



高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化中西医研究进展

李 伦¹ 姜钧文^{2*} (1 辽宁中医药大学 辽宁沈阳 110032 2 辽宁中医药大学附属医院 辽宁沈阳 110032)

摘要: 许多临床资料、流行病学研究发现, 高密度脂蛋白与冠心病事件的发生率呈负相关, 且支持低水平高密度脂蛋白是冠心病的独立危险因素, 因此高密度脂蛋白成为抗动脉粥样硬化的重要靶点和热点, 本文将近年来高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化中西医相关的研究进行综述。

关键词: HDL AS 作用机制 失功能 HDL 中西医研究进展

中图分类号: R543.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2017) 18-389-04

1 HDL 概述

高密度脂蛋白(HDL)是一种高度异质型脂蛋白, 其中载脂蛋白AI(apoAI)是HDL的主要成分, 约占65%。除此之外, HDL还包含磷脂(约25%)、胆固醇(约4%)、三酰甘油(约3%)和胆固醇酯(约12%)。HDL的蛋白组学复杂^[1], 按其功能大致可分为4类: (1)与脂质转运相关的蛋白, 如载脂蛋白; (2)脂解酶, 如卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)和屏氧酶1(PON1); (3)脂质转运蛋白, 如胆固醇酯转运蛋白(CETP)和磷脂转移蛋白(PLTP); (4)急性期反应蛋白, 如血清淀粉样蛋白A(SAA)等。现阶段因HDL的密度、颗粒大小、电荷和组成成分不同, 运用不同的技术方法可将HDL分为不同的亚类, 目前脂蛋白质组学研究已鉴定到181种HDL蛋白质, 因这些亚类所含的脂质、载脂蛋白、酶以及脂质转运蛋白的数量与质量不同, 功能和临床意义不同。

2 HDL 抗 AS 作用

高密度脂蛋白可以逆向转运胆固醇并以此发挥其经典的抗动脉粥样硬化作用。除此之外, HDL还可以通过保护内皮细胞、对抗血栓和促进纤溶、抑制血小板聚集与活化、抗炎与抗活化等其他作用来发挥抗动脉粥样硬化的功能。

2.1 HDL 对内皮细胞的保护

HDL对内皮的保护功能主要表现在促进NO的生成和改善PGI₂-血栓素A₂的平衡有关, NO可促进血管舒张, 抑制平滑肌细胞增殖, 减少白细胞黏附、迁移, 以及减少血小板黏附、聚集到血管壁。而动脉粥样硬化时, 内皮细胞产生的两种前列腺素即前列环素I₂(PGI₂)和血栓素A₂(thromboxane A₂)之间的平衡被打破, HDL能够改善两者平衡从而改善动脉粥样硬化, Das DK^[2]研究还发现, HDL能够阻止内皮细胞caspases-3水解成为有活性的亚单位p17, 从而抑制内皮细胞凋亡。

2.2 HDL 的抗血栓、抑制血小板聚集

HDL具有多方面抗血栓形成的作用^[3], 当动脉粥样硬化发生时, NO的合成被削弱, HDL可通过恢复内皮细胞中NO合成, 间接地抑制了血小板的聚集, 有着潜在的抗血栓形成的作用^[4]。HDL还能促进PGI₂生成, 与NO一样, PGI₂也能够抑制血小板聚集^[5]。HDL可减少血栓素A₂和vWF的表达, 来达到减弱血小板黏附和聚集的抗血栓作用。HDL还可通过限制内皮细胞合成PAF和增强PAF的降解, 削弱血小板的聚集, 阻止血栓形成。Ren和Shen^[6]发现LDL可以减少组织型纤溶酶原激活物t-PA的生成, 但HDL能消除这种作用, 并使内皮细胞恢复正常的t-PA的释放, 从而起到抗栓的作用。

2.3 HDL 的抗炎功能

AS是一种慢性炎症病变, 越来越多的证据表明HDL能够显著抑制血管细胞粘附分子-1、细胞间粘附分子-1和E-选

择素的表达, 从而发挥抗炎功能。

2.4 HDL 的抗氧化功能

HDL的抗氧化作用主要体现在载脂蛋白和酶两方面, 一方面HDL中具有抗氧化活性的载脂蛋白, 主要包括ApoAI, ApoE, ApoJ。其中ApoAI是HDL抗氧化活性的主要成份, 通过清除LDL、动脉壁细胞或两者中氧化的磷脂, 抑制或延迟LDL氧化。另一方面HDL中具有抗氧化活性的酶主要包括对氧磷酶1(para-oxonase, PON1), 血小板活化因子乙酰水解酶卵磷脂胆固醇酯转移酶和还原性谷胱甘肽, 其中PON1最理想的生理学受体即是HDL, PON1可水解胆固醇酯和磷脂等脂质过氧化物, 保护LDL和HDL免受氧化修饰, 降低体内LDL水平, Miyoshi等^[7]发现高脂饮食、动脉粥样硬化的兔转染PON1基因后, 动脉壁损伤局部氧化应激水平降低, LDL减少, PON1抑制了AS病变的进展^[8], 由此可见HDL能与PON1结合可以起到抗氧化修饰的作用来抑制AS的发生。

2.5 HDL 调节造血干细胞

近年来的研究发现, HDL可通过对造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)功能的调节来发挥抗AS作用。HSCs来源于成血管干细胞, HSCs的增长能导致白细胞增多, 而白细胞尤其是单核细胞的增多能促进AS斑块的发展^[9, 10, 11, 12], 并且高胆固醇血症能促进HSCs的动员和增殖^[13], 并分化为白细胞迁移到动脉, 导致AS斑块的发展^[14], HDL对造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)功能的调节首先是HDL能通过抑制信号调节激酶1/2和信号转导转录活化蛋白5来抑制HSCs的增殖及分化, 其次HDL还能通过与清道夫受体B₁结合抑制蛋白激酶B(Akt)的磷酸化从而减少HSCs增殖和分化从而达到抗AS的作用。

2.6 HDL 的免疫机制的调节

在动脉粥样硬化过程中, 免疫反应的活化可加剧动脉粥样硬化的发生和发展, Wilhelm等^[15]研究了apoA-I对于免疫细胞的作用, 他们发现, apoA-I能够抑制LDLR', apoA-I/小鼠外周淋巴结中T细胞的活化和扩增, 使动脉粥样硬化减轻。除此之外大量实验表明, HDL还可通过抑制免疫反应减轻动脉粥样硬化的发生、发展, 这可能与HDL能够促进TC从外周细胞流出使脂筏崩解有关。但是目前此抑制免疫反应的机制尚未得到具体证实, 需更多的研究来证明。

3 西医干预 HDL 水平抗 AS

3.1 临床应用的和 HDL 有关的抗动脉粥样硬化药物

3.1.1 他汀类

他汀类药物是目前作为降低总胆固醇和LDL的一线用药, 但相比于其他调脂药物其升HDL的作用最弱^[16], 他汀类药物可能是通过抑制胆固醇酯转移蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)基因表达、促进载脂蛋白apoAI产生等来升高HDL, 一般仅可使HDL增加5%-15%, 由于其主要作用体现在降LDL方面, 目前尚未能明确其升高HDL所带来的抗AS获益。

作者简介: 李伦, 辽宁中医药大学2015级硕士研究生, 专业: 中西医结合心血管病方向。

* 通讯作者: 姜钧文。



3.1.2 贝特类药物

贝特类药物以降低三酰甘油 (triglycerides, TG) 为主, 其升高 HDL 的主要机制为激活过氧化物酶体增殖剂激活受体 α 增强脂蛋白酶作用, 抑制 CETP 活性, 增加 ATP 结合盒 A1 (ATP-binding cassette transporter1, ABCA1)、B 类 I 型清道夫受体的表达, 其能使 HDL 升高 10% ~ 20%^[17-20]。贝特类药物进行的临床试验结果显示可减少主要冠心病事件, 尤其是对 TG 升高伴或不伴低 HDL 的受试者^[21]。

3.1.3 胆固醇吸收抑制剂

依折麦布是目前已经上市的唯一一种 TC 吸收抑制剂。初步研究显示, 该药能够使小肠吸收 TC 的数量降低 50% 以上。^[22] 研究表明依折麦布抑制胆固醇吸收的途径主要是与小肠壁上特异的转运蛋白 NPC1L1 结合, 选择性的强效抑制小肠胆固醇和植物甾醇的吸收^[23]。Freeman 等^[24] 报道胆固醇吸收抑制剂依折麦布和非诺贝特合用比单独服用依折麦布或非诺贝特更显著地降低 LDL 和载脂蛋白 (apo)B 水平 ($P < 0.001$), 升高 HDL 水平 (达 19%), 降低 TG 水平 (达 44%), 而且患者对 2 药合用的耐受性较好, 安全性数据与单用非诺贝特相近。

3.1.4 烟酸

烟酸作为一种古老的降脂药, 近年来被公认为最有效升高 HDL 的药物, 烟酸升高血浆 HDL 的幅度为 15% ~ 35%, 其升高 HDL 的主要作用机制是: (1) 抑制肝脏清除载脂蛋白 A-I; (2) 抑制 CETP 的作用; (3) 减少 CETP 的合成^[25]; (4) 减少脂肪组织脂质溶解, 减少游离脂肪酸进入血浆。(5) 促进 ABCA1 转录; (6) 抑制肝脏脂酶, 从而促进 HDL2 的合成^[26]。但由于其安全性问题, 限制了其临床应用, 但目前有研究显示若将烟酸类与他汀类药物联合使用, 可以降低不良反应, 提高疗效^[27-28]。

3.2 正在研究中的和 HDL 有关的抗 AS 药物

正在研究中以 HDL 为靶点抗 AS 的药物中, 胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 抑制剂颇受人们青睐, 抑制 CETP 可以提高 HDL 和降低 LDL 水平, 从而减少冠心病的危险^[29]。但是部分实验证实 CETP 抑制剂药物早期研究未能减少心血管事件, ILLUMINATE^[30-32] 研究发现, CETP 抑制剂 torcetrapib 虽然显著升高了 HDL, 但主要心血管事件和心血管死亡反而增加, 试验因此终止。后续研究证实心血管事件的发生主要与 CETP 抑制剂 torcetrapib 对血压的影响造成的, 目前另外两种不影响血压的 CETP 抑制剂正在进行临床试验, 但由于它们有相同的级结构, 研究仍需谨慎。其他未投入到临床和 HDL 有关的抗 AS 药物还包括: 可逆性脂肪转移途径 (RLTP) 激活剂、抗氧化剂、血管保护剂、脂酰 - 辅酶 A 胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 抑制剂、过氧化物酶增殖体受体 (PPAR) 激动剂等等, 由此可见通过干预 HDL 来调脂抗 AS 的药物研究众多, 但是目前很多试验虽然升高了 HDL, 但未能明显减少心血管病的发病率, 原因可能与药物本身的不良反应或升高 HDL 程度不够或者试验时间不长等有关, 一些学者认为通过监测 apoAI、胆固醇流出能力等除 HDL 外的一些数据含量来体现 HDL 功能, 可能会好的评价药效^[33], 对于这些问题, 需要进行更加深入的研究。

4 中医与 HDL、AS 关系

中医学认为, 血脂是水谷精微所化, 是血液的组成部分。正常情况下, 其含量保持在一定的范围, 可称为“清脂”, 有荣养机体作用, 如张志聪《黄帝内经灵枢集注·九针十二原第一》篇中曰“中焦之气, 蒸津化液, 其精微……溢于外则皮肉青肥, 余于内则膏育丰满。”表明脂膏源于水谷精微, 是人体重要组成成分之一, 《灵枢血络论》亦云: “血气俱盛而阴气多者, 其血滑, 刺之则射, 阳气蓄积, 久而而不泻者, 其血黑以浊, 故不能射”, 其中血、津、液等指的是现代医学中的血脂, 这里气血津液运化失衡所导致痰、血、津液等

郁结于血脉之中的现象, 与现代医学上高脂血症、概念相近^[34], 但是中医无高脂血症病名, 根据其临床表现, 可以将此病归属于“眩晕”、“痰浊”、“血癖”、“胸痹”、“中风”等范畴。并且在中医中, 高脂血症和极低密度脂蛋白血症同属于一种病症。所谓高脂血症, 在中医学可以理解为血液中的膏脂超出正常范围, 则变为“浊脂”, 成为致病因素, 如《素问·通评虚实论》: “凡治消瘠、仆击、偏枯、痿厥、气满发逆、肥贵人, 则膏粱之疾也,” 指出嗜食膏粱酒醴可导致血脂异常继而引起我们现代医学中所说的糖尿病、中风、半身不遂、冠心病、肥胖等疾病, 这些疾病与动脉粥样硬化密切相关, 由此可见古代医学家早已总结出“浊脂”的致病性, 这与现代医学中高脂血症是动脉粥样硬化的发病因素完全吻合。因此通过干预 HDL 水平来抗 AS 也是中医疗法的重要方法。

5 中药干预 HDL 抗 AS

《圣济总录·痰饮统论》中提到: “三焦者, 水谷之道路, 气之所始终也。三焦调通, 气脉平匀, 则能宣通水液, 行人于经, 化而为血, 灌溉周身。若三焦气塞, 脉道壅闭, 则水积为饮, 不得宣行, 聚成痰饮。”文中所指的痰为狭义的有形之痰即“浊脂”, 由此可见“浊脂”的形成与脏腑及三焦的气化功能失司有关, 与肝、脾、肾三脏关系最为密切, 历来医家也都普遍认为高脂血症的病因大多是因脾肾不足, 加之长期嗜食肥甘厚味及多量饮酒, 以致脾失健运, 酿生痰浊, 痰瘀互结, 积聚体内, 本病多属本虚标实, 本虚为肝、脾、肾三脏虚损, 标实为血瘀、气滞、痰浊。因此现代中医学家们也基本遵循健脾、疏肝、补肾等原则来干预 HDL 抗 AS。

5.1 从脾论治

脾主运化, 为后天之本, 气血生化之源, 膏脂的生成与转化皆有赖于脾的健运。所谓脾为生痰之源, 若脾胃虚弱、脾失健运, 水谷精微失于输布, 痰湿内盛, 致脂浊郁积, 而成高脂血症。中医多以健脾利湿祛痰之法使脾气健运, 水谷精微津液运化恢复正常, 则痰失于来源来治疗高脂血症。叶世龙和刘爱芹^[35] 用健脾通脉汤治疗高脂血症, 结果证实健脾通脉汤对于各项血脂指标具有明显调节作用, 总有效率为 78.33%, 与辛伐他汀组无明显差异, 二者降脂疗效相近。葛冉等^[36] 将 120 例高脂血症患者随机分为西医组和健脾法组, 西医组采用阿托伐他汀钙治疗, 健脾法组在西医组基础上增加中药健脾方剂口服治疗, 结果发现健脾法组治疗总有效率为 91.67%, 高于西医组的 78.33%, HDL 指标明显增高。朱美林、贾连群等^[37] 将 60 只大鼠随机分为空白对照组、高脂血症组 (模型组)、健脾降脂治疗组, 其中通过健脾中药方剂灌胃的健脾降脂治疗组 HDL 显著升高, 具有统计学意义。

5.2 从肝论治

肝主疏泄, 肝有疏土助运的功能。正常情况下, 肝气条畅, 能助胆汁泄注于胃肠而促进脾胃的消化。若疏泄失常, 肝木乘土, 则脾胃运化不健, 不能运化水湿, 痰浊内生, 痰之为病, 随气升降, 流动不测, 周身内外, 五脏六腑, 无处不到, 流于血脉, 致脂浊郁积, 而成高脂血症。乔军华^[38] 认为, 形成高脂血症的重要因素为肝失疏泄, 气机升降失常, 气血津液失布, 肝郁承脾, 痰湿内生, 化而为脂, 阻塞脉管而成高脂血症。常健国^[39] 用柴胡疏肝散加味治疗 60 例肝郁气滞血瘀型高脂血症患者, 结果发现本方对肝郁气滞血瘀型高脂血症具有一定的疗效, 总有效率为 86.7%, 其中 HDL 指标显著增高。孙敏^[40] 将 82 例肝郁型高脂血症患者随机分为对照组 (给予血脂康胶囊治疗) 与观察组 (给予四逆散治疗), 观察两组疗效。结果发现观察组临床有效率高于对照组, 具有统计学意义, HDL 指标也有显著提高。

5.3 从肾论治

肾为先天之本, 水火之藏, 是一身阴阳之根本, 主水液,



肾中精气的气化功能,对于体内津液的输布和排泄、及其与精、血之间的转化,维持体内津液代谢的平衡,起着极为重要的调节作用。肾阳具有温煦全身的作用,肾阳不足,不能蒸水化气,三焦气化不利,水不暖土而脾失健运,水湿不化,津液阻滞脉中,形成脂浊。肾阴具有滋养润泽的作用,肾阴不足,失于润泽,营血运行不畅而致血脉瘀滞,痰浊凝聚,形成膏脂或肝肾阴虚滋生内热,灼津炼液酿而成痰,熬而成脂。张学鹏^[41],李恩庆,佟晓辉^[42]均通过将高血脂症患者随机分为对照组和实验组,治疗组患者服用补肾降脂方,对照组患者服用洛伐他丁,结果显示治疗组和实验组患者血浆TC、TG、LDL水平明显降低,HDL水平明显升高,具有统计学意义。说明补肾降脂方有明显的降血脂和升高HDL水平作用。

6 结语

近年来很多学者提出了“失功能性HDL”概念,并成为研究热点,现有的数据提示失功能性HDL与心血管系统、代谢系统等具有相关性,但未对其进行系统科学的定义,失功能性HDL的机制研究也尚未完全明确,失功能脂蛋白与动脉硬化关系需要具体的实验数据阐述,因此对失功能脂蛋白仍需深入研究探索。

参考文献

- [1]Gordon SM,Deng J,Lu LJ,etal. Proteomic characterization of human plasma high density lipoprotein fractionated by gel filtration chromatography[J].J Proteome Res,2010,9 (10) : 5239 - 5249.
- [2]Das DK.Cite Ras,2005,92(3) : 285-260.
- [3]Mineo C,Deguchi H, Griffin J H, etal. Endothelial and antithrombotic actions of HDL.Circ Res, 2006, 98: 1352-1364.
- [4]Uittenbogaard A, Shaul PW, Yuhanna IS, et al. High density lipoprotein prevents oxidized low density lipoprotein-induced inhibition of endothelial nitric-oxide synthase localization and activation in caveolae[J].JBiol Chem, 2000,275:11278-11283.
- [5]Cuchel M, Rader DJ. The role of high density lipoproteins in thrombosis[J]. Scientific World Journal, 2002,2:89-95.
- [6]Ren S,Shen GX. Impact of antioxidants and HDL on glycated LDL-induced generation of fibrinolytic regulators from vascular endothelial cells[J]. Atheroscler Thromb Vasc Biol, 2000,20:1688-1693.
- [7]Miyoshi M,Nakano Y,Sakaguchi T,etal.Gene Delivery of Paraoxonase-1Inhibits Neointimal Hyperplasia after Arterial Balloon-Injury in Rabbits Fed a High-Fat Diet[J].Hypertension Research, 2007, 30(1): 85-91.
- [8]Rosenblat M,Aviram M.Paraoxonases role in the prevention of cardiovascular diseases[J].Bio factors, 2009, 35(1): 98-104.
- [9]Gao M,Zhao D,Schouteden S,etal. Regulation of high-density lipoprotein on hematopoietic stem / progenitor cells in atherosclerosis requires scavenger receptor type BI expression[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2014,34(9) : 1900-1999.
- [10]Murphy AJ,Akhtari M,Tolani S,etal. ApoE regulates hematopoietic stem cell proliferation,monocytosis,and monocyte accumulation in atherosclerotic lesions in mice[J].Clin Invest,2011,121(10) : 4138-4149.
- [11]Yvan-Charvet L,Pagler T,Gautier EL,etal. ATP binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation[J]. Science,2010,328(25) : 1689-1693.
- [12]Yvan-Charvet L,Wang N,Tall AR. Role of HDL,ABCA1,And ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2010,30(2) : 139-143.
- [13]Tie G,Messina KE,Yan J,etal. Hypercholesterolemia induces oxidant stress that accelerates the ageing of hematopoietic stem cells[J]. J Am Heart Assoc,2014,3(1) : e00024.1.
- [14]Seijkens T, Hoeksema MA, Beckers L, etal. Hypercholesterolemia-induced priming of hematopoietic stem and progenitor cells aggravates atherosclerosis[J]. FASEB J,2014,28(5) : 2202-2213.
- [15]Wilhelm AJ,Zabalawi M. Grayson JM, etal. Apolipoprotein A- J and its role in lymphocyte cholesterol homeostasis and autoimmunity Arterioscler Thromb Vasc Biol.2009,29: 8.
- [16]Wang M,Briggs MR. HDL: the metabolism,function,and therapeutic importance[J].Chem Rev,2004,104(1) : 119-137.
- [17]Jacobson TA,Ito MK,Maki KC,etal. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-executive summary[J]. J Clin Lipidol,2014,8(5) : 473-488.
- [18]Goyal P,Igel LI,La Scalea K,etal. Cardiometabolic impact of non-statin lipid lowering therapies[J]. Curr Atheroscler Rep,2014,16: 390.
- [19]Sando KR,Michelle Knight P. Nonstatin therapies for management of dyslipidemia: a review[J]. Clin Ther,2015,37(10) : 2153-2179.
- [20]Gomaschi M,Adorni MP,Banach M,etal. Effects of established hypolipidemic drugs on HDL concentration,subclass distribution,and function [J].Handb Exp Pharmacol,2015,224: 593-615.
- [21]Hausenloy DJ,Yellon DM.Targeting residual cardiovascular risk: raising high density lipoprotein cholesterol levels. Postgrad Med J,2008,84:590-598.
- [22]Kajinami K, Takekoshi N. Cholesterol absorption inhibitors in development as potential therapeutics [J]. Exp Opin Invest Drugs,2002,11 (6):831-835.
- [23]Miettinen TA. Cholesterol absorption inhibition; a strategy for cholesterol-lowering therapy [J].Int J Clin Pract, 2001,55(10):710-716.
- [24]Freeman MW. Zetia coadministered with fenofibrate provided complementary lipid-lowering efficacy in mixed hyperlipidemic patients[A].2004 American Heart Association Scientific Session[C].New Orleans,US. November 7- 10,2004.67.
- [25]vanderHOORN JW,de HAAN W,BERBEE JF,etal.Niacin increases HDL by reducing hepatic expression and plasma levels of cholesteryl ester transfer protein in APOE3Leiden.CETP mice J.Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008,28(11):2016-2022.
- [26]NATARAJAN C. RAY KK,CANNON CP.High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(13):1283-1299.
- [27]Schachter M. Strategies for modifying high-density lipoprotein cholesterol: a role for nicotinic acid[J].Cardiovasc Drugs Ther,2005,19(6) : 415-422.
- [28]Bays H.Safety of niacin and simvastatin combination therapy[J].Am J Cardiol,2008,101(8A) : 3B-8B.
- [29]Barter PJ,Brewer HB, Chapman MJ,etal.Cholesteryl ester transferprotein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis [J].Arterioscl Thromb Vascular Biol,2003,23(2):160- 167.
- [30]Barter P J,Caulfield M, Eriksson M, etal. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med, 2007,357; 2109-2122.
- [31]Kastelein J J, van Leuven S I,Burgess L,etal. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med, 2007, 356: 1620-1630.
- [32]Nissen S E, Tardif J C, Nicholls S J,etal. Effect of

(下转第393页)



,NSE)是以神经元特异性形式存在于神经元和神经内分泌细胞中的一种糖酵解酶。与S100B类似,NSE也常被认为是脑损及神经元损伤的可靠指标。其血清表达水平的增高常提示脑及神经元损伤可能。也有研究认为NSE表达水平的增高也与睡眠及认知障碍相关联^[14]。

Christian Benedict等人通过评估15名健康成年男性在睡眠干预后血清S100B及NSE的循环浓度发现,睡眠干预后早期血清S100B及NSE水平增高20%,并认为是急性睡眠障碍导致NSE和S-100B的早晨血清水平增高^[15]。

3.4 BDNF

脑源性神经因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是一种涉及神经元可塑性的神经营养因子,对维持和神经元,突触完整性的生存和突触可塑性具有重要作用。许多证据表明心理压力的增加导致BDNF的减少,且BDNF的缺乏可导致严重抑郁症^[16]。

睡眠的稳态过程常与压力相关的精神障碍有紧密联系。高压精神状态下,睡眠稳态过程更易被破坏^[17]。已有动物实验证据证明BDNF能诱导睡眠剥夺及自发性觉醒,且BDNF的表达程度与睡眠压力及睡眠需求的程度直接相关联^[16]。WeiHL等人^[18]检测了共377名健康及伴有睡眠障碍糖尿病患者的血清BDNF浓度,发现血清BDNF浓度和睡眠障碍之间存在显著的相关性,并与各种代谢参数和炎性细胞因子相关。

4 小结与展望

睡眠障碍问题是困扰当代的世界性难题,其机制还有许多未解之谜。最新研究表明S100B、NSE及BDNF可能与睡眠障碍的发生、发展方面有重大作用。同时,通过检测其血清含量变化对睡眠障碍的诊断、严重程度及判断预后有重要意义。对于未来机制相关研究,我们可以更深入探讨,在睡眠障碍患者血清中三种因子的变化主要是由于神经元或血脑屏障功能受损引起?还是因为非神经元细胞的基因表达增加引起?这值得广大科学工作者的深入思考与研究。对更好的理解睡眠障碍有重大意义。

参考文献

- [1] Santamaria J, Iranzo A. Sleep disorders matter in neurology[J]. The Lancet Neurology, 2014, 13(1): 18.
- [2] 世界中医药学会联合会睡眠医学专业委员会, 闫雪, 刘伟等. 睡眠医学专业委员会2016年度学术述评报告[J]. 世界睡眠医学杂志, 2017, (01):57-61.
- [3] American Academy of Sleep Medicine. National healthy sleep awareness project.; 2014
- [4] Darien I. International classification of sleep disorders[J]. American Academy of Sleep Medicine, 2014:5-7
- [5] Ramar K, Olson E J. Management of common sleep disorders. [J]. American Family Physician, 2013, 88(4):231.

[6] Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders[J]. Indian Journal of Medical Research, 2010, 131(2):126-140.

[7] Cortelli P, Lombardi C, Montagna P, et al. Baroreflex modulation during sleep and in obstructive sleep apnea syndrome[J]. Autonomic Neuroscience, 2012, 169(1): 7-11.

[8] Silvani A, Dampney R A L. Central control of cardiovascular function during sleep[J]. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2013, 305(12): H1683-H1692.

[9] Barbosa A A, Miguel M A, Tufik S, et al. Sleep disorder or simple sleep ontogeny? Tendency for morningness is associated with worse sleep quality in the elderly[J]. Brazilian Journal of Medical & Biological Research, 2016, 49(10).

[10] 黄伟伟. 失眠障碍患者睡眠脑电图与海马体积及空间记忆关系的研究[D]. 山东大学, 2016

[11] Mollaveyeva T, Thurairajah P, Burton K, et al. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: a systematic review and meta-analysis[J]. Sleep medicine reviews, 2016, 25: 52-73.

[12] Carvalho D Z, Schönwald S V, Schumacher-Schuh A F, et al. Overnight S100B in Parkinson's Disease: A glimpse into sleep-related neuroinflammation[J]. Neuroscience letters, 2015, 608: 57-63.

[13] 张萍. 慢性失眠障碍患者血清神经损伤标志物水平的改变及与认知功能和睡眠的联系[D]. 安徽医科大学, 2016

[14] Baranyi A, Rotthausler H B. The impact of S100b and persistent high levels of neuron-specific enolase on cognitive performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass[J]. Brain Injury, 2013, 27(4):417-24.

[15] Benedict C, Cedernaes J, Giedraitis V, et al. Acute sleep deprivation increases serum levels of neuron-specific enolase (NSE) and S100 calcium binding protein B (S-100B) in healthy young men[J]. Sleep, 2014, 37(1):195-8.

[16] Dwivedi Y. Involvement of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Late-Life Depression[J]. American Journal of Geriatric Psychiatry Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 2013, 21(5):433-449.

[17] Giese M, Unteraehrer E, Brand S, et al. The interplay of stress and sleep impacts BDNF level[J]. Plos One, 2013, 8(10):e76050.

[18] Wei HL, Qu H, Wang H, et al. Serum Brain-derived Neurotrophic Factor Levels and Sleep Disorders in Chinese Healthy and Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Population[J]. Journal of Diabetes, 2016.

(上接第391页)

torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. N Engl J Med. 2007. 356:1304-1316.

[33] Rohatgi A. High-density lipoprotein function measurement in human studies: focus on cholesterol efflux capacity[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2015, 58 (1) : 32-40.

[34] 张国胜. 高脂血症的中医临床治疗进展[J]. 中国医药导报, 2011, 8(33):121-123.

[35] 叶世龙, 刘爱芹. 健脾通脉汤治疗高脂血症临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(10):916-918.

[36] 葛冉, 董静等. 健脾法治疗高脂血症证的应用与疗效评价. 中国现代药物应用, 2016, 10(20):268-269.

[37] 朱美林, 贾连群等. 健脾降脂中药对高脂血症大鼠高密度脂蛋白亚类分布的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 8(26):1798-1800.

[38] 乔军华, 盖国海, 乔红曼, 等. 高脂血症中医病机及治疗当议[J]. 中国临床研究, 2015, 7(14):145-147.

[39] 常健国. 柴胡疏肝散加味治疗肝郁气滞血瘀型高脂血症[J]. 四川中医, 2010, 28(4):72-73.

[40] 孙敏. 四逆散治疗肝郁型高脂血症的临床研究[J]. 中外医疗, 2016, 35:160-162.

[41] 李恩庆, 佟晓辉. 补肾降脂方治疗高脂血症55例[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(3):211-233.

[42] 张学鹏. 补肾降脂方治疗高脂血症[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7, (7):120.