

文章编号: 1004-0374(2009)04-0473-06

· “973”项目 ·

## 脑血管疾病发生和防治的基础研究

苏定冯

(第二军医大学药理学教研室, 上海 200433)

**摘要:** 以脑卒中为代表的脑血管疾病是非常严重的健康和社会问题。本项目结合我国国情, 遵循优势互补、强强联合的方针, 整合我国现有的优势和已建立起来的研究队伍, 进行以下四个方面的研究: (1) 遗传学研究, 探讨脑卒中和颅内动脉狭窄的易感基因; (2) 脑卒中发生的新的决定因素研究, 探讨预防脑卒中的新靶点; (3) 神经血管单元研究, 探索脑卒中治疗的新策略; (4) 转基因技术平台和化学生物学小分子探针技术平台研究, 探讨脑卒中发生发展过程中涉及的各种信号转导通路。

**关键词:** 脑卒中; 发生; 预防; 治疗; 高血压; 遗传学

**中图分类号:** R743 **文献标识码:** A

## Fundamental researches on the pathogenesis, prevention and treatment of cerebrovascular diseases

SU Ding-feng

(Department of Pharmacology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**Abstract:** Cerebrovascular diseases represented by stroke are of very important healthy and society problems. The present project was aimed to study the genesis, development, prevention and treatment of stroke. Mainly, four research fields are proposed: (1) genetics, to find the genes related to stroke or the stenosis of intracerebral arteries; (2) new determinants of the stroke genesis, to establish the new targets for stroke prevention; (3) neurovascular unite, to explore the new strategies for the treatment of stroke; and (4) research platforms for gene therapy and chemo-biology, to elucidate the signaling pathway involved in the pathogenesis of stroke.

**Key words:** stroke; pathogenesis; prevention; treatment; hypertension; genetics

### 1 研究背景

以脑卒中为代表的脑血管疾病是非常严重的健康和社会问题, 具有发病率高、致残率高、复发率高、死亡率高以及医疗花费比例高等特点, 且仍呈上升趋势。在欧美国家, 脑血管疾病是继肿瘤和心脏疾病之后的第三大死亡原因; 而在中国, 脑血管疾病是继肿瘤之后的第二大死亡原因。我国脑卒中每年发病率为212.6/10万(2%)。卫生部公布的最新数据显示: 脑卒中在中国居民死亡原因中占第二位, 死亡率为100.90/10万(1%)。我国每年有280万新发生的脑卒中患者, 每年有140万人死于脑卒中<sup>[1,2]</sup>。2003年国家卫生服务总调查显示, 脑卒中患者的直接住院花费就达到了195.95亿元, 若加上

门急诊费用和自购药费用, 脑卒中的直接医疗费用为374.52亿元, 占同期中国医疗总费用和卫生总费用的比例分别为6.52%和5.68%。随着我国人口的老龄化, 脑卒中的问题将日益严重, 社会和经济将不堪重负。脑血管不同于其他区域的血管, 在结构、功能和调节机制等方面均有其特殊性。与其他重大疾病相比, 对脑血管疾病研究的投入相对较小。因此, 有必要联合基础与临床的各优势学科, 集中力量, 进行深入的脑血管疾病发生和防治的基

收稿日期: 2009-02-02

基金项目: 国家重点基础研究发展计划“973”项目(2009CB521900)

通讯作者: E-mail: dfsu2008@gmail.com

基础研究。

脑血管病以脑卒中为代表,而80%左右的脑卒中属于缺血性脑卒中<sup>[1]</sup>。脑局部缺血缺氧,如不能及时恢复血流,局部的神经细胞即发生死亡。神经细胞的死亡往往是不可逆的,治疗十分困难。现在效果比较肯定的是早期使用溶栓剂或介入疗法使血流再通。但是,这些治疗措施的有效性有严格的时间窗,通常是脑卒中发生后3h内效果较好。因此,有必要深入了解缺血缺氧导致神经细胞死亡分子机制,阻止或延缓神经细胞的死亡,延长时间窗,寻找恢复或部分恢复脑功能的方法等。以往的研究重点是神经元,而忽略了占总体积90%以上的胶质细胞。我们提出以包括血管、神经元和胶质细胞的“血管神经单元”为研究对象,深入探讨神经损伤和保护的机制,提出脑卒中治疗的新策略。

由于科学的发展,急性期脑卒中的死亡率已经有明显的下降。但是,脑卒中的发生率却有增无减,呈不断上升的趋势<sup>[3]</sup>。因此,预防脑卒中的发生是关系国计民生的重大科学问题。首先,脑卒中的易感基因不清楚。国内外对此有些研究,但总体看进展不大。脑卒中的病因复杂,临床类型多。脑卒中有出血和缺血之分,而缺血性脑卒中又有许多亚型。因此,分别对各亚型进行遗传学研究,有可能发现有意义的易感基因,有可能大幅度地提高对脑卒中预测和预防的有效性。此外,欧美国家以颈动脉狭窄居多,而中国人以颅内动脉狭窄居多,研究颅内动脉狭窄的易感基因有可能是研究中国人脑卒中易感基因的突破口。其次,对脑卒中发生机制的了解不够。这是因为在研究方面存在一定的难度:对患者,需要进行大样本、长期的前瞻性观察;对动物,需要研究自发性脑卒中的发生。因此,要使用正确、有效的研究方法,对脑卒中发生的机制、影响脑卒中发生的各种深层次的关键因素进行深入的、系统的基础研究,并对这些因素进行有效地干预。这样,将有可能大幅度地减少脑卒中的发生。

## 2 国内外研究现状和发展趋势

从宏观角度看,国际上对以脑卒中为代表的脑血管疾病的研究进展和发展趋势可以概括为以下几点:(1) 流行病学研究不断细化。随着研究工作的不断深入和普及,每年都有新的不同的国家、地区、民族的流行病学调查资料发表。显现出脑血管疾病发生发展的多样性和复杂性,同时也为寻找其

规律性打下基础。(2) 防治工作趋向于规范化。脑卒中防治工作,包括一级预防、二级预防、早期治疗和康复治疗,都有相应的指南,使防治工作趋向于规范。(3) 机制研究正在深化。近年来,由于分子生物学方法的发展和不断完善,使脑血管疾病发生的机制、脑损伤的机制等方面的研究朝纵深方向发展。(4) 多学科联合攻关势在必行。以脑卒中为代表的脑血管疾病发生和防治的基础研究很复杂,除了涉及心血管病学和神经科学外,还涉及到病理学、药理学、分子生物学、细胞生物学、影像学、生物物理学等许多学科。多学科联合攻关势在必行。

从宏观角度看,国内的有关脑血管疾病研究可以总结为以下几点:(1) 临床工作紧跟国外,基本与国际接轨。国内外学术交流加强,特别是本项目团队中的王拥军教授连续举办了7次国际脑血管病会议,2007年的会议有四千多人参加。国外在脑卒中防治中的一些先进经验、新技术和新方法很快在国内推广应用。(2) 流行病学研究显现中国特色。对于脑血管疾病的流行病学有许多项研究。与西方国家相比,发现中国的脑卒中具有许多特点:脑卒中的发生率高;脑出血在全部脑卒中中所占比例高于西方国家;颅内动脉病变较多而颈内动脉病变较少。(3) 有关脑卒中的基础研究相对来讲比较薄弱。(4) 社区防治取得较好效果。开展疾病的社区防治是中国的特色。(5) 中医中药对预防脑卒中再发的研究得到国家的高度重视。最近国家科技部组织了全国259家单位以中医药为主对脑卒中患者进行综合治疗,以期防止脑卒中的再发生、降低死亡率。预期能取得很好的效果。

## 3 关于脑卒中发生的机制和影响因素的研究

吸烟、嗜酒、肥胖、高血压、动脉粥样硬化、糖尿病等传统危险因素仅能解释三分之一的脑卒中事件。针对上述危险因素的干预性治疗虽有一定的效果,但仍有很多脑卒中事件发生在无上述危险因素或危险因素已得到控制的患者中。因此,有必要寻找新的与脑卒中发病相关的危险因素及防治措施,这对于降低脑卒中的发病率和死亡率、提高患者的生活质量等均有重要的意义。国际上的相关研究和我们在这方面的研究可以从血管外、血管本身和血管内三个层次叙述。

脑卒中发生的血管外机制,亦即全身性的因素,包括神经体液的调节机制、炎症反应、营养

代谢、能量摄入等。在神经体液调节机制与脑卒中关系方面,我们比较关注的是有关动脉压力感受性反射(arterial baroreflex, ABR)的研究。临床观察发现,脑卒中发生以后ABR功能低下的患者预后不良。我们用有脑卒中倾向的自发性高血压大鼠(SHR-SP)观察ABR功能与脑卒中发生的关系,结果发现ABR功能低下的SHR-SP容易发生脑卒中<sup>[4]</sup>。用药物提高ABR功能,能有效地预防脑卒中的发生。因此,提出ABR功能可以用作脑卒中发生的预测指标,改善ABR功能有可能作为预防脑卒中的新策略<sup>[5]</sup>。脑卒中发生以后,炎症反应在神经细胞损伤中起重要作用。炎症反应在脑卒中的发生中是否有作用,这是国际上一个研究热点<sup>[6-8]</sup>。而C反应蛋白(CRP)的作用是该热点的中心。最近有研究表明,在原有的各种危险因素存在的前提下,如果CRP增高,脑卒中发生的概率大幅度增高<sup>[9-10]</sup>。我们初步的动物实验发现,在各种炎症因子中,白细胞介素6(IL6)与脑卒中发生的关系最为密切<sup>[11]</sup>,值得进一步探讨。近几年来,国际顶级杂志发表了许多篇关于限食延长寿命的文章。我们用SHR-SP作为研究对象,观察限食对脑卒中发生的影响。限食(正常食料的60%)可以使脑卒中的发生从平均43周推迟到71周。因此,限制热量摄入可能是预防脑卒中的一个新策略。国外在低等生物上的研究表明,限食的有益作用由Sirtuin介导<sup>[12-14]</sup>。我们发现,限食的SHR-SP大鼠Sirtuin表达增加,但不清楚限食延缓脑卒中发生的作用是否由Sirtuin介导。肥胖及其相关疾病(高血压、糖尿病)是脑卒中的危险因素,认为与脂肪功能失调有关。研究表明,脂肪组织并不仅仅是传统意义上的能量储库,还是体内最大的内分泌器官,可分泌多种脂肪细胞因子(adipocytokine or adipokine),在调节代谢、胰岛素敏感性、血管功能、炎症免疫等诸方面发挥重要作用。某些脂肪细胞因子具有抗血管疾病作用(如脂联素adiponectin),而另一些脂肪细胞因子则可导致血管疾病(如抵抗素resistin)。因此,针对脂肪细胞因子采取合适的干预(增强/抑制)措施,可达到防治血管疾病的目的。脑卒中患者血浆adiponectin水平下降,而且血浆adiponectin水平越低,脑卒中越严重。最近,动物实验证实adiponectin可防止大脑中动脉阻塞引起的脑损伤。但是,由于adiponectin血浆浓度在mg/mL数量级,以及adiponectin的多种分子形式、多种受体信号转导途

径,使得采用重组蛋白作为防治手段很不理想。我们正在寻找使adiponectin基因表达上调的天然化合物,试图通过增强内源性adiponectin合成,来提高其血浆浓度。我们还研究了一些新的脂肪细胞因子,初步观察了这些因子在易卒中大鼠SHR-SP上发生的病理性改变;观察到它们的抑制剂可加速SHR-SP脑卒中发生和加重缺血性脑损伤。

脑卒中发生的血管机制。高血压发展过程中出现的脑血管重构是引起脑卒中的关键性病理变化。在脑血管重构中,血管平滑肌细胞扮演重要的角色,可能涉及血管平滑肌细胞增殖、凋亡、炎症、活性氧(ROS)生成和基质分泌。脑血管重构的分子基础远未被阐明。我们从离子通道这一新的视角,探讨平滑肌细胞上Cl<sup>-</sup>通道和Ca<sup>2+</sup>通道在脑血管重构中的作用。Ca<sup>2+</sup>通道分为电压依赖性Ca<sup>2+</sup>通道及非电压依赖性Ca<sup>2+</sup>通道(即受体操纵性Ca<sup>2+</sup>通道及Ca<sup>2+</sup>池操纵性Ca<sup>2+</sup>通道)。目前临床应用的Ca<sup>2+</sup>拮抗药是对电压依赖性Ca<sup>2+</sup>通道有阻断作用;对非电压依赖性Ca<sup>2+</sup>通道无明显作用。这类药对脑卒中预防及脑血管重构治疗效果不够理想。我们原先的研究显示受体操纵/钙池操纵Ca<sup>2+</sup>通道在高血压脑血管重构中起着重要作用。特异性阻断受体/钙池操纵Ca<sup>2+</sup>通道的三七皂甙单体Rd能明显阻遏高血压大鼠的脑血管重构,降低中风发生率,但其分子机理及相关信号转导之间关系仍不清楚。Cl<sup>-</sup>通道是惟一的阴离子通道,对其研究工作起步远比其他阳离子通道晚。近年已注意到Cl<sup>-</sup>离子跨膜转运与高血压之间关系。血管平滑肌存在两种Cl<sup>-</sup>通道:容积依赖性/CLC-3 Cl<sup>-</sup>通道及Ca<sup>2+</sup>激活Cl<sup>-</sup>通道。我们首先证实高血压过程中脑血管平滑肌细胞容积依赖性Cl<sup>-</sup>通道活性与血压升高成正相关,而且与脑血管平滑肌细胞肥大与增殖、血管重构密切相关。离体实验证明,作为其分子基础的CLC-3能明显加快脑血管平滑肌细胞细胞周期从G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>转入S期,促进细胞增殖,另外,可抑制细胞的凋亡。我们也发现脑血管平滑肌细胞在高血压脑血管重构过程中,细胞呈现肥厚及增殖两种状态。增殖细胞的Ca<sup>2+</sup>激活Cl<sup>-</sup>通道随血压上升而下降。Cl<sup>-</sup>通道在脑血管重构及脑卒中之间关系远未弄清,Cl<sup>-</sup>通道与非电压依赖性Ca<sup>2+</sup>在脑血管重构过程的关联亦不清楚。相信从离子通道角度去探讨脑卒中过程中的脑血管重构,将为今后的脑卒中防治提供新的思路及新靶点。

脑卒中发生的血管内机制。传统的观点认为,

动脉粥样硬化(AS)是一个进行性的线性发展过程,由于脂质的沉积,动脉内膜下的斑块逐渐增大突入管腔,造成管腔狭窄和组织缺血,最终导致急性心脑血管事件。因此,AS的治疗学研究一直着眼于AS斑块的消退。然而,近年的研究发现:(1)急性心肌梗死前近期冠脉造影显示,65%的患者冠脉内径狭窄<50%,85%的患者冠脉内径狭窄<70%;(2)在AS病变的早中期,动脉外膜直径随着斑块的增大而扩张但管腔内径不变或仅轻度减小,出现所谓的正性重构;(3)在绝大部分心脏性猝死、急性心肌梗死和不稳定型心绞痛的患者,尸检、冠脉造影或血管镜检查发现冠脉管腔中有斑块破裂、斑块糜烂和血栓形成;(4)不稳定型心绞痛患者的斑块中存在大量巨噬细胞和炎症因子;(5)C反应蛋白等血清炎症因子水平升高的冠心病患者预后较差;(6)以降脂治疗为中心的大规模临床试验显著降低了急性心血管事件,但定量冠脉造影显示狭窄段内径无明显改变。这些发现对AS的传统认识提出了挑战,揭示了急性心脑血管事件新的发病机制——斑块破裂和血栓形成,提出AS是一个稳定期和不稳定期交替出现的非线性发展过程,这一过程取决于斑块的稳定程度,稳定性斑块可不产生任何症状或仅有劳力性缺血症状,而不稳定斑块可导致猝死、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和缺血性脑卒中。显然,对于预防急性心血管事件稳定斑块比消退斑块更为重要。然而,AS斑块为什么从稳定状态变为不稳定状态、斑块为何发生破裂和糜烂、斑块表面如何形成血栓等问题仍不明了。因此,深入研究斑块不稳定、斑块破裂和糜烂以及血栓形成的分子机制,寻找不稳定斑块的预警指标,确定干预不稳定斑块的关键靶点,对于预防和减少急性心脑血管事件具有极为重要的临床意义<sup>[15,16]</sup>。

#### 4 关于脑卒中和颅内动脉狭窄患者的易感基因研究

脑卒中属于复杂性状疾病,发病涉及多个基因和环境因素。家系和动物研究一致证明,脑卒中发病存在明显的遗传易感性。脑卒中的易感基因研究,对于早期识别和预防卒中易患者、开发脑卒中防治新药具有重大意义。采用连锁分析、关联研究等方法,国内外报道了一些基因多态性与缺血性脑卒中存在相关关系。如国内的一项研究发现亚甲基四氢叶酸酯还原酶基因C677T多态性与中国人栓塞性脑卒中的高发有关。总血浆高半胱氨酸与缺血及

出血性脑卒中都有关系。他们还发现中国人载脂蛋白a基因中五核苷酸TTTTA重复序列多态性以及血浆脂蛋白a的水平与缺血及出血性脑卒中都有关系<sup>[17]</sup>。然而,由于各家研究结果的重复性差,迄今为止还没有基因被肯定为缺血性脑卒中的相关基因。这种情况在其他复杂性状疾病,如高血压、糖尿病、冠心病和精神病中同样存在。最近,全基因组关联研究(genome-wide association study, GWA研究)新技术的出现和应用,开创了复杂性状疾病基因研究的新纪元。GWA使用SNP芯片,对覆盖整个基因组的近百万个SNP进行扫描研究。在2型糖尿病、冠心病和某些精神病, GWA研究取得令人瞩目的结果。2007年,有关缺血性脑卒中的首个GWA研究发表。这项研究采用Illumina HumanHap300 SNP基因芯片,对278名缺血性脑卒中和275名正常对照,进行GWA研究。初步分析结果未能发现与缺血性脑卒中有关的单个位点<sup>[18]</sup>。如同缺血性脑卒中一样,有关高血压的GWA研究也未能得到阳性结果。究其原因,可能与这些疾病群体存在更为明显的异质性有关。它们的发病可能涉及不同的病因,相关的遗传机制也不同,除非使用很大的样本量,否则很难识别出与之相关的共同基因。采用与这些疾病发生有关的中间表型,识别与这些中间表型相关的基因更为可行。如果这一中间表型是发生缺血性脑卒中必经的共同通路,这种表型更为理想。缺血性脑卒中的病理基础是脑血管阻塞性病变。在西方白人,缺血性脑卒中的血管病变多见于颈动脉的颅外段;在亚洲人和黑人患者中,病变多见于颅内动脉,尤其大脑中动脉狭窄的发生率远高于颅外动脉,且为缺血性脑卒中的主要病因<sup>[19,20]</sup>。国内外研究已经明确颅内动脉狭窄与脑梗塞的相关性,并且证明颅内动脉狭窄是脑卒中再发的独立危险因素。因此,颅内动脉狭窄是研究国人缺血性脑卒中的理想中间表型。研究颅内动脉狭窄的易感基因,是进而识别国人缺血性脑卒中易感基因的一条捷径。在有颅内动脉狭窄的高血压患者中进行GWA研究未见文献报道。此外,利用我国丰富的临床资源,利用本项目组已经建立的脑卒中患者数据库,选择其中某些亚型进行GWA研究,将有助于脑卒中易感基因的发现。

#### 5 针对脑卒中神经损伤机制和神经保护的研究

迄今的研究认为缺血性脑卒中神经损伤的主要病理机制包括:(1)兴奋性神经毒性;(2)氧化应

激; (3) 神经炎性 (neuroinflammation); (4) 凋亡; (5) 神经再生及其功能修复障碍等。事实上, 这些病理机制在缺血性脑卒中神经损伤的复杂级联反应过程中彼此交互影响, 最终导致神经元的凋亡和坏死。据此, 近年陆续研发了一系列靶向于这些病理机制的新药用于神经保护治疗。然而, 这些在体与离体研究有效的药物大多未获得预期的临床疗效。究其原因, 主要是由于这些药物大多仅靶向于脑卒中神经损伤的某一病理机制而非病理进程中多元复杂级联反应的诸多环节。针对缺血性脑卒中神经损伤与神经保护的研究, 长期以来主要聚焦于神经元而忽略了占脑体积90%以上的神经胶质细胞(包括星形胶质细胞、小胶质细胞等)。近年来的研究阐明脑卒中导致的神经损伤涉及神经元、星形胶质细胞及小胶质细胞间的相互调节及其高度激活的复杂信号转导级联反应。研究已经证实在脑缺血数分钟后星形胶质细胞即出现显著的增殖、活化, 对神经元的结构、代谢和营养的支持作用均显著降低, 导致神经元功能障碍; 活化的星形胶质细胞和小胶质细胞释放的多种致炎因子介导的神经炎性反应不仅加重微循环障碍, 而且进一步加重神经元的凋亡和坏死、阻抑神经元的结构重建与功能恢复。因此, 保护胶质细胞的正常生理功能已经成为脑卒中神经保护的重要策略。进而, 应该重视神经血管单元 (neurovascular unit) 的集成研究。神经血管单元包括: 神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞、血管内皮细胞及胞外基质等。近年的研究已经揭示脑缺血导致的神经血管部位的炎症反应以及血管内皮细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞、神经元间的动态信号转导紊乱是导致脑卒中神经损伤的关键病理机制, 针对脑卒中神经损伤与保护的的研究应该靶向于缺血性脑卒中神经损伤进程中神经血管单元的功能的动态变化及其相互调节。因此, 针对脑卒中神经损伤的神经保护策略应该致力于: (1) 发展靶向于神经损伤多元复杂病理机制诸多关键环节和高度激活的复杂信号转导级联反应的多潜能神经保护剂 (multipotential drugs), 如兼具对抗兴奋性毒性、抗氧化应激、抗神经炎性、促进神经再生作用的神经保护剂; (2) 发展靶向于神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞的神经-胶质保护剂 (neuro-glial protectant); (3) 应用基因组学和蛋白质组学的知识与技术, 探索增强机体内源性的神经保护通路 (endogenous neuroprotective pathways) 的举措, 揭示新的内源性

神经保护途径; (4) 探索干细胞移植在脑卒中神经损伤中的应用, 促进损伤后期的神经再生和功能修复。

## 6 新技术和新方法在脑卒中研究和防治中的应用

脑卒中、再卒中的预防性基因治疗缺乏深入研究。由于脑卒中具有明确的易感人群和原发性疾病, 最有效的手段是针对原发病的预防性治疗, 基因治疗可能是理想的手段。可以达到一次转染长期作用的目的, 其关键是找到合适的载体和靶基因。最新的研究证明, 不但动脉粥样硬化的初期斑块可以逆转消失, 中晚期斑块也有稳定, 甚至消失的可能。我们发现用转基因的手段使类固醇基因急性调节蛋白 (StAR) 在肝脏内过度表达, 提高肝脏内清除血脂的次要途径, 可降低血脂水平和动脉粥样斑块。虽然用神经营养因子和生长因子转基因治疗脑卒中取得一定的效果, 但由于神经元对缺血缺氧的敏感性和基因治疗的延迟效应, 以及传统基因载体的低转染效率和明显副作用, 基因治疗脑卒中的效果和研究深度远不及心肌梗塞的基因治疗<sup>[21]</sup>, 远没有发挥基因治疗在这一领域的巨大潜力, 国内在这一领域也未进行深入的研究。

血管内皮细胞存在将脂质从基底膜面转运到血管腔面, 进而排入血管内的途径与机制, 其中一种途径是 StAR 介导的。白介素-10 是广谱抗炎、抗免疫、抗凋亡细胞因子, 已在临床上长期应用, 可以减轻慢性血管炎症和缺血再灌注损伤; 胰岛素样生长因子 1 具有神经保护作用, 能够对抗缺血缺氧引起的凋亡, 促进血管增生; Nogo 是一种跨膜的功能蛋白, 2004 年 Nature Medicine 首先报道了 Nogo-B 的心血管作用, 发现基因转染 Nogo-B 能够显著改善动脉的急性机械损伤, 对血管内皮有类 VEGF 样趋化修复作用, 但对于血管平滑肌细胞有阻断 PDGF 诱导的增生作用; *NDRG2* (N-myc downstream regulate gene 2) 是本课题组新发现的在脑血管特异表达的新基因。*NDRG2* 参与了脑血管中 ERK 的信号活化调节, 并通过调节平滑肌增殖对脑血管起保护作用。因此, 用基因治疗手段提高肝内或脑血管内皮 StAR 水平, 上调其功能, 可望使动脉粥样硬化斑块稳定与逆转, 预防脑卒中的发生; *IL-10*、*NDRG2*、*NOGO-B* 等功能基因在脑血管疾病过程中具有保护作用, 利用基因治疗技术, 将 *NDRG2*、*IL-10*、*NOGO-B* 基因直接转入脑血管病变部位, 通过基因修饰诱导这些脑血管保护基因

的表达,对预防再卒中来说是一种具有吸引力的方案;IL-10 和 IGF-1 是抗炎和抗凋亡,可以减轻慢性血管炎症和缺血再灌注损伤的细胞因子,并具有神经保护作用,已在临床上长期应用,有望成为卒中基因治疗的突破口。

在卒中发生的基础研究中,由于缺乏有效的研究工具,对新的靶分子的信号转导通路的研究往往无从下手。基因治疗将起到重要的作用。此外,目前对小分子化合物作为小分子探针也越来越受到重视<sup>[22]</sup>。

## 7 项目的组织与实施情况

本项目于 2008 年批准,是惟一的一个专门研究脑血管疾病的“973”项目。参与本项目的有 8 所大学的 30 位研究骨干,包括:第二军医大学(苏定冯、缪朝玉、郭振红等)、广州中山大学(关永源等)、山东大学(张铭湘等)、首都医科大学(王拥军等)、南京医科大学(胡刚等)、复旦大学(陈思峰等)、上海交通大学(朱鼎良、周向军等)和东北师范大学(麻彤辉等)。分 8 个课题组,分别对卒中发生的血管外机制(2 个课题组)、血管机制和血管内机制、脑卒中和颅内血管狭窄的易感基因、卒中中的神经保护机制、新技术和新化合物等进行研究。项目于批准的当年启动,为时 5 年。目前,各课题组均已进入实质性研究阶段,有些已经取得了初步的成果。

## [参 考 文 献]

- [1] Zhang LF, Yang J, Hong Z, et al. Proportion of different subtypes of stroke in China. *Stroke*, 2003, 34: 2091-6
- [2] Zhou MG, Offer A, Yang GH, et al. Body mass index, blood pressure, and mortality from stroke: A nationally representative prospective study of 212 000 Chinese men. *Stroke*, 2008, 39: 753-9
- [3] World Health Organization. *World health statistics 2008* [M]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008
- [4] Robinson TG, Dawson SL, Eames PJ, et al. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke*, 2003, 34: 705-12
- [5] Liu AJ, Ma XJ, Shen FM, et al. Arterial baroreflex. A novel target for preventing stroke in rath hypertension. *Stroke*, 2007, 38: 1916-23
- [6] Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, et al. Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke: the Edinburgh Artery Study. *Circulation*, 2007, 115: 2119-27
- [7] Welsh P, Lowe GD, Chalmers J, et al. Associations of proinflammatory cytokines with the risk of recurrent stroke. *Stroke*, 2008, 39: 2226-30
- [8] Ishikawa J, Tamura Y, Hoshide S, et al. Low-grade inflammation is a risk factor for clinical stroke events in addition to silent cerebral infarcts in Japanese older hypertensives: The Jichi Medical School ABPM Study, Wave 1. *Stroke*, 2007, 38: 911-7
- [9] Tanne D, Benderly M, Goldbourt U, et al. C-reactive protein as a predictor of incident ischemic stroke among patients with preexisting cardiovascular disease. *Stroke*, 2006, 37: 1720-4
- [10] Hage FG, Szalai AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 14-21
- [11] Zhang W, Liu AJ, Yi-Ming W, et al. Pressor and non-pressor effects of sodium loading on stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008, 35: 83-8
- [12] Wood JG, Rogina B, Lavu S, et al. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature*, 2004, 430: 686-9
- [13] Zhao WH, Kruse JP, Tang Y, et al. Negative regulation of the deacetylase SIRT1 by DBC1. *Nature*, 2008, 451: 587-90
- [14] Kim JM, Chen JJ, Lou ZK. DBC1 is a negative regulator of SIRT1. *Nature*, 2008, 451: 583-6
- [15] Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature*, 2008, 451: 904-13
- [16] Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*, 2008, 451: 914-8
- [17] Sun L, Li ZH, Zhang HY, et al. Pentanucleotide TTTTA repeat polymorphism of apolipoprotein (a) gene and plasma lipoprotein (a) are associated with ischemic and hemorrhagic stroke in Chinese: a multicenter case-control study in China. *Stroke*, 2003, 34: 1617-22
- [18] Matarín M, Brown WM, Scholz S, et al. A genome-wide genotyping study in patients with ischaemic stroke: initial analysis and data release. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 414-20
- [19] Wolf PA, Kannel WB. Preventing stroke: does race/ethnicity matter? *Circulation*, 2007, 116: 2099-100
- [20] Markus HS, Khan U, Birms J, et al. Differences in stroke subtypes between black and white patients with stroke: the South London Ethnicity and Stroke Study. *Circulation*, 2007, 116: 2157-64
- [21] Segers VF, Lee RT. Stem-cell therapy for cardiac disease. *Nature*, 2008, 451: 937-42
- [22] Ji RR, Cheng YH, Yue JN, et al. MicroRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of MicroRNA in vascular neointimal lesion formation. *Circ Res*, 2007, 100: 1579-88