

更多文献支持。

Shih 等<sup>[1]</sup>对 107 例高度恶性浆液性卵巢癌患者观察发现, Rsf-1/HBXAP 表达的患者中期平均生存时间为 29 个月; Rsf-1/HBXAP 无表达的患者中期平均生存时间为 36 个月。在校正卵巢癌患者年龄、临床分期和组织学类型等因素后, 经过多变量分析得出, Rsf-1/HBXAP 表达可作为卵巢癌患者生存时间的一项独立预测因子<sup>[1]</sup>。Davidson 等<sup>[15]</sup>通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析 135 例卵巢癌患者后发现, Rsf-1/HBXAP 过表达的患者总体平均生存时间为 27 个月; Rsf-1/HBXAP 低表达的患者总体平均生存时间为 35 个月。Shih 等<sup>[1]</sup>与 Davidson 等<sup>[15]</sup>的研究均提示 Rsf-1/HBXAP 表达会缩短卵巢癌患者的平均生存时间, 但 Maeda 等<sup>[14]</sup>对 89 例卵巢透明细胞癌患者观察发现, Rsf-1/HBXAP 表达或不表达的患者 Kaplan-Meier 生存曲线并无显著差异; 从长期预后来看, Rsf-1/HBXAP 表达的患者较 Rsf-1/HBXAP 不表达的患者稍差。他们认为这或许与 Rsf-1/HBXAP 不表达的患者数量少有关, 在增大样本数量后, 二者间的差异也许就会凸显出来。由此可见, Rsf-1/HBXAP 表达的卵巢癌患者预后较差, 生存时间较短已基本达成共识。

综上所述, 在妇科肿瘤中, 卵巢癌恶性程度高、预后差。近年大量研究均显示, Rsf-1/HBXAP 表达与卵巢癌发生、发展、预后具有相关性, 有望作为卵巢癌临床病理的辅助诊断和对卵巢癌患者病情综合判断的实验室指标。Choi 等<sup>[16]</sup>在卵巢癌 OVCAR3 细胞株里研究发现敲除 Rsf-1/HBXAP 后会显著降低紫杉醇的 IC<sub>50</sub> 数值, 换言之, Rsf-1/HBXAP 表达可降低卵巢癌细胞对紫杉醇的敏感性。所以在未来卵巢癌的治疗中, 或许可通过降低 RSF 复合物的活性或打破该复合物的组建来提高卵巢癌细胞对化疗药物的敏感性, 为卵巢癌患者带去希望。

#### 参考文献

[1] Shih IEM, Sheu JJ, Santillan A, et al. Amplification of a chromatin remodeling gene, Rsf-1/HBXAP, in ovarian carcinoma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(39): 14004-14009.

[2] Loyola A, Huang JY, Leroy G, et al. Functional analysis of the subunits of the chromatin assembly factor RSF[J]. Mol Cell Biol, 2003, 23(19): 6759-6768.

[3] Shamay M, Barak O, Shaul Y. HBXAP, a novel PHD-finger protein, possesses transcription repression activity[J]. Genomics, 2002, 79(4): 523-529.

[4] Aihara T, Miyoshi Y, Koyama K, et al. Cloning and mapping of SMARCA5 encoding hSNF2H, a novel human homologue of drosophila ISWI[J]. Cytogenet Cell Genet, 1998, 81(3-4): 191-193.

[5] Nakayama K, Nakayama N, Jinawath N, et al. Amplicon

profiles in ovarian serous carcinomas[J]. Int J Cancer, 2007, 120(12): 2613-2617.

[6] Sheu JJ, Guan B, Choi JH, et al. Rsf-1, a chromatin remodeling protein, induces DNA damage and promotes genomic instability[J]. J Biochem, 2010, 285(49): 38260-38269.

[7] Oka K, Tanaka T, Enoki T, et al. DNA damage signaling is activated during cancer progression in human colorectal carcinoma[J]. Cancer Biol Ther, 2010, 9(3): 246-252.

[8] Kshirsagar M, Jiang W, Shih IEM. DNA damage response is prominent in ovarian High-Grade serous carcinomas, especially those with Rsf-1 (HBXAP) over expression[J]. J Oncol, 2012, 1: 621-685.

[9] Klochendler-Yeivin A, Muchardt C, Yaniv M. SWI/SNF chromatin remodeling and cancer[J]. Curr Opin Genet Dev, 2002, 12(1): 73-79.

[10] Klochendler-Yeivin A, Fiette L, Barra J, et al. The murine SNF5/INI1 chromatin remodeling factor is essential for embryonic development and tumor suppression[J]. EMBO Rep, 2000, 1(6): 500-506.

[11] Sheu JJ, Choi JH, Yildiz I, et al. The roles of human sucrose nonfermenting protein 2 homologue in the tumor-promoting functions of Rsf-1[J]. Cancer Res, 2008, 68(11): 4050-4057.

[12] Ho CL, Kurman RJ, Dehari R, et al. Mutations of BRAF and KRAS precede the development of ovarian serous borderline tumors[J]. Cancer Res, 2004, 64(19): 6915-6918.

[13] Mao TL, Hsu CY, Yen MJ, et al. Expression of Rsf-1, a chromatin-remodeling gene, in ovarian and breast carcinoma[J]. Hum Pathol, 2006, 37(9): 1169-1175.

[14] Maeda D, Chen X, Guan B, et al. Rsf-1 (HBXAP) expression is associated with advanced stage and lymph node metastasis in ovarian clear cell carcinoma[J]. Int J Gynecol Pathol, 2011, 30(1): 30-35.

[15] Davidson B, Tropé'CG, Wang TL, et al. Expression of the chromatin remodeling factor Rsf-1 is upregulated in ovarian carcinoma effusions and predicts poor survival[J]. Gynecol Oncol, 2006, 103(3): 814-819.

[16] Choi JH, Sheu JJ, Guan B, et al. Functional analysis of 11q13.5 amplicon identifies Rsf-1 (HBXAP) as a gene involved in paclitaxel resistance in ovarian Cancer[J]. Cancer Res, 2009, 69(4): 1407-1415.

(收稿日期: 2012-11-21 修回日期: 2013-02-12)

## 氧化应激在动脉粥样硬化中的作用及抗氧化治疗研究进展

唐全国 综述, 刘恪英 审校(重庆市渝北区人民医院心内科 401120)

【关键词】 氧化应激; 活性氧; 动脉粥样硬化

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.14.063 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)14-1885-05

动脉粥样硬化机制复杂, 具体机制尚未明确, 自从氧化应激学说提出以后。近年来国内外大量基础和临床研究表明氧

化应激参与了动脉粥样硬化的发生发展过程<sup>[1-3]</sup>, 但大多数抗氧化治疗的临床试验却并未取得预期效果。本文就氧化应激

在动脉粥样硬化中的作用和抗氧化治疗研究进展进行了综述,报道如下。

## 1 氧化应激概述

氧化应激是指机体组织或细胞内氧自由基生成增加和(或)清除能力降低,导致氧自由基及其相关代谢产物过量聚集而引起的氧化损伤的过程<sup>[4]</sup>。活性氧族(ROS)是细胞代谢过程中O<sub>2</sub>分子经受一系列的单价还原过程的产物,它包括一些自由基如超氧阴离子(O<sup>2-</sup>)、一氧化氮(NO)、和羟自由基(·OH)、脂质自由基(LOO·)及一些非自由基如过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、过氧化亚硝酸盐(ONOO<sup>-</sup>)、次氯酸(HOCl)等<sup>[5]</sup>。所有的血管细胞(内皮细胞、平滑肌细胞、外膜成纤维细胞)均能产生ROS,细胞内ROS的来源多种多样,除线粒体呼吸链代谢产生外,还原型辅酶Ⅱ(NADPH)氧化酶、黄嘌呤氧化酶、环氧酶、脂氧酶、NO合酶、血红素加氧酶、过氧化物酶等催化的反应均有ROS的生成<sup>[6-7]</sup>。

体内的抗氧化系统可以清除过多的ROS产物,对抗氧化应激反应,主要包括酶类系统:超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)等;非酶类抗氧化剂包括谷胱甘肽、维生素E、维生素C等<sup>[8-9]</sup>。它们对清除氧自由基,保护细胞机体正常生理功能起重要作用。另外,大量的非特异性抗氧化剂如维生素E和维生素C可以清除·OH及其他基团<sup>[10-13]</sup>。

在正常情况下,自由基的产生和清除存在着动态平衡。高脂血症、糖尿病、高血压、吸烟是动脉粥样硬化发生、发展的公认因素<sup>[1]</sup>。近年研究显示,在这些危险因素下,氧化和抗氧化水平失衡,细胞内氧化应激信号选择性诱导炎症反应相关基因表达是以上因素引发动脉粥样硬化共同的分子机制之一。

## 2 氧化应激在动脉粥样硬化中的作用及其可能机制

氧化应激与动脉粥样硬化的关系,是目前动脉粥样硬化研究领域的热点,但其确切机制尚未明确。目前研究表明,氧化应激一方面直接对血管壁细胞造成损伤,另一方面通过对血管壁细胞转录因子的作用来调节血管壁基因的表达,参与动脉粥样硬化的发生和发展<sup>[14-15]</sup>。

### 2.1 氧化应激对血管壁细胞的损伤

氧化应激可以直接对血管壁细胞造成损伤,如影响血管内皮功能、诱导细胞凋亡、促进血管平滑肌细胞迁移、增殖,在动脉粥样硬化的发生和发展过程中发挥着重要作用<sup>[16]</sup>。

#### 2.1.1 氧化应激与血管内皮细胞功能失调

血管内皮细胞损伤而引发血管内皮功能失调在动脉粥样硬化早期形成和发展阶段的病理生理中起着关键作用<sup>[14]</sup>。氧化应激诱导内皮细胞损伤,主要表现为O<sup>2-</sup>介导的一氧化氮(NO)失活,进而引起内皮依赖性舒张功能障碍。O<sup>2-</sup>可以迅速和血中的NO发生反应生成过氧化亚硝酸盐阴离子(ONOO<sup>-</sup>),可直接减弱NO的生物活性<sup>[15]</sup>,同时ONOO<sup>-</sup>也是一个强氧化剂分子,可使人源氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)生成增加<sup>[16-17]</sup>。后者通过抑制Gi蛋白及其受体的表达,使内皮源性NO合酶活性下降,进一步使NO形成减少,血管内皮舒张功能减退。另外,有研究认为血管中的活性氧自由基的生成可以促进内皮型NO合酶(eNOS)的共同激活因子四氢生物蝶呤的降解,从而使eNOS解偶联而减少NO的生成,同时增加超氧阴离子的生成<sup>[18]</sup>。NO生物活性降低时,可以上调内皮细胞中黏附分子-1(VCAM-1)的表达,参与炎症反应。NO表达的降低也可诱导单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达,发挥趋化单核细胞的作用,诱导单核细胞黏附于内皮细胞,并迁徙至内皮下,成为巨噬

细胞,比单核细胞产生更多的ROS,继而形成泡沫细胞<sup>[14]</sup>。NO表达水平的下降及氧化应激的发生可以激活基质金属蛋白酶(MMP)的表达,从而使纤维帽的结构变得薄弱,斑块易于破裂,从而加速动脉粥样硬化进程。

#### 2.1.2 氧化应激与血管细胞凋亡

ROS所引起的细胞凋亡效应要强于其所引起的细胞增殖现象。肿瘤坏死因子-α(TNF-α)诱导内皮细胞的凋亡可以被N-乙酰-半胱氨酸削减,说明了ROS所起的作用。ROS调节胱天蛋白酶-3激活,被激活的巨噬细胞产生的O<sup>2-</sup>可以触发内皮细胞钙依赖的三磷酸肌醇关联的凋亡级联效应。与引起内皮细胞死亡有所不同,血管平滑肌细胞凋亡主要是由机械性应力损伤所致。动物试验表明,大鼠颈动脉球囊拉伤后30~90 min发生大量的血管平滑肌细胞(VSMC)凋亡,这种效应可以被抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸(NAC)或四氢吡咯二巯基氨基甲酸酯减弱<sup>[8]</sup>。ROS诱导血管细胞凋亡机制尚未完全明了,目前认为可能是c-junN末端激酶所介导。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>可能通过蛋白激酶C途径诱导细胞凋亡,Akt和血红素加氧酶-1可以拮抗上述效应。

#### 2.1.3 氧化应激与VSMC迁移

ROS可促进VSMC迁移<sup>[19]</sup>,其机制尚不太清楚,有报道指出,Src/PDK1/PAK1信号途径是血小板衍生因子(PDGF)刺激且ROS敏感的VSMC迁移的主要信号途径<sup>[20]</sup>。目前研究认为,多种针对VSMC的趋化因子包括血管紧张素Ⅱ、基本成纤维生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子-β(TGF-β)等。已证实Src、磷酸肌醇依赖性激酶-1和p21活化的激酶(PAK-1)介导H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>依赖的VSMC迁移<sup>[21]</sup>。Nox抑制剂可减弱PDGF诱导的细胞迁移。相关研究显示,Nox1或者Nox4基因敲除损伤PDGF诱导的大鼠VSMC迁移,p22phox均过表达显示细胞迁移能力的增强<sup>[18]</sup>,提示NADPH氧化酶在VSMC迁移中的关键作用。另外,单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)表达是氧化还原敏感性的,可参与ROS诱导细胞外信号激活激酶(ERK1/2)<sup>[22]</sup>。氧化应激通过诱导MCP-1的表达影响VSMC的迁移。ROS还能调节MMP的活性和表达来影响细胞外基质的降解从而影响VSMC的迁移<sup>[23]</sup>。

#### 2.1.4 氧化应激与VSMC增殖

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>介导的促细胞增殖效应是通过对一些特定信号通路的活性调节实现的。凝血酶刺激P47phox调控的NADPH氧化酶产生ROS,后者可激活JAK/STAT途径,促进细胞增殖。除此之外,凝血酶还刺激细胞外调蛋白激酶、P38丝裂原活化蛋白激酶和JNK信号通路,诱导C-fos和Jun-B的表达,他们共同激活转录激活蛋白-1介导的基因表达。这些被凝血酶激活的信号通路可被NAC和DPI所抑制。儿茶酚胺刺激VSMC增殖的方式与AngⅡ类似,是依赖于ROS的表皮生长因子受体跨膜激活。研究显示,凝血酶诱导的细胞增殖可被含黄酮的氧化酶抑制剂碘化二苯烯阻断,尿激酶纤溶酶原激活剂以ROS依赖的方式促进VSMC的增殖,其作用机制与NADPH氧化酶Nox1和Nox4有关<sup>[24]</sup>。新的NADPH氧化酶抑制剂VAS2870可消除血小板生长因子诱导的VSMC的迁移,提示VSMC迁移需NADPH氧化酶诱导的ROS参与<sup>[25]</sup>。

## 2.2 氧化应激对血管壁细胞转录因子的作用

特异的DNA结合蛋白-转录因子是氧化还原敏感信号通路调节血管炎性基因表达的最终靶点。氧化应激对氧化还原敏感基因的调节作用可能通过以下几个环节:(1)通过细胞内ROS对转录因子本身的直接氧化性修饰;(2)通过氧化还原调节信号传递级联反应的作用对信号传递分子的翻译后修饰,如磷酸化/去磷酸化。

在血管系统调节基因表达的重要转录因子主要是 AP-1 和 NF- $\kappa$ B, 以及近年来研究火热的固醇类核受体过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)。它们通过调控多种基因的表达, 参与细胞的炎症反应、组织损伤和生长控制。

**2.2.1 氧化应激对 AP-1 的调节作用** 转录因子 AP-1 在多种细胞中起着氧化还原敏感转录因子的作用。 $H_2O_2$ 、OX-LDL 等可激活内皮细胞 AP-1 的 DNA 结合活性, 并可使平滑肌细胞 AP-1 表达和 DNA 结合活性增加。而且  $H_2O_2$  对血管炎性基因 MCP-1 和细胞间黏附分子(ICAM-1)基因表达的调节作用是 AP-1 结合元件介导的。相关研究表明, 翻译后修饰可能成为氧化应激调节 AP-1 活性的方法<sup>[8]</sup>。核氧化还原因子 Rel-1 在细胞内广泛分布, 不仅可以刺激 AP-1 与 DNA 结合, 还能够刺激其他转录因子与 DNA 的结合。巯基氧化还原蛋白(TRX)是一种有多细胞学效应的因子, 并具有巯基介导的氧化还原活性和促使蛋白-核酸相互作用的功能。Rel-1 和 TRX 参与对 AP-1 氧化还原性调节, 这基本反映了细胞内氧化还原信号转导链的转录因子活性调节机制。

**2.2.2 氧化应激对 NF- $\kappa$ B 的调节作用** NF- $\kappa$ B 是一种诱导性转录因子复合物, 可以激活调节多种基因的表达, 如 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-1(IL-1)、MCP-1 和 ICAM-1、VCAM-1、E 选择素, 而这些因子在动脉粥样硬化发生发展的各个环节均起着重要作用。NF- $\kappa$ B 在细胞内的激活是氧化还原状态所调控的, 并且是真核细胞对氧化应激直接影响最早的转录因子。 $H_2O_2$  等过氧化物可使 NF- $\kappa$ B 迅速活化, 过氧化氢酶抑制剂可恢复 NF- $\kappa$ B 反应性<sup>[26]</sup>。ROS 激活 NF- $\kappa$ B 活性的主要机制是 I $\kappa$ B 的释放以及 NF- $\kappa$ B 的核转位, 另外还可通过对 NF- $\kappa$ B 亚基本身和其他影响 NF- $\kappa$ B 转录活性的转录辅助因子的翻译后修饰作用调节 NF- $\kappa$ B 的转录活性<sup>[8]</sup>。

**2.2.3 氧化应激对过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)的调节作用** PPARs 由核激素受体超家族转录因子组成, 参与配体依赖的转录因子活性的调节, 在脂质和葡萄糖代谢中起着关键作用。研究表明, 血管 PPARs 可能被氧化修饰脂肪酸选择性激活, 是一种氧化还原敏感转录因子。PPAR $\gamma$  是 PPAR 中最具脂肪特异性的成员, 它能够调节脂质代谢、脂肪细胞分化, 在多种血管细胞中均有表达。OX-LDL 是 PPAR $\gamma$  的天然原性配基, 可刺激依赖性 PPAR $\gamma$  的转录活性, 诱导清道夫受体 CD36 的表达, 形成正反馈, 促进单核细胞向泡沫细胞转化, 加速动脉粥样硬化的进程。PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  可减少 p22phox 和 p47phox 的表达, 减少 NADPH 氧化酶的活性及 ROS 产物的形成, 增加 Cu-ZnSOD 和 CAT 的表达, 增强内皮细胞和 NO 的释放<sup>[27-28]</sup>。

### 3 抗氧化治疗研究进展

近年来国内外大量基础和临床研究均表明氧化应激贯穿动脉粥样硬化斑块的形成、发展及斑块破裂触发临床事件的始终。因此, 抗氧化治疗已逐渐成为抗动脉粥样硬化的临床新靶点。但大多数临床试验抗氧化治疗却并未取得预期效果。大量循证研究证据显示, 目前人工合成的最强的抗氧化剂普罗布考在抑制 OX-LDL、延缓动脉粥样硬化进展、减少血管事件方面具有显著临床益处。血管转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、钙离子拮抗剂和他汀类药物等均可有效抑制 NADPH 氧化酶活性而起抗氧化应激的作用<sup>[9]</sup>。依达拉奉能有效清除  $\cdot OH$ 、ONOO $^-$ 、LOO $\cdot$  等自由基基团, 在急性缺血性脑卒中的治疗中起着重要作用, 可减轻自由基引起的中枢神经损伤。依达拉奉可抑制  $H_2O_2$  诱导的大鼠血管内皮细胞凋亡和

黏附分子的表达增加, 在防止早期动脉粥样硬化中发挥着重要作用。四氢生物嘌呤在调节 eNOS 产生 NO 和 O $^{2-}$  过程中起着决定性作用。补充 L-精氨酸(NO 的前体物质)和 BH4(NO 的辅助因子), 能显著改善 NO 的生物学效能和血管内皮功能。噻唑烷二酮类药物如罗格列酮可降低 NADPH 氧化酶诱导的 ROS 水平, 增强过氧化氢酶活性, 还可抑制丙二醛, 减少 ONOO $^-$  的产生, 提高还原型谷胱甘肽的水平。动物和临床研究均显示, 硫辛酸作为线粒体抗氧化剂可改善糖尿病异常的内皮功能。王璇等<sup>[29]</sup>研究维生素 C、E 对过氧化氢诱导的血管内皮细胞氧化损伤的保护作用, 发现维生素 C、E 可保持细胞形态完整, 减少过氧化脂质产生, 提高细胞抗脂质过氧化能力。值得一提的是, 2009 年 Curtiss<sup>[30]</sup>在试验中发现, OX-LDL 和 ROS 可抑制巨噬细胞移动能力使之聚集于内膜下, 从而导致斑块不断进展。给予抗氧化治疗后, 破坏了细胞黏附, 黏附在血管内膜的巨噬细胞恢复移动能力并离开内膜, 动脉粥样硬化斑块得以逆转, 提示抗氧化治疗可逆转动脉粥样硬化过程。

维生素类抗氧化剂已有较多研究, 但结果不一致。大型流行病学试验研究表明, 在应用维生素抗氧化治疗研究中, 只有少数研究显示抗氧化对终点事件有益处, 其余实验结果均为阴性<sup>[9, 16, 31]</sup>, 甚至有些研究证明维生素可增加致残率和病死率<sup>[32]</sup>。近年来进行的大规模临床试验, 如 GISSI(GISSI-Prevenzione Trial)、HOPE(Heart Outcomes Prevention Evaluation study)、PPP(Primary Orevention Project)、MICRO-HOPE(Microalbuminuria Cardiovascular Renal Outcomes)、HPS(Heart Protection Study)、ASAP(Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention)等研究均未能证明补充此类抗氧化剂能降低心血管患病率和病死率<sup>[8]</sup>。Miller 等<sup>[33]</sup>荟萃分析表明每天给予 400 个 U 的大剂量维生素 E 可以增加患者心血管事件总病死率。Bleys 等<sup>[34]</sup>荟萃分析发现给予维生素补充疗法不能阻止动脉粥样硬化的进展。Lee 等<sup>[35]</sup>、Sesso 等<sup>[36]</sup>分别对中老年女性、男性进行随机对照试验, 发现无论男女, 服用维生素对心血管终点事件均无益处。但是一些小型临床却表明, 口服维生素可以改善血管内皮功能, 减缓动脉硬化的发生发展<sup>[31]</sup>, 可能与天然抗氧化剂, 抗氧化作用的局限性有关, 如维生素 C 为水溶性抗氧化剂, 不易与脂质结合而发挥抗脂质氧化作用; 维生素 E 和  $\beta$  胡萝卜素为脂溶性抗氧化剂, 但与氧自由基为可逆性结合, 其抗氧化能力较弱。因此, 目前天然抗氧化剂的抗动脉粥样硬化研究多为阴性结果。

心血管疾病抗氧化治疗临床试验未取得预期效果, 有以下原因。首先, 临床试验选用的是人工合成的维生素, 与天然维生素有很多差别, 而且维生素的抗氧化作用较弱, 且口服维生素的最佳剂量和持续用药时间有待相关临床试验进一步研究<sup>[15-16, 37]</sup>。其次, 抗氧化药物作用机制尚不十分明了, 有待于进一步深入研究。另外, 实验设计方案需要完善, 临床试验所选人群应进行细分, 抗氧化治疗应该针对体内抗氧化物缺少且需要补充抗氧化剂的人, 而且自由基在动脉粥样硬化的早期就开始起着重要作用。但大多数实验选择的人群处于动脉粥样硬化的中晚期, 病变不易逆转, 抗氧化治疗应从早期开始, 这样才能显示出干预的效果。研究表明血管性 NADPH 氧化酶, 特别是 gp91phox(Nox2)的类似物如 Nox1 可能是心血管疾病的治疗靶点<sup>[38]</sup>。

### 4 小结及展望

氧化应激一方面直接对血管壁细胞造成损伤, 另一方面通过对血管壁细胞转录因子的作用来调节血管壁基因的表达, 导

致或促进动脉粥样硬化的发生<sup>-</sup>发展。氧化应激对动脉粥样硬化的具体作用机制目前尚未完全清楚,有待于进一步深入研究。抗氧化治疗目前已取得了一些进展,给防治动脉粥样硬化带来了新的希望,但尚未取得预期效果,需要对氧化应激在动脉粥样硬化中的作用进一步研究,研发新型的针对性强的抗氧化剂,并设计严谨、大型的临床试验来验证抗氧化治疗的效果。

#### 参考文献

- [1] Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, et al. Atherosclerosis and oxidative stress[J]. *Histol Histopathol*, 2008, 23(3):381-390.
- [2] Rojas A, Figueroa H, Re L, et al. Oxidative stress at the vascular wall. Mechanistic and pharmacological aspects [J]. *Arch Med Res*, 2006, 37(4):436-448.
- [3] Papaharalambus CA, Griendling KK. Basic mechanisms of oxidative stress and reactive oxygen species in cardiovascular injury[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 17(2):48-54.
- [4] 赵凯, 杨万松. 氧化应激与高血压血管内皮损伤[J]. *天津医药*, 2006, 34(12):907-909.
- [5] Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function[J]. *Physiol Rev*, 2002, 82(1):47-95.
- [6] Brandes RP, Kreuzer J. Vascular NADPH oxidases: molecular mechanisms of activation [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 65(1):16-27.
- [7] Sumimoto H, Miyano K, Takeya R. Molecular composition and regulation of the Nox family NAD(P)H oxidases [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 338(1):677-686.
- [8] 杨永宗. 动脉粥样硬化性心血管病基础与临床[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2009:657-697.
- [9] Paravicini TM, Tougz RM. NADPA oxidases, reactive oxygen species And hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities [J]. *Diabetes Care*, 2008, (Suppl 2):170-180.
- [10] Heistad DD. Oxidative stress and vascular disease; 2005 Duff lecture[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(4):689-695.
- [11] Touyz RM, Tabet F, Schiffrin EL. Redox-dependent signalling by angiotensin II and vascular remodelling in hypertension [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2003, 30(11):860-866.
- [12] Cai H. Hydrogen peroxide regulation of endothelial function: origins, mechanisms, and consequences [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 68(1):26-36.
- [13] Shimokawa H. Hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor [J]. *Pharmacol Res*, 2010, 459(6):915-922.
- [14] Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases [J]. *Circ J*, 2009, 73:411-418.
- [15] Antoniadis C, Shirodaria C, Leeson P, et al. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(9):1142-1150.
- [16] Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C. The role of oxidative stress in atherosclerosis [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2009, 50(5):402-409.
- [17] Victor MC, Rocha M, Solá E, et al. Ingentaconnet oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(26):2988-3002.
- [18] Cai H, Harrion DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases; the role of oxidant stress [J]. *Circ Res*, 2000, 87(10):840-844.
- [19] Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease [J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(3):767-801.
- [20] Sung HJ, Eskin SG, Sakurai Y, et al. Oxidative stress produced with cell migration increases synthetic phenotype of vascular smooth muscle cells [J]. *Ann Biomed Eng*, 2005, 33(11):1546-1554.
- [21] Weber DS, Taniyama Y, Rocic P, et al. Phosphoinositide-dependent kinase 1 and p21-activated protein kinase mediate reactive oxygen species-dependent regulation of platelet-derived growth factor-induced smooth muscle cell migration [J]. *Circ Res*, 2004, 94(9):1219-1226.
- [22] Lo IC, Shih JM, Jiang MJ. Reactive oxygen species and ERK 1/2 mediate monocyte chemotactic protein-1-stimulated smooth muscle cell migration [J]. *J Biomed Sci*, 2005, 12(2):377-388.
- [23] Gurjar MV, Deleon J, Sharma RV, et al. Mechanism of inhibition of matrix metalloproteinase-9 induction by NO in vascular smooth muscle cells [J]. *J Appl Physiol*, 2001, 91(3):1380-1386.
- [24] Menshikov M, Plekhanova O, Cai H, et al. Urokinase plasminogen activator stimulates vascular smooth muscle cell proliferation via redox-dependent pathways [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(4):801-807.
- [25] ten Freyhaus H, Huntgeburth M, Wingler K, et al. Novel nox inhibitor VAS2870 attenuates PDGF-dependent smooth muscle cell chemotaxis, but not proliferation [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 71(2):331-341.
- [26] Guha M, Bai W, Nadler JL, et al. Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and independent pathways [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(23):17728-17739.
- [27] Calnek DS, Mazzella L, Roser S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(1):52-57.
- [28] Inoue I, Goto S, Matsunaga T, et al. The ligands/activators for peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) and PPARgamma increase Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>-superoxide dismutase and decrease p22phox message ex-

- pressions in primary endothelial cells[J]. *Metabolism*, 2001, 50(1):3-11.
- [29] 王璇, 陆征丽, 常红. 维生素 C、E 对外血管内皮细胞氧化损伤保护作用的研究[J]. *天津医科大学学报*, 2005, 11(2):187-194.
- [30] Curtiss LK. Reversing atherosclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(11):1144-1146.
- [31] 何文一, 覃数. 抗氧化维生素 C、E 治疗心血管病的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2009, 30(3):528-531.
- [32] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2007, 297(8):842-857.
- [33] Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality[J]. *Ann Intern Med*, 2005, 1429(1):37-46.
- [34] Bleys J, Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, et al. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis; a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84(4):880-887.
- [35] Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study; a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2005, 294(1):56-65.
- [36] Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2008, 300(18):2123-2133.
- [37] Profumo E, Buttari B, Riganò R. Oxidative stress in cardiovascular inflammation: its involvement in autoimmune responses[J]. *Int J Inflamm*, 2011, 1:295-280.
- [38] Cai H, Griendling KK, Harrison DG. The vascular NAD(P)H oxidases as therapeutic targets in cardiovascular diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, 24(9):471-478.

(收稿日期:2012-11-21 修回日期:2013-02-12)

## 国内异常 ABO 血型的鉴定研究进展

李彤彤, 黄 娟, 王 维 综述(天津市血液中心 300000)

**【关键词】** 异常; ABO 血型; 鉴定

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.14.064 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)14-1889-03

及时准确的报告出 ABO 血型, 是对临床挽救患者生命的安全保证。而在日常工作中常会遇到一些正反定型不相符的异常血型鉴定结果, 将其原因分析综述如下。

### 1 ABO 血型鉴定方法的优劣

**1.1 玻片法在 ABO 血型鉴定错误率** 玻片法 ABO 血型鉴定是一项操作简单的测定方法, 目前很多基层医院仍在使。为减少错误, 需制订简化、实用、规范化 ABO 血型鉴定程序。检验工作者对传统玻片法进行了改良, 经过对血型鉴定结果错误的统计分析, 传统玻片方法错误率为 5.35/10 万, 改良玻片法错误率为 1.46/10 万, 标准玻片法错误率为 1.03/10 万。改良玻片法和标准玻片法与传统玻片方法相比大大降低了错误的发生率。经过对标准玻片法与传统玻片法血型鉴定结果错误的统计分析, 二者差异具有统计学意义<sup>[1]</sup>。另外, 还应注意玻片法反应时间不能少于 10 min, 否则, 较弱的凝集不能出现, 造成假阴性<sup>[2]</sup>。

**1.2 凝聚胺法在 ABO 血型鉴定中的价值** 对于婴儿的 ABO 血型鉴定常会出现正、反定型不一致。这主要是因为人在出生前尚未产生 IgM ABO 抗体, 一般在出生后 3~6 个月才产生并逐渐增多。也有观点认为婴儿在出生时就合成了少量 IgM ABO 抗体, 常规方法容易漏检。为此, 有很多研究人员尝试使用凝聚胺法检测婴儿的 ABO 血型, 其结果检出正、反定型不一致者低于常规法。说明凝聚胺法在婴儿及弱抗原抗体的 ABO 血型鉴定中具有一定的应用价值。

**1.3 微柱凝胶法检测 ABO 血型** 微柱凝胶技术已在欧美等发达国家作为常规红细胞血型血清学检测技术应用于临床。该方法简便、易于批量及标准化操作, 结果直观可靠, 不受人为

因素影响, 容易保存与校对等诸多优点。但是也会受一些因素干扰如标本含有纤维蛋白、血清蛋白异常增高、高效价冷凝集素、血型抗原明显减弱、血清中抗体效价降低等, 造成正反定型不符。在对于老年人、婴幼儿较弱的抗原及由于疾病造成的抗原减弱的检测中, 该方法敏感性高于试管法, 具有一定的优越性<sup>[3-4]</sup>。

**1.4 基因方法对 ABO 血型的鉴定** 由于血型血清学技术的局限性, 致使一些疑难标本难以及时、准确判定。ABO 血型物质的等位基因 DNA 序列已经十分清楚。因此, 采用基因技术可以准确、快速、不受干扰地对正、反定型不相符的标本进行正确定型。特别是对于一些因疾病造成的抗原丢失患者, 采用分子生物学方法检测, 可不受疾病的发生发展或经治疗好转的影响, 结果准确可靠<sup>[5]</sup>。随着国内基因技术在 ABO 血型检测中的应用, 不断有检出新基因型的报道, 并进一步阐明了 ABO 基因结构的特点。这是由于基因重组、交换、突变等变化造成糖基转移酶的改变, 从而产生出各类亚型<sup>[6-7]</sup>。

### 2 ABO 血型抗原的改变

**2.1 疾病造成抗原减弱** 在某些病理条件下, ABO 抗原会发生部分缺失或弱表达。造成抗原减弱的疾病常见于多发性骨髓瘤、恶性实体瘤及白血病患者。对于肿瘤和白血病患者 A、B 抗原减弱的原因, 近几年的研究表明主要有以下几方面原因: (1) ABO 基因的表达受到近端启动子甲基化程度的影响, 甲基化程度越高, ABO 基因的表达就越不活跃, 从而导致 A、B 抗原表达减弱; (2) 类血型物质的出现, 患者体内病理细胞分泌的类血型物质, 吸附于红细胞表面, 在血型鉴定时与血型抗原发生交叉反应; (3) ABH 转移酶不活化引起抗原减少<sup>[8]</sup>。几