

文章编号: 1672-3384 (2005) -01-0026-04

他汀类降脂药的抗炎作用

【作者】 朱剑 黄烽

解放军总医院 (北京 100853)

【中图分类号】 R972.6

【文献标识码】 B

他汀类药物, 即 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMA-CoA) 还原酶抑制剂, 可减少动脉粥样硬化的形成和心血管事件的发病率及死亡率。上述作用源自该类物质对胆固醇代谢的影响以及下调低密度脂蛋白的合成。目前越来越多的证据显示, 除上述作用外, 他汀类药物还有更广泛的作用, 其中包括对炎症途径的影响, 具有免疫调节活性, 在许多炎症性疾病中表现出一定的治疗作用。

早在 1995 年, Kobashigawa 等研究发现普伐他汀可减少心脏移植患者发生显著血液动力变化的排斥反应并增加患者存活率^[1]。同安慰剂相比, 普伐他汀可显著提高心脏移植患者的一年存活率; 冠状动脉内超声研究显示, 心脏移植一年后, 普伐他汀组的最大间皮厚度和间皮指数均明显低于对照组。这项发现提示他汀类药物具有降脂以外的作用, 从而促使学者们接着进行了一系列的离体研究。

他汀类药物通过抑制 HMG-CoA 还原酶, 阻断 HMG-CoA 转变为甲基戊酸, 从而显著减少胆固醇的合成。甲基戊酸参与了多种与细胞分化和信号转导有关的蛋白的转录后修饰, 即异戊二烯基化 (isoprenylation)。他汀类药物通过影响胆固醇以及甲基戊酸的其他代谢产物, 从而影响了蛋白的异戊二烯基化。异戊二烯基化蛋白包括 GTP 结合蛋白 Ras 和 Ras 样蛋白, 如 Rho、Rab、Rac、Ral 和 Rap, 这些蛋白可影响细胞内转运、膜交换、RNA 稳定性和基因转录等。因此他汀类药物对血管内皮细胞、白细胞和骨细胞等具有多向性作用^[2]。研究已发现他汀类可减少某些免疫炎症分子的表达和分泌, 如诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、肿瘤坏死因

子 TNF- α 、干扰素 IFN- γ 、金属蛋白酶 MMP-9、单核细胞趋化蛋白 MCP-1 等。除了甲基戊酸途径, 他汀类药物可直接与淋巴细胞功能性抗原 LFA-1 结合。LFA-1 在炎症和自身免疫性疾病中发挥重要致病作用。Weitz-Schmidt 等发现^[3], 他汀类可抑制 LFA-1 介导的淋巴细胞黏附和共刺激作用, 这一作用针对的 LFA-1 上的一个新位点, 而与他汀类抑制 HMG-CoA 无关, 表明他汀类药物可直接作用于参与细胞黏附和 T 细胞激活的某些蛋白。

在神经系统炎症性疾病如多发性硬化 (MS) 中, 体外试验显示, 洛伐他汀可抑制 IFN- γ 激活的星状细胞和小胶质细胞合成 iNOS 和 TNF- α 。而 iNOS 和 TNF- α 在 MS 的发病中可能发挥了重要作用^[4]。Stanislaus 等的研究发现^[5], 在 Lewis 大鼠模型中, 洛伐他汀可部分抑制急性实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE)。在 C57BL/6J 小鼠发病初期摄入阿伐他汀, 慢性 EAE 的临床积分呈剂量依赖性下调。而在 SJL/J 小鼠的复发期摄入阿伐他汀, 可使病情得到逆转。组织学研究显示, 中枢神经系统中炎症细胞浸润和抗原递呈细胞表达的 MHC II 类分子均显著减少。Mach 等研究发现^[6], 他汀类药物可抑制 IFN- γ 诱导的内皮细胞和巨噬细胞表面主要组织相容抗原 MHCII 的表达上调, 并对巨噬细胞表面的共刺激信号上调产生抑制作用。他汀类药物对 MHC II 表达的抑制通过抑制 IFN- γ 诱导的 MHC II 类分子转录激活因子 (CIITA), 后者直接参与了 MHC II 类分子的表达^[7]。在研究中还发现, 模型鼠接受阿伐他汀治疗后, Th1 型细胞因子如 IL-2、IL-12、IFN- γ 等的表达均下调, 同时 Th2 型细胞

因子如 IL-4、IL-5、IL-10 的表达增多,提示阿伐他汀可促使 Th1/Th2 向 Th2 偏移。体外增殖试验显示,阿伐他汀可显著抑制 T 细胞和抗原提呈细胞 (APC) 的增殖,同时上述细胞分泌细胞因子向 Th2 型偏移^[8,9]。

上述研究结果提示,他汀类药物可调节 T 细胞的活性。有学者提出,免疫调节作用是他汀类药物除降脂以外的新药理作用^[7]。而 Mach 的进一步研究显示^[10],他汀类药物对 MHC II 类分子表达的抑制作用仅特异性针对诱导型 MHC II 类分子及其 T 细胞的活化,而对生理状况下 MHC II 类分子的表达没有影响。这一意想不到的结果表明,他汀类药物可以作为一种新的免疫抑制剂用于除器官移植以外的其他炎性疾病。

血管生成参与了类风湿关节炎、肿瘤发生及粥样硬化的发病,而研究显示他汀类可影响血管生成。Park 等的研究显示^[11],辛伐他汀在体内环境中呈剂量依赖性抑制毛细血管的生长,其对血管生成的抑制作用即源自他汀类对 geranylgeranylation 和 RhoA 膜结合作用的抑制。进一步研究则提示,他汀类可通过抑制血管内皮生长因子、丝苏氨酸激酶 (Akt)、局灶黏附激酶而抑制信号传导,这些均是依赖 RhoA 且参与血管生成的信号传导途径。该研究表明,脂质代谢与血管生成间存在新的关系,同时他汀类可能有新的治疗适应证。

补体激活在炎症条件下的组织损伤尤其是炎性血管病变过程中发挥了重要作用。近期研究显示,他汀类减少心血管病的死亡率与降低血浆胆固醇无关,离体研究也表明其有直接抗炎作用。Fischetti 等发现^[12],接受氟伐他汀治疗的大鼠在腹腔遭受炎症打击后,腹腔灌洗液中的多形核白细胞明显减少,白细胞与内皮细胞的紧密黏附和外移都显著受抑制。上述研究表明,氟伐他汀在体内可抑制补体依赖的急性腹膜炎,因此他汀类很可能抑制许多慢性炎症疾病中与补体活化有关的炎症活动,包括系统性红斑狼疮和类风湿关节炎。软骨细胞产生的基质金属蛋白酶 (MMPs) 在关节软骨破坏中发挥重

要作用。而巨噬细胞分泌 MMP 受抑与他汀类对心血管疾病患者起稳定动脉硬化斑块有关。Lazzerini 等的离体研究显示^[13],辛伐他汀呈剂量依赖性抑制 IL-1 刺激的软骨细胞 MMP-3 的释放。这种抑制效应可被甲基戊酸或法尼醇 (farnesol) 完全阻断。这一结果表明,他汀类通过抑制 HMG-CoA 还原酶、干扰戊二烯基化 (prenylation) 过程,抑制培养环境中的人软骨细胞生成 MMP-3,从而提示他汀类可能在慢性炎性关节疾病的软骨破坏中发挥作用。

上述研究结果促使一些学者开始探讨他汀类药物治疗类风湿关节炎的动物模型与临床研究。Leung 等在胶原诱导关节炎 (CIA) 的动物模型中的研究显示^[14],辛伐他汀在低于降脂剂量的情况下已有明显的预防和治疗关节炎作用:在关节炎发病前应用辛伐他汀,关节炎发病率和关节炎指数均下降;而在发病后应用,关节肿胀数和关节炎指数亦较对照组显著降低。组织学研究发现,受累关节滑膜增生、炎性细胞浸润和骨糜烂程度均较对照组轻。他们同时进行的体外研究则发现,辛伐他汀使 II 型胶原 (CII) 诱导的 IFN- γ 和血清 CII 特异性 IgG₁、IgG_{2a} 水平下降,表明辛伐他汀抑制了胶原特异性的 Th1 免疫反应。而对类风湿关节炎患者外周血和滑液中的单个核细胞刺激试验还发现,辛伐他汀呈剂量依赖性对 IFN- γ 的分泌产生抑制,而 IL-10 水平不受影响。上述结果清楚表明,他汀类药物在炎性关节病中影响了 Th1 型免疫反应,具有治疗作用。这一结果与前述神经炎症模型的研究结果类似。

McCarey 和同事进行了一项纳入 116 位类风湿关节炎患者的随机双盲研究^[15],在保留其他的病情改善抗风湿药 (DMARD) 同时,试验组接受 40mg/d 的阿伐他汀。经过 6 个月的用药期,阿伐他汀组患者的 DAS28 指数明显改善,C 反应蛋白和血沉分别下降 50% 和 28%。而关节肿胀数也较安慰剂组明显下降。阿伐他汀组低密度脂蛋白水平明显下降,但与疾病活动指数、血沉、CRP 和 IL-6 无相关。这项研究还清楚地表明,虽然存在高活动度的炎症背景,他汀类可有效地调节心血管事件的经典 (脂

类)和新的(内皮细胞功能或胰岛抵抗)危险因素。Abud-Mendoza 等尝试应用他汀类药物治疗某些难治性自身免疫性疾病,包括系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、韦格纳肉芽肿和结节红斑^[16]。他们发现,3名系统性红斑狼疮患者在连续使用 8d 80mg/d 的辛伐他汀后,其蛋白尿水平即出现明显下降,同时患者外周血淋巴细胞的自发性凋亡也显著下调,而 CD69 和 HLA-DR 表达水平也有所减少。作者还对辛伐他汀和氯喹治疗 RA 的疗效进行了比较。这 15 名患者都是单用甲氨蝶呤疗效不佳者。结果大部分患者(9/10)在接受辛伐他汀(40mg/d)治疗 8 周后达到 ACR50 的临床缓解或更好,而使用氯喹者则无一例有如此疗效。上述结果显示他汀类很可能成为一种重要的治疗自身免疫性疾病的药物。

继发于动脉粥样硬化的心血管疾病已成为系统性红斑狼疮患者和类风湿关节炎患者重要的病死原因。而最近,动脉粥样硬化也被视为抗心磷脂抗体综合征的最严重的并发症。经典的心血管病危险因素如高脂血症、高血压、糖尿病、吸烟等以及激素治疗并不能完全解释系统性自身免疫性疾病患者心血管并发症的高发病率。由于现代医学已将粥样硬化界定为一种慢性炎症性疾病,人们认为系统性炎症和可溶性免疫介质(如循环中的自身抗体、免疫复合物、补体活化产物)可能在上述血管病变发生过程中起作用。其主要靶点应该是内皮,因为在上述因子的作用下,内皮可转变成为促黏附、促炎、促凝界面。近年对他汀类的认识显示,这类药物的抗炎活性,尤其是其对不同原因引起的内皮细胞活化的下调作用,表明其可用于对系统性炎症过程中的内皮活化或破坏的治疗^[17]。有学者认为,细胞因子介导的炎症途径可能加速了经典的和新的途径。而他汀类凭借其独特的作用机制,可能在类风湿关节炎中针对血管危险因素和滑膜炎症同时起作用,对系统性红斑狼疮也有类似作用。前述临床研究已显示,他汀类可调节自身免疫性疾病的活动度或在高度炎症状态下改变血管事件的危险因素。因此他汀类对类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病

的治疗可谓一石二鸟:既抑制炎症又改变了心血管事件发生的危险度,这当然是每一位医生所乐见的。

Vollmer 等于最近开展了辛伐他汀治疗多发性硬化的临床试验研究^[18]。他们应用增强 MRI 观察,患者在接受辛伐他汀治疗 6 个月后,平均病变数目和体积均有明显下降,但治疗前后的复发率没有差别。虽然这只是一项单中心、开放、无对照药的研究,结果还是令人振奋的。由此看来,他汀类在包括类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化等在内的多种自身免疫性疾病中均显示出应用前景。

在将他汀类普遍用于临床之前,下述问题尚需进一步探讨^[19]。首先,目前研究中观察到的治疗类风湿关节炎的疗效,同传统的改善病程的药物(DMARD)和新的生物制剂尤其是 TNF- α 抑制剂的疗效相比还有很大的差距。其次,目前缺乏他汀类对免疫和炎症系统确切影响的资料,他汀类不仅可下调促炎因子的产生,也可发挥免疫调节剂的作用,增强免疫系统某些方面的功能(与 Th2 免疫反应有关)而抑制另外一些功能。因此他汀类可能和其他免疫调节剂一样,在对某些免疫反应情况起好作用的同时却使其他问题发生恶化。第三,还缺乏炎症患者使用他汀类的长期资料,疾病本身以及使用的其他免疫调节剂都可能和他汀类发生相互作用。

总之,他汀类降脂药可抑制 APC 表面 MHC II 类分子的表达和 Th1 细胞的增殖,其抗炎作用尤其是在自身免疫性疾病中的作用已引起人们的关注。这类药物的作用机制和临床应用前景还有待今后更深入的研究。

【参考文献】

- [1] Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*, 1995, 333: 621~627
- [2] Veillard NR, Mach F. Statins: the new aspirin. *Cell Mol Life Sci*, 2002, 59: 1771~1786
- [3] Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med*, 2001, 7: 687~692

- [4] Pahan K, Sheikh FG, Namboodiri AM, et al. Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J Clin Invest*, 1997, 100: 2671~2679
- [5] Stanislaus R, Pahan K, Singh AK, et al. Amelioration of experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats by lovastatin. *Neurosci Lett*, 1999, 269: 71~74
- [6] Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*, 2000, 6: 1399~1402
- [7] Palinski W. Immunomodulation: a new role for statins. *Nat Med*, 2000, 6: 1311~1312
- [8] Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature*, 2002, 420 (6911): 78~84
- [9] Aktas O, Waiczies s, Smorodchenko A, et al. Treatment of relapsing paralysis in experimental encephalomyelitis by targeting Th1 cells through atorvastatin. *J Exp Med*, 2003, 197: 725~733
- [10] Mach F. Immunosuppressive effects of statins. *Atheroscler*, 2002, 3 (Suppl.): S17~S20
- [11] Park HJ, Kong D, Iruela-Arispe L, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ Res*, 2002, 91: 143~150
- [12] Fischetti F, Carretta R, Borotto G, et al. Fluvastatin treatment inhibits leucocyte adhesion and extravasation in models of complement-mediated acute inflammation. *Clin Exp Immunol*, 2004, 135: 186~193
- [13] Lazzarini PE, Capecchi PL, Nerucci F, et al. Simvastatin reduces MMP-3 level in interleukin 1beta stimulated human chondrocyte culture. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63: 867~869
- [14] Leung BP, Sattar N, Crilly A, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immune*, 2003, 170: 1524~1530
- [15] McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 363 (9426): 2015~2021
- [16] Abud-Mendoza C, de la Fuente H, Cuevas-Orta E, et al. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus*, 2003, 12: 607~611
- [17] Meroni PL, Luzzana C, Ventura D. Anti-inflammatory and immunomodulating properties of statins. An additional tool for the therapeutic approach of systemic autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2002, 23: 263~277
- [18] Vollmer T, Key L, Durkalski V, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 2004, 363: 1607~1616
- [19] Klareskog L, Hamsten A. Statins in rheumatoid arthritis—two birds with one stone. *Lancet*, 2004, 363 (9426): 2011~2012

文章编号: 1672-3384 (2005) -01-0029-05

免疫抑制剂在消化系统疾病中的应用

【作者】 李宁 郝建宇

首都医科大学附属北京朝阳医院 (北京 100020)

【中图分类号】 R979.5; R57

【文献标识码】 B

消化系统是人体最大的免疫器官,许多消化系统疾病的发病机制与人体的自身免疫密切相关,如炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cinhosis, PBC)、

原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)等。不同免疫抑制剂在这些疾病治疗中的地位有的业已确定,有的只取得了试验性治疗的成功,而有的尚需大量临床观察研究。

1 消化系统常见的免疫相关性疾病及治疗