

他汀类药物防治动脉粥样硬化作用研究进展

陈巧玲, 蔡宝祥 (浙江省台州医院临床药理学室, 浙江 临海 317000)

摘要 他汀类药物具有调脂作用以外的多种心血管保护作用, 包括改善内皮功能、抗氧化、抑制炎症反应、抗血小板聚集、稳定 AS 斑块及免疫调节作用等。本文对他汀类药物上述作用的近年研究进展做一综述。

关键词 他汀类; 动脉粥样硬化; 心血管; 综述

中图分类号: R972⁺.6

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2006)06-0321-04

心脑血管病是严重危害人类健康的疾病, 在许多发达国家均位于死亡原因之首, 在发展中国家其发病率和死亡率也逐年上升。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脑血管疾病的主要病理基础, 其发生发展跟多种因素有关, 尤以脂质代谢紊乱最早被认识。3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂(他汀类, statins)最初作为调血脂药上市, 其降低血浆胆固醇和低密度脂蛋白作用已得到大量临床和流行病学研究证实。近年来, 其血管保护等非调脂作用颇受重视, 并已成为研究热点。大量实验和临床研究证实了他汀类的抗 AS 作用, 本文对其研究进展做一综述。

1 改善内皮功能

正常的内皮功能包括调节血管舒缩状态、防止血小板黏附和血栓形成、调节血管平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)的生长及增殖、防止炎症细胞的浸润和有害物质的渗入、合成膜基底的胶原和蛋白多糖。这些功能的调节涉及内皮产生的多种生物活性物质, 包括 NO、前列腺素、内皮素-1(endothelins-1, ET-1)、组织型血浆纤溶酶原激活物和细胞因子。TC 和 LDL-C 水平升高可影响内皮功能, 包括内皮依赖的血管舒张。Wassmann 等用阿托伐他汀喂饲自发性高血压大鼠一月, 取其主动脉研究发现: 阿托伐他汀可使卡巴胆碱诱导的主动脉舒张功能增强而显著降低血管紧张素 II 诱导的血管收缩, 使用药组大鼠收缩压显著降低。还发现阿托伐他汀显著下调了主动脉血管紧张素 II-I 型受体 mRNA 的表达, 减少 NAD(P)H 氧化酶关键性亚单位 p22 phox mRNA 的表达, 活性氧产生也明显降低, 而血管壁内皮细胞 NO 合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的活性和

mRNA 的表达显著上调。作者认为他汀类降血压和改善内皮的机制在于其下调血管紧张素 II-I 型受体表达和减少 NAD(P)H 氧化酶亚单位 p22 phox mRNA 的表达^[1]。有研究观察了他汀类对伴有和不伴冠心病的高胆固醇血症患者的内皮功能的影响。通过检测乙酰胆碱诱导的冠脉血管舒张或离体动脉条舒张实验, 证实了他汀类对内皮功能的改善作用。但其机制不很清楚, 可能同 NO 依赖的过程有关。Dobrucki 等研究发现牛内皮细胞经辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀及阿托伐他汀处理后, 通过激活 NOS 促使 NO 释放明显增加, 而超氧化物产生减少。NO 以旁分泌的方式发挥抗 AS 的功能, 应用 eNOS 抑制剂减少 NO 的形成可促进 AS 的发展。NO 减少可引起 ET-1 产生增加而增强血管收缩反应。在体和离体研究已证实: 他汀类可通过转录后或翻译途径增加 eNOS 的表达。停止他汀类治疗后内皮 NO 的产生减少。

多数学者认为 eNOS 表达增加的机制同他汀类抑制胆固醇合成有关。甲羟戊酸可使 eNOS mRNA 不稳定, 而他汀类可抑制甲羟戊酸的生物合成从而延长 eNOS mRNA 的半衰期。抑制甲羟戊酸的合成还可抑制其它具有多种心血管活性中间体如类异戊二烯、焦磷酸法尼酯和焦磷酸牛龙牛儿基牛龙牛儿酯的合成。他汀类还可在更低的药物浓度下通过转录后机制, 涉及磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 Akt (PI3K/Akt)途径, 直接并快速活化 eNOS。同时, 他汀类的抗氧化作用可阻止自由基对 NO 的降解从而维持其活性。他汀类的这种作用可能主要与其抑制类异戊二烯的生物合成有关, 近来研究表明: 他汀类刺激 NO 的产生还与诱导型 NOS 的产生有关^[2]。

他汀类上调 eNOS 的水平是其维持内皮抗血栓形成功能的重要机制。由于 NO 可调节血管内皮生长因子的血管生成作用, 因此他汀类可促进心肌缺血区侧枝循环的形成。有研究指出: 他汀类可通过升高 NO 水平促使脑缺血区血流增加, 通过抑制中性粒细胞的渗入减轻心梗或缺血再灌注损伤。此

外,NO水平的维持还牵涉到他汀类对血管细胞的其它作用,包括抑制P-选择素和白细胞黏附分子的表达,促进血管生成和抑制内皮细胞凋亡。他汀类可通过多种机制改善内皮功能。Morikawa等在培养的人脐静脉内皮细胞中加入阿托伐他汀或普伐他汀,发现他汀类处理后的细胞其IL-8、单核细胞趋化蛋白-1、血浆纤溶酶原激活物-1的mRNA表达水平明显下降,而血栓调节素的mRNA水平明显升高。他汀类还可抑制ET-1 mRNA的表达,上调eNOS mRNA的表达。总之,大量的证据表明:他汀类可影响内皮的几乎全部旁分泌功能,增强其抗血栓形成作用,其机制值得深入研究。

2 抗氧化作用

巨噬细胞吞噬内皮下氧化修饰的LDL是AS病变发展的关键环节。他汀类有一定的抗氧化作用,可抑制LDL的氧化修饰。Rikitake等将氟伐他汀以低于降脂剂量(2mg/kg)喂饲实验性高脂血症家兔,发现其可降低LDL对铜诱导氧化的敏感性,抑制血管超氧化物的产生和粥样斑块的形成^[3]。他汀类的代谢物也有一定的抗氧化作用。阿托伐他汀的羟基代谢产物的抗氧化作用强于其前体。他汀类还可下调巨噬细胞清道夫受体,因而可以抑制氧化型LDL的摄入和泡沫细胞的形成。有研究表明:他汀类可抑制Rac1介导的氧化作用而防止心肌和SMC肥大^[4]。此外,Rac1还同血管细胞中NAD(P)H氧化酶的激活和装配有关,而NAD(P)H氧化酶的激活同心肌和血管壁中大部分活性氧的产生有关。Delbosc等观察了不同剂量、不同处理时间的辛伐他汀对THP-1(一种单核细胞源的细胞系)细胞中NADPH氧化酶依赖的超氧阴离子产生的影响。发现经辛伐他汀(50mmol/L)处理30min后可使12-十四烷酸-13-乙酸佛波酯诱导的单核细胞中超氧阴离子的产生减少32%,最大抑制反应发生在处理3h后。用10~50mmol/L的辛伐他汀处理3h可获得一个剂量依赖性的抑制反应。另有实验观察了不同他汀类对NADPH氧化酶的作用强弱,发现依次为普伐他汀<塞伐他汀<洛伐他汀<氟伐他汀<辛伐他汀。

3 促进血管生成

促进缺血组织的新生血管形成是其重要的治疗靶点。近来认为:成人器官中新生血管的形成是一个独立的过程,是原位和分化的内皮细胞不断迁移和增殖的结果。不过,有研究报道了新生血管可从骨髓源的循环内皮祖细胞(circulating endothelial

progenitor cells,EPCs)演变而来,后者可停留在新生血管生成区。

近来有研究指出:EPCs对他汀类产生反应发生于Akt蛋白激酶调节的某个过程。Dimmerler等研究证实他汀类可通过PI3K/Akt途径增加分化的EPCs。还有数据表明:他汀类通过促进EPCs的增殖、迁移和存活产生多种促血管生成作用。由于大量未活化的Akt的过度表达可抑制EPCs的生物活性,而他汀类可迅速活化EPCs中的Akt^[5]。即在内皮细胞的信号传递过程中他汀类可迅速活化Akt,增加内源性Akt底物eNOS的磷酸化,以Akt依赖的方式抑制凋亡和促进血管生产。Vasa等报道了15例经血管造影证实的稳定型冠状动脉疾病患者,经他汀类治疗后循环EPCs水平明显增加且活性增强。但他汀类在严重缺血心肌组织的治疗作用需进一步研究和评价。

4 抗炎作用

炎症细胞如单核/巨噬细胞和T细胞在AS的发展过程中同样起重要作用。C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)的水平在一定程度上可反映正常人群CAD的发病风险,而冠心病包括心绞痛、心肌梗死患者的CRP水平也显著高于正常人群。有学者认为CRP可结合斑块内降解的LDL,一旦CRP呈结合状态便可激活其复合物而促进AS损伤的发展。

他汀类有一定的抗炎作用,包括抑制白细胞与内皮细胞的相互作用,减少AS斑块中炎症细胞的数量。抑制甲羟戊酸源性代谢物可能是其重要机制之一。短期应用洛伐他汀在使高胆固醇血症小鼠血浆TC尚未降低时,即可明显抑制HMG-CoA还原酶的活性,减少胆固醇合成反应中非甾体中间体的产生^[6]。洛伐他汀可抑制IL-6、单核细胞趋化蛋白-1而减少白细胞向内皮的聚集。高胆固醇血症时短期应用他汀类所显示的抗炎作用,也与其增加血管壁NO的释放有关^[7]。他汀类可明显减少黏附分子如细胞间黏附分子-1等的表达,从而抑制循环单核细胞向血管内皮的黏附。Weitz-Schmidt等研究发现:他汀类可抑制 β_2 整合素白细胞功能抗原-1(Leukocyte function antigen-1,LFA-1)与细胞间黏附分子-1的相互作用^[8]。LFA-1仅表达于白细胞表面,与细胞间黏附分子-1,2和3相互作用而促进正常和病理状态下免疫细胞的黏附。他汀类减少黏附分子P-选择素的表达也有助于抑制白细胞、内皮细胞之间的相互作用。他汀类可有效降低高脂血症患者的血浆CRP水平,降低脂多糖诱导

的血浆 TNF- α 和 IL-6 的浓度。新近研究表明: 辛伐他汀可明显降低高胆固醇血症患者的血浆 CRP、TNF- α 和 IL-6 水平^[9]。在 CARE (Cholesterol And Recurrent Events) 二级预防研究中, Ridker 等随机选择了 472 名志愿者参与研究, 运用高灵敏的荧光镜检测其基础及 5 年后的血浆 CRP 水平^[10]。发现安慰剂组患者血浆 CRP 持续增高, 普伐他汀组患者血浆 CRP 水平持续下降。与此类似的是, AFCAPS/TexCAPS 研究发现: 应用高灵敏法测定患者治疗前及治疗 1 年后的血浆 CRP 值, 经洛伐他汀 (20~40mg/d) 治疗后 CRP 水平明显下降^[11]。来自 PRINCE 的研究也支持他汀类的降低血浆 CRP 的作用^[12]。在一级和二级预防治疗的人群中, 经普伐他汀治疗 24 周后, 患者血浆 CRP 可下降约 13%, 而安慰剂治疗组无明显变化。此外, 普伐他汀治疗组血浆 TC 下降 19%, LDL-C 下降 25%, 高密度脂蛋白胆固醇升高 6%。似乎很难将他汀类降低 CRP 的临床益处同其调脂作用截然分开。但未发现降低 CRP 和降低血脂之间存在明显的相关性。在新近的一项临床调查中, Ansell 等观察了三种常用他汀类药物对脂质代谢紊乱的成年患者 (无其它心血管疾病) CRP 和血脂水平的影响。在该研究中, 患者每天服用阿托伐他汀 (A) 10mg, 或辛伐他汀 (S) 20mg, 或普伐他汀 (P) 40mg。治疗 12 周后患者血浆 CRP 水平明显下降 (A: 30%, S: 42%, P: 30%), 而高密度脂蛋白胆固醇变化无统计学意义, 取对数后的 CRP 值和 LDL-C 值之间有明显相关性。其中 CRP 在治疗 1 周后即开始下降, 治疗 4 周和 12 周后进一步下降。因此认为: 在使患者 LDL-C 水平明显降低的用药剂量时, CRP 即可明显降低而高密度脂蛋白胆固醇无明显变化。CRP 等炎症标志物在 AS 发展过程中的作用及他汀类降低 CRP 的机制还需进一步研究。

5 抑制细胞增殖和稳定 AS 斑块

SMC 的增殖和分化在 AS 的发展过程中同样起重要作用。他汀类可用于血管增生性疾病的治疗, 可抑制血小板源生长因子诱导的 SMC 中 DNA 的合成。由于 Rho 涉及到细胞周期的调节, 他汀类抑制 Rho 可能是其抗增殖作用的机制之一。他汀类也可通过抑制 Ras 蛋白异戊二烯化反应介导吞噬细胞和 SMC 凋亡。这些研究表明: 他汀类可通过调节细胞增殖和程序性死亡的方式抑制 AS 的发展。巨噬细胞对于 AS 斑块的发展和稳定非常重要。研究发现: 他汀类可阻止巨噬细胞活化而抑制其分泌 MMP-1、MMP-3、MMP-9。此外, 他汀类的调脂作用

可使斑块变小或改变脂核的生理生化特性而有利于斑块稳定。最近发现: 普伐他汀稳定斑块的作用可能是通过降脂、防止脂质氧化、抑制炎症作用、抑制 MMP-2 的产生、增加组织型基质金属蛋白酶抑制因子-1 和胶原含量等多种途径实现的^[13]。

6 抑制血栓形成

血小板功能活跃是急性冠脉综合征发生发展的公认危险因素。他汀类可抑制血小板的黏附和聚集。Laufs 等利用血脂正常小鼠的短暂性脑缺血再灌注损伤模型研究发现, 阿托伐他汀可呈剂量依赖性上调动脉血管中 eNOS 及其 mRNA 的表达, 可降低血浆中血小板因子 4 和 β -血小板球蛋白水平, 从而有利于防治脑卒中。他汀类影响血小板功能, 可能同抑制血栓素 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂) 的产生, 增加前列环素 (prostacyclin, PGI₂) 的合成, 调节血小板膜表面胆固醇含量以及药物与血小板的结合力等有关。近来发现, 美伐他汀和洛伐他汀可上调平滑肌细胞 COX-2 的表达进而促进 PGI₂ 的合成^[14]。普伐他汀可减少患者血小板和红细胞膜表面胆固醇含量而抑制血栓形成。动物实验也证实, 他汀类可抑制血小板在血管损伤处的沉积, 减少血小板血栓的形成。他汀类可降低经 IFN- α 和 IL-1 α 刺激的 SMC 和内皮细胞中 I 型纤溶酶原激活物抑制因子的水平, 提高组织型纤溶酶原激活剂水平, 因而可使血管壁纤维蛋白溶解活性增强^[15]。此外, 离体实验发现: 他汀类可抑制巨噬细胞表达组织因子而减少血栓的形成。

他汀类对血浆纤维蛋白原和纤溶系统可能有一定影响。研究发现: 阿托伐他汀和洛伐他汀可显著增高血浆纤维蛋白原浓度, 而辛伐他汀对血浆纤维蛋白原浓度无影响。多数学者认为普伐他汀可显著降低血浆纤维蛋白原浓度。但也有不同的研究结果, Goudevenos 等发现, 经阿托伐他汀治疗的高胆固醇血症患者, 其血浆纤维蛋白原和 Lp(a) 虽有升高, 但同给药前比较并无显著性差异^[16]。这些差异可能是由于检测方法不同或存在误差, 给药剂量和时间不同, 或者样本中年龄、种族的差异。尚需大型的临床试验研究他汀类对纤溶系统的作用。

7 免疫调节作用

多数观点认为 AS 是有免疫系统参与的慢性炎症反应。研究发现: 他汀类可直接抑制 IFN- γ 诱导的 MHC-II 的表达, 从而抑制 MHC-II 介导的 T 淋巴细胞的活化。该现象在多种细胞中均可观察到, 包括人内皮细胞、巨噬细胞。有趣的是, 该抑制

反应仅发生于诱导的 MHC - II 的表达,对于持续表达 MHC - II 的细胞以及 MHC - I 的表达却无影响^[17]。由于抑制 MHC - II 的表达及继发的 T 淋巴细胞的活化,他汀类有望成为一种新的免疫调节剂。现已认为,AS 过程中的炎症是对人体有害的过度的炎症反应。他汀类这种另人颇感意外的作用有助于解释其多种心血管保护作用,也有望增加其新的治疗用途。

他汀类在临床治疗所获得的益处远远超出其调脂作用。研究证实他汀类具有独立于调血脂以外的多种作用,包括调节内皮功能、增加斑块稳定性、抑制炎症、减少血栓形成。已有的或新型他汀类药物所具有的血管保护作用及临床益处还需要进一步研究,尤其是一些大规模随机化的临床研究。

参考文献:

- [1] Wassmann S, Laufs U, Baumer IT, *et al.* HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species [J]. *Hypertension*, 2001, 37:1450.
- [2] Sciala R, Gooszen ME, Jones SP, *et al.* Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 2001, 103:2598.
- [3] Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, *et al.* Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 154:87.
- [4] Wassmann S, Laufs U, Baumer AT *et al.* Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase [J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 59:646.
- [5] Llevadot J, Murasawa S, Kurerishi Y, *et al.* HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells [J]. *Clin Invest*, 2001, 108:399.
- [6] Diomedea L, Albani D, Sottocorno M, *et al.* In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21:1327.
- [7] Solovey A, Kollander R, Shet A, *et al.* Endothelial cell expression of tissue factor in sickle mice is augmented by hypoxia/reoxygenation and inhibited by lovastatin [J]. *Blood*, 2004, 104(3): 840.
- [8] Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkman V, *et al.* Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site [J]. *Nat Med*, 2001, 7:687.
- [9] Musial J, Undas A, Gajewski P, *et al.* Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia [J]. *Int J Cardiol*, 2001, 77:247.
- [10] Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, *et al.* Longterm effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein [J]. *Circulation*, 1999, 100:230.
- [11] Ridker PM, Miles JS, Downs JR, *et al.* Lovastatin 20-40 mg/day lowers high sensitivity C-reactive protein levels in AFCAPS/TexCAPS [J]. *Circulation*, 2000, 102:11833.
- [12] Albert MA, Danielson E, Rifai N, *et al.* Effect of statin therapy on C-reactive protein levels; the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomised trial and cohort study [J]. *J Am Med Assoc*, 2001, 286:64.
- [13] Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, *et al.* Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization [J]. *Circulation*, 2001, 103:926.
- [14] Degraeve F, Bolla M, Blaie S, *et al.* Modulation of COX-2 expression by statins in human aortic smooth muscle cells: Involvement of geranylgeranylated proteins [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 46849.
- [15] Bourcier T, Libby P. HMG-CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 2000, 20:556.
- [16] Goudevenos JA, Bairaktari ET, Chatzidimou KG, *et al.* The effect of atorvastatin on serum lipids, lipoprotein(a) and plasma fibrinogen levels in primary dyslipidaemia—a pilot study involving serial sampling [J]. *Curr Med Res Opin*, 2001, 6:269.
- [17] Mach F. Statins as immunomodulators [J]. *Transplant Immunology*, 2002, 9:197.

收稿日期:2005-11-21

戒毒药物研究进展

高源¹, 梁爽², 陈海生^{2*}, 王厚鹏² (1. 中国人民解放军第159医院药械科, 河南驻马店 463008; 2. 第二军医大学药学院天然药物化学教研室, 上海 200433)

摘要 目的:综述国内外戒毒药物的研究进展,介绍了在研药物的研究现状。**方法:**结合文献和资料,简述了

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 20272081)。

作者简介:高源(1953-),男,汉族,学士,副主任药师。

通讯作者:陈海生, Tel: (0396)2957528. Tel: (021)25074439 (with Fax); E-mail: haisheng@hotmail.com.

阿片受体激动剂、非阿片类受体激动剂以及阿片受体拮抗剂的研究进展,并对热点在研药物进行了介绍。**结果和结论:**具有明确戒毒活性的天然药物的活性部位、特