

二十二碳六烯酸拮抗动脉粥样硬化预防脑卒中的机制

宋 婷 庄文欣 孙秀宁 王炎强

摘 要 动脉粥样硬化是种慢性炎症性疾病,它损害动脉并可导致血管疾病,如缺血性脑卒中。 ω -3 多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) 和 ω -6 PUFAs 都参与了炎症过程。 ω -6 PUFAs 刺激炎症反应, ω -3 PUFAs 具有抗炎作用。实验研究和临床试验表明,补充 ω -3 PUFAs 可降低动脉粥样硬化的风险,二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 是重要的 ω -3 PUFAs 亚型之一。本文论述了 DHA 对动脉粥样硬化过程中所涉及的内皮细胞、巨噬细胞和血管平滑肌细胞这 3 种细胞类型的作用,以拮抗动脉粥样硬化、预防缺血性脑卒中。

关键词 二十二碳六烯酸 多不饱和脂肪酸 动脉粥样硬化 缺血性脑卒中

中图分类号 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.09.040

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种慢性、进行性的炎性状态,以血管炎和内皮下脂质沉积为特征,是缺血性脑卒中的主要致病因素。动脉粥样硬化的特点是大量的氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, Ox-LDL) 被巨噬细胞 (macrophage, M ϕ) 吸收转化为泡沫细胞,形成脂肪条纹,血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 迁入内膜吞噬脂质并形成纤维斑块。当斑块破裂时,形成血凝块,阻塞血管,减少血流。内皮功能障碍、炎症、血管平滑肌细胞增殖等细胞反应可引起血管壁的慢性病理重塑,促进动脉粥样硬化和血栓事件,导致脑血管疾病^[1]。

ω -3 PUFAs 与 ω -6 PUFAs 竞争替代膜磷脂中花生四烯酸,从而减少二十烷酸的产生,产生抗炎作用。研究证明补充 ω -3 PUFAs 可以降低颈内动脉粥样硬化和颅内动脉粥样硬化的风险,降低 AS 相关性血栓卒中发生^[2-4]。DHA 是 ω -3 PUFAs 的亚型之一,通过相关分子和信号通路作用于血管内皮细胞 (endothelial cell, EC)、M ϕ 和 VSMC,缓解炎症反应、激活细胞自噬、抗 VSMC 转分化等,来改善内皮功能障碍,对降低颈动脉及颅内动脉粥样硬化风险、预防缺血性脑卒中发挥作用^[5,6]。

一、DHA 改善内皮细胞功能障碍

1. DHA 介导白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-

1) 对 ECs 剪切应力的作用:IL-1 的主要作用是调节白细胞的迁移和积聚,也会促进内皮功能障碍,这是 AS 发病的一个主要过程,所以 IL-1 在 AS 发生、发展机制中发挥关键作用。血流流经血管时形成流体剪切应力,ECs 可对该剪切应力的微小变化做出反应,造成形态受损和功能障碍。血管 AS 形成的难易程度取决于血管的解剖位置和血流动力学模式。在直血管中,层状剪切应力 (laminar shear stress, LSS) 对 ECs 有保护作用,此处不易形成动脉斑块;在分叉或弯曲血管,振荡剪切应力 (oscillatory shear stress, OSS) 升高类二十烷酸代谢产物如 PGD₂、PGE₂ 等导致血管炎症,引起血管内皮障碍。Mabruka 等^[7] 研究发现 DHA 改善内皮功能的机制之一是介导 IL-1 作用降低 OSS,可能通过以下机制作用:减少 IL-1 诱导的 IL-8、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、分泌因子等生物趋化剂;通过黏度的变化改变血管系统中的血流模式,降低 OSS、下调血压,减轻血流对血管壁的冲击所致内皮损伤;促炎性细胞因子 IL-1 β 主要由 AS 斑块中巨噬细胞激活释放,它增加了辅助型 T 细胞的激活, Th17 诱导免疫反应,促进斑块形成,而 DHA 抑制 IL-1 激活,使局部的 IL-1 β 表达降低,从而防止 AS 斑块形成。

2. DHA 抗氧化应激作用:机体氧化产生的自由基产生和吸收之间不平衡导致自由基过量,损害内皮细胞,这是 AS 的诱发因素。氧化损伤发生在 AS 的不同阶段,早期损伤由于过度暴露于活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 而损害内皮细胞。参与 AS 血栓形成的 ROS 的主要来源是 NADPH 氧化酶 (nico-

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81870943)

作者单位:261053 潍坊医学院 (宋婷、庄文欣、孙秀宁);261041 潍坊医学院附属医院 (王炎强)

通信作者:王炎强,硕士生导师,电子信箱:wangqiangdoctor@126.com

tinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和脂氧合酶等促氧化系统^[8]。

(1)NOX引起的氧化应激:NOX主要表达于大脑动脉内皮细胞层,缺氧状态下NOX亚基(p22^{phox}、p47^{phox}、p67^{phox}、gp91^{phox})形成NOX复合物,其中gp91^{phox}NOX将NADPH或NADH上的1个电子转移到O₂,从而产生超氧化物(O₂⁻),使一氧化氮(nitric oxide,NO)失活、过氧亚硝酸盐(ONOO⁻)形成,损害NO介导的血管舒张功能,并催化产生过多的ROS,损害颅内动脉内皮细胞,导致AS的发生^[1,2]。Sheratt等^[9]研究发现DHA增加了NO水平,对ONOO⁻水平没有影响。在大鼠AS模型中,Shen等^[2]研究发现DHA显著降低脑中NOX的活性和NOX亚基的mRNA和蛋白表达。DHA通过下调NOX的转录水平减少ROS产生,缓解氧化应激、内皮损伤,预防斑块形成、破裂。

(2)eNOS引起的氧化应激:NO多在NOS催化下产生,由ECs分泌,可调节血管张力、结构在局部改变血管弹性。内皮细胞的损伤导致血管扩张因子的合成减少,反之,收缩因子的产生增加,导致血管张力增加,甚至引起明显的血管收缩^[10]。Tannaz等^[11]先以饱和脂肪酸棕榈酸(palmitic acid, PAL)诱导AS模型,再用40mmol/L DHA孵育来研究DHA对AS的作用机制,结果表明PAL对ECs有毒性作用,而DHA可改善PAL引起的ECs活力下降,提高存活量。Saeede等^[12]进一步发现暴露于40mmol/L DHA后,可提高人脐静脉内皮细胞的活力,下调血清正五聚体蛋白3(pentraxin3, PTX3)、eNOS表达,NO水平增加,纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、血小板源性生长因子β(platelet derived growth factor β, PDGFβ)和纤维蛋白原α1(fibrinogen α1, FGA1)的表达降低。其中,PTX3在Mφ、ECs、VSMCs中均有表达,随炎症状态而增加,反过来与Ox-LDL作用加剧AS^[13,14]。PAI-1可能增强凝血功能,增加血栓形成的风险。PDGFβ参与VSMC迁移、血小板聚集。FGA1可改变血管内皮通透性,易导致动脉斑块的发生,纤维蛋白原与白蛋白比值(fibrinogen to albumin ratio, FAR)可以较好地预测颈动脉斑块的不稳定性^[15]。炎症反应、凝血异常、血压过高和血小板功能是影响AS进展的因素,DHA通过调控这些因素的基因以延缓AS改变。另外,Abraz

等^[16]研究认为糖尿病易发生AS可能由于胰岛素干扰NO的释放,研究了小鼠PAL诱导的AS模型中单用或联用胰岛素、DHA,结果显示胰岛素、DHA处理组可减少炎症细胞因子产生、促进NO的生成和生物利用度,改变ECs经PAL处理后的动态生长和功能障碍活性。

(3)MPO引起的氧化应激:MPO在炎症条件下从中性粒细胞和单核细胞中释放,并在细胞外液中促进氧化应激。MPO可氧化LDL形成Mox-LDLs,引起ECs促炎效应,激活巨噬细胞形成泡沫细胞,促进动脉斑块形成过程。DHA及其衍生物保护素DX(protectin DX, PDX)通过抑制NOX的激活和减少MPO的释放,阻止了一系列级联反应;Mox-LDLs对DHA合成溶解素D1(resolvin D1, RVD1)中起重要作用,RVD1可以在纳克/毫升(ng/ml)水平上促进炎症缓解^[17]。

3. DHA介导Ang-2/Tie-2凋亡通路:血管紧张素-1/酪氨酸激酶受体-2(angiotensin-1/tyrosine kinase receptor-2, Ang-1/Tie-2)通路参与ECs活化、迁移、增殖和分化过程。Ang-1主要来源于血管平滑肌细胞、血管周细胞,诱导Tie-2受体的自磷酸化,激活与细胞存活相关的磷酸肌醇-3-激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase b, PI₃K/Akt)信号通路,增加相关蛋白的表达、稳定内皮细胞缝隙连接^[18]。Ang-2存在于人脑微血管内皮细胞的Weibel-Palade体中,在缺氧或炎症刺激时,Ang-2释放与Ang-1竞争Tie-2受体的结合,导致Tie-2自磷酸化减少、激活受损。Ang-2水平受DHA抑制,作用机制可能与环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、PGE2和PGI2水平有关。DHA与其受体过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator activated receptorγ, PPARγ)结合后,PPARγ会从细胞质内转位到细胞核,通过调控COX-2负性调节Ang-2和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)mRNA的转录。Yu等^[19]研究表明DHA减少Ang-2(Ang-1/Ang-2比值升高)和VEGF的合成,进而调控Ang-1/Tie-2通路,减少动脉ECs凋亡数量,稳定人脑微血管内皮细胞之间的连接。

4. DHA调控细胞焦亡通路:细胞焦亡是一种炎症调控性细胞死亡,脑卒中、感染等刺激炎性胱天蛋白酶(caspase)活化,导致Gasdermin(GSDM)蛋白家族激活形成质膜孔道,经过一系列反应最终破裂释放炎

性细胞因子 IL-1 β 、IL-18、高迁移率族蛋白 B1 等。

高同型半胱氨酸 (homocysteine, HCY) 是动脉粥样硬化的独立危险因素,能抑制 ECs 生长,导致内皮损伤后的修复受损、血管重塑,并能协同内毒素 LPS 诱导焦亡^[20]。NOD 样受体 3 (nod-like receptor3, NLRP3) 通过连接蛋白与 caspase-1 结合,激活依赖于 caspase-1 活化的炎性小体,诱导细胞凋亡。HCY 协同 LPS 导致血管炎症和 AS 的主要机制可能是增加 NLRP3 的含量。另外,HCY 诱导的细胞内氧化梯度的变化可导致线粒体功能障碍以及内皮功能障碍,因为细胞色素 C 释放和 caspase-1 激活,ECs 中 Bax/Bcl-2 比率增加,导致 caspase-9/3 级联激活和 EC 凋亡^[21]。相反,对中老年高脂血症的临床研究表明,血浆 HCY 水平和血浆 DHA 磷脂水平之间存在负相关。为验证两者之间的关系及作用机制,Huang 等^[22]测定了用 DHA 处理后的 HepG₂ 细胞的 HCY 合成代谢酶的表达水平,结果表明 DHA 能上调代谢酶胱硫氨酸- γ -裂解酶 (cystathionine- γ -lyase, CSE) 和亚甲基四氢叶酸还原酶 (5-methyltetrahydrofolate reductase, MTHFR)、下调合成酶甲硫氨酸腺苷转移酶 (methionine adenosyltransferase, MAT) 的 mRNA 表达,从而降低 HCY 浓度,阻止 HCY 诱导的细胞焦亡^[14]。

5. DHA 调节 AS 信号通路的其他机制:信号通路可触发级联反应致 ECs 损伤、功能障碍,进一步引起 AS,而 DHA 可通过调节形成 AS 过程中的信号通路来减少内皮细胞死亡、促进内皮受损修复。DHA 降低促炎性基因 (如 IL-1R1、IL-2、IL-4、TNF- α 等) 和黏附分子 [如 CD44、选择素 E、血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞内黏附分子-1 (inter cellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 等] 表达水平,控制炎症反应,减少白细胞与 ECs 相互黏附作用,ECs 增殖增加^[23]。DHA 减少促凋亡基因 (BAX、BID) 的表达,激活抗凋亡基因 (Bcl-2、CCL2、CFLAR),从而减少 ECs 的凋亡缺陷。细胞外基质的降解、斑块的不稳定性与基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 有关,DHA 可能通过降低 ECs 中 MMP1、MMP3 水平来防止细胞外基质降解并维持 ECs 之间的连接。另外,DHA 提高 vwf 和 kdr/VEGFR-2 的转录,可能参与血管生成。

二、DHA 调控巨噬细胞作用

1. DHA 介导 TLR/NF- κ B 抗炎信号通路:动脉粥样硬化斑块内的大量巨噬细胞来源于血管内 M ϕ ,

它们可以通过细胞内的模式识别受体 (如炎性小体) 和细胞膜上的模式识别受体如 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 被激活。DHA 介导多种信号途径,调节关键的动脉粥样硬化基因,抑制促炎因子的激活,减少炎症反应。

TLR4/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路具有重要促炎作用,因此可能对 AS 的形成和进展也有重要影响,其中 TLR4 在 ECs、M ϕ 和 VSMCs 中均有表达。当脂多糖结合 TLR4 时,脂多糖结合蛋白 (TLR4/CD14/LBP) 复合体参与髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor, MYD88) 启动下游信号级联 (信号传递通路为 MYD88 \rightarrow IRAK₁/IRAK₂ 复合物 \rightarrow TRAF₆ \rightarrow TAK₁/TAB₂ 复合物) 来磷酸化炎症转录因子 NF- κ B 的抑制单位 IB,从而触发 NF- κ B 并激活编码促炎因子的基因,控制多种细胞因子的表达。DHA 可通过与 G 蛋白偶联受体-120 结合,抑制转化生长因子- β 激活激酶 1 (TGF- β activated kinase-1, TAK1) 对 I κ B 激酶 (inhibitor of I κ B kinase, IKK) 的磷酸化,从而抑制 NF- κ B 的下游,减少促炎性细胞因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、MCP-1、IL-6 和 IL-1 β 的产生^[24]。

TLR2/4-丝裂原活化蛋白激酶 (mitogenactivated protein kinase, MAPK) 是诱导动脉炎症的另一信号级联通路。TLR2/4 激活 MYD88/TIRAP 复合物,导致激活的级联效应 (通过 MYD88 \rightarrow IRAK1/IRAK4 \rightarrow TRAF6 \rightarrow TAK₁/TAB₂ 复合物),而 TAK1 磷酸化激活 ERK、MEK、JNK 和 p38。这些活化的 MAPK 可结合和刺激其他激酶靶点,转移到细胞核内作用于激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 调控促炎因子的转录和表达。此外,NF- κ B 也参与 TLR2/4-MAPK 的下游信号通路。

2. DHA 激活巨噬细胞自噬作用:缺血性脑卒中时,神经细胞的缺血和缺氧会引发自噬,自噬也会清除受损的细胞器,并利用分解的原料和能量帮助大脑短期克服缺血造成的能量不足。在人类及老鼠的 AS 斑块中均发现自噬标志物微管相关蛋白 1 的轻链 3-II (microtubule associated protein light chain 3-II, LC3-II) 和衔接蛋白螯合体 1 (sequestosome-1, SQSTM1/p62),LC3-II 参与了自噬小体的形成,而 SQSTM1/p62 输送底物至自噬体降解^[25]。Wang 等^[26]在 FO 饮食 (10% 热量的棕榈油 + 10% 热量的鱼油) 喂养的骨髓特异自噬相关基因 Atg5 缺失的 ILD^{-/-} 小鼠中,发现骨髓自噬基因缺乏显著抑制 FO

诱导的 AS 保护,如中性脂质积累、坏死核心形成、CD68⁺ 及 CD3⁺ 细胞染色,促炎基因 C-X-C 基序趋化因子配体 10(c-x-c motif chemokine ligand 10, CXCL10)分泌增加。DHA 可能通过 SQSTM1/p62 途径激活 M ϕ 自噬,激活了红细胞衍生核因子 2 样蛋白 2(nuclear factor, erythroid 2 like 2, NFE2L2/NRF2), NFE2L2 的表达与抗炎型 M ϕ 形成相关,同时抑制了 CXCL10 的活化。因此, M ϕ 的自噬可能通过以下机制保护 AS: 自噬增强 M ϕ 的胞质作用,促进细胞生存; M ϕ 将脂滴运送到溶酶体,在那里被水解为游离胆固醇,促进泡沫细胞 ABCA-1 依赖性胆固醇外流,降低泡沫细胞的形成速度;自噬减少线粒体 ROS 的产生和释放,防止线粒体功能紊乱; M ϕ 分为促炎表型(M₁)和抗炎表型(M₂),自噬可激活 M₂ 型和抑制 M₁ 型激活抗炎;自噬参与抑制 NLRP3 炎性小体,减少细胞凋亡。

雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)活性对自噬体的形成和成熟至关重要,DHA 可抑制因脑缺血高表达的 mTOR,提高自噬水平,从而保护脑组织。孙而艺等^[27]建立了 SD 大鼠永久性局灶脑梗死模型,证明 DHA 负性调控 mTOR 信号通路,激活细胞自噬,从而减轻缺血半暗带区的脑组织损伤。

三、DHA 对抗血管平滑肌细胞表型转换

收缩型 VSMC 可在 AS 过程中转化为合成型。VSMC 迁移至动脉病变部位后,能合成和分泌细胞外基质蛋白,交联形成纤维蛋白,这是 AS 发生的基础之一。DHA 可对抗 VSMC 表型转换,该调控作用可能通过参与不稳定斑块的形成的蛋白激酶 α_2 介导。此外, TNF- α 可能参与 VSMC 表型转化和血管重塑, VSMC 转化为合成型,增殖性合成和纤维化交联增加,形成新内膜。而 TNF- α 诱导的 COX-2 也在 VSMC 表型转化中起重要作用, COX-2 调节血栓素 A₂(thromboxane A₂, TXA₂)和 PGD2 的产生,并调节收缩性 VSMC 向合成表型的去分化,这是由 PGD2 调节 ERK 信号通路实现的。前面 DHA 抗炎作用中已经提及, DHA 可通过调节相关信号通路基因抑制 TNF- α 的表达,故能对抗 VSMC 的表型转换,从而抗 AS、预防脑卒中。

综上所述, DHA 不仅对缺血性脑卒中有神经保护作用,而且通过其代谢物和衍生物的直接和间接作用,减少受损动脉中的炎性反应、氧化应激、细胞凋亡、细胞焦亡和自噬,从而有效防治缺血性脑卒中。

因动脉粥样硬化是多因素、多环节的病变过程,其形成机制是相互联系的,如氧化应激能激活内皮细胞缺陷自噬,自噬能抑制焦亡通路中炎性小体的激活,炎性小体与炎性反应和细胞焦亡都密切相关,其作用通路之间的联系、抗 AS 作用的治疗靶点及 DHA 的给药时间、最佳剂量浓度等仍需进一步探索。

参考文献

- Carrese C, Mollace R, Macri R, *et al.* Oxidative stress triggers defective autophagy in endothelial cells; role in atherothrombosis development [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(3): 387
- Shen J, Rastogi R, Guan L, *et al.* Omega-3 fatty acid supplement reduces activation of NADPH oxidase in intracranial atherosclerosis stenosis [J]. *Neurol Res*, 2018, 40(6): 499-507
- Steffen BT, Guan W, Stein JH, *et al.* Plasma n-3 and n-6 fatty acids are differentially related to carotid plaque and its progression: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(3): 653-659
- Saber H, Yakoob MY, Shi P, *et al.* Omega-3 fatty acids and incident ischemic stroke and its atherothrombotic and cardioembolic subtypes in 3 US cohorts [J]. *Stroke*, 2017, 48(10): 2678-2685
- Ding D, Zhong QW, Zuo LS, *et al.* Association between erythrocyte membrane n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids and carotid atherosclerosis: a prospective study [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 298: 7-13
- Kim YJ, Kim OY, Cho Y, *et al.* Plasma phospholipid fatty acid composition in ischemic stroke: importance of docosahexaenoic acid in the risk for intracranial atherosclerotic stenosis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225(2): 418-424
- Alfaidi MA, Chamberlain J, Rothman A, *et al.* Dietary docosahexaenoic acid reduces oscillatory wall shear stress, atherosclerosis, and hypertension, most likely mediated via an IL-1-mediated mechanism [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(13): 14
- Desliva TM, Brait VH, Drummond GR, *et al.* Nox2 oxidase activity accounts for the oxidative stress and vasomotor dysfunction in mouse cerebral arteries following ischemic stroke [J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28393
- Sherratt SCR, Dawoud H, Bhatt DL, *et al.* Omega-3 and omega-6 fatty acids have distinct effects on endothelial fatty acid content and nitric oxide bioavailability [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2021, 173: 102337
- Zehr KR, Walker MK. ω -3 多不饱和脂肪酸改善有动脉粥样硬化风险人群的内皮功能(续前)[J]. *中华高血压杂志*, 2018, 26(6): 590-592
- Novinbahador T, Nourazarian A, Asgharzadeh M, *et al.* Docosahexaenoic acid attenuates the detrimental effect of palmitic acid on human endothelial cells by modulating genes from the atherosclerosis signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12): 9752-9763
- Karbasforush S, Nourazarian A, Darabi M, *et al.* Docosahexaenoic acid reversed atherosclerotic changes in human endothelial cells induced by palmitic acid in vitro [J]. *Cell Biochem Funct*, 2018, 36(4): 203-211

(转第 145 页)

- diabetic patients with ischemic stroke: the ACROSS China study (Abnormal glucose regulation in patients with acute stroke across China) [J]. *Stroke*, 2017, 48: 887 – 893
- 5 Zhou Y, Pan Y, Yan H, *et al.* Triglyceride glucose index and prognosis of patients with ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 456
- 6 Miao M, Zhou G, Bao A, *et al.* Triglyceride – glucose index and common carotid artery intima – media thickness in patients with ischemic stroke[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 43
- 7 Wang J, Xu C, Xun Y, *et al.* ZJU index: a novel model for predicting nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese population[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16494
- 8 Ji B, Hua Q, Hang W, *et al.* The ZJU index: a useful indicator for recognizing insulin resistance in the Chinese general population[J]. *Acta Diabetologica*, 2016, 53(5): 1 – 7
- 9 Khan SH, Sobia F, Niazi NK, *et al.* Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride – glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2018, 10(1): 74 – 82
- 10 彭斌, 吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666 – 682
- 11 Fu CP, Ali H, Rachakonda VP, *et al.* The ZJU index is a powerful surrogate marker for NAFLD in severely obese North American women [J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0224942
- 12 Irace C, Carallo C, Scavelli FB, *et al.* Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index[J]. *Int J Clin Pract*, 2013, 67: 665 – 672
- 13 Kim MK, Ahn CW, Kang S, *et al.* Relationship between the triglyceride glucose index and coronary artery calcification in Korean adults [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16: 1 – 7
- 14 Lee EY, Yang HK, Lee J, *et al.* Triglyceride glucose index, a marker of insulin resistance, is associated with coronary artery stenosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 1 – 7
- 15 Sánchez – fñigo L, Navarro – González D, Fernández – Montero A, *et al.* The TyG index may predict the development of cardiovascular events[J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(2): 189 – 197
- 16 Wang A, Wang G, Liu Q, *et al.* Triglyceride – glucose index and the risk of stroke and its subtypes in the general population: an 11 – year follow – up[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 46
- 17 Thacker EL, Psaty BM, McKnight B, *et al.* Fasting and post – glucose load measures of insulin resistance and risk of ischemic stroke in older adults [J]. *Stroke*, 2011, 42(12): 3347 – 3351
- 18 Kwok MK, Kawachi I, Rehkopf D, *et al.* The role of cortisol in ischemic heart disease, ischemic stroke, type 2 diabetes, and cardiovascular disease risk factors: a bi – directional Mendelian randomization study [J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 363
- 19 Chang Y, Kim CK, Kim MK, *et al.* Insulin resistance is associated with poor functional outcome after acute ischemic stroke in non – diabetic patients[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1229
- 20 Kaku K, Wanner C, Anker SD, *et al.* The effect of empagliflozin on the total burden of cardiovascular and hospitalization events in the Asian and non – Asian populations of the EMPA – REG OUTCOME trial of patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(4): 662 – 674
- (收稿日期: 2022 – 09 – 15)
(修回日期: 2022 – 10 – 27)
- (接第 205 页)
- 13 易立, 脱厚珍, 郭芳, 等. 正五聚素蛋白 3 在氧化型低密度脂蛋白诱导的平滑肌细胞中的表达 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(11): 1196 – 1198
- 14 李梦馨, 庞萌, 李健, 等. 预测颈动脉粥样硬化易损斑块的新型生物标志物研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(8): 714 – 718
- 15 苑和平, 赵源征, 朱迎慧, 等. 纤维蛋白原与白蛋白比值对颈动脉粥样硬化不稳定斑块的预测 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(11): 1136 – 1139
- 16 Abriz AE, Rahbarghazi R, Nourazarian A, *et al.* Effect of docosahexaenoic acid plus insulin on atherosclerotic human endothelial cells [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2021, 18(1): 10
- 17 Dufour D, Khalil A, Nuyens V, *et al.* Native and myeloperoxidase – oxidized low – density lipoproteins act in synergy to induce release of resolvins – D1 from endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 272: 108 – 117
- 18 王延, 钱海兵. Ang – 1/Tie – 2 信号通路与缺血性脑卒中的相关性研究述评 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(1): 170 – 172, 177
- 19 Yu Y, Fang H, Qiu Z, *et al.* DHA attenuates hypoxia/reoxygenation injury by activating SSeCKS in human cerebrovascular pericytes [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(2): 310 – 321
- 20 刘国荣, 徐永平, 陈伟彬. 血浆同型半胱氨酸与颈动脉粥样硬化的相关分析 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(3): 285 – 287
- 21 Xi H, Zhang Y, Xu Y, *et al.* Caspase – 1 inflammasome activation mediates homocysteine – induced pyroptosis in endothelial cells [J]. *Circ Res*, 2016, 118(10): 1525 – 1539
- 22 Huang T, Wahlqvist ML, Li D. Effect of n – 3 polyunsaturated fatty acid on gene expression of the critical enzymes involved in homocysteine metabolism [J]. *Nutr J*, 2012, 11(6): 8
- 23 Baker EJ, Yusof MH, Yaqoob P, *et al.* Omega – 3 fatty acids and leukocyte – endothelium adhesion: novel anti – atherosclerotic actions [J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 64: 169 – 181
- 24 Liu KL, Yang YC, Yao HT, *et al.* Docosahexaenoic acid inhibits inflammation via free fatty acid receptor FFA4, disruption of TAB2 interaction with TAK1/TAB1 and downregulation of ERK – dependent Egr – 1 expression in EA. hy926 cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(2): 430 – 443
- 25 赵英喆, 王晓莉, 吕娥, 等. 二十二碳六烯酸治疗缺血性脑卒中的机制研究进展 [J]. *医学临床研究*, 2021, 38(9): 1281 – 1284
- 26 Wang Z, Sequeira RC, Zabalawi M, *et al.* Myeloid atg5 deletion impairs n – 3 PUFA – mediated atheroprotection [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 295: 8 – 17
- 27 孙而艺, 张旋, 杨阳, 等. 二十二碳六烯酸诱导细胞自噬减轻缺血性脑卒中神经损伤 [J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(14): 1452 – 1457
- (收稿日期: 2022 – 08 – 29)
(修回日期: 2022 – 09 – 20)