

# 动脉粥样硬化氧化应激研究中的若干问题

金 惠 铭

(复旦大学上海医学院, 上海市 200032)

[关键词] 动脉粥样硬化; 氧化应激; 过氧亚硝酸自由基; 基因毒应激; 抗氧化治疗

近年来动脉粥样硬化的氧化应激机制受到重视, 本文主要针对当前动脉粥样硬化的氧化应激研究中的若干问题从临床病理生理的角度进行探讨。

## 1 重视活性氧的产生和清除间的平衡失调

由于测定方法的关系, 目前国内活性氧清除系统(即抗氧化系统)的研究比较普遍, 主要使用了抗氧化酶(SOD, Cat, GSHpx)和氧化代谢产物(MDA)等指标。当前我们建议, 抗氧化酶的测定应该用 Western Blot代替常用的化学测定法。氧化代谢产物的测定建议补充异构前列腺素(iso-prostaglandins Iso-PGs)、蛋白终末氧化产物(advanced oxidation protein product AOPP)等指标的研究。对活性氧的直接测定, 近年来应用的荧光探针法(DCFH或DHE)比较简单易行, 且能对氧自由基的含量进行半定量和定位的测定, 值得推广。

研究动脉粥样硬化的氧化应激机制只有从活性氧的产生和抗氧化系统两者平衡变化结合氧化代谢产物来讨论, 才能得出确切的结论。

## 2 过氧亚硝酸自由基对血管的损伤

过氧亚硝酸自由基( $\text{ONOO}\cdot^-$ )  $\text{ONOO}\cdot^-$ 是由NO与 $\text{O}_2\cdot^-$ 发生反应生成。动脉粥样硬化时 $\text{O}_2\cdot^-$ 生成增加, 血管系统内皮细胞分布广泛, 产生NO也较多, 因此动脉粥样硬化时 $\text{ONOO}\cdot^-$ 在血管局部的形成较多, 由它引起的血管损伤不容忽视。

$\text{ONOO}\cdot^-$ 是三羧酸循环中顺乌头酸酶的抑制剂, 它可以通过直接抑制线粒体呼吸链电子传递系统和激活多聚ADP核糖合成酶(poly-ADP-ribose synthetase, PARs)生成多聚ADP核糖多聚体(poly-ADP-ribose polymerase, PARP), 然后损伤血管内皮细胞和平滑肌细胞, 并影响这些细胞的功能, 引起这些细胞凋亡/死亡的增强或减弱。

## 3 基因毒应激

近年来有人将应激分为基因毒应激(genotoxic stress)与非基因毒应激。所谓基因毒应激主要是指在各种应激原的作用下, 细胞染色体DNA发生损伤, 这些应激原常见者如电离辐射/X线, 紫外线, topoisomerase抑制剂和活性氧等。由于动脉粥样硬化的发病中有氧化应激机制存在, 因此人们开始注意动脉粥样硬化中活性氧是否引起基因毒应激? 动脉粥样硬化的治疗困难, 容易复发, 是否因DNA损伤的存在? 基因毒应激中有NF- $\kappa$ B的激活, 由此引起下游的炎症因子表达, 这些变化是否与动脉粥样硬化中存在的炎症病变有关, 反之, 动脉粥样硬化的炎症中NF- $\kappa$ B的激活是否也可能引起基因毒应激? 总之, 基因毒应激与动脉粥样硬化的关系虽然目前了解很少, 但它是一个值得今后深入研究的课题。

## 4 动脉粥样硬化中的抗氧化治疗问题

随着动脉粥样硬化氧化应激机制研究的深入, 抗氧化治疗已在临床应用。但是动脉粥样硬化的发病机制复杂, 氧化应激机制可能只是其中一个中间发病环节, 因此抗氧化治疗必须与调脂、抗血栓等多种干预措施同时进行才能取得一定效果。

在各种抗氧化的自由基清除剂中, 近年来最受大家注意的是气体分子作为治疗性抗氧化剂(therapeutic antioxidant)的临床应用。据Nature Med(2007)的报道, 日本应用2%氢气面罩吸入, 30~120 min后可减轻活性氧引起的缺血缺氧性细胞损伤。国内也有将氢高压溶解于生理盐水后静脉输注作为抗氧化剂的尝试。我们实验室的研究证实另一个气体分子硫化氢( $\text{H}_2\text{S}$ )可能同样具有抗自由基的作用。目前的研究虽然都是在动脉粥样硬化以外的其它疾病中进行的, 但其结果对动脉粥样硬化的抗氧化治疗有重大的启发, 预料此方面的研究将会不断有新的发现。

(此文编辑 李小玲)