

抗氧化剂治疗心血管疾病的临床研究进展[△]

陆瑶^{1,2*}, 刘国华^{1,2}, 袁洪^{1,2#} (1.中南大学湘雅三医院, 长沙 410013; 2.中南大学药学院, 长沙 410013)

中图分类号 R54 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)20-1910-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.20.32

摘要 目的:为临床医学、药学工作者更客观、全面地认识抗氧化剂的作用,正确评价其临床价值提供参考。方法:查阅相关国内、外文献,综述1996年以来抗氧化剂在高血压、冠心病、心力衰竭等疾病防治方面的重要临床研究进展,并尝试分析导致试验阴性结果的原因。结果与结论:国内、外多项临床试验证实抗氧化剂对心血管疾病的缓解与治疗并未达到预期的效果,给药剂量、给药方式以及抗氧化剂制剂本身等因素均可能导致临床试验阴性结果。当抗氧化剂无法改善氧自由基引发的心血管疾病时,应主动积极地寻求增加体内内源性抗氧化物质的方法。

关键词 抗氧化剂;心血管疾病;高血压;冠心病;心力衰竭;治疗;阴性结果

氧化应激反应是体内高活性分子如活性氧自由基和活性氮自由基产生过多,超出机体对氧化物的清除能力,氧化系统和抗氧化系统失衡而导致组织损伤的过程^[1]。研究表明,氧自由基是引发心血管疾病的关键因素之一^[2]。因此,有效的抗氧化治疗对防治心血管疾病具有广泛的应用前景。近年来,临床上使用外源性抗氧化剂增强患者体内抗氧化系统活性的比例逐渐增高。目前,常用的抗氧化剂有维生素C、维生素E、白藜芦醇等^[3],一些具有抗氧化作用的中药制剂在动脉粥样硬化防治中也有较好的疗效。本文综述了抗氧化剂治疗高血压、冠心病、心力衰竭的机制及临床研究进展,在此基础上分析了导致临床试验阴性结果的可能原因,为今后抗氧化剂治疗心血管疾病的临床试验或研究的设计以及抗氧化剂在临床上的合理应用提供参考。

1 抗氧化剂治疗高血压

一般认为,氧自由基增多或体内抗氧化系统功能减弱参与了高血压的形成与发展。大规模临床流行病学调查^[4]显示,有高血压家族史者体内产生的氧自由基较无高血压家族史者明显增多,且氧自由基的增多早于血压升高,其在高血压靶器官的损害进程中起重要作用。对血管紧张素Ⅱ所致高血压病机制的研究发现,其作用可能是通过激活还原型辅酶Ⅱ氧化酶,产生氧自由基,灭活一氧化氮(NO)来实现的;氧自由基与NO迅速反应生成的亚硝基过氧化物,加重血管收缩及损伤,最终导致内皮依赖的舒血管作用丧失^[5]。

目前,临床常联合使用维生素C和E来预防、治疗高血压。Rodrigo R等^[6]选取110名Ⅰ级原发性高血压男性患者进行随机双盲临床试验,其中抗氧化剂组分别给予维生素C 1 000 mg/d、维生素E 400 u/d,连续使用56 d。结果显示,与安慰剂组比较,抗氧化剂组患者的收缩压、舒张压、平均动脉压均显著降低($P < 0.05$),红细胞抗氧化能力增强,提示通过补充维生素C、E可改善原发性高血压患者氧化应激状态从而降低

血压。然而,杨怡珂等^[7]历时15个月对我国24家医院3 485例妊娠妇女的随机双盲前瞻性研究发现,抗氧化剂组(分别口服维生素E 100 mg/d、维生素C 0.9 g/d或丹参片2片,共1 607例)与对照组(未用任何药物,1 878例)比较,妊娠期高血压的患病率差异无统计学意义($P > 0.05$),提示抗氧化剂对于妊娠期高血压的发病并无明显预防作用。另外,在Ward NC等^[8]对58例2型糖尿病患者进行的随机双盲安慰剂对照试验中,两组分别连续给予混合维生素E 500 mg/d和安慰剂,6周后发现抗氧化剂组血压($P < 0.000 1$)、心率和脉搏($P < 0.01$)均较安慰剂组显著增加。这些截然相悖的研究结果可能与各试验的受试群体不同,样本量各异,随访的时间长短不一有关。同时,最近Shirpoor A等^[9]对动物模型研究发现,腹腔注射维生素E可降低糖尿病大鼠的平均动脉压,且对心率无明显影响,此结果提示腹腔注射维生素E对血压的影响高于口服给药。因此,不同的给药方式可能也是影响抗氧化剂药效的重要因素。

2 抗氧化剂治疗冠心病

研究^[10]表明,氧自由基增多或体内抗氧化系统功能减弱参与了冠心病的形成与发展。Huang Y等^[11]研究发现,不仅低密度脂蛋白可以发生氧化修饰,极低密度脂蛋白和高密度脂蛋白也可发生氧化修饰,氧化后的脂蛋白,能促使动脉粥样硬化发生发展,加速冠心病的进程。选用抗氧化剂预防或延缓动脉粥样硬化进程,为冠心病的防治提供了新思路。

最新的美国心脏病协会指南推荐:较早地利用食物或者药物补充体内抗氧化物质可降低冠心病发病率。也有试验^[12]提示食物中的抗氧化物质对冠心病的防治可能有效。一项历时10年集中了9项前瞻性试验的队列研究^[13],通过对293 172名非冠心病受试者中主要冠脉事件发生情况的观察,发现每天膳食摄入维生素C量大于700 mg的人群冠心病发病率较维生素C摄入量最低的人群显著降低($P < 0.01$),提示饮食中摄入抗氧化物质维生素C可减少冠心病的风险;同时,该队列研究显示维生素E的摄入量与减少冠心病患病风险不相关。而在Sesso HD等^[14]历时8年的Physicians' Health Study II研究中,14 641名男性医师每隔一天服用400 u的维生素E或500 mg的维生素C,结果显示维生素C($P = 0.91$)或维生素E($P = 0.86$)对降低重大心血管事件的风险皆无效果,且维生素E与出血性中风风险的增加有关系($P = 0.04$)。此外,近15年国际

[△] 基金项目:“重大新药创制”科技重大专项(No.2012ZX09303-014-001);国家重点基础研究发展计划项目(No.2011CB512000)

* 硕士研究生。研究方向:心血管药理学。电话:0731-88618319。E-mail:luyao0719@163.com

通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:心血管药理学。电话:0731-88618325。E-mail:yuanhong1975@163.com

上为了明确维生素E对冠心病发病率的影响开展的几次大型的临床试验中,结果为阳性的是剑桥心脏抗氧化研究(CHAMOS)^[15],结果为阴性的包括意大利急性心梗静脉溶栓治疗临床试验(GISSI)^[16]和心脏后果预防评估(HOPE)^[17]。鉴于抗氧化剂对冠心病发病风险影响的临床研究未取得一致结果,抗氧化剂是否能有效预防和治疗动脉硬化及冠心病,其有效的干预机制仍需深入研究。

3 抗氧化剂治疗心力衰竭

相关研究证明,氧自由基增多或体内抗氧化系统功能减弱参与了心力衰竭的形成与发展。氧自由基能产生心肌细胞损伤,诱导心肌细胞凋亡,导致心肌重构和心功能减退,而功能减退的心肌细胞对氧自由基诱导的细胞损伤更加敏感,从而产生一系列恶性循环。大量研究^[18]结果证明,心力衰竭时,抗氧化酶系统活力降低,使得氧自由基在体内积蓄,造成机体细胞的损伤;氧自由基导致内皮细胞功能障碍,使内皮细胞依赖的血管舒张作用减弱,末梢血管阻力增加,从而加重心力衰竭。因此,清除自由基对于减缓心力衰竭具有很重要的临床意义。

目前,尚未有针对心力衰竭患者氧化应激治疗的抗氧化剂上市^[19]。国内临床上常使用的抑制氧自由基、抗氧化还原反应的药物多为中药注射剂,如冠心宁注射液(丹参、川芎组方而成)等。李虹等^[20]通过冠心宁注射液对老年心力衰竭患者抗氧化疗效的对照研究发现,使用冠心宁组心功能为Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级的心衰患者血浆中丙二醛、氧化型低密度脂蛋白胆固醇(OX-LDL-C)水平均显著低于对照组($P < 0.05$),表明中药抗氧化剂冠心宁注射液对缓解心力衰竭有效。而另一组随机双盲对照试验中,Chae CU等^[21]对39 815名45岁以上健康妇女开展维生素E对心力衰竭风险影响的评估,受试者隔天服用600 u维生素E,历时10.2年后发现,与对照组比较维生素E没有显著降低妇女患心力衰竭的风险($P > 0.05$)。此外,2011年韩国Chung H^[22]等对叶酸摄入量与心力衰竭患者体内血浆中促炎性细胞因子水平的关系进行研究时意外发现,饮食中的维生素C、 β -胡萝卜素摄入量与血浆C反应蛋白和白细胞介素8呈正相关($P < 0.001$),提示膳食中的维生素C和 β -胡萝卜素等抗氧化物质对心力衰竭的预防和治疗有潜在的有益作用。在众多防治心力衰竭的抗氧化剂中,中药制剂展现出巨大的优势和潜力,但其疗效、具体的作用成分及其机制仍待深入研究;膳食中所含的抗氧化剂成分对心力衰竭的防治作用也需要更大型和针对性的临床研究进行验证。

4 临床研究存在的不足

综上所述,并非所有使用抗氧化剂来预防或治疗心血管疾病的临床研究都取得了预期的阳性结果,很多历时长、样本量多的大型临床试验出现了阴性结果。导致阴性结果的可能原因如下:

4.1 给药剂量的问题

以往的临床研究中,受试者使用的抗氧化剂剂量有可能不适合或未达到标准剂量。Roberts LJ 2nd等^[23]发现,正常人每天要摄入1 600~3 200 mg维生素E来减少血浆8-异前列腺素F₂ α 。由此推测,之前研究中使用的维生素E(300~800 mg)尚未达到有效剂量。上述关于维生素C的临床试验中服用剂量大于700 mg时结果为阳性,而400 u或500 mg剂量并不能对心血管疾病产生积极的作用。口服维生素C一般最大

剂量为1~4 g,体内血药浓度为3~4 $\mu\text{g/ml}$,而人体每天需35~40 mg维生素C^[24]。因此,服用一定剂量抗氧化剂经代谢后并不能达到人体需求量,这也是抗氧化剂未达到预期效果的可能原因。另一方面,人们对机体氧化机制的了解还极其有限,缺少有效的生化指标来评估抗氧化系统的作用。由于缺乏有效的体内氧自由基评估标准,目前对于不同个体给予抗氧化剂的剂量就无法量化。

4.2 给药方式的影响

抗氧化剂摄入的途径非常重要,口服药物代谢机制复杂,抗氧化剂口服后可能受到胃肠道细菌影响,从而减弱其抗氧化剂的作用。抗氧化剂不同给药途径的对比研究结果^[25]表明,经静脉给予抗氧化剂对改善内皮功能紊乱有重要作用,而口服的试验结果往往是阴性的。

大多动物实验均采用注射形式给药^[9],结果往往提示有抗氧化作用;而大规模人群临床试验多采用口服给药。因此,需进一步研究静脉注射抗氧化剂对人体的疗效。此外,口服抗氧化剂如维生素C超过4 g可产生一些副作用,而静脉注射维生素C可迅速分布到人体且副作用小。因此,临床上使用抗氧化剂时更倾向于经静脉注射的给药方式。

4.3 其他

抗氧化剂制剂本身比其他的药物需要更多的保护。有研究^[26]指出,现有维生素E制剂无效、给药期间患者摄入具有氧化作用的食物等,均可能干扰维生素E抗氧化作用的研究结果。过氧化氢(H₂O₂)对心血管的伤害程度远高于O²⁻,但抗氧化维生素不能清除体内H₂O₂,这也可能是抗氧化维生素对心血管疾病治疗无效的原因之一。此外,与外源性抗氧化剂相比,内源性抗氧化系统对体内氧自由基的清除更重要^[27]。相对于外源性抗氧化剂的补充,如何增加内源性抗氧化物质的生成也许具有更现实的意义。

5 小结与展望

上述临床研究表明,目前正在使用的外源性抗氧化剂对降低心血管疾病的发病率、死亡率无显著影响,具体原因尚不明确。分析可能的干扰因素有:临床试验的设计、受试群体的选择;抗氧化剂的使用剂量,给药方式、速度、时间间隔;同时服用的其他药物或食物的相互影响;此外,口服的抗氧化剂是否能接触体内的氧自由基也是重要原因。

目前,有效、靶向的新型抗氧化剂,如以线粒体为靶点的抗氧化剂、抑制氧自由基产生途径的还原型辅酶Ⅱ(NADPH)氧化酶抑制剂成为研究的热点;另一方面,促进内源性抗氧化酶如超氧化物歧化酶(SOD)合成增加的途径也显示出良好的前景。而近年来研究较多的白藜芦醇,其心血管保护作用渐渐成为热点,可望在预防和治疗心血管疾病的药物开发方面有所作为^[28]。此外,当抗氧化剂无法改善氧自由基引发的心血管疾病时,患者应主动积极地寻求增加体内内源性抗氧化物质的方法。例如,积极锻炼可以增加SOD的活性,减少NADPH氧化酶的生成,从而降低机体的氧化应激,改善心血管功能^[29];适度运动还能激活由NADPH氧化酶依赖性的内皮细胞分泌NO,有利于降低血管阻力、增加器官血流量,降低高血压和冠心病的发生率。

参考文献

[1] Chen AF, Chen DD, Daiber A, *et al.* Free radical biology of the cardiovascular system[J]. *Clin Sci (Lond)*,

2012,123(2):73.

- [2] Forstermann U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies[J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008,5(6):338.
- [3] Ibrahim W, Tatumi V, Yeh CC, *et al*. Effects of dietary, carnosine and vitamin E on antioxidant and oxidative status of rats[J]. *Int J Vitam Nutr*, 2008,78(4/5):230.
- [4] Yusuf S, Dagenais C, Pogue J, *et al*. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators [J]. *N Engl J Med*, 2000,342(3):154.
- [5] Virdis A, Duranti E, Taddei S. Oxidative Stress and Vascular Damage in Hypertension: Role of Angiotensin II [J]. *Int J Hypertens*, 2011:916 310.
- [6] Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W, *et al*. Decrease in oxidative stress through supplementation of vitamins C and E is associated with a reduction in blood pressure in patients with essential hypertension[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2008,114(10):625.
- [7] 杨怡珂,林建华,林其德,等.抗氧化剂对妊娠结局的影响[J].*国际妇产科学杂志*,2011,38(3):214.
- [8] Ward NC, Wu JH, Clarke MW, *et al*. The effect of vitamin E on blood pressure in individuals with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Hypertension*, 2007,25(1):227.
- [9] Shirpoor A, Khadem Ansari MH, Heshmatian B, *et al*. Decreased blood pressure with corresponding decrease in adhesive molecules in diabetic rats caused by vitamin E administration[J]. *J Diabetes*, 2012,4(4):362.
- [10] Pinho RA, Araújo MC, Ghisi GL, *et al*. Coronary heart disease, physical exercise and oxidative stress[J]. *Arg Bras Cardiol*, 2010,94(4):549.
- [11] Huang Y, Hu Y, Mai W, *et al*. Plasma oxidized low-density lipoprotein is an independent risk factor in young patients with coronary artery disease[J]. *Dis Markers*, 2011, 31(5):295.
- [12] Saremi A, Arora R. Vitamin E and cardiovascular disease [J]. *Am J Ther*, 2010,17(3):e56.
- [13] Knekt P, Ritz J, Pereira MA, *et al*. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts[J]. *Am J Clin Nutr*, 2004,80(6):1 508.
- [14] 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):2 123.
- [15] Stephens NG, Parson A, Schofield PM, *et al*. Randomised controlled trial of vitamin E in patient with coronary disease: cambridge heart antioxidant study (CHAOS) [J]. *Lancet*, 1996,347(9 004):781.
- [16] Miller ER 3rd, Pastor-Barrouso R, Dalal D, *et al*. Meta-analysis: high-dose vitamin E supplementation may increase all-cause mortality[J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142(1):37.
- [17] Lacy F, Kailasam MT, O' Connor DT, *et al*. Plasma hydrogen production in human essential hypertension: role of heredity gender, and ethnicity[J]. *Hypertension*, 2000, 36(5):878.
- [18] Amir O, Paz H, Rogowski O, *et al*. Serum oxidative stress level correlates with clinical parameters in chronic systolic heart failure patients[J]. *Clin Cardiol*, 2009, 32 (4):199.
- [19] Ahmed Z, Tang WH. Pharmacologic strategies to target oxidative stress in heart failure[J]. *Cur Heart Fail Rep*, 2012,9(1):14.
- [20] 李虹,张援月,王立忠,等.老年心力衰竭患者的心肌氧化损伤及冠心宁的抗氧化疗效观察[J].*中国综合临床*, 2009,5(25):472.
- [21] Chae CU, Albert CM, Moorthy MV, *et al*. Vitamin E supplementation and the risk of heart failure in women [J]. *Circ Heart Fail*, 2012,5(2):176.
- [22] Chuang H, Kim O, Lee H, *et al*. Relationship between dietary folate intake and plasma monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in heart failure patients[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2011,49(1):62.
- [23] Roberts LJ 2nd, Oates JA, Linton MF, *et al*. The relationship between dose of vitamin E and suppression of oxidative stress in humans[J]. *Free Radical Biol Med*, 2007,43 (10):1 388.
- [24] Duconge J, Miranda-Massari JR, Gonzalez MJ, *et al*. Pharmacokinetics of vitamin C: insights into the oral and intravenous administration of ascorbate[J]. *P R Health Sci J*, 2008,27(1):7.
- [25] Elhaimeur F, Courderot-Masuyer C, Nicod L, *et al*. Dietary vitamin C supplementation decreases blood pressure in DOCA-salt hypertensive male sprague-dawley rats and this is associated with increased liver oxidative stress [J]. *Mol Cell Biochem*, 2002,237(1/2):77.
- [26] Collins AR, Lyon CJ, Xia X, *et al*. Age-accelerated atherosclerosis correlates with failure to upregulate antioxidant genes[J]. *Circ Res*, 2009,104(6):e42.
- [27] Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance?[J]. *Hypertension*, 2004,44(3):248.
- [28] Turan B, Tuncay E, Vassort G. Resveratrol and diabetic cardiac function: focus on recent in vitro and in vivo studies[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2012,44(2):281.
- [29] Durrant JR, Seals DR, Connell ML, *et al*. Voluntary wheel running restores endothelial function in conduit arteries of old mice: direct evidence for reduced oxidative stress, increased superoxide dismutase activity and down-regulation of NADPH oxidase[J]. *J Physiol*, 2009, 587 (13):3 271.

(收稿日期:2012-09-12 修回日期:2013-02-26)