



脑卒中：新理论与新实践

Stroke: New Theory and Practice

主编：王拥军 曾进胜 刘鸣 赵性泉 王春雪

8



中国大百科全书出版社

脑卒中：新理论与新实践

Stroke: New Theory and Practice

8



主编：王拥军 曾进胜
刘 鸣 赵性泉
王春雪

中国大百科全书出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

脑卒中：新理论与新实践. 8/王拥军主编. -北京：中国大百科全书出版社, 2014. 5

ISBN 978-7-5000-9353-4

I. ①脑… II. ①王… III. ①脑血管疾病—研究 IV. ①R743

中国版本图书馆CIP数据核字 (2014) 第101144号

策 划：安纽医学  安 纽 医 学

责任编辑：张田勘

责任校对：梁曦曦

责任印制：张新民

装帧设计：安纽医学

内文设计：蔡 蓉

中国大百科全书出版社出版发行

(北京阜成门北大街17号 邮政编码：100037 电话：010-88390732)

<http://www.ecph.com.cn>

北京地大天成印务有限公司印刷 新华书店经销

开本：787毫米×1092毫米 1/16 印张：9.25 字数：250千字

2014年5月第1版 2014年5月第1次印刷

印数：1-6500册

ISBN 978-7-5000-9353-4

定价：60.00元

本书如有印装质量问题，可与出版社联系调换。

前 言

脑卒中是严重威胁人类健康的疾病。在全球范围内,脑卒中是第二大致死性病因,每年因脑卒中死亡的人数约570万,同时脑卒中也是首位的致残性病因,给家庭和社会造成了巨大的负担。在最近几十年,脑卒中的诊疗水平有了长足的进步,如头部CT和磁共振在临床上的广泛应用、脑梗死超早期溶栓治疗、大面积脑梗死的去骨瓣减压、预防脑梗死复发的抗血小板治疗和降脂治疗、颈动脉内膜剥脱术、动脉瘤的介入治疗等,这些都有效地降低了脑卒中危害。每个方法的提出,都经历了一系列的基础研究和临床试验,凝集了众多科研人员的心血。

中国拥有全球人数最多的脑卒中患者。据2008年卫生部公布的中国死因顺位,脑卒中(136.64/10万)已经成为第一死因。在中国绝大多数的神经科,超过80%的住院患者为脑卒中患者。近年来,中国神经科医师对脑卒中的研究兴趣日益提高,越来越多的学者参加国际临床试验,并开展了一系列高水平的研究,提高中国脑卒中研究的水平,同时也为全球的脑卒中防治工作做出了重要贡献。

为了展现国内脑卒中的研究水平,自2007年开始,首都医科大学附属北京天坛医院、中山大学附属第一医院、四川大学华西医院开始合作,结合脑血管病研究的进展,每年出版一集《脑卒中:新理论与新实践》,力图联系中国实际阐明全球脑血管病的进展。从已经出版的七集来看,这套丛书对于临床医师认识脑血管病,加强医院间脑血管病研究的合作起到了良好的推动作用。这次出版的第八集,是以前工作的延续。希望对读者理解脑血管病新的理论知识和新的临床技术有一些帮助,也欢迎广大读者结合自身所在医院的特点,与上述的医疗中心加强沟通、开展合作,共同寻找防治脑血管病的方法。

由于本书以新知识、新技术为主,加之时间仓促,书中肯定还存在不少不足之处,恳请各位医师多提宝贵意见,以便更正。

王拥军

目 录

001	抗氧化应激治疗脑血管疾病的获益	王素香
006	氧化应激：神经系统疾病重要的治疗靶点	张玉梅
015	颈动脉粥样硬化斑块与新生血管的相关性研究进展	段婉莹 王拥军
021	迟发性脑缺血对蛛网膜下腔出血预后的影响及其监测	谭颖 刘丽萍
027	脑卒中后脊髓前角及周围神经运动纤维的继发性损害	党鸽 曾进胜
037	血压变异性	王琰 赵性泉
042	老老年缺血性卒中临床特点综述	邓亚仙 王拥军
051	心房颤动相关缺血性卒中的研究进展	李姝雅 王拥军
063	软脑膜侧支循环对症状性大脑中动脉狭窄或闭塞患者预后影响	张幼林 王拥军
074	动脉瘤性蛛网膜下腔出血后认知功能障碍的特点	李朝霞 赵性泉
080	静息态功能磁共振成像及其在认知障碍中的应用	石庆丽 张玉梅
086	恶性大脑中动脉梗死	张晶 刘丽萍
092	脑出血后继发性脑损伤生物标志物	刘艳芳 赵性泉
103	脑血流自动调节的研究现状与临床应用	唐舒锦 曾进胜
113	脑卒中患者视网膜微血管及其相关结构改变的研究	王丹丹 赵性泉
122	理想心血管健康因素研究进展	张倩 赵性泉

抗氧化应激治疗脑血管疾病的获益

王素香 北京首都医科大学附属北京天坛医院神经内科

一、抗氧化应激治疗概述

二、脑血管疾病的抗氧化应激治疗

脑血管病 (cerebrovascular disease, CVD) 是导致人类死亡的三大疾病之一, 在全球范围内, 每年使460万人死亡, 其中1/3在工业化国家, 其余发生在发展中国家, 患病和死亡主要发生在65岁以上的人群。

卫生部 (现称卫计委) 2008年公布的我国居民第三次死因抽样调查结果显示: 脑血管疾病已然成为威胁国人生命的顺位首位病因。据估计居民现患脑血管病患者600万, 每年新发生脑血管病130万人。世界卫生组织 (WHO) 的MONICA研究亦表明: 中国脑卒中发生率正以每年8.7%的速度上升, 其中有近30%的新发病者死亡, 而幸存者中更有超过70%的患者残留肢体瘫痪、语言障碍等残障。

而卒中再次发生的致残率及病死率均高于首次发病者, 卒中二级预防是减少卒中复发, 提高患者生存质量和生存率的关键, 除传统的危险因素干预外, 抗氧化应激治疗成为目前国内外研究的热点, 本文就抗氧化应激治疗对脑血管疾病的获益简要进行回顾。

一、抗氧化应激治疗概述

1. 氧化应激学说

1985年, 德国科学家Sies首次提出“氧化应激”的概念。所谓“氧化应激”是指机体在遭受各种有害刺激时, 体内活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 产生过多, 氧化程度超出氧化物的清除, 氧化系统和抗氧化系统失衡, 倾向于氧化, 导致中性粒细胞炎性浸润, 蛋白酶分泌增加, 产生大量氧化中间产物, 从而导致组织损伤。氧化应激损伤是许多疾病发生的基础, 如心血管疾病、糖尿病、胰岛素抵抗等。

卒中最重要的病因和病理基础是动脉粥样硬化 (AS)。1983年美国科学院资深院士——Daniel Steinberg最早提出AS的氧化应激理论, 并于2002年在Nature Medicine的AS专刊上发表专著^[1], 指出低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的氧化修饰是AS形成的关键启动因素。

过去一段时间内,在颈动脉粥样硬化与卒中发生、发展关系的研究中,临床更多关注颈动脉管腔狭窄的诊断与处理^[2-3]。事实上,真正因为管腔狭窄引起缺血性低灌注,导致脑卒中只占其中一小部分^[4]。尸体解剖研究证实,在AS基础上,易损斑块不可预测的突然破损(破裂或血栓形成)、血小板激活、血栓形成是缺血性脑卒中的重要发病机制,且占多数。1994年Muller首次提出“易损斑块”的概念。2004年,哈佛医学院心血管专家Peter Libby,阐述了氧化LDL (oxLDL) 及其诱导的炎症因子对斑块易损性和AS临床事件发生的重要作用,氧化应激在AS发生发展的全过程中均起到重要作用,最终导致斑块破裂发生事件。

2. 抗氧化剂药物

抗氧化药物主要分为两类:一类是天然抗氧化剂:如维生素E、维生素C、β胡萝卜素、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶和谷胱甘肽(GSH)等;另一类是合成的抗氧化药物,如普罗布考、丁羟甲苯(BHT)及联苯二胺(DPPA)等。

目前对具有抗氧化作用的维生素的抗AS的临床研究中,多数以失败告终。分析认为:维生素C为极性结构,水溶性强,不易与脂质结合,容易被热、光、碱破坏,抗氧化作用弱且可逆,健康志愿者补充维生素C后表现出抗氧化和致氧化的双重效应;维生素E和β胡萝卜素为脂溶性抗氧化剂,对 $\cdot O_2^-$ 、 $\cdot OH$ 无效,需协同抗氧化因子发挥抗氧化作用,与氧自由基为可逆性结合,而且维生素E只有一个酚羟基结构,因此抗氧化能力较弱。不仅如此,在用维生素治疗AS时,需要较高剂量,而长期使用高剂量维生素会引起DNA损伤等不良反应。

怎样才是理想的抗氧化应激药物呢?考虑主要需要满足以下5个重要条件^[5-6]:

首先,必须是还原剂;与天然抗氧化剂不同,不受人体抗氧化系统的识别并代谢(保证抗氧化作用不可逆,有效对抗氧化应激);必须具有良好的组织渗透性,有效防止自由基对组织的损伤,起到良好的组织保护作用(如心、脑、肾及血管);不仅有良好的实验研究结果,更要有临床疗效循证证据支持;长期使用安全、有效,良好的肝肾保护作用。

目前,市面上的丁羟甲苯(BHT),仅用于食品加工;联苯二胺(DPPA)并未显示良好临床获益,普罗布考酯(普罗布考的酯化物)未在临床中使用。

而普罗布考则是目前可用于临床的最强抗氧化药物,具有对称性双叔丁基苯酚结构,含两个具有还原作用的酚羟基,同时具有14个亲脂性甲基,脂溶性及组织结合性好,它捕获氧自由基后发生分子重排,形成结构稳定的联苯醌,抗氧化作用不可逆,故其抗氧化强度是维生素E的5~6倍,是抗氧化应激药物的代表药物。

二、脑血管疾病的抗氧化应激治疗

1. 降低脑血管病患者氧化应激及炎症水平

AS是一个损伤与抗损伤的慢性炎性过程。持续的内皮损伤、oxLDL沉积、平滑肌细胞增殖迁移,导致泡沫细胞(AS形成标志)形成。oxLDL聚集与巨噬细胞形成的泡沫细胞,作为血管异物源,激发了炎症反应,使C反应蛋白(CRP)、超敏CRP(hs-CRP)、基质金属蛋白酶(MMP)、肿瘤坏死因子(TNF)等炎症因子释放。

向文海等^[7]观察普罗布考对急性期脑梗死患者血清氧化型低密度脂蛋白自身抗体(oxLDL-Ab)及hs-CRP水平的影响,共纳入152例患者,随访14天,普罗布考组血清oxLDL-Ab及hs-CRP水平均较常规组明显降低($P<0.05$),神经功能明显改善($P<0.05$)。

不仅在脑血管方面,在心血管治疗方面抗氧化应激也显示了明显获益。刘汉华等^[8]在急性冠脉综合征(ACS)常规治疗组基础上加用普罗布考片,治疗12周,结果显示普罗布考组患者hs-CRP、MMP-9均显著降低,颈动脉硬化斑块低密度斑块明显减少;与常规治疗组比较,差异具有显著性,表明普罗布考具有抗炎抗AS和稳定斑块的作用。

研究显示,给予普罗布考抗氧化应激治疗,氧化应激和炎症指标均有进一步的下降,提示普罗布考通过降低ox-LDL水平来抗炎抑制AS。

2. 稳定(易损)斑块

氧化应激诱导产生的MMP被认为是引发斑块破裂的最重要细胞因子,可降解细胞外基质,降解AS斑块纤维帽的主要成分胶原纤维,诱发斑块破裂并参与AS斑块的形成,也参与不稳定斑块的发生演变及破裂,最后导致血栓形成。

有最新研究颈动脉斑块回声性质与缺血性脑卒中复发的关联性,结果显示缺血性脑卒中低回声斑块多,脑卒中患者复发率高,并且复发率与斑块回声性质显著相关。低回声斑块是脑血管病复发的重要阶段,稳定易损斑块在治疗脑血管病复发具有重要意义^[9]。李强等^[10]探讨普罗布考联合疗法对颈动脉易损斑块稳定性的影响。研究纳入135例急性脑梗死伴颈动脉斑块的患者,随访12个月后,普罗布考联合治疗组颈动脉内中膜厚度(IMT)和斑块Crous积分显著减少,且低回声斑块回声增强例数显著高于对照组。即普罗布考联合疗法是一种安全有效的治疗方法,具有更强的降脂抗炎作用,可逆转和稳定斑块。

贾伟华等^[11]将75例ACS并颈AS病变患者,分为常规治疗组和普罗布考组(常规治疗基础上加服普罗布考250 mg, 3次/天)治疗4个月后,普罗布考组颈动脉低回声斑块声学密度平均值显著增加,且显著高于常规治疗对照组,提示普罗布考可以增加不稳定斑块的声学密度,通过改变斑块的组织成分,使斑块稳定性增加,从而可减少急性临床事件的发生。

3. 二级预防减少心脑血管事件再发

2008年发表在《动脉粥样硬化与血栓杂志》上的POSITIVE研究,是一项观察普罗布考长期治疗对于高危人群大血管事件二级预防研究,结果显示,普罗布考(之乐®)长期治疗(长达20年),使大血管事件再发风险降低87%。笔者在文中指出,普罗布考的使用率非常高,远超过研究预期值,在某种程度上也能反映出医生的治疗方案能给难治性患者带来临床获益^[12]。邹春颖等^[13]研究认为,联合抗氧化治疗明显降低预后不良的发生率和病死率,脑梗死患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分和改良Rankin量表(mRS)评分。

孟晓萍等^[14]观察576例经冠状动脉造影证实,至少有1支血管狭窄50%的冠心病患者,设阿司匹林对照组及联合治疗组(加用普罗布考),结果显示,联合治疗组在1年内再入院率、心绞痛再发率、心肌梗死发生率、病死率,均较对照组明显降低;其中26例合并颈动脉斑块患者,使用PAS疗法治疗1年后,复查颈动脉血管内膜及斑块厚度分别下降11%~15%从临床角度证明了联合应用阿司匹林、阿托伐他汀、普罗布考(PAS疗法)可以抑制AS斑块的发展和抗动脉内膜增生,为临床治疗冠心病颈动脉斑块提供了一个新的治疗方法。

2008年普罗布考的一项Meta分析,纳入了28篇文献,包括2346例患者,涉及病种有:冠心病、动脉硬化和糖尿病。Meta分析显示,联合抗氧化应激治疗(加用普罗布考),完善抗氧化应激治疗,减少心脑血管不良事件40%^[15]。

4. 延长心脑血管疾病患者生存时间

2012年《动脉粥样硬化》(*Atherosclerosis*)杂志发表的最新PAS研究,结果发现,加用普罗布考(之乐®)使完全血运重建后患者(>10年)全因死亡风险降低55%^[16]。说明抗氧化应激长期治疗,对于临床治疗重点——生存时间的重要意义。

5. 抗氧化应激治疗前景展望

联合抗氧化应激治疗,从源头上延缓,乃至阻断动脉粥样硬化的形成和进展,是对AS治疗方案的完善,从而延长患者寿命,提高生存质量。

除了在心脑血管疾病防治方面呈现的独特优势外,诸多国际最新研究显示,抗氧化应激治疗在内分泌、代谢性相关疾病的获益。2013年Sakura研究显示,在常规降糖、降压治疗的基础上,加用普罗布考治疗5年,发现较常规治疗可显著降低糖尿病肾病患者肾衰竭死亡,提示,抗氧化应激治疗对肾脏具有保护作用,可延缓2型糖尿病并发症的进展,改善糖尿病患者预后。2013年《肝脏病学研究》(*Hepatology Research*)杂志刊登了Tomokazu等的最新研究,他们评价了普罗布考治疗伴血脂异常的非酒精性脂肪肝(NASH)的疗效,结果显示,普罗布考可能通过降低胰岛素抵抗和氧化应激水平改善临床疗效和肝组织情况,且安全性良好^[17]。

随着这些令人欣喜的研究结果不断问世,抗氧化应激这一新的关键靶点,必将会越来越受到关注,随着研究的不断深入探索,也会有更多期待。相信在不久的将来,抗氧化治疗不仅能为广大心脑血管疾病患者带来更多获益,也会为更多疾病防治提供一种新的视角和治疗途径。

参考文献

- 1 Staeniberg D. Atherogenesis in perspective:Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime[J]. Nat Med, 2002, 8:1211-1217.
- 2 Serfaty JM, Nonent M, Nighoghossian N, et al. Plaque density on CT, a potential marker of ischemic stroke[J]. Neurology, 2006, 66:118-120.
- 3 马玉栋, 李宝民, 王君, 等. 超声在老年颈动脉粥样硬化狭窄诊断中的应用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13:686-688.
- 4 Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A, et al. Carotid plaque pathology:thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis[J]. Stroke, 2005, 36:253-257.
- 5 汪颖, 杜丽娜, 金义光. 抗氧化剂的临床应用及其研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2009, 36:465-466.
- 6 黄进, 杨国宇, 李宏基, 等. 抗氧化剂作用机制研究进展[J]. 自然杂志, 2004, 26:74-78.
- 7 向文海, 杜国峰, 刘敏. 普罗布考对脑梗死患者急性期的临床作用观察[J]. 神经疾病与精神卫生, 2011, 11:32-36.
- 8 刘汉华, 晏凯利, 胡晓军, 等. 普罗布考对急性冠脉综合征患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性及血清hs-CRP和MMP-9的影响[J]. 实用医学杂志, 2010, 26:2199-2201.
- 9 Singh AS, Atam V, Jain N, et al. Association of carotid plaque echogenicity with recurrence of ischemic stroke[J]. N Am J Med Sci, 2013, 5:371-376.
- 10 李强, 凌芳, 肖家平, 等. PAS三联疗法对急性脑梗死患者血脂、血清sCD40L及MMP-9水平及颈动脉易损斑块稳定性的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2011, 28:1090-1093.
- 11 贾伟华, 周立春. 普罗布考对颈动脉粥样硬化斑块稳定性影响的临床研究[J]. 中国新药杂志, 2007, 16:237-239.
- 12 Yamashita S, Hbujo H, Arai H, et al. Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events:a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan[J]. J Atheroscler Thromb, 2008, 15:292-303.
- 13 邹春颖, 于风伟, 高凤荣. PAS方案治疗动脉粥样硬化血栓形成型脑梗死的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2011, 6:2205-2206.
- 14 孟晓萍, 王素香, 张基昌, 等. 普罗布考联合降脂药物对动脉粥样硬化病人的干预治疗[J]. 中华医学杂志, 2009, 8:1986-1919.
- 15 王劲松, 余金明. 普罗布考抗氧化和预防再狭窄作用的Mate分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16:781-786.
- 16 Kasai T, Miyauchi K, Kubota N, et al. Probucol therapy improves long-term (>10-year) survival after complete revascularization:A propensity analysis[J]. Atherosclerosis, 2012, 220:463-469.
- 17 Ishitobi T, Hyogo H, Tokumo H, et al. Efficacy of probucol for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia:An open-label pilot study[J]. Hepatol Res, 2013 Apr 17. doi:10.1111/hepr.12135.[Epub ahead of print].

氧化应激：神经系统疾病重要的治疗靶点

张玉梅 首都医科大学附属北京天坛医院

一、氧化应激与脑血管病

二、氧化应激与神经退行性疾病

三、氧化应激与癫痫

四、结语

氧化应激 (oxidative stress) 是指机体在遭受各种有害刺激时, 自由基的产生和抗氧化防御之间严重失衡, 导致活性氧在机体或细胞内蓄积而引起的细胞毒性, 从而导致组织损伤的过程^[1]。其概念最早源于人类对衰老的认识。1956年, 英国学者Harman首次提出自由基衰老学说, 该学说认为自由基攻击生命大分子造成组织细胞损伤, 是引起机体衰老的根本原因, 也是诱发肿瘤等恶性疾病的重要起因^[2]。

1990年, 美国衰老研究权威Sohal教授指出了自由基衰老学说的种种缺陷, 并首先提出了氧化应激的概念。多位已经在其他领域获得过诺贝尔奖的科学家也开始发表他们关于氧化应激的研究成果。2003年, 诺贝尔奖得主Ferid Murad在*the Journal of Biological Chemistry*上, 发表了关于体内高活性粒子对蛋白质破坏的研究成果, 也验证了氧化应激造成了糖尿病慢性心脏病变^[3]; 2003年, 诺贝尔奖得主Aron Ciechanower在*the FASEB Journal*发表文章, 报道氧化应激和早期冠脉粥样硬化相关^[4]; 2006年, 诺贝尔奖得主H. Robert Horvitz在*Cell*发表了关于氧化应激和寿命之间的研究成果: *SIR-2.1*基因的表达跟长寿相关, 氧化应激可导致该基因突变失去功能^[5]。

高活性分子如活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮自由基 (reactive nitrogen species, RNS)。ROS主要包含超氧阴离子 ($\cdot\text{O}_2^-$)、羟自由基 ($\cdot\text{OH}$)、过氧化氢 (H_2O_2) 等, RNS包括一氧化氮 ($\cdot\text{NO}$)、二氧化氮 ($\cdot\text{NO}_2$) 和过氧化亚硝酸盐 ($\cdot\text{ONOO}$) 等。正常情况下, 活性氧由机体正常代谢产生, 具有杀死有害微生物, 调节免疫力等独特的生理作用, 是机体防御不可或缺的; 病理条件下或衰老时, ROS可氧化损伤脂质、蛋白质和脱氧核糖核酸 (desoxyribose nucleic acid, DNA), 破坏细胞结构, 最终导致动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)、缺血-再灌注损伤、肝病、糖尿病、炎症、肾衰竭、衰老、癌症等的发生、发展^[6]。

其中, 氧化应激与神经系统疾病的相关研究, 是目前国内外研究的热点, 本文简要、系统地回顾了相关的研究。

一、氧化应激与脑血管病

脑血管疾病是危害人类健康与生命的常见病和多发病,已成为全球第二大常见死因,据“全球疾病负担及危险因素研究(GBD2010)”,2010年新发脑卒中患者1690万,卒中幸存者3300万,卒中病死数590万,伤残调整寿命年(disability-adjusted life years, DALYs)损失约1.02亿。与1990年相比分别显著增加68%、84%、26%和12%^[7]。2013年发表在*Stroke*杂志的流行病学研究系统回顾了1980—2010年间中国各地卒中发病情况,位于西部和北部的黑龙江、西藏、吉林、辽宁、新疆、河北、内蒙古、北京和宁夏是脑卒中高发地带,发病率达236.2/10万人。高发地带外卒中发病率为109.7/10万人^[8]。

1. 氧化应激与缺血性脑血管病

我国缺血性脑血管病约占全部脑血管患者的70%,动脉粥样硬化是主要的病理基础^[9]。对AS机制与疾病相关研究一直是科学研究工作者及临床医生关注的焦点。

2002年,美国科学家脂质氧化学说奠基人Daniel Steinberg在*Nature Medicine*有史以来第4期专刊——动脉粥样硬化专刊中发表专文指出:氧化低密度脂蛋白(oxLDL)是导致AS的关键环节物质,拉开了AS的脂质氧化应激研究的历史序幕^[10]。2011年, Peter Libby发表在*Nature*杂志上的文章总结了AS发生的机制,重申oxLDL在AS发生、发展中的重要作用:各种危险因素共同作用引起内皮损伤,释放氧自由基引起氧化应激,激活核因子- κ B(NF- κ B)促进多种黏附分子及趋化蛋白的分泌和表达,使单核细胞黏附、迁移至内皮下分化成巨噬细胞;同时脂质穿越受损的内皮进入内皮下经氧化修饰变为oxLDL,巨噬细胞通过清道夫受体吞噬大量oxLDL变为泡沫细胞。oxLDL作为诱导巨噬细胞炎症的异物和巨噬细胞进一步加速炎症和免疫进程,并启动细胞因子级联反应生产大量促AS炎症因子,最终形成AS斑块^[11]。一项前瞻性观察研究随机纳入326名健康受试者,检测入组时血浆oxLDL水平及心血管危险因素,观察oxLDL与3年后斑块形成及大小的相关性。结果发现oxLDL和高血压是AS斑块的独立危险因素($P=0.033$, $P=0.004$),斑块形成与血脂水平无关($P>0.05$)^[12]。

临床研究发现,70%~80%的心脑血管事件是易损斑块破裂基础上血栓形成而导致^[13]。对于易损斑块的认识是AS研究中近20年来的重大进展之一。Muller于1994年提出“脆性斑块(vulnerable plaque)”这个术语,后来临床上习惯称之为“易损斑块”。Gao等^[14]纳入45例缺血性卒中患者和55例颈动脉狭窄程度介于50%~100%的无症状患者,多数患者有易损斑块(IV~V型和VI型)。氧化应激调控基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)水平升高,降解纤维帽胶原,导致纤维帽变薄破损,是斑块破裂的重要机制^[15]。Atsuhiko Suzue等^[16]比较57例卒中患者颈动脉稳定斑块和易损斑块oxLDL及MMP水平,发现易损斑块oxLDL水平显著高于稳定斑

块oxLDL水平 ($P<0.01$)，酶谱法检测易损斑块MMP9/2水平高于稳定斑块。

哈佛医学院心血管专家Peter Libby于2012年总结了AS发生的调控机制，认为氧化应激、血栓和炎症是促进AS发生的关键危险因素，对抗氧化应激和炎症反应是干预AS的关键靶点^[17]。普罗布考作为临床抗氧化应激的代表药物，在缺血性脑卒中的二级预防中获益明显。2008年一项Meta分析纳入7个随机对照试验，共计276例患者，249例对照者，得出普罗布考（之乐[®]）可有效抗氧化降低oxLDL水平的结论^[18]。皇甫春梅等^[19]证实在常规治疗基础上加用普罗布考可降低急性缺血性卒中患者MMP-9水平。研究证实，普罗布考可显著减少急性脑梗死合并颈AS患者易损斑块，缩小易损斑块体积^[20]，增加颈动脉和（或）股动脉粥样硬化患者易损斑块的回声强度^[21]。赵晓辉等^[22]纳入120例脑梗死伴颈AS斑块患者，随访2年发现降脂联合抗氧化治疗显著降低易损斑块平均积分、减少斑块破裂、降低美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分、改善脑梗死伴颈AS斑块预后。随访20年POSITIVE研究证实在大血管事件高危人群加用普罗布考再发风险降低87%^[23]；随访时间>10年的Propensity Analysis研究证实加用普罗布考可显著降低完全血运重建的AS患者全因死亡55%^[24]。

2. 氧化应激与脑缺血/再灌注损伤

很多因素在脑缺血/再灌注（ischemia/reperfusion, I/R）过程中起作用，例如谷氨酸的大量释放、钙离子超载、神经元去极化、能量缺乏等等，其中一个重要的因素就是活性氧的大量产生。大量研究表明，氧化应激在脑缺血后神经元损伤中起关键作用^[25]。自由基连锁反应是脑组织I/R的核心病理环节。有很多途径可以产生活性氧自由基，例如：线粒体的呼吸链、激活的黄嘌呤、次黄嘌呤氧化酶、脂肪酸代谢等^[26]。在脑缺血缺氧期间，脑细胞中的线粒体被大量破坏，不能有效利用氧，产生ATP，血液再灌注所带入的氧一方面在黄嘌呤氧化酶及还原型辅酶II（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH）氧化酶作用下产生新的 $\cdot O_2^-$ ，另一方面通过线粒体脱耦联生成更多的ROS。

姜维喜等^[27]发现大鼠I/R后，大鼠脑组织超氧化物歧化酶（SOD）活性明显降低和丙二醛（MDA）含量明显增高。Cojocar等^[28]检测57例急性缺血性卒中患者和51例年龄、性别相匹配的对照者24小时内和7天后的丙二醛等氧化应激标志物水平，发现急性缺血性卒中患者氧化应激水平显著升高。

3. 氧化应激与脑出血

脑出血后的病理生理变化是一个多因素参与的复杂过程，其中自由基反应病理性加剧及氧化-抗氧化平衡紊乱在脑出血后继发脑损伤中发挥着重要作用。氧自由基及炎症因子等的综合作用被认为是脑出血后继发性脑损伤发生的基本机制。越来越多的数据表明，蛛网膜下腔出血后早

期脑损伤是导致预后不良的主要原因,且与氧化应激相关^[29]。对颅内动脉瘤破裂导致蛛网膜下腔出血患者的研究显示,氧化应激水平升高且显著影响血管内皮功能,引起血管紧张素内源性调控失衡^[30]。

Hayriye Gonullu等^[31]观察25例急性出血性卒中患者和25例对照者,发现急性出血性卒中患者血清总抗氧化能力(total antioxidant capacity, TAC)和过氧化氢酶活性显著降低($P<0.001$)。Chen等^[32]对比64例幕上自发性脑内出血患者和114例对照者氧化应激水平,脑出血患者DNA氧化损伤标志物——8-羟化脱氧鸟苷水平显著升高($P<0.0001$),抗氧化酶——谷胱甘肽过氧化物酶活性显著降低($P=0.0002$)。Domínguez等^[33]对160例接受溶栓治疗的急性卒中患者和60例健康对照者的研究显示,脂质过氧化物丙二醛浓度与卒中严重程度和出血性并发症相关。

二、氧化应激与神经退行性疾病

脑组织和神经是含有大量脂质耗氧量较多的器官,容易因氧化应激而变得脆弱。这主要基于以下几方面原因:神经元中的天然抗氧化物谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量低;神经元细胞膜含有大量的多不饱和脂肪酸;脑组织代谢需要相当充足的氧;脑内含有丰富的铁离子,为氧化反应催化剂^[34]。神经退行性疾病中细胞死亡的“最后共同通路”是氧化应激(自由基生成过多)和钙稳态失调(大量离子内流)。神经细胞内钙超载,可导致线粒体膜破坏并过度活化蛋白激酶和磷脂酶,引起细胞变性、功能丧失并触发细胞凋亡。自由基可增加细胞内钙离子堆积加速自由基的生成,二者恶性循环最终触发神经细胞坏死或凋亡程序^[35]。

1. 氧化应激可促进帕金森病的发生

现有研究显示,氧化应激在帕金森病(Parkinson's disease, PD)的发病机制中占有十分重要的地位。目前,以胶质细胞增生为核心的炎性过程在PD的病理机制中的作用已受到人们的广泛重视。PD患者黑质多巴胺神经元的变性是一个持续渐进且主动的自我延续过程,而持续的炎性反应促进了这一过程。炎性细胞因子可能主要通过氧化应激损害促进了多巴胺神经元的变性。多巴胺(dopamine, DA)由囊泡释放及摄取而发挥作用。当多巴胺从囊泡释放至细胞质时,它可以在铁离子的协同作用下发生氧化反应,产生神经黑素(nerve melanocytes, NM)和ROS。NM也可协同铁,生成ROS。 α -突触核蛋白调节囊泡和细胞质中多巴胺的平衡,该蛋白的基因突变会使细胞质中的多巴胺增多,同时在铁离子和ROS的作用下, α -突触核蛋白也会蓄积^[36]。

Rathinam等^[37]发现用一种GSH合成酶抑制剂处理培养神经细胞24小时后,GSH水平明显下降,5天后神经细胞出现凋亡。2013年,Ribeiro等^[38]研究发现普罗布考对6-OHDA模型帕金森大

鼠具有神经保护作用。

2. 氧化应激致阿尔茨海默病的作用

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的病理变化主要表现为老年斑 (senile plaques, SP)、神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 以及由细胞凋亡引起的区域性神经元死亡等^[39]。

SP主要是由 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid peptide, $A\beta$) 的过度沉积而形成。 $A\beta$ 是由类淀粉蛋白前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 异常代谢产生, 呈聚集状态不溶性纤维的 $A\beta$ 具有神经毒性和血管内皮毒性。目前 $A\beta$ 是比较确认的致病因子。 $A\beta$ 与金属离子共同作用导致ROS生成, 氧化应激可以扰乱钙离子平衡, 干扰能量代谢, 反之又可以促进ROS产生, 最终导致线粒体功能障碍, 发生神经元细胞凋亡^[40]。过度表达的 $A\beta$ 在胞外积聚, 并与亚铁血红素多价螯合, 致使许多酶系的活性受损^[41]。Lustbader 等在Science上发表文章, 首次证实线粒体内的乙醇脱氢酶 (abeta binding alcohol dehydrogenase, ABAD) 是 $A\beta$ 诱导线粒体毒性, 最终引起神经元死亡的靶分子^[42]。

NFTs其主要成分是过度磷酸化的微管相关蛋白tau。研究表明, tau蛋白的磷酸化可被氧化应激上调, tau蛋白与神经纤维可被氧化应激的产物 (如人嗜中性细胞弹性蛋白酶和其他具有细胞毒性作用的羰基化合物) 所修饰, 导致蛋白聚集^[43]。有报道老年AD患者应用抗氧化剂普罗布考认知症状稳定, 并且脑脊液apoE水平升高^[44]。

3. 氧化应激与肌萎缩侧索硬化症相关

肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 的发病机制并不是单一因素造成, 而是由多种复杂因素相互作用所致, 主要包括遗传因素、氧化应激超氧化物歧化酶1 (superoxide dismutase 1, SOD1) 基因突变、谷氨酸兴奋毒性、线粒体功能异常、自身免疫异常、外源性毒素或病毒感染、神经微丝的过磷酸化、神经营养因子的缺乏、细胞骨架异常及蛋白质异常聚积等^[45]。SOD的正常功能是将有毒的过氧化物转化为 H_2O_2 , 随后被过氧化氢酶灭活。随着年龄的增长, 铜的水平升高, 低亲和力的铜位于SOD的位点, 如具有氧化还原活性Cys111位点, 从而导致异常的氧化反应, 最终生成ROS^[46]。

铜锌超氧化物歧化酶 (Cu/Zn-superoxide dismutase, Cu/Zn-SOD) 的突变可能是一些遗传性ALS的病因, 在包含这些突变的转基因小鼠中这些突变基因的表达所导致的脊髓的病理改变与ALS患者的改变惊人的相似^[47]。Miquel等^[48]应用线粒体靶向抗氧化剂 (mitoquinone, MitoQ) 可改善SOD1G93A ALS模型大鼠疾病进程。Nanou等^[49]认为, 以病毒为载体的抗氧化基因治疗可能为一种ALS模型的试验性治疗策略。

三、氧化应激与癫痫

癫痫发作的核心是脑内神经元的超兴奋性^[50]。癫痫持续状态会导致 O_2^- 产生过多,由于神经元放电增加,引起谷氨酸能递质过度释放、NMDA受体激活、胞质和线粒体钙内流,从而增加了ATP的消耗,这一系列级联事件造成了内源性线粒体抗氧化防线崩溃^[51]。氧化应激和MMPs可能是癫痫发作的关键原因,Shahar等认为检测儿童唾液中氧化产物及MMP水平是诊断和随访癫痫儿童的有效而无创的方法^[52]。在过量表达MnSOD的转基因鼠中红藻氨酸(KA)诱导的线粒体乌头酸酶失活及海马神经死亡程度都有减轻,提示线粒体超氧化物介导的海马损伤在实验性癫痫发作中具有重要作用^[53]。

Rivelilson等^[54]的研究表明癫痫降低了老鼠海马中GSH水平以及 Na^+/K^+ ATP酶的活性,增加了海马细胞的脂质过氧化。Salvatore Grosso等通过测定血液F2-异前列腺素(F2-different prostaglandins, F2-iso)高级氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPP)非蛋白结合铁(nonprotein-bound iron, NPBI)和酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)水平,结果显示与健康组相比,癫痫患者上述氧化应激的标志物升高^[55]。

四、结语

随着世界人口老龄化的加剧,脑血管病、神经退行性疾病对于人类健康的威胁十分严峻。但是神经系统疾病的发病机制复杂多元,目前临床应用的药物都不能完全消除临床症状,因此,联合应用以不同机制为靶点的药物与治疗的个体化对神经系统疾病的治疗应该更为有利。ROS-氧化应激在神经系统疾病发病机制中的重要作用,对于开发疗效好、作用靶点明确的药物尤为重要,抗氧化应激也有望成为今后神经系统疾病干预治疗的重要靶点。

参考文献

- 1 Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in early atherosclerosis[J]. Hypertension, 2005, 45:1042-1049.
- 2 Harman D. Aging: A Theory based on free radical and radiation chemistry[J]. J. Gerontol, 1956, 11:298-300.
- 3 Turko IV, Murad F. Quantitative protein profiling in heart mitochondria from diabetic rats[J]. J Biol Chem, 2003, 278:35844-35849.
- 4 Hermann J, Gulati R, Napoli C, et al. Oxidative stress-related increase in ubiquitination in early coronary atherogenesis[J]. FASEB J, 2003, 17:1730-1732.
- 5 Berdichevsky A1, Viswanathan M, Horvitz HR, et al. C. elegans SIR-2. 1 interacts with 14-3-3 proteins to activate DAF-16 and extend life span[J]. Cell, 2006, 125:1165-1177.
- 6 吴其夏, 余应年, 卢建. 病理生理学[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2003:247-270.
- 7 Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during

- 1990-2010:findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2014, 383:245-254.
- 8 Xu G, Ma M, Liu X, et al. Is there a stroke belt in China and why?[J]. *Stroke*, 2013, 44:1775-1783.
- 9 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2010[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43:154-160.
- 10 Steinberg D. Atherogenesis in perspective:hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime[J]. *Nat Med*, 2002, 8:1211-1217.
- 11 Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2011, 473:317-325.
- 12 Wallenfeldt K, Fagerberg B, Wikstrand J, et al. Oxidized low-density lipoprotein in plasma is a prognostic marker of subclinical atherosclerosis development in clinically healthy men[J]. *J Intern Med*, 2004, 256:413-420.
- 13 Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41:15S-22S.
- 14 Gao T, Zhang Z, Yu W, et al. Atherosclerotic carotid vulnerable plaque and subsequent stroke:a high-resolution MRI study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27:345-352.
- 15 王拥军. 氧化应激与缺血性脑血管病[J]. *中国卒中杂志*, 2008, 3:163-165.
- 16 Suzue A, Uno M, Kitazato KT, et al. Comparison between early and late carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to oxidized low-density lipoprotein and plaque vulnerability[J]. *J Vasc Surg*, 2007, 46:870-875.
- 17 Libby P. Counterregulation rules in atherothrombosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59:1438-1440.
- 18 王劲松, 余金明. 普罗布考抗氧化和预防再狭窄作用的Meta分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16:781-786.
- 19 皇甫春梅, 吕学海, 袁建新, 等. 普罗布考对急性期缺血性卒中患者血清MMP-9抑制作用的相关研究[J]. *中国卒中杂志*, 2009, 4:480-483.
- 20 李晓军, 肖卫军. 普罗布考对颈动脉粥样硬化不稳定斑块影响[J]. *中国卒中杂志*, 2010, 5:130-133.
- 21 张梅, 张运, 张圆园, 等. 应用声学密度定量技术评价药物对颈动脉和股动脉斑块声学组织特性的作用[J]. *中国超声医学杂志*. 2005, 21:676-678.
- 22 赵晓辉, 周媛, 陈翠荣, 等. 普罗布考联合阿托伐他汀对脑梗死患者预后的影响[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2012, 19:202-206.
- 23 Yamashita S, Hbujo H, Arai H, et al. Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events:a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2008, 15:292-303.
- 24 Kasai T, Miyauchi K, Kubota N, et al. Probucol therapy improves long-term (>10-year) survival after complete revascularization:a propensity analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220:463-469.
- 25 Chrissobolis S, Miller AA, Drummond GR, et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease[J]. *Front Biosci*, 2011, 16:1733-1745.
- 26 赵保路. 自由基、天然抗氧化剂与神经退行性疾病[J]. *生物物理学报*, 2010, 26:263-274.
- 27 姜维喜, 刘庆, 袁贤瑞. 预适应与后适应联合干预对脑缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2014, 39:30-35.
- 28 Cojocaru IM, Cojocaru M, Sapira V, et al. Evaluation of oxidative stress in patients with acute ischemic stroke[J]. *Rom J Intern Med*, 2013, 51:97-106.
- 29 Zhuang Z, Zhou ML, You WC, et al. Hydrogen-rich saline alleviates early brain injury via reducing oxidative