

锌稳态在脑小血管病发生发展中病理生理的作用

曹 乐^{1,2}, 张 凯², 黄文帅¹综述, 梁文昭³审校

摘 要: 脑小血管病(CSVD)是指各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征,临床表现主要包括认知障碍、步态和平衡障碍、尿失禁及抑郁、焦虑、淡漠、性格变化等精神行为异常,对人类健康产生了极大的威胁。目前CSVD的病理生理机制尚不完全清楚。而锌离子作为人体最重要的微量元素之一,在神经系统发育过程中发挥着重要作用,锌离子的浓度变化会影响到多种神经系统疾病,从而锌离子稳态和CSVD的发生发展之间相关性的研究逐渐成为热点话题。本文从CSVD相关发生发展机制、锌离子在神经系统中的作用、锌离子与CSVD发生发展的相关性及相关最新研究进展等方面进行综述。

关键词: 锌稳态; 脑小血管病; 发病机制; 神经系统疾病; 神经毒性

中图分类号:R743 **文献标识码:**A

The pathophysiological role of zinc homeostasis in the development and progression of cerebral small vessel disease CAO Le, ZHANG Kai, HUANG Wenshuai, et al. (Department of Neurology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China)

Abstract: Cerebral small vessel disease(CSVD) refers to a series of clinical, imaging, and pathological syndromes caused by various etiologies affecting arterioles, capillaries, and venules in the brain, and the main clinical manifestations of CSVD include cognitive impairment, gait and balance disorders, urinary incontinence, and mental and behavioral disorders such as depression, anxiety, apathy, and personality changes. At present, the pathophysiological mechanism of CSVD remains unclear. As one of the most important trace elements in the human body, zinc ions play an important role in the development of the nervous system, and the change in zinc ion concentration will affect a variety of nervous system diseases; therefore, the research on the association between zinc ion homeostasis and the development and progression of CSVD has gradually become a hot topic. This article reviews the mechanism of the development and progression of CSVD, the role of zinc ions in the nervous system, the association between zinc ions and the development and progression of CSVD, and the latest research advances.

Key words: Zinc homeostasis; Cerebral small vessel disease; Pathogenesis; Nervous system disease; Neurotoxicity

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是指由于各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、小静脉和微静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征^[1],临床表现主要包括认知障碍、步态和平衡障碍、尿失禁及抑郁、焦虑、淡漠、性格变化等精神行为异常^[2,3],对人类健康产生了极大的威胁,尤其在老年群体中,CSVD的发病率及致死率在逐年增加^[4]。而目前CSVD的病理生理机制尚不完全清楚,年龄、高血压、糖尿病、吸烟等常见的脑血管病危险因素均可影响CSVD的发生发展。有研究表明,人体内微量元素的变化和脑卒中的发生显著相关^[5],可能为脑小血管病发病的新的预测因子。

锌离子作为人体最重要的微量元素之一,主要分布在海马及大脑皮质中,在神经系统发育过程中发挥重要作用,尤其对认知、情绪稳定及记忆功能尤为重要^[6]。同时,锌离子与多种蛋白质和酶的合成及活性有关,主要包括基质金属蛋白酶(matrix

metalloproteinase, MMPs)、超氧化物歧化酶-1、脱氧核糖核酸和核糖核酸聚合酶等,是多种酶和转录因子的重要辅助因子^[7-10]。大量研究表明,锌离子缺乏或超载都可能导致脑损伤并加剧神经系统疾病^[11-13]。

近年来,针对锌稳态与CSVD相关性的研究在逐渐深入,本文就CSVD发病机制及锌离子与CSVD发生发展相关性的最新研究进展进行综述。

1 CSVD发病机制的研究

有关CSVD的发病机制的研究主要集中在小动脉硬化、氧化应激、肠道菌群失调、盐摄入量增加、全

收稿日期:2024-07-10;修订日期:2024-12-12

基金项目:吉林省省直厅局项目(SY2021SCZ16)

作者单位:(1. 吉林大学中日联谊医院神经内科,吉林 长春 130033;

2. 吉林大学中日联谊医院呼吸与危重症医学科,吉林 长春 130033;

3. 吉林大学中日联谊医院老年病全科医学科,吉林 长春 130033)

通信作者:梁文昭, E-mail:liangwz@jlu.edu.cn

身炎症等方面^[14-16],这些因素共同诱发了内皮功能障碍、灌注不足及脑血流量(cerebral blood flow, CBF)的减少、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的破坏及神经炎症等,从而导致了神经元的损伤及CSVD的发病。

1.1 内皮功能障碍

近年来,内皮功能障碍被越来越多的人认为是CSVD发病的起点^[17],其主要与年龄、心脑血管危险因素、全身氧化应激和活性氧的产生、血流动力学的失调相关^[18-20]。损伤的内皮细胞会引起机体凝血系统以及炎症反应异常激活,二者相互作用,最终导致血栓炎症反应状态。现阶段研究认为,内皮功能障碍导致CSVD的发病机制主要包括以下几点:(1)CBF调节的损害;(2)BBB的破坏;(3)血管周围间隙(perivascular space, PVS)中废物清除的减少;(4)髓鞘的脱失^[21-24]。由此表明,内皮功能障碍可通过多种途径参与CSVD的发生。

1.2 灌注不足及CBF的减少

在生理条件下,CBF的调节机制主要包括:(1)脑血管反应性调节;(2)神经源性调节;(3)自动调节;(4)内皮依赖性反应^[25]。当上述调节不足以对抗机体的缺血缺氧时,诱发了CSVD的发生及脑白质的损伤^[26]。在Shi等^[27]的荟萃分析中,证实了较大的CSVD负担和低CBF之间具有显著的相关性。Veen等^[28]发现,脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)的体积和CBF下降明显相关。Nylander等^[29]的一项纵向研究表明,CBF下降和脑室旁脑白质高信号相关,但对深部脑白质高信号却未见明显影响。可见,随CBF下降引发的灌注不足,诱发了CSVD的发生,同时对CSVD中WMH的位置及体积产生了明显影响。

1.3 BBB的破坏

BBB的主要成分包括血管内皮与特殊的基底膜、周细胞和星形胶质细胞端足。研究表明,周细胞与CSVD的发病密切相关,Liu等^[30]在大鼠CSVD模型:双侧颈动脉狭窄(bilateral carotid artery stenosis, BCAS)中发现,大鼠周细胞的覆盖率降低与BBB的通透性增加显著相关。另一项研究中,Ewees等^[31]在CSVD模型中发现星形胶质细胞的损伤及反应性星形胶质细胞标志物胶质纤维酸蛋白表达增加,证明在CSVD模型中,星形胶质细胞的破坏导致BBB缺陷所致的血管通透性增加。上述研究均证明BBB的破坏是诱导CSVD发生的重要影响因素。

1.4 神经炎症

大量研究表明,神经炎症与CSVD的发生密切相关。小胶质细胞作为中枢神经系统唯一的巨噬细胞,其激活可以作为神经炎症的显著特征^[32]。在既往对CSVD患者的尸检中发现了小胶质细胞的激活、星形胶质细胞标记物及BBB的破裂,证明神经炎症和CSVD的发生具有一定的相关性。在Xiao等^[33]的一项回归性研究中发现,较高的全身免疫炎症指数可能通过加重CSVD总体负担而导致认知障碍。可见,全身炎性标志物的升高和CSVD严重程度及疾病进展密切相关。由此推测,神经炎症在CSVD的发病中发挥着重要的作用。

1.5 肠道微生物失调

近年来发现,肠道微生物可显著影响脑血管病的发生、进展和预后,在肠-脑相互作用中起着关键作用^[34]。Cai等^[35]研究发现,当暴露于CSVD患者的粪便细菌提取物时,人和小鼠的中性粒细胞通过诱导白介素细胞IL-17A表达,从而导致了CSVD患者的疾病进展。由此证明,肠道微生物失调和神经炎症及CSVD之间可能存在一定的相关性。

2 锌稳态与CSVD相关性的研究进展

锌作为体内最重要的微量元素之一,在人体大脑组织中仅占1.5%,但因其主要分布在神经元含量相对丰富的区域,如海马及大脑皮质区,所以在大脑功能的发挥中扮演着重要角色^[36]。神经系统多种疾病的发生如卒中、阿尔茨海默病、创伤性脑损伤及癫痫等均受到锌稳态的影响。

在众多神经系统疾病中,卒中已成为世界范围内导致死亡和残疾的主要原因,而CSVD可导致近25%的缺血性卒中,有关微量元素对CSVD影响的研究近年来逐步深入。Mattern等^[37]通过对美国660例缺血性脑血管病患者的血清锌离子水平进行荟萃分析,证明体内血清锌离子稳态被破坏后,缺血性脑血管病的发病率大大增加,同时缺血性CSVD也会导致机体的血清锌离子稳态失去平衡。目前研究中,血清锌离子主要通过以下几方面来调控CSVD的发生发展:(1)氧化应激;(2)神经元及微血管的损伤;(3)缺血后BBB的损伤。

2.1 血清锌离子与氧化应激

氧化应激已经被证实在CSVD的病理生理及诱导神经死亡的过程中发挥了极其重要的作用^[38,39],在这一过程中产生了大量的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS),超过了机体抗氧化系统最大的承载能力,ROS在破坏大量的蛋白质、脂质、核酸

时,产生了大量的毒素,对神经元产生了毒性作用;此外,氧化应激还诱导炎症反应的发生,引发神经元的凋亡,同时其对BBB也具有一定的破坏作用,因此,氧化应激产生的多种复杂因素加剧了CSVD的发生发展^[40-42]。

研究表明,血清锌离子对氧化应激的发生发展具有重要意义。既往研究中,锌离子主要通过以下几方面影响氧化应激:(1)锌离子的减少导致铜/锌超氧化物歧化酶的活性下降,从而抗氧化作用减弱;(2)低锌可限制金属硫蛋白的表达,从而引起处理活性氧能力的下降^[43,44];(3)在神经系统中,锌离子主要通过影响NADPH氧化酶/谷胱甘肽氧化酶等催化产生ROS,缺血时锌离子的释放会激活这两种酶,从而加剧氧化应激^[45-47]。由此可见,锌可能为缺血性脑卒中的独立危险因素。Lin等^[48]通过向缺血性大鼠注射槲皮素,发现大鼠脑组织内锌离子水平明显增多,可见槲皮素主要通过调节锌离子水平起到抗氧化作用。Šulinskienė等^[49]将体内注入硫酸锌的缺血小鼠作为实验组,发现对照组较实验组小鼠谷胱甘肽含量明显减低,在不破坏锌稳态的情况下,锌离子水平的增加使机体抗氧化能力明显提高。由此可见,当机体处于缺氧状态时,补充锌离子会减少缺血对机体的损害及延缓缺血诱发的CSVD的进展。

2.2 锌离子过度释放及积累导致的神经元及微血管损伤

锌离子对神经元具有双向作用,处于正常稳态条件下的锌离子对神经元具有神经保护作用,而高浓度的锌离子对神经元具有神经毒性作用^[50]。CSVD导致神经元坏死后,会向周围流出锌离子,导致锌离子异常积累并被周围胶质细胞摄取,引发大量胶质细胞的死亡,从而破坏神经功能,加重缺血症状,所以对锌离子水平的调节可以作为减少神经元及血管损伤的新靶点。目前关于锌离子对神经元损伤机制的研究主要包括以下几方面:(1)过量的锌离子会激活炎症;(2)锌离子诱导了线粒体膜电位耗散及细胞色素C的产生;(3)锌离子自身的神经毒性作用^[51,52]。

2.2.1 锌离子过量激活了神经元炎症

Li等^[53]通过对大鼠诱导缺血,发现细胞内锌离子的积累可能与神经元炎症有关,增添锌螯合剂TPEN[N,N,N',N'-四(2-吡啶基甲基)乙二胺]后发现促炎因子减少而抗炎因子增加,从而证明缺血诱导的高浓度锌离子可引起神经元炎症性凋亡,当锌离子被中和后,炎症反应减轻,对神经元的损害随之减弱。该研究

为脑缺血后锌离子的积累诱导的神经元炎症及其炎症性凋亡提供了证据,这为锌超载在脑缺血后的损伤提供了重要机制。

2.2.2 锌超载诱导线粒体损伤

线粒体是锌离子所产生毒性攻击的主要靶向器官,细胞内的锌离子通过诱导线粒体膜电位的耗散及细胞色素C的释放而导致了基质金属酶的丢失造成了能量生成的减少,从而诱导了线粒体的分裂,破坏了线粒体的功能、运输及形态,间接诱导线粒体介导的细胞死亡。Dong等^[54]制造了缺血大鼠模型,证实在缺血条件下,线粒体内锌离子含量明显增加,同时添加锌离子螯合剂及常压高氧处理后,可见线粒体内锌离子明显减少,同时缺血半暗带区域减少,证实高浓度的锌离子对线粒体的损害促进了神经元的死亡。

2.2.3 锌离子自身的神经毒性作用

对于锌离子自身具备的细胞毒性作用,Kitamura等在培养的神经元中,添加低浓度(低于100 μm)的锌离子可以抑制谷氨酸诱导的钙内流和神经元死亡,相比之下,高浓度的锌离子(超过150 μm)尽管使钙内流受到抑制,但神经元活力却明显降低,该现象的产生主要由于当锌离子浓度过高时,锌离子本身的毒性发挥了主导作用。由此可见,正常范围内的锌离子具有降低谷氨酸神经毒性的作用,而高浓度的锌离子自身则会产生神经毒性。

2.3 锌离子失衡促进BBB的损伤

目前研究表明,MMPs在缺血性脑血管病中BBB的破坏发挥着重要作用^[55],缺血性脑血管病会导致锌离子的增多,过高的锌离子浓度会损害MMPs活性^[56],进一步破坏BBB而加重脑缺血的损伤。Qi等^[57]通过建立缺血性大鼠模型探索了锌离子对BBB损伤的新机制,证明在缺血区微血管内锌离子聚集而在正常脑组织区微血管内锌离子较为少见,对大鼠注射了TPEN后,缺血区域的脑微血管内皮细胞外渗明显减低。可见锌离子增多会造成对缺血组织患者BBB的破坏,诱导缺血性脑坏死的相关并发症如炎症、出血转化及脑水肿的发生,最终加重CSVD的发生发展。

3 总结与展望

综上,通过调节锌离子浓度及分布治疗神经系统疾病已经成为一种新方案,并且该方案在多项CSVD模型中得到了证实,然而当前对于锌稳态在CSVD中的作用机制尚不完全清楚。现阶段有关锌稳态与CSVD的研究所面临的主要难题是血清锌离子在体内的运输损耗无法估算,因此无法直接检测

大脑内的锌离子浓度,此外,若使用锌制剂对 CSVD 进行药物治疗,还须保证其可以轻松穿透 BBB 以达到药物的有效吸收。

近年来大量研究表明,锌离子失衡时,通过补充锌离子可以调节人体血压、血糖和血脂等的水平,从而降低脑血管病发病的高危因素,预防 CSVD 的发生及发展。同时,锌螯合剂可用于一些因锌超载所导致疾病进展的预防治疗,未来可采用临床相关模型以探索锌在 CSVD 发生发展中所发挥的角色,旨在开发药物治疗的同时,还能通过饮食调节延缓 CSVD 的疾病进展。同时,血清锌离子可以以离子形式透过血脑屏障,并在炎症所介导的缺血缺氧性脑血管病中合成荧光锌纳米簇,为依靠体内荧光锌生物成像诊断 CSVD 提供新的策略。

近年来,通过纳米颗粒递送锌离子进入脑内在恢复神经锌失衡方面备受期待,但在实际治疗中,如何准确操纵大脑内锌的水平仍然难以掌握,因此关于锌螯合剂或补充剂应用于临床治疗 CSVD 时仍面临很大挑战,其主要原因是血清锌测量值无法反映大脑内的锌浓度、锌离子在血液中的消耗或吸收是无法计算的,更重要的是,纳米颗粒化合物必须通过 BBB 才能达到其预期目标。虽然锌稳态对于 CSVD 的病理生理作用、治疗等方面仍存在诸多难题,但我们相信,随着大量研究的深入,二者之间的相关性研究将迎来一个新的时期,未来锌稳态在指导 CSVD 的预防及治疗及诊断等方面会拥有更好的前景。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 曹乐负责论文设计、数据收集、论文撰写;张凯、黄文帅负责文献收集;梁文昭负责修改论文并最后定稿。

【参考文献】

[1] Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, et al. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(3): 272-282.

[2] Wang Y, Li Y, Liu S, et al. Gait characteristics related to fall risk in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Front Neurol*, 2023, 14:1166151.

[3] Zhang AJ, Yu XJ, Wang M. The clinical manifestations and pathophysiology of cerebral small vessel disease[J]. *Neurosci Bull*, 2010, 26(3):257-264.

[4] Markus HS, van Der Flier WM, Smith EE, et al. Framework for clinical trials in cerebral small vessel disease (FINESSE): a review[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(11): 1187-1198.

[5] Samavarchi Tehrani S, Khatami SH, Saadat P, et al. Association of serum magnesium levels with risk factors, severity and prognosis in ischemic and hemorrhagic stroke patients[J]. *Caspian J Intern Med*, 2020, 11(1): 83-91.

[6] Benarroch E. What are the functions of zinc in the nervous system?[J]. *Neurology*, 2023, 101(16): 714-720.

[7] Zhang C, Jiang G, Gao X. Matrix metalloproteinase-responsive drug delivery systems[J]. *Bioconjugate Chem*, 2023, 34(8): 1349-1365.

[8] Manieri TM, Sensi SL, Squitti R, et al. Structural effects of stabilization and complexation of a zinc-deficient superoxide dismutase[J]. *Heliyon*, 2021, 7(1): e06100.

[9] Cruz KJC, Morais JBS, de Oliveira ARS, et al. The effect of zinc supplementation on insulin resistance in obese subjects: a systematic review[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 176(2): 239-243.

[10] Ma ZJ, Yamaguchi M. Stimulatory Effect of Zinc on Deoxyribonucleic Acid Synthesis in Bone Growth of Newborn Rats: Enhancement with Zinc and Insulin-Like Growth Factor-I[J]. *Calcified Tissue Int*, 2001, 69:158-163.

[11] Kawahara M, Tanaka KI, Kato-Negishi M. Zinc, carnosine, and neurodegenerative diseases[J]. *Nutrients*, 2018, 10(2): 147.

[12] Cope EC, Morris DR, Levenson CW. Improving treatments and outcomes: an emerging role for zinc in traumatic brain injury[J]. *Nutr Rev*, 2012, 70(7): 410-413.

[13] Petrilli MA, Kranz TM, Kleinhaus K, et al. The emerging role for zinc in depression and psychosis[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 414.

[14] Wallin A, Ohrfelt A, Bjerke M. Characteristic clinical presentation and CSF biomarker pattern in cerebral small vessel disease[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 322(1-2): 192-196.

[15] Hu M, Cai W, Lu Z. Intestinal microbiota elicits IL-17A production in neutrophil by regulating ROR γ t signaling and accelerated the pace of inflammaging in cerebral small vessel disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(S5):e046987.

[16] Heye AK, Thrippleton MJ, Chappell FM, et al. Blood pressure and sodium: Association with MRI markers in cerebral small vessel disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1): 264-274.

[17] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7): 684-696.

[18] Nezu T, Hosomi N, Aoki S, et al. Endothelial dysfunction is associated with the severity of cerebral small vessel disease[J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(4): 291-297.

[19] Bai T, Yu S, Feng J. Advances in the role of endothelial cells in cerebral small vessel disease[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 861714.

[20] Saji N, Toba K, Sakurai T. Cerebral small vessel disease and arterial stiffness: tsunami effect in the brain?[J]. *Pulse (Basel)*, 2016, 3(3-4): 182-189.

[21] Meissner A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42(3-4): 255-262.

[22] Thrippleton MJ, Backes WH, Sourbron S, et al. Quantifying blood-brain barrier leakage in small vessel disease: review and consensus recommendations[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(6): 840-858.

[23] Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, et al. The glymphatic system: a beginner's guide[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(12): 2583-2599.

[24] Rajani RM, Quick S, Ruigrok SR, et al. Reversal of endothelial dysfunction reduces white matter vulnerability in cerebral small vessel disease in rats[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(448): eaam9507.

- [25] Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, et al. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(4): 1487-1559.
- [26] Wang X, Wang Y, Gao D, et al. Characterizing the penumbras of white matter hyperintensities in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Jpn J Radiol*, 2023, 41(9): 928-937.
- [27] Shi Y, Thrippleton MJ, Makin SD, et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(10): 1653-1667.
- [28] Veen PH, Muller M, Vincken KL, et al. Longitudinal relationship between cerebral small-vessel disease and cerebral blood flow: the second manifestations of arterial disease-magnetic resonance study[J]. *Stroke*, 2015, 46(5): 1233-1238.
- [29] Nylander R, Fahlström M, Rostrup E, et al. Quantitative and qualitative MRI evaluation of cerebral small vessel disease in an elderly population: a longitudinal study[J]. *Acta Radiol*, 2018, 59(5): 612-618.
- [30] Liu Q, Radwanski R, Babadjouni R, et al. Experimental chronic cerebral hypoperfusion results in decreased pericyte coverage and increased blood-brain barrier permeability in the corpus callosum[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(2): 240-250.
- [31] Ewees M, Moore J, Zweier JL, et al. Abstract WP16: characterizing Cd38 expression and activity in the brain of spontaneously hypertensive stroke prone rats[J]. *Stroke*, 2022, 53.
- [32] Solé-Guardia G, Custers E, de Lange A, et al. Association between hypertension and neurovascular inflammation in both normal-appearing white matter and white matter hyperintensities[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11(1): 2.
- [33] Xiao Y, Teng Z, Xu J, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with cerebral small vessel disease burden and cognitive impairment[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2023, 19: 403-413.
- [34] Zou X, Wang L, Xiao L, et al. Gut microbes in cerebrovascular diseases: gut flora imbalance, potential impact mechanisms and promising treatment strategies[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 975921.
- [35] Cai W, Chen X, Men X, et al. Gut microbiota from patients with arteriosclerotic CSVD induces higher IL-17A production in neutrophils via activating ROR γ t[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(4): eabe4827.
- [36] Li Z, Liu Y, Wei R, et al. The important role of zinc in neurological diseases[J]. *Biomolecules*, 2022, 13(1): 28.
- [37] Mattern L, Cheng C, McClure LA, et al. Serum zinc levels and incidence of ischemic stroke: the reasons for geographic and racial differences in stroke study[J]. *Stroke*, 2021, 52(12): 3953-3960.
- [38] Sun XZ, Liao Y, Li W, et al. Neuroprotective effects of ganoderma lucidum polysaccharides against oxidative stress-induced neuronal apoptosis[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(6): 953-958.
- [39] Kumar V, Bishayee K, Park S, et al. Oxidative stress in cerebrovascular disease and associated diseases [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1124419.
- [40] Khan TA, Hassan I, Ahmad A, et al. Recent updates on the dynamic association between oxidative stress and neurodegenerative disorders[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2016, 15(3): 310-320.
- [41] Marreiro DD, Cruz KJC, Morais JBS, et al. Zinc and oxidative stress: current mechanisms[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2017, 6(2): 24.
- [42] Tripathi R, Gupta R, Sahu M, et al. Free radical biology in neurological manifestations: mechanisms to therapeutics interventions[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(41): 62160-62207.
- [43] Ling XB, Wei HW, Wang J, et al. Mammalian metallothionein-2A and oxidative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1483.
- [44] Baltaci AK, Yuce K, Mogulkoc R. Zinc metabolism and metallothioneins[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 183(1): 22-31.
- [45] Ewald CY. Redox signaling of NADPH oxidases regulates oxidative stress responses, immunity and aging[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2018, 7(10): 130.
- [46] Alzoubi KH, Khabour OF, Al-Awad RM, et al. Every-other day fasting prevents memory impairment induced by high fat-diet: role of oxidative stress[J]. *Physiol Behav*, 2021, 229: 113263.
- [47] Kumar A, Singh BK, Ahmad I, et al. Involvement of NADPH oxidase and glutathione in zinc-induced dopaminergic neurodegeneration in rats: similarity with paraquat neurotoxicity[J]. *Brain Res*, 2012, 1438: 48-64.
- [48] Lin MC, Liu CC, Liao CS, et al. Neuroprotective effect of quercetin during cerebral ischemic injury involves regulation of essential elements, transition metals, Cu/Zn ratio, and antioxidant activity[J]. *Molecules*, 2021, 26(20): 6128.
- [49] Šulinskienė J, Bernotienė R, Baranauskienė D, et al. Effect of zinc on the oxidative stress biomarkers in the brain of nickel-treated mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8549727.
- [50] Morris DR, Levenson CW. Zinc in traumatic brain injury: from neuroprotection to neurotoxicity[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2013, 16(6): 708-711.
- [51] Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation[J]. *Nutrients*, 2017, 9(6): 624.
- [52] Liu HY, Gale JR, Reynolds IJ, et al. The multifaceted roles of zinc in neuronal mitochondrial dysfunction[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(5): 489.
- [53] Li W, Yang X, Ding M, et al. Zinc accumulation aggravates cerebral ischemia/reperfusion injury by promoting inflammation[J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1065873.
- [54] Dong W, Qi Z, Liang J, et al. Reduction of zinc accumulation in mitochondria contributes to decreased cerebral ischemic injury by normobaric hyperoxia treatment in an experimental stroke model[J]. *Exp Neurol*, 2015, 272: 181-189.
- [55] Seo JH, Guo S, Lok J, et al. Neurovascular matrix metalloproteinases and the blood-brain barrier[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(25): 3645-3648.
- [56] Nosrati R, Kheirouri S, Ghodsi R, et al. The effects of zinc treatment on matrix metalloproteinases: a systematic review[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2019, 56: 107-115.
- [57] Qi Z, Liang J, Pan R, et al. Zinc contributes to acute cerebral ischemia-induced blood-brain barrier disruption[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 95: 12-21.

引证本文:曹 乐,张 凯,黄文师,等. 锌稳态在脑小血管病发生发展中病理生理的作用[J]. 中风与神经疾病杂志,2025,42(3):284-288.