

• 综述 •

# 氧化应激与心血管疾病的 关系研究进展

叶锦霞, 梁日欣\*, 王 岚

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 许多疾病如动脉粥样硬化、高血压、缺血性心脏病等可产生大量的活性氧, 引起氧化应激, 通过查阅近 10 年来中外文献研究发现, 氧化应激在心血管疾病的发生发展过程中扮演了很重要的角色, 而中药在抗氧化方面有其明显的疗效, 为心血管疾病的预防和治疗提供了新的理论基础。

[关键词] 活性氧; 氧化应激; 心血管疾病

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2008)10-0068-03

## Progress of Studies on the Oxidation Stress in Cardiovascular Diseases

YE Jin-xia, LIANG Ri-xin\*, WANG Lan

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Many diseases such as atherosclerosis, hypertension, ischemic heart disease can generate a lot of reactive oxygen species (ROS) which can cause oxidation stress. Recent studies showed that oxidation stress play an important part in the development of cardiovascular diseases, and the protection by Chinese herbs on those diseases was found, and may be considered as a new rationale of the prevention and treatment for the cardiovascular diseases.

[Key words] reactive oxygen species; oxidation stress; cardiovascular diseases

近年来国内外的研究表明许多心血管疾病与氧自由基引起的氧化应激有关。氧自由基参与心血管系统多种生理病理过程, 引发多种心血管疾病, 如动脉粥样硬化(AS)、高血压病、缺血性心脏病、高脂血症等。而中药在治疗心血管疾病方面具有明显的功效, 本文就近年来氧化应激与心血管疾病的关系及中药治疗方面的进展做一综述。

### 1 概述

生物体内的自由基主要为氧自由基(oxygen derived free radicals, OFR), 包括超氧阴离子( $O_2 \cdot^-$  或  $HO_2 \cdot$ )、羟自由基( $\cdot OH$ )等。这些氧自由基以及由它们衍生的单线态氧( $^1O_2$ )、过氧化氢( $H_2O_2$ )和脂质过氧化物( $RO \cdot$ 、 $ROO \cdot$  与  $ROOH$ )等, 统称为活性氧(reactive oxygen species, ROS)。

适量的 OFR 作为一种第二信使, 可以调节转录因子活化、细胞生长、凋亡基因表达及细胞粘附等生理过程。但当

体内活性分子如 OFR 产生过多和/或清除减少, 造成体内活性氧类生成与抗氧化防御之间的平衡紊乱即为氧化应激(oxidation stress)。近年来研究发现, ROS 因为较强的氧化活性而具有损伤细胞结构、脂质过氧化等作用, 它可产生于许多疾病的发生过程并促进疾病的发展。

### 2 氧化应激与心血管疾病的关系

2.1 活性氧的来源 细胞内的 ROS 有多种来源, 许多细胞内的酶促化学反应途径均生成 ROS。除线粒体呼吸链外, 内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS)、还原型辅酶 II(NADPH)氧化酶、细胞色素 P450 氧化酶、黄嘌呤氧化酶、环氧化酶和脂氧合酶催化的反应均伴有活性氧的产生。血管壁细胞, 包括 EC, VSMC 和成纤维细胞等, 是发生强烈氧化应激时  $O_2 \cdot^-$  的主要生成细胞, 而  $O_2 \cdot^-$  经由 NADPH 氧化酶生成的可能性最大。紫外线照射、电磁辐射、吸烟也被证明可促进 ROS 形成, 导致氧化应激。

在心肌缺血再灌注过程中, OFR 的生成主要是由于缺血再灌注时大量聚集在缺血区的白细胞被激活, 氧耗量迅速增加, 这时的  $O_2$  经白细胞的还原型辅酶 II 的作用, 产生超氧阴

[收稿日期] 2008-01-16

[通讯作者] \* 梁日欣, Tel: (010) 64014411-2948; E-mail: rxliang@ yahoo. com

离子,后者经一系列化学反应,产生有细胞毒性的过氧化氢、羟自由基等。

**2.2 参与血管重构** 生理情况下,ROS 作为信号调节分子调节内皮功能和 VSMC 的舒缩生长,刺激细胞产生生长因子样的细胞反应,如细胞内出现碱化、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPKs)的磷酸化、蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTK)的活化、DNA 合成及原癌基因表达增强等<sup>[1]</sup>。

在高血压等病理情况下,MAPKs 的活化增强为介导高血压血管损害的一个主要机制。ROS 或细胞内巯基/二硫化物氧化-还原状态轻微的氧化转移强烈地激活 MAPKs,而 MAPKs 受磷酸化级联反应调节,ROS 通过调节上游的丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEKs),酪氨酸激酶和磷酸酶,抑制酪氨酸磷酸酶活性,使 MAPK 活性增强,从而使转录因子(NF- $\kappa$ B, AP-1 和 HIF-1)激活,调节其氧化还原状态,进而调节基因表达,从而诱导 VSMC 增生肥大及分化凋亡,诱导促炎分子如单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein MCP)、白介素-6(IL-6)等,粘附分子(VCAM-1, ICAM-1 等)的表达增加,诱导脂质过氧化、单核细胞迁移、细胞外基质蛋白沉着等血管损害过程,从而更加重了高血压的血管重构状态<sup>[2]</sup>。

随着免疫组化和超微结构研究的深入,也发现 AS 斑块中的细胞成分大部分是增殖而来的平滑肌细胞。随着粥样硬化损伤的进展,血管平滑肌细胞合成的铁蛋白与铁离子结合,促进局部氧化反应的发生,产生更多的过氧化物,使血管的损伤被放大,而动脉中膜平滑肌细胞向内皮下迁移,参与细胞间质合成、脂质沉积、斑块钙化,导致血管管壁增厚,出现血管重构等状态。

**2.3 调节血管紧张度** ROS 可直接调节血管紧张度,其作用与具体的血管、内皮是否完整、ROS 的种类、浓度及其存在的部位等相关。大多数研究发现  $H_2O_2$  和  $O_2^-$  引起血管收缩,而动脉或 VSMCs 加入外源性  $H_2O_2$  则产生舒张,从而影响到高血压与动脉粥样硬化的病理状态。

ROS 对血管紧张度的调节,也可能是通过氧化应激介导的血管舒张受损与体内的主要舒血管活性物质 NO 释放减少而实现的,这可能是继发于 NO 合成降低的结果。或由于 ROS 中的  $\cdot O_2^-$  可以通过与 NO 反应而生成过氧亚硝基阴离子(ONOO<sup>-</sup>),使 NO 的量减少所致。同时,ROS 可引起 BH4 氧化并可使生物活性降低,导致 NOS 解偶联而生成  $\cdot O_2^-$ ,并使 NO 的生成减少,引起  $\cdot O_2^-$ /NO 间的平衡进一步失衡,形成恶性循环<sup>[3]</sup>。

**2.4 炎症** 氧化还原敏感的炎性反应过程,包括促炎反应分子及粘附分子的表达,脂质过氧化以及细胞迁移,而这些过程又可进一步引起高血压时血管的重构<sup>[5]</sup>。在高血压大鼠中证实,氧化过强可刺激血管 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 复合物的活化,并增强相应的炎性反应和促有丝分裂反应<sup>[6]</sup>。而 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 复合物又是与氧化应激关系最为密切的细胞内信

使分子,二者可诱导促炎症反应基因表达,在与高血压和 AS 相关的血管炎性反应过程中起着重要作用。外周多形核白细胞也参与高血压时的氧化应激和炎症反应,炎性反应与氧化应激并存时可诱导内皮功能障碍,进一步加重血管损伤。

近来研究表明,炎症反应贯穿于 AS 发生发展及斑块破裂、血栓形成的全过程<sup>[4]</sup>。ROS 通过促进脂质过氧化、促炎基因的表达和内皮 NO 的氧化失活而损伤内皮功能,促进中性粒细胞粘附于内皮细胞引起氧化应激。亦可通过 ox-LDL 等多种途径,诱导内皮细胞通透性增高,引起胞浆中的蛋白及其它大分子物质外渗,并聚集炎症反应的蛋白和细胞,进一步损害内皮细胞的功能,同时促进 VSMC 的增殖而致氧化应激产生,引起并加速了 AS 的形成。氧化应激除了能直接发挥细胞毒性作用外,还能通过影响细胞信号转导系统调控某些基因表达。细胞内氧化应激信号选择性诱导炎症相关基因表达可能是它们引发 AS 斑块形成和发展共同的分子机制。

**2.5 脂质过氧化** 活性氧自由基对机体造成的最大损害是使脂质过氧化。脂质过氧化过程是一个产生自由基和自由基参与的链式反应,每一步都有氧自由基中间产物的产生和参与。生物膜上的许多不饱和脂肪酸对活性氧自由基的进攻非常敏感,而且一旦反应启动,就会以连锁反应方式进行下去,造成大量脂质过氧化物的产生。这些过氧化物被断裂成不同大小的醛类分子,对细胞产生很强的毒性,使生物膜的结构发生改变,进而影响其功能,如使膜的流动性下降、通透性改变、膜运输过程紊乱等<sup>[7]</sup>。而在 AS 的发展进程中,发现低密度脂蛋白的氧化修饰也可导致脂质过氧化物的发生。已证实动脉壁中的内皮细胞、平滑肌细胞、单核巨噬细胞都能氧化修饰 LDL,氧化的 LDL 即 ox-LDL 与巨噬细胞上清道夫受体有高度的亲和力,且这一过程无负反馈机制,导致巨噬细胞中胆固醇酯大量聚积,从而变性、坏死,形成泡沫细胞。而在心肌缺血时,由于冠脉收缩,心肌缺血缺氧,氧自由基大量生成,膜脂质过氧化增强,膜通透性及流动性都改变,心肌功能及结构发生改变,更加重了心肌缺血损伤。

**2.6 其他** 目前认为损害血管内皮屏障结构或功能完整性,是 AS 形成的开始。实验证明,OF<sub>R</sub> 可激活 NF- $\kappa$ B,进而使血管内皮细胞的 E-selectin、VCAM-1 和 ICAM-1 表达增加,促进单核细胞、中性粒细胞与血管内皮细胞粘附结合,单核细胞及中性粒细胞又释放大量炎症介质、OF<sub>R</sub> 和蛋白酶等物质,激活膜攻击复合体,并使其聚集在内皮细胞周围,并造成损伤,促使 AS 发展。研究发现抗氧化剂对血管内皮细胞有一定的保护作用,并一定程度地抑制由 TNF- $\alpha$  诱导的血管内皮细胞凋亡,达到预防 AS 的作用<sup>[8]</sup>。

### 3 中医药防治心血管疾病的研究

**3.1 抗脂质过氧化** 脂质过氧化在 AS 过程中起着关键作用,而中药防治 AS 已取得了一定的成果,多种中草药成分均能通过一定环节而体现抗脂质过氧化的作用。如金缕梅树皮主要活性成分 Hamamelitannin 具有较强的抑制过氧亚硝

酸盐( $\text{ONOO}^-$ )的氧化作用<sup>[9]</sup>,枸杞总黄酮类化合物可阻断 $\text{Fe}_2\text{-Cys-His}$ 体系诱发的鼠肝线粒体和红细胞产生过氧化脂质<sup>[10]</sup>。

**3.2 减少自由基产生/增强自由基的清除** 许多研究表明,丹参及其许多成份有抗自由基损伤作用,采用电子自旋共振技术(ESR)研究丹参素(DS-182)发现丹参素具有清除 $\cdot\text{O}_2$ 和羟自由基( $\cdot\text{OH}$ )的作用,并对大鼠缺血再灌注损伤的心肌线粒体有良好的保护效应;丹参注射液对 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}$ 体系产生的 $\cdot\text{OH}$ 和黄嘌呤化酶体系产生的 $\cdot\text{O}_2$ 有明显清除作用,提示清除具有细胞毒性的 OFR 可以减轻缺血再灌注损伤。当归注射液对大鼠心肌缺血再灌注所致的心律失常具有保护作用,其作用机制与该药减少自由基的产生或加速 OFR 清除作用有关<sup>[11]</sup>。

**3.3 抗炎症反应** 许多研究探讨了炎症产物与心脑血管疾病的关系,特别是 C 反应蛋白(CRP)成为研究焦点。CRP 不仅是 AS 的标记,而且是一个炎症介质,杨五彪等研究发现,黄芪多糖可以使 AS 家兔的 CRP 明显降低,说明黄芪多糖具有抗炎症反应、免疫调节之功效,对 AS 有明显的预防和治疗作用<sup>[12]</sup>。

**3.4 提高抗氧化酶活力** 中药的抗氧化研究中发现,很多中药可以通过提高体内的抗氧化酶活力而增强抗氧化能力。如绞股蓝药理实验证明,绞股蓝总苷有较强的抗氧化作用,能提高体内 SOD 的活力,促使内皮细胞 G-sis 基因表达,合成和释放 NO,能改善冠脉和脑血液循环和抑制 VSMCs 增殖,抑制实验性 AS 斑块的形成,是个有前途的抗 AS 药。大豆异黄酮可保护和修复过氧化氢诱导的血管内皮细胞的损伤,其作用可能与抗氧化、促进 NO 释放,增强抗氧化酶 SOD, GSH-Px 的活力有关<sup>[13]</sup>。

#### 4 讨论

综上所述,氧自由基,尤其是氧化应激,直接或间接地参与了动脉粥样硬化、缺血性心脏病、高血压病等心血管疾病的病理过程,对氧自由基在心血管疾病的发生、发展过程中共同的病理环节进行研究,不仅有助于充分认识心血管疾病在分子生物学水平上的完整机制,而且对心血管疾病的诊断和治疗有很重大的意义。但是在 ROS 的作用机制研究中,仍存在一些尚未解决的问题,临床研究中也因为对氧自由基的检测不够重视,检测的手段不够普及,限制了其作为一种很好的治疗研究手段的应用。寻找有效的抗氧化措施,减少病理情况下氧自由基的产生,减轻其损伤,防止血管重构,调节血管紧张度,减轻炎症损伤,同时防止脂质过氧化等,为心血管疾病的预防和治疗提供更有针对性的方案。

#### [参考文献]

[1] Deshpande NN, Sorescu D, Seshiah P, *et al.* Mechanism of hydrogen peroxide-induced cell cycle arrest in vascular

smooth muscle [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2002, 4(5): 845-854.

[2] Forman HJ, Torres M, Fukuto J. Redox signaling [J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 234-235(1-2): 49-62.

[3] Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, *et al.* Interactions of peroxynitrite tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(25): 22546-22554.

[4] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.

[5] Lassegue B, Griendling KK. Reactive oxygen species in hypertension; An update [J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(9): 852-860.

[6] Deshpande NN, Sorescu D, Seshiah P, *et al.* Mechanism of hydrogen peroxide-induced cell cycle arrest in vascular smooth muscle [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2002, 4(5): 845-854.

[7] Richter C. Biophysical consequences of lipid peroxidation in membranes [J]. *Chem Phys. Lipids*, 1987, 44(2-4): 175.

[8] Kyaw M, Yoshizumi M, Tsuchiya K, *et al.* Atheroprotective effects of antioxidants through inhibition of mitogen-activated protein kinases [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(8): 977-985.

[9] Choi HR, Choi JS, Han YN, *et al.* Peroxynitrite scavenging activity of herb extracts [J]. *Phytother Res*. 2002, 16(4): 364-367.

[10] 黄元庆,鲁建华.枸杞总黄酮类化合物抗脂质过氧化研究[J]. *卫生研究*, 1999, 28(2): 115-116.

[11] 陈少刚,李长潮.当归注射液对家兔心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 1995, 15(8): 486-488.

[12] 杨五彪,陈群力,马灵筠.黄芪多糖对兔动脉粥样硬化血管内皮细胞功能的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2005, 34(8): 914-918.

[13] 何煜舟,丁美萍.大豆异黄酮对氧化损伤的血管内皮细胞的保护作用[J]. *浙江中医杂志*, 2006, 41(4): 228-229.