.
- [2] DEHNERT C, GRUNIG E, MERELES D, et al. Identification of individuals susceptible to high-altitude pulmonary oedema at low altitude [J]. **Eur Respir J**, 2005, 25(3): 545-551.
- [3] QUAEGEBEUR A, CARMELIET P. Oxygen sensing: a common crossroad in cancer and neurodegeneration [J]. **Curr Top Microbiol Immunol**, 2010, 345: 71-103.
- [4] BANKS W A. From blood-brain barrier to blood-brain interface: new opportunities for CNS drug delivery [J]. **Nat Rev Drug Discov**, 2016, 15(4): 275-292.
- [5] ENGELHARDT S, PATKAR S, OGUNSHOLA O O. Cell-specific blood-brain barrier regulation in health and disease: a focus on hypoxia [J]. **Br J Pharmacol**, 2014, 171(5): 1210-1230.
- [6] LUKS A M, SWENSON E R, BÄRTSCH P. Acute high-altitude sickness [J]. **Eur Respir Rev**, 2017, 26(143): 1-14.
- [7] 姜北芳, 刘威. 缺氧状态下神经系统的改变和护理 [J]. **中国实用医药**, 2008, 3(35): 183-184.
JIANG Beifang, LIU Wei. Changes and nursing of the nervous system in hypoxia [J]. **China Practical Medicine**, 2008, 3(35): 183-184. (in Chinese)
- [8] KUMAR K V S H, SHIJITH K P, SINGH D. High altitude cerebral edema [J]. **Curr Med Res Pract**, 2016, 6(3): 126-128.
- [9] WILLMANN G, GEKELER F, SCHOMMER K, et al. Update on high altitude cerebral edema including recent work on the eye [J]. **High Alt Med Biol**, 2014, 15(2): 112-122.
- [10] BAILEY D M, BÄRTSCH P, KNAUTH M, et al. Emerging concepts in acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema: from the molecular to the morphological [J]. **Cell Mol Life Sci**, 2009, 66(22): 3583-3594.
- [11] 李虎, 王百忍, 巩固. 高原脑水肿病理生理机制的研究进展 [J]. **中华神经外科疾病研究杂志**, 2016, 15(4): 381-384.
LI Hu, WANG Bairen, GONG Gu. Research progress in pathophysiological mechanism of high altitude cerebral edema [J]. **Chinese Journal of Neurosurgical Disease Research**, 2016, 15(4): 381-384. (in Chinese)
- [12] LIN C, ZHAO X, SUN H. Analysis on the risk factors of intracranial infection secondary to traumatic brain injury [J]. **Chin J Traumatol**, 2015, 18(2): 81-83.
- [13] 舒勤, 周明芳, 李巍. 现代高原颅脑火器伤的救护重点 [J]. **现代护理**, 2007, 13(1): 68-69.
SHU Qing, ZHOU Mingfang, LI Wei. Key points of rescue for modern high altitude craniocerebral firearm injury [J]. **Modern Nursing**, 2007, 13(1): 68-69. (in Chinese)
- [14] NAGARKATTI N, DESHPANDE L S, DELORENZO R J. Development of the calcium plateau following status epilepticus, role of calcium in epileptogenesis [J]. **Expert Rev Neurother**, 2009, 9(6): 813-824.
- [15] VEZZANI A, FUJINAMI R S, WHITE H S, et al. Infections, inflammation and epilepsy [J]. **Acta Neuropathol**, 2016, 131(2): 211-234.
- [16] TAKESHITA Y, RANSOHOFF R M. Blood-brain barrier and neurological diseases [J]. **Clin Exp Immunol**, 2015, 6: 351-361.
- [17] DING Y, WANG R, ZHANG J, et al. Potential regulation mechanisms of P-gp in the blood-brain barrier in hypoxia [J]. **Curr Pharm Design**, 2019, 25: 1-9.
- [18] FILOUS A R, SILVER J. Targeting astrocytes in CNS injury and disease: A translational research approach [J]. **Prog Neurobiol**, 2016, 144: 173-187.
- [19] MCCAFFREY G, DAVIS T P. Physiology and pathophysiology of the blood-brain barrier: P-glycoprotein and occludin trafficking as therapeutic targets to optimize central nervous system drug delivery [J]. **J Investig Med**, 2012, 60(8): 1131-1140.
- [20] ENGELHARDT S, AL-AHMAD A J, GASSMANN M, et al. Hypoxia selectively disrupts brain microvascular endothelial tight junction complexes through a hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) dependent mechanism [J]. **J Cell Physiol**, 2014, 229(8): 1096-1105.
- [21] KAUR C, LING E A. Blood brain barrier in hypoxic-ischemic conditions [J]. **Curr Neuro Res**, 2008, 5: 71-81.
- [22] EK C J, D'ANGELO B, BABURAMANI A A, et al. Brain barrier properties and cerebral blood flow in neonatal mice exposed to cerebral hypoxia-ischemia [J]. **J Cereb Blood Flow Metab**, 2015, 35(5): 818-827.

- [23] LOCHHEAD J J, RONALDSON P T, DAVIS T P. Hypoxic Stress and inflammatory pain disrupt blood-brain barrier tight junctions: implications for drug delivery to the central nervous system[J]. **AAPS J**, 2017,19(4):910-920.
- [24] 张明霞.高原缺氧对血脑屏障中药物转运蛋白的影响[D].兰州:兰州大学,2018.
ZHANG Mingxia. Effect of plateau hypoxia on drug transporter in blood-brain barrier [D]. Lanzhou: Lanzhou University,2018. (in Chinese)
- [25] LOCHHEAD J J, MCCAFFREY G, QUIGLEY C E, et al. Oxidative stress increases blood-brain barrier permeability and induces alterations in occludin during hypoxia-reoxygenation [J]. **J Cereb Blood Flow Metab**,2010,30(9):1625-1636.
- [26] KAUR C, SIVAKUMAR V, ZHANG Y, et al. Hypoxia-induced astrocytic reaction and increased vascular permeability in the rat cerebellum [J]. **Glia**,2006,54(8):826-839.
- [27] IORIO A L, MD R, FANTAPPIÈ O, et al. Blood-brain barrier and breast cancer resistance protein: A limit to the therapy of CNS tumors and neurodegenerative diseases [J]. **Anticancer Agents Med Chem**,2016,16(7):810-815.
- [28] HERMANN D M. Future perspectives for brain pharmacotherapies: Implications of drug transport processes at the blood-brain barrier[J]. **Ther Adv Neurol Disord**,2008,1(3):167-179.
- [29] 张明霞,王 荣,李文斌,等.高原缺氧对药物转运体影响的研究进展[J]. **中国药理学通报**,2018,34(3):316-321.
ZHANG Mingxia, WANG Rong, LI Wenbin, et al. Advances in the effects of plateau hypoxia on drug transporters [J]. **Chinese Pharmacological Bulletin**,2018,34(3):316-321. (in Chinese)
- [30] KINGWELL K. Drug delivery: New targets for drug delivery across the BBB[J]. **Nat Rev Drug Discov**, 2016,15(2):84-85.
- [31] KOZIEL A, JARMUSZKIEWICZ W. Hypoxia and aerobic metabolism adaptations of human endothelial cells [J]. **Pflugers Arch**, 2017, 469 (5-6): 815-827.
- [32] LOSENKOVA K, ZUCCARINI M, HELENIUS M, et al. Endothelial cells cope with hypoxia-induced depletion of ATP via activation of cellular purine turnover and phosphotransfer networks[J]. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**,2018,1864(5 Pt A): 1804-1815.
- [33] BAILEY D M, TAUDORF S, BERG R M, et al. Increased cerebral output of free radicals during hypoxia: implications for acute mountain sickness? [J]. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 2009,297(5):R1283-R1292.
- [34] 郭 平,周其全,罗 涵,等.七叶皂苷钠对低氧暴露下大鼠血-脑脊液屏障通透性变化的影响及其抗渗漏机制研究[J]. **解放军医学杂志**,2012,37(2):98-103.
GUO Ping, ZHOU Qiquan, LUO Han, et al. Effects of sodium aescinate on blood-cerebrospinal fluid barrier permeability and its anti-leakage mechanism in rats exposed to hypoxia[J]. **Medical Journal of Chinese People's Liberation Army**,2012,37(2): 98-103. (in Chinese)
- [35] 林 驰,宗希涛,刘倩绫,等.亚高原高血压脑出血后继发癫痫的发生率及治疗的临床统计分析[J]. **立体定向和功能性神经外科杂志**,2016,29(6): 362-364.
LIN Chi, ZONG Xitao, LIU Qianling, et al. Clinical analysis of the incidence and treatment of epilepsy after hypertensive intracerebral hemorrhage in subalpine[J]. **Chinese Journal of Stereotactic and Functional Neurosurg**,2016,29(6):362-364. (in Chinese)
- [36] RATAN R R, SIDDIQ A, SMIRNOVA N, et al. Harnessing hypoxic adaptation to prevent, treat, and repair stroke [J]. **J Mol Med (Berl)**, 2007, 85 (12):1331-1338.
- [37] AMIN M L. P-glycoprotein inhibition for optimal drug delivery[J]. **Drug Target Insights**,2013,7:27-34.
- [38] OGUNSHOLA O O. *In vitro* modeling of the blood-brain barrier: simplicity versus complexity[J]. **Curr Pharm Des**,2011,17(26):2755-2761.

[本文编辑 沈 敏 余 方]