

- symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients [J]. *Neurology*, 2010, 75(11): 1015-1021.
- [40] Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, et al. Predictors of pharmacoresistant epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2007, 75(2-3): 192-196.
- [41] Morin CM, LeBlanc M, Daley M, et al. Epidemiology of insomnia: Prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors [J]. *Sleep Med*, 2006, 7(2): 123-130.
- [42] Vendrame M, Yang B, Jackson S, et al. Insomnia and epilepsy: A questionnaire-based study [J]. *J Clin Sleep Med*, 2013, 9(2): 141-146.
- [43] Malow BA, Levy K, Maturen K, et al. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients [J]. *Neurology*, 2000, 55(7): 1002-1007.
- [44] Piperidou C, Karlovasitou A, Triantafyllou N, et al. Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy [J]. *Seizure*, 2008, 17(7): 588-594.
- [45] Quigg M, Gharai S, Ruland J, et al. Insomnia in epilepsy is associated with continuing seizures and worse quality of life [J]. *Epilepsy Res*, 2016, 122: 91-96.

丁苯酞在抗动脉粥样硬化中的作用及可能机制

蒋奇慧 综述 李晋芳 审校

重庆医科大学附属第二医院神经内科, 重庆市 400010

摘要:由芹菜籽提炼的丁苯酞是我国在脑血管领域第一个拥有自主知识产权的一类化学新药, 它能促进脑梗死区域侧枝循环形成、保护线粒体、缩小梗死区域、以及其他影响。目前主要用于急性脑梗死的治疗。而动脉粥样硬化是急性脑梗死最为重要的一个病因, 其病理机制是一个极其复杂的过程, 这篇文章将探讨丁苯酞可能存在的抗动脉粥样硬化作用。

关键词:丁苯酞; 动脉粥样硬化

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.06.021

动脉粥样硬化是粥样斑或斑块的沉积物在血管内膜积累而引起的一种慢性炎症性疾病, 最终引起大、中动脉的狭窄, 导致缺血性脑卒中。目前动脉粥样硬化的发病机制仍不明确。目前有效干预的药物很少, 寻找新型抗动脉粥样硬化药, 为患者提供更多更有效的药物选择是必要的。

李闻非等^[1]提出, 丁苯酞软胶囊可使颈动脉粥样硬化斑块缩小、数量变少, 颈动脉中膜厚度变薄。李山平等^[2]对老年高血压患者研究得出, 丁苯酞能抑制颈动脉内膜中层增长及炎症反应, 可延缓动脉粥样硬化的进展, 并使动脉中层厚度显著变薄。与单独应用阿司匹林相比, 联合丁苯酞软胶囊, 颈动脉内膜增厚进展程度延缓 50% 以上。徐燕平等^[3]研究提出, 丁苯酞治疗缺血性脑卒中中不仅能改善神经功能缺损评分, 同时还能降低血粘度,

从而保护血管内皮功能, 预防动脉粥样硬化形成。且张玉玲等^[4]对重度颈内动脉狭窄患者研究得出, 丁苯酞长期服用能显著改善狭窄动脉的血管反应性, 从而提高脑对缺血的代偿能力。丁苯酞抗动脉粥样硬化可能存在以下机制。

1 丁苯酞对血管内膜的影响

内皮功能障碍是动脉粥样硬化最早的事件, 循环内皮祖细胞 (CEPC) 在维护内皮平衡和促进血管内皮修复方面有关键作用, 其通过迁移到远处血管, 分化为成熟内皮细胞进而取代旧的和损伤的内皮细胞。再生机制是内皮细胞内稳态的关键。赵红如等^[5]对大鼠脑缺血灌注的实验提出, 丁苯酞能动员内皮祖细胞 (EPC), 延缓动脉粥样硬化的进展并修复损伤的血管内皮细胞。另有研究^[6]提出, 在阿司匹林及阿托伐他汀治疗的基础上联合丁苯酞

收稿日期: 2017-06-12; 修回日期: 2017-09-14

作者简介: 蒋奇慧 (1991-), 女, 在读研究生。E-mail: 540673340@qq.com。

通信作者: 李晋芳 (1968-), 女, 教授, 研究生学位。E-mail: lijf331@sina.com。

治疗急性缺血性卒中,能显著提高外周血中内皮祖细胞的含量。Wei 等^[7]提出,恩必普使慢性脑供血不足的大鼠大脑皮质中的 β 淀粉样蛋白及基质金属蛋白酶 (MMP2) 表达减少,从而保护血管内膜,为恩必普在慢性脑灌注不足方面提供了潜在疗效的分子机制。Yang 等^[8]的研究显示,丁苯酞通过使 bcl-2 表达增强、缺氧诱导因子-1 使半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (caspase-3) 表达下降,从而抵抗氧葡萄糖缺乏诱导的损伤,保护大脑微小血管的内皮细胞。解龙昌等^[9]的前期研究发现,NBP 可以增加内皮细胞在缺氧缺糖条件下缺氧诱导因子 1 α 的表达和在细胞核内的聚集,从而促进下游血管内皮细胞生长因子的表达增多,最终保护内皮细胞免受缺氧缺糖的损伤。

2 丁苯酞对血脂的影响

血脂在动脉粥样硬化形成与发展过程中扮演者极其重要的角色。姜文等^[10]观察显示,丁苯酞可以降低急性脑梗死患者的血清总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL-C),升高高密度 (HDL)。孔德强等^[11]对高龄老人急性脑梗死研究发现,丁苯酞联合阿托伐他汀短期治疗可显著改善高龄老年脑梗死患者的甘油三酯 (TG)、TC 和 LDL 水平,而对 HDL、载脂蛋白 Lp (a) 水平无显著影响,总有效率略高于阿托伐他汀与阿司匹林联合治疗,且不增加药物的不良反应,为高龄和对阿托伐他汀使用有禁忌的患者提供了用药选择。董亭方等^[12]发现,普罗布考联合丁苯酞注射液,较对照组而言能显著降低 TG、TC 和 LDL-C 水平,明显升高 HDL 水平,无明显的药物不良反应。故丁苯酞联合其他降脂药是安全可靠的,同时有效改善急性脑梗死患者的脂质代谢,延缓患者动脉粥样硬化的进展。但丁苯酞长期使用对 HDL 和 Lp (a) 的影响还需进一步实验证实。

3 丁苯酞对同型半胱氨酸的影响

高同型半胱氨酸 (HHcy) 诱导内皮细胞损伤、动脉平滑肌细胞增殖、促进血管炎发展关键参与者的表达、促进动脉粥样硬化和脆弱动脉粥样硬化斑块的形成。颜颖颖等^[13]对急性进展性卒中丁苯酞治疗观察发现,丁苯酞可明显降低血 Hcy 水平,减少神经功能缺损评分,改善神经功能,且无明显不良反应。

4 丁苯酞对 C-反应蛋白及超敏 C-反应蛋白的影响

C-反应蛋白 (CRP) 由动脉粥样硬化病变中的

泡沫细胞分泌,激活局部内皮细胞诱导凝血状态,显著增加白细胞对受损内皮的黏合度,促进动脉粥样硬化的发展。颜颖颖等^[13]观察发现,丁苯酞可明显降低急性进展性脑梗死患者血 CRP 水平。有多个研究发现,丁苯酞可以降低血清超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平^[12-15]。hs-CRP 可诱导巨噬细胞、平滑肌细胞及内皮祖细胞功能紊乱,通过调控氧化低密度脂蛋白 (oxLDL-C) 加重内皮细胞的损伤,直接参与动脉粥样硬化的形成及发展过程。初步研究表明^[16],接受他汀类药物治疗的患者中,低水平低密度脂蛋白合并低水平 hs-CRP 的患者比低水平低密度脂蛋白合并高水平 hs-CRP 的患者有更好的预后。

5 丁苯酞对脂蛋白磷脂酶 A2 的影响

脂蛋白磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 是近年来发现的一种代表脂质代谢和炎症反应的新型炎症标志物,与血小板不稳定性密切相关,可特异性反应血管壁周围炎症状态。它通过分解氧化 LDL-C 产生两种强力促进炎症因子和黏附因子表达的介质,即溶血卵磷脂和氧化型游离脂肪酸,破坏内皮细胞功能,引起单核细胞浸润和泡沫细胞沉积,促进不稳定性斑块形成,增加脑卒中发病风险,是缺血性脑卒中新的独立预测指标。Lp-PLA2 在不稳定动脉粥样硬化斑块中表达活跃,这从侧面反映斑块不稳定性的增加。故从理论上讲降低 Lp-PLA2,可稳定动脉粥样硬化斑块,减少动脉硬化斑块不稳定引起的动脉阻塞性疾病。姜文等^[10]对急性脑梗死患者的观察发现,丁苯酞可以降低血清 Lp-PLA2 水平。

6 丁苯酞对人类软骨糖蛋 39 的影响

人类软骨糖蛋 39 (YKL-40) 与急慢性炎症相关,且参与细胞增殖和分化,阻止细胞凋亡,在血管生成和组织重构方面有重要作用,同时其促进蛋白质和细胞外基质黏蛋白的核心蛋白成分分解,使动脉粥样硬化斑块的纤维帽变薄,增加动脉粥样硬化斑块的不稳定性。YKL-40 是循环的一部分,在动脉粥样硬化异常表达的损伤、修复和血管形成中发挥重要作用,与心血管发病率和死亡率增加有关。张录清等^[17]报道,丁苯酞注射液可以显著降低急性脑梗死患者 YKL-40 水平,从而增加斑块的稳定性,减少因斑块不稳定而导致的血栓栓塞事件。

7 丁苯酞对细胞因子的影响

由 CD4⁺ 及主动脉髓细胞产生的肿瘤坏死因子

α (TNF- α) 是促炎细胞因子,参与细胞内稳态和免疫反应调节。动脉粥样硬化进展总是与局部动脉硬化斑块及血清中高表达的肿瘤坏死因子- α 相关。另一种细胞因子白介素 6 (IL-6) 由内皮巨噬细胞产生。其通过诱导白介素 1 受体及可溶性肿瘤坏死因子 α 的生成来促炎因子产生。IL-6 兼有促炎和抗炎能力,取决于疾病的阶段,起致病性或保护作用。刘悦等^[18] 对急性脑梗死患者的研究发现,丁苯酞能减轻血浆炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的生成,从而保护血管内皮细胞。

8 丁苯酞对血管平滑肌生长因子的影响

Hu 等^[19] 的研究发现,血管平滑肌细胞增殖和迁移可导致动脉粥样硬化的发展和支架术后的再狭窄,而丁苯酞可能通过 β -连环素信号通路诱导血管平滑肌细胞自噬,来阻止血小板衍生生长因子刺激引起的血管内皮细胞的增殖,进而发挥保护血管内皮的作用,避免动脉粥样硬化发展。但在另一项新型抗癌治疗^[20] 观察中发现,抗血管平滑肌生长因子 (VSGF) 治疗是影响动脉粥样硬化的实验室危险因素,加速动脉粥样硬化的发展,并被增厚的动脉内膜中层所证实,从侧面表明血管内皮生长因子不仅能促新生血管形成,而且对血管内膜具有保护作用,减轻血管内膜中层厚度。同时有研究^[21] 表明,VEGF 通过诱导抗凋亡蛋白促进内皮细胞生存和血管生成,而且 VEGF 可通过抑制 caspase-3 的激活保护神经元缺氧损伤,因此,可以作为一种内源性神经保护因子。

9 丁苯酞对氧化应激的影响

刘昌云等^[21] 的研究发现,丁苯酞在整体水平降低了 NO 相关性氧化应激对患者神经功能的影响。另一项研究^[22] 结果表明,丁苯酞通过抑制氧化应激反应明显延迟糖尿病白内障的发病和进展。郜娜等^[23] 在对高脂饮食诱导 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化的实验中发现,丁苯酞可使小鼠血清 ox-LDL、CRP、TNF- α 及 IL-6 含量亦显著减少;主动脉根部粥样斑块面积显著变小;胸主动脉血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 的 mRNA 水平及蛋白表达均显著下调。其机制与同时降低了血脂及抑制炎症反应的发生,进而降低主动脉粥样硬化 VCAM-1 有关。

综上所述,丁苯酞从多种机制保护动脉内膜,延缓动脉粥样硬化的进展,稳定动脉粥样硬化斑块,减少动脉栓塞疾病的发生。但目前有益的证据尚少,需要大型、随机、双盲临床试验来证实与发

掘丁苯酞延缓动脉粥样硬化的机制。且目前药物费用昂贵,大范围推广还需时日。

参 考 文 献

- [1] 李闻非,张英杰,谢云亮. 丁苯酞联合他汀类对颈动脉斑块的治疗作用[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8 (4): 161.
- [2] 李山平,李豪侠,吴晓强. 丁苯酞对老年高血压患者颈动脉内-中膜厚度及超敏 C 反应蛋白的影响[J]. 药物治疗学, 2011, 16(3): 331-333.
- [3] 徐燕平,李晓波,景坚,等. 恩必普对急性脑梗死的治疗效果及对患者血黏度的影响[J]. 南通大学学报(医学版), 2014, 34(5): 450-451.
- [4] 张玉玲,张晓丽,康素玲. 丁苯酞对伴颈内动脉狭窄脑梗卒中患者脑血管反应性的影响[J]. 中国医药指南, 2012, 10(30): 517-518.
- [5] 赵红如,杜娟,蔡秀英,等. 丁苯酞动员内皮祖细胞治疗脑缺血再灌注大鼠实验研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(2): 193-196.
- [6] Zhao HR, Yun WW, Zhang QY, et al. Mobilization of Circulating Endothelial Progenitor Cells by DL-3-n-Butylphthalide in Acute Ischemic Stroke Patients. J Stroke Cerebrov Dis, 2016, 25(4): 752-760.
- [7] WEI W, ZHANG W, HUANG Y, et al. The Therapeutic Effect of DL-3-n- Butylphthalide in Rats with Chronic Cerebral Hypoperfusion through Downregulation of Amyloid Precursor Protein and Matrix Metalloproteinase-2 [J]. J Int Med Res, 2012, 40: 967-975.
- [8] Yang WH, Li L, Huang RX, et al. Hypoxia inducible factor-1 alpha mediates protection of D L-3 · n-bu tylphthalide in brain microvascular endothelial cells against oxygen glucose deprivation-induced injury [J]. Neural Regenerat Res, 2012, 7(12): 948-954.
- [9] 解龙昌,张波,高庆春,等. 丁苯酞可减轻缺氧缺糖条件下血管内皮细胞的线粒体损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(2): 339-342+346.
- [10] 姜文,李红云,纪晓军. 丁苯酞对急性脑梗死患者血清高敏 C 反应蛋白和脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(11): 1108-1109.
- [11] 孔德强,武桂平,石亚志,等. 丁苯酞联合阿托伐他汀短期治疗对老年脑梗死患者血脂的影响[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(5): 535-538.
- [12] 董亭方,牛晓露,刘丽,等. 普罗布考联用丁苯酞治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27 (26): 3655-3658.
- [13] 颜颖颖,马甲. 丁苯酞对急性进展性脑梗死患者血同型半胱氨酸、C 反应蛋白及神经功能的影响[J]. 中国

- 药师, 2015, 18(11): 1911-1913.
- [14] 曹姗,董辉. 丁苯酞注射液对急性脑梗死疗效及超敏C反应蛋白的影响[J]. 中国药业, 2016, 25(2): 30-32.
- [15] 朱海生. 丁苯酞在急性脑梗死治疗中的抗炎作用分析[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(30): 7357.
- [16] Rudolf J, Lewandowski KB. Cholesterol, Lipoproteins, High-sensitivity C-reactive Protein, and Other Risk Factors for Atherosclerosis[J]. Clin Lab Med, 2014, 34(1): 113-127.
- [17] 张录清,陈频,李宁,等. 丁苯酞注射液对急性脑梗死患者血清YKL-40及hs-CRP的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(1): 90-92.
- [18] 刘悦,毕齐. 丁苯酞对急性脑梗死患者NSE、IL-6、TNF- α 表达水平的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(12): 1436-1438.
- [19] Hu HJ, Liu B, Zuo YB, et al. DL-3-n-butylphthalide suppresses PDGF-BB-stimulated vascular smooth muscle cells proliferation via induction of autophagy[J]. Life Sci, 2016, 151: 182-188.
- [20] Študentová H, Indráková J, Petrová P, et al. Risk factors of atherosclerosis during systemic therapy targeting vascular endothelial growth factor. Oncol Lett, 2016, 11(2): 939-944.
- [21] Zhang T, Jia W, Sun X. 3-n-butylphthalide (NBP) reduces apoptosis and enhances vascular endothelial growth factor (VEGF) up-regulation in diabetic rats[J]. Neurol Res, 2010, 32(4): 391-396.
- [22] 刘昌云,陈枝挺,黄华品. 丁苯酞注射液对急性脑梗死患者血清NO和NOS表达及临床疗效的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(14): 3448-3449.
- [23] Wang F, Ma J, Han F, et al. DL-3-n-butylphthalide delays the onset and progression of diabetic cataract by inhibiting oxidative stress in rat diabetic model[J]. Sci Rep, 2016, 6: 19396.
- [24] 邵娜,杨庆宇,刘秀梅. 丁苯酞对ApoE-/-小鼠动脉粥样硬化及主动脉壁VCAM-1表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(6): 1037-1042.

硫化氢与 MAPK/Nrf2 信号通路关系的研究进展

罗龙,殷俊 综述 杨晓苏 审校

中南大学湘雅医院神经内科,湖南省长沙市 410008

摘要:生理浓度的硫化氢(H_2S)可抑制 JNK、P38 和 ERK1/2 磷酸化,促使 Nrf2 的活化,发挥减轻氧化应激反应、炎症和抗凋亡等作用。MAPK 信号通路生理作用复杂,体外实验发现 H_2S 通过抑制 P38、ERK 和 JNK 磷酸化,从而抑制胶原诱导的血小板聚集,其与肿瘤细胞的增殖和凋亡密切相关,目前以成为攻克肿瘤的一个重要靶点。另外,MAPK 信号通路信号分子间交叉交互作用及 H_2S 与 ERK3/4 和 ERK5 信号转导途径之间关系还有待进一步研究。该综述介绍了 H_2S 与 MAPK(ERKs、ERK5、JNK 和 p38 MAPK)信号转导途径及 Nrf2 的生理功能及关系。

关键词:硫化氢;MAPK 信号转导通路;磷酸化

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.06.022

硫化氢(H_2S)广泛存在于各种细胞中,在神经系统、心血管活动和消化系统调节等方面发挥着重要作用。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和转录因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid2-related factor 2, Nrf2)在细胞增殖、分化和凋亡以及应激和炎症等多种生理和病理过程中发挥重要作用。目前关于 H_2S 与

MAPK/Nrf2 信号转导途径关系已有大量报道,其应用价值也备受关注,文中根据 H_2S 的生理功能,以及 H_2S 与 MAPK/Nrf2 信号通路间关系进行综述。

1 硫化氢

H_2S 在各组织器官广泛分布,体内以气态形式和硫化氢钠(sodium hydrosulfide, NaHS)存在。NaHS

收稿日期:2017-02-06;修回日期:2017-09-14

作者简介:罗龙,男,硕士研究生。

通信作者:杨晓苏,女,教授,博士生导师,主任医师。E-mail:sjnk_xy@aliyun.com。