

抗氧化应激治疗对缺血性卒中患者颈动脉粥样硬化斑块作用

■ 刘力学

【摘要】 氧化应激是动脉粥样硬化形成和发展的重要促进因素,抗氧化应激治疗可能是缺血性卒中患者的重要治疗靶点。普罗布考是临床上具有较强抗氧化应激作用的药物,研究显示,其可以改善缺血性卒中患者颈动脉粥样硬化斑块的发展、降低缺血性卒中的复发率和死亡率,是临床治疗热点之一。

【关键词】 氧化应激;缺血性卒中;动脉粥样硬化

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.03.014

作者单位

100071 北京
军事医学科学院附属医
院神经内科

通信作者

刘力学
liulixue7710@163.com

Effect of Anti-oxidative Stress in Carotid Plaque in Patients with Ischemic Stroke

LIU Li-Xue. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

Corresponding Author: LIU Li-Xue, E-mail: liulixue7710@163.com

【Abstract】 Oxidative stress is the main stimulative factor for formation and progression of atherosclerosis. Anti-oxidative stress treatment might be the key therapeutic target for patients with ischemic stroke. Probucol is the drug that has relatively strong anti-oxidation effect in clinical practice. Study showed that it could delay the progression of plaque of carotid atherosclerosis of patients with ischemic stroke, and reduce the reoccurrence and mortality of ischemic stroke, which is the hot spot topic in clinical treatment.

【Key Words】 Oxidative stress; Ischemic stroke; Atherosclerosis

颈动脉粥样硬化是全身动脉粥样硬化性疾病的窗口,与心脑血管性疾病密切相关,并且是缺血性脑血管病发生的重要病理生理机制,颈动脉粥样硬化斑块是缺血性卒中发生的独立危险因素。研究显示,低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)经过氧化修饰成——氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)后,可加速泡沫细胞形成,促进炎症介质释放,引发氧化应激反应,导致粥样硬化斑块纤维帽变薄、破裂,从而增加缺血性卒中复发的风险^[1]。增强颈动脉粥样硬化斑块稳定性对卒中二级预防有极为重要的作用。本文对抗氧化应激治疗与缺血性卒中患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性方面的研究进展进行综述。

1 氧化应激与动脉粥样硬化斑块易损性的关系

美国心血管专家Daniel Steinberg^[1]教授比较“原型”LDL和oxLDL对巨噬细胞的不同作用,揭示了氧化应激在动脉粥样硬化性疾病中的重要地位。氧化应激诱导产生的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)被认为是引发粥样硬化斑块破裂的最重要细胞因子,它可降解细胞外基质,降解动脉粥样硬化斑块纤维帽的主要成分胶原纤维,诱发斑块破裂并参与动脉粥样硬化斑块的形成,也参与不稳定斑块的发生演变及破裂,最后导致血栓形成^[2]。2012年,Itabe^[3]提出oxLDL在血管壁产生,是血管氧化应激的重要标志物。氧化应激是多种危险因素作用于血管壁的产物,是多种危险因素的共同通路。高血糖、高血脂、高

血压、吸烟等多种危险因素促进动脉粥样硬化发生,而oxLDL与多种危险因素正相关^[1-2]。

2011年Fang^[4]从中国国家卒中注册研究(China National Stroke Registry, CNSR)数据库中提取了在北京天坛医院就诊的181例急性缺血性卒中患者的资料,根据超声结果将患者分为颈动脉粥样硬化斑块组和无颈动脉粥样硬化斑块组,以分析影响动脉粥样硬化斑块形成的相关因素;再根据超声回声密度将颈动脉粥样硬化斑块组进一步分为易损斑块组和稳定斑块组,以分析影响颈动脉粥样硬化斑块稳定性的因素。结果显示oxLDL和年龄是影响颈动脉粥样硬化斑块形成的重要因素;oxLDL与颈动脉粥样硬化斑块易损性显著相关,提示临床应重视氧化应激及其诱导的炎症反应对动脉粥样硬化斑块易损性的影响;该研究结果还提示,除控制危险因素外,抗氧化应激和抗炎也是完善AS患者治疗的重要靶点。

2 抗氧化应激治疗对缺血性卒中患者颈动脉粥样硬化斑块的影响

2.1 抗氧化药物 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、过氧化氢酶和谷胱甘肽等;另一类是合成的抗氧化药物,如普罗布考、丁羟甲苯及联苯二胺等。

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^[1]。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 $\cdot\text{O}_2^-$ 、 $\cdot\text{OH}$ 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,在用维生素治疗动脉粥样硬化性疾病时,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^[5]。

有学者认为,理想的抗氧化应激药物应需

要满足以下5个条件^[5]:必须是还原剂;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,有良好的肝肾保护作用。

目前丁羟甲苯仅用于食品加工;联苯二胺并未显示良好的临床获益,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最有效的抗氧化药物^[6]。

2.2 普罗布考对颈动脉粥样硬化斑块和缺血性卒中复发的作用 普罗布考(probucol)又名丙丁酚,化学名为4,4'-[(1-甲基亚乙基)双(硫基)]双[2,6-双(1,1-二甲基乙基苯酚)]。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^[6]。普罗布考是目前唯一可用于临床的人工合成抗氧化应激药物。

近年来的研究表明普罗布考是兼具调脂作用的抗脂质过氧化药物,通过抗氧化应激防止LDL氧化为oxLDL,稳定缺血性卒中患者易损动脉粥样硬化斑块的同时,还可进一步减少动脉粥样硬化斑块形成,促进斑块逆转^[7-10]。

李强等^[8]探讨了普罗布考联合他汀类药物和抗血小板药物对颈动脉易损斑块稳定性的影响。研究纳入135例急性缺血性卒中伴颈动脉粥样硬化斑块的患者,联合普罗布考抗氧化应激治疗组治疗4周后,患者的血清oxLDL水平由治疗前的0.90 mg/L降低到0.44 mg/L,显著低于常规治疗组的治疗后水平(0.63 mg/L);联合普罗布考治疗组1年后易损动脉粥样硬化斑块的数量由治疗前的45个减少为13个,显著低于对照组的31个;随访1年时联合治疗组缺血性卒中再发率、短暂性脑缺血发生率和再入院率分别为

0、2.22%和2.22%，显著低于对照组的13.33%、6.67%和20%。马璟曦等^[9]的研究显示普罗布考联合治疗缺血性卒中患者6个月后，联合治疗组颈动脉内膜中层厚度较治疗前的1.6 mm显著降低为1.08 mm，且显著低于对照组（治疗后1.23 mm）。陈晓等^[11]研究显示，联合普罗布考抗氧化应激治疗观察6~12个月后，缺血性卒中患者颈动脉内膜斑块面积为0.46 mm²，显著低于对照组的0.62 mm²，且易损斑块检出率也显著低于对照组（30个 vs 54个）。研究还发现随访12个月后，对照组缺血性卒中复发率低于研究组（5.0% vs 1.2%）。邹春颖等^[10]研究显示，联合普罗布考抗氧化应激治疗动脉粥样硬化血栓形成型缺血性卒中患者，联合治疗组患者1年的缺血性卒中复发率为12.0%，显著低于阿司匹林组、阿司匹林联合他汀组的复发率（22.7%、23.5%）；而且联合治疗组患者的死亡率为7.3%，也显著低于阿司匹林组、阿司匹林联合他汀组（分别为18.8%、15.4%）。

针对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的研究也提示抗氧化应激治疗对颈动脉粥样硬化斑块和心脑血管事件的发生都有抑制作用。孟晓萍等^[7]的研究纳入了576例经冠状动脉造影证实，至少有1支血管狭窄50%的冠状动脉粥样硬化性心脏病患者，分为阿司匹林对照组及联合治疗组（阿司匹林联合普罗布考），结果显示，联合治疗组在1年内再入院率、心绞痛再发率、心肌梗死发生率及病死率均较对照组明显降低；其中26例合并颈动脉粥样硬化斑块患者经联合治疗1年后，复查颈动脉血管内膜及动脉粥样斑块厚度分别下降11%和15%，从临床角度证明了联合应用阿司匹林、阿托伐他汀、普罗布考可以抑制动脉粥样硬化斑块的发展和抗动脉内膜增生。

综上所述，氧化应激是颈动脉粥样硬化斑块发生和进展中的关键因素^[2]，抗氧化应激，抑

制炎症因子释放，是稳定动脉粥样斑块的重要靶点^[11-12]。普罗布考作为较强的抗氧化作用药物，具有调脂、抗氧化、稳定动脉粥样硬化斑块、改善血管内皮功能等作用，是目前有效的抗动脉粥样硬化药物。相信随着人们对普罗布考抗动脉粥样硬化作用机制认识的不断深入，普罗布考将会越来越广泛地应用于临床。

参考文献

- Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime[J]. *Nat Med*, 2002, 8:1211-1217.
- Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: The myths and the facts[J]. *Mediators of Inflamm*, 2013, 2013:714653.
- Itabe H. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of in vivo oxidative stress: from atherosclerosis to periodontitis[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2012, 51:1-8.
- Fang R, Zhang N, Wang C, et al. Relations between plasma ox-LDL and carotid plaque among Chinese Han ethnic group[J]. *Neurol Res*, 2011, 33:460-466.
- 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.
- 廖序东, 蔡丽娥. 普罗布考对急性冠脉综合征患者抗氧化作用的影响[J]. *中国城乡企业卫生*, 2015, 1:5-7.
- 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, 89:1986-1988.
- 李强, 凌芳, 聂德云, 等. PAS三联疗法对急性脑梗死患者血清相关蛋白及颈动脉易损斑块的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12:44-49.
- 马璟曦, 蔡敏. 普罗布考联合阿托伐他汀对急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的影响[J]. *重庆医学*, 2013, 42:1835-1840.
- 邹春颖, 于凤伟, 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, 31:2205-2206.
- 陈晓, 杨敏, 付睿, 等. 瑞舒伐他汀联合普罗布考治疗颈动脉易损粥样硬化斑块的疗效临床随机对照研究[J]. *中国全科医学*, 2013, 16:2799-2802.
- Liu J, Li M, Lu H, et al. Effects of probucol on restenosis after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10:e0124021.

【点睛】

本文对普罗布考对伴有颈动脉粥样硬化斑块的缺血性卒中患者的治疗作用机制、效果方面的研究进行了综述。