抗氧化能力的影响[J]. 浙江师范大学学报(自然科学版), 2004,27(2):167.
[22] 祝世功,孙成彦,陈嘉峰,等. 三氯化镧脑室注射对下丘脑腹内侧核放电及血清中生长素含量的影响[J]. 中国应用生理学杂志,2000,16(2):97.

收稿日期:2006-07-19

他汀类药物调脂外临床应用概况

吴苏舒[1],刘玉明[1],陈 静[2](1. 海军医学研究所,上海 200433;2. 第二军医大学药学院,上海 200433)

摘要 他汀类药物是传统调脂药物,但除了调脂以外,还具有抗炎、抗栓、神经保护、改善血管内皮功能等药理作用,因此,在防止心肌肥厚、抗慢性心衰、抗心律失常、预防骨质疏松、预防败血症等方面均有较好的临床疗效。

关键词 他汀类药物;非调脂作用
中图分类号:R972 **文献标识码**:A **文章编号**:1006-0111(2007)01-0004-03

他汀类药物是3-羟-3甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMG-COA)抑制剂。其主要机制是抑制胆固醇合成途径的还原酶,阻止该酶催化产物甲羟戊酸的合成,从而降低了血浆中总胆固醇(LDL-C)水平,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),起到调脂作用;近年来发现这类药物不但有调脂作用,还有着抗炎、改善内皮功能、抗栓等其他作用,发挥着抗心肌肥厚、抗血小板、预防骨质疏松、抗心律失常等作用。本文对该药物调脂外的应用进展作一概述。

1 抗心肌肥厚及心肌纤维化

心肌肥厚和纤维化是心肌对各种损伤产生非特异性适应的结果,是获得性心血管疾病致残和致死的主要决定因素。包括血管紧张素Ⅱ升高在内的神经内分泌激活在心肌肥厚和纤维化的形成发展过程中起重要作用,有研究表明他汀类药物能抑制血管紧张素Ⅱ介导的心肌肥厚和纤维化[1]。辛伐他汀能使肥厚型心肌病转基因兔的心肌肥厚和纤维化消退,并伴有心脏收缩和舒张功能明显改善[2]。实验研究表现为减少人类心房成纤维细胞的增殖,使多种细胞生长停滞在细胞周期的G1期,抑制多种原因引起的心肌细胞的肥大[3]。近期发现,阿托伐他汀使血管紧张素受体1(AT1)下调[4],他汀类的抗心肌肥厚作用可能是通过减少AT1受体的表达,抑制心肌细胞的血管紧张素转化酶(ACE)活性而实现的。

2 抗慢性心力衰竭作用

他汀类药物治疗可改善左心室功能,尤其是冠状动脉结扎导致心肌梗死的病理性心室重塑导致的心力衰竭。动物试验证实,在梗死后慢性心力衰竭的豚鼠模型中,氟伐他汀通过降低左心室腔扩张、心肌肥大及间质纤维化来降低死亡率[5];一项高盐饮食导致大鼠心力衰竭的动物实验观察发现,辛伐他汀治疗可减少死亡率,组织学检查发现大鼠的心肌肥大、纤维化明显减轻、凋亡细胞减少,提示他汀类药物对心肌细胞的保护作用,可能预防高血压性心力衰竭的发展[6]。在ELITE Ⅱ研究中(入选者为老年心力衰竭患者),使用他汀类药物的患者死亡率显著低于未用者;对PRAISE研究的亚组分析显示,1 153例严重心力衰竭的患者(LVEF < 30%,NYHA分级Ⅲ~Ⅳ级,缺血性与非缺血性病因)使用他汀类药物治疗的134例(12%)死亡率降低62%[7]。他汀类药物对抗心力衰竭的作用机制目前尚不清楚,可能与以下几个方面有关:心肌缺血是慢性心力衰竭的主要病因,其中高达50%以上的慢性心衰为冠心病患者。他汀类药物对于无心力衰竭的冠心病患者的益处是经过多项临床试验肯定的;他汀类药物改善心肌细胞功能,减少氧自由基的生成、抑制炎性细胞、促进新生血管的形成等因素,被认为是其非抗缺血的益处。

3 保护肾功能

在一系列的肾脏疾病当中,尤其是增殖性肾脏疾病,细胞增殖和凋亡及细胞外基质合成和降解这两对平衡遭到破坏,导致肾功能损害,他汀类药物通过对这两对平衡的调节,从而有效保护肾脏功能。他汀类药物可抑制肾组织内多种细胞增殖,包括肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞、血管平滑肌细胞等。Nagasawa等[8]研究了辛伐他汀和洛伐他汀对

作者简介:吴苏舒(1979-),女,药师. Tel:(021)65344989,
E-mail:wusushu@vnet.citiz.net.

体外培养的大鼠肾小球系膜细胞的作用,证实这两种他汀类药物均可抑制肾小球系膜细胞增生;Kim等[9]指出洛伐他汀通过抑制糖尿病肾病肾小球TGF-β的表达,阻止细胞外基质的合成,提示他汀类药物延缓糖尿病肾病的发生发展至少部分是通过抑制肾小球TGF-β的表达来实现的;同时一项他汀类药物对细胞外基质的作用研究表明,他汀类药物可以抑制细胞外基质合成和抑制分泌,抑制肾小管上皮细胞增生和肾间质纤维化[10]。他汀类药物通过抑制各种炎症介质的产生、炎症细胞的活化、迁移而发挥抗炎的作用,对肾脏的固有细胞及炎症细胞合成和分泌多种炎症介质参与炎症反应起抑制作用[11]。

4 抗心房颤动的作用

多项研究表明他汀类药物具有抗心律失常作用。Young-Xu等[12]随访449例稳定型冠心病的患者,平均随访5年,52例(12%)患者随访期发生了房颤,其中服用他汀类药物治疗其房颤发生风险较未使用组显著降低。经调整各种影响因素后,此种显著性仍然存在,提示慢性稳定型冠心病患者服用他汀类药物能预防房颤的发生;Siu等[13]研究了他汀类药物治疗对孤立性房颤复发的影响,62例孤立性房颤持续时间≥3个月的患者,经体外成功复律后平均随访44个月,85%的患者房颤复发,而使用他汀类药物治疗组较对照组房颤复发率明显降低。他汀类药物抗心律失常作用的机制目前尚不明确,目前认为他汀类药物通过抗炎作用抑制急性期蛋白IL-6及C-反应蛋白从而抑制房颤所致的心房电重构。

5 抗骨质疏松作用

在对成骨细胞分化的进一步研究中发现骨形态形成蛋白-2(BMP-2)是一种促进骨细胞增殖、成熟及新骨形成的生长因子[14]。Mundy等[15]研究显示,他汀类药物在体外及鼠体内均可促进新骨生成并伴有骨细胞中BMP-2基因表达增加。实验表明,人细胞中BMP-2基因表达以及新骨生成可被HMG-CoA还原酶的代谢药甲羟戊酸所抑制,他汀类药物使HMG-CoA不能转变为甲羟戊酸而发挥作用。Meier等[16]通过对英国1980年~1998年间91 611例>50岁的患者回顾性分析发现,在控制年龄、性别、吸烟等因素后,他汀类用药组患者骨折危险性明显降低,而应用其他调血脂药如苯氧芳酸类的患者未见此相关。为进一步探讨他汀类使用与骨折风险之间的关系,Wang等[17]对6 110例>65岁个体的调查显示,服用他汀类药物者与髋部骨折发生的机率在校正了各种因素后,差异仍有显著性。从而证明他汀类药物具有抗骨质疏松、防治骨折的作用。

6 抗凝血作用

内皮衍生的一氧化氮(NO)可以减轻白细胞的激活和抑制血小板聚集,而他汀类间接通过增加内皮NO的产生和生物利用来抑制血小板的聚集,不依赖于血浆胆固醇水平。他汀类除了抗血小板的作用以外,还通过影响凝血系统发挥着抗血栓形成的功能[18,19]。

组织因子是表面结合蛋白,存在于巨噬细胞、内皮细胞和人动脉粥样硬化斑块的平滑肌细胞,是外源性凝血系统的启动因子。研究显示,他汀类药物可减少人类培养单核细胞、巨噬细胞和内皮细胞的组织因子表达,且表现为剂量相关性[20]。

他汀类药物还能明显改善患者的纤溶活性,辛伐他汀20mg/d使用14周可使高胆固醇患者的纤溶酶原激活物抑制物(PAI21)水平显著下降,且与脂蛋白下降程度无关。研究辛伐他汀和阿托伐他汀治疗对冠心病患者促凝剂和纤溶剂的影响,发现两种他汀药物均使tPA抗原水平降低、tPA活性升高,血清的D-二聚体水平增高[21]。

7 预防败血症

最近加拿大一项大规模研究发现他汀类药物治疗与败血症发生风险降低有关[22]。此试验对多中心69 168名因急性心血管事件住院的老年患者(年龄>65岁)进行研究,予以他汀类药物的患者比未经他汀类药物治疗的患者败血症的发生风险低降19%。予以他汀类药物的患者败血症死亡率也低于未经他汀类药物治疗的患者,并认为他汀类药物可以对心血管事件患者发挥双重作用。

随着对他汀类药物药理及临床研究的不断深入,该药物调脂以外的作用受到越来越多的重视,有些作用被否定如其抗肿瘤,而大多数却在临床实践中被证实。相信不久的将来,他汀类药物的上述调脂外作用将被临床广泛应用。

参考文献:

[1] Dechend R, Fiebeler A, Park JK, *et al*. Amelioration of angiotensin II-induced injury by a 3-hydroxy -3 - methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor[J]. Circu-lation, 2001, 104(4): 576.

[2] 赵水平. 他汀类药物对心肌结构和功能的保护作用[J]. 医学临床研究, 2004, 21(1): 6.

[3] Nishikawa H, Miura S, Zhang B, *et al*. Statins induce the regession of left ventricular mass in patents with angina[J]. Circ J,

2004,68(2):121.

[4] 王安才,成 蓓.阿托伐他汀对自发性高血压大鼠血压和心肌血管紧张素Ⅱ1型和2型受体表达的影响[J].中国动脉硬化杂志,2005,13(1):40.

[5] Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, *et al.* Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, attenuates left ventricular rem-odeling and failure after experimental myocardial infarction[J]. Circulation, 2002,105(7):868.

[6] Hasegawa H, Yamamoto R, Takano H, *et al.* 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors prevent the development of cardiac hypertrophy and heart failure in rats[J]. J Mol Cell Cardiol,2003,35(8):953.

[7] Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure[J]. Am J Cardiol,2004,93(9):1124.

[8] Nagasawa K,Muraki Y,M atsuda T,*et al.* Inhibitory effect of statins on fetal bovine serum-induced proliferation of rat cultured mesangial cells and correlation between their inhibitory effect and transport characteristics[J]. J Pharm Sci,2000,89(12):1594.

[9] Kim SI,Han DC,Lee HB. Lovastatin inhibits transforming growth factor-betal expression in diabetic rat glomeruli and cultured rat mesangial cells[J]. J Am Soc Nephrol,2000,11(1):80.

[10] Ikeuchi H,Kuroiwa T,Yamashita S,*et al.* Fluvastatin reduces renal fibroblast proliferation and production of type Ⅲ collagen: therapeutic implications for tubulointerstitial fibrosis[J]. Nephron Exp Nephrol,2004,97(4):E115.

[11] Li C, Yang CW, Park J H,*et al.* Pravastatin treatment attenuates interstitial inflammation and fibrosis in a rat model of chronic cyclosporine-induced nephro-pathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2004,286(1):F46.

[12] Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R,*et al.* Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease[J]. Am J Cardiol,2003,92(12):1379.

[13] Siu CW,Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion[J]. Am J Cardiol,2003,92(11):1343.

[14] Maeda T, Matsunuma A, Kawane T,*et al.* Simvastatin promotes osteoablast diferen-tiation and mineralization in MC3 T3-E1 cells [J]. Biochem Biophys Res Commun,2001,280(3):874.

[15] Mundy G,Garrett R,Harris S,*et al.* Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins [J]. Science, 1999, 286 (5446):1946.

[16] Meier CR,Schlienger RG,Kraenzlin ME,*et al.* HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures[J]. JAMA,2000,283 (24):3205.

[17] Wang PS,Solomon DH,Mogun H,*et al.* HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients[J]. JAMA,2000,283(24):3211.

[18] 黄泉跃,赵水平.他汀类药物的抗血栓作用[J].医学临床研究,2004,21(1):12.

[19] Gertz K,Laufs U,Lindauer U,*et al.* Withdrawal of statin treatment abrogates stroke protection in mice[J]. Stroke,2003,34 (2):551.

[20] Eto M,Kozai T,Cosentino F,*et al.* Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells:role of Rho/Rho2 kinase and Akt athways[J]. Circulation,2002,105(15):1756.

[21] Seljeflot I,Tonstad S,Hjermann I,*et al.* Improved flbrinolysis after 1-year treatment with HMG-CoA reductase inhibitors in patients with coronary heart disease[J]. Tromb Res,2002,105(4): 285.

[22] Hackam DG, Mamdani M, *et al.* Statins and sepsis in patient with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis [J]. The Lancet, 2006, 367:413.

收稿日期:2006-09-18

白薇的化学成分和药理研究进展

袁 鹰[1],张卫东[1,2],柳润辉[2],扈晓佳[1],苏 娟[2],郑兆广[2],张 薇[2](1. 上海交通大学药学院,上海 200240;2. 第二军医大学药学院,上海 200433)

摘要 目的:对白薇的化学成分、药理作用和临床应用的研究进展进行综述。**方法**:查阅近年来的有关文献。**结果**:白薇中含有 C_{21} 甾体皂苷、白薇素、挥发油、强心苷以及微量元素等成分。具有清热凉血、利尿通淋、解毒疗疮等方面药理活性。**结论**:白薇具有广泛的药理活性,对其进一步研究和开发将具有重要意义。

关键词 白薇;化学成分;药理活性;临床应用

中图分类号:R282.710.5;R284.2 **文献标识码**:A **文章编号**:1006-0111(2007)01-0006-04

Advances in studies on chemical constituents and pharmacology of *Cynanchum atratum*

作者简介:袁鹰(1981-),硕士研究生. E-mail: macaulay_yuan@sjtu.edu.cn