

文章编号: 1672-3384 (2008) -02-0047-05

他汀类药物非调脂作用的研究进展

【作者】 李虹伟 彭晖

首都医科大学附属北京友谊医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R972.6

【文献标识码】 B

现代最重要的流行病学研究 Framingham 心脏病前瞻性研究和多重因素干预试验 (MRFIT) 证实: 血脂水平是动脉粥样硬化和冠心病发病因素中最重要的危险因素之一, 而应用调脂药物降低血浆总胆固醇 (TC) 或低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 将是控制动脉粥样硬化与冠心病的重要手段之一。3-羟基-3 甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶是胆固醇合成代谢中的关键限速酶, 他汀类药物通过竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶活性, 减少内源性胆固醇的合成, 促进浓度依赖的 LDL 受体活性增高, 加速 LDL 的分解代谢, 并能减少极低密度脂蛋白 (VLDL) 的合成, 使 VLDL 转化成 LDL 减少, 从而进一步降低 LDL-C 水平^[1]。他汀类药物已成为当前临床上降低 TC 和 LDL-C 治疗的首选药物, 是目前公认唯一能降低冠心病患者死亡率和致残率的调脂药物。近年来的大量研究提示, 他汀类对心血管疾病获得如此显著的治疗效果, 除调脂作用外, 还得益于其他多种非调脂作用, 包括改善血管内皮功能、抑制血栓形成、抗炎作用、抗氧化和稳定动脉粥样硬化斑块等多向性效应^[2]。虽然有研究表明, 调脂治疗作用可解释临床上应用他汀类获得的较多益处, 但更多研究支持他汀类的非调脂作用可能在心血管疾病的防治中占有重要地位。本文将就近年来他汀类药物非调脂作用的研究进展简述如下。

1 他汀类药物与心力衰竭

最近研究发现, 他汀类药物可减慢心力衰竭的进程, 对充血性心力衰竭的治疗显示出有益的作用。

1.1 对神经内分泌的影响

心力衰竭时交感神经、肾素-血管紧张素、肾上腺素及去甲肾上腺素、醛固酮及内皮素等多种激素参与其中。心肌肥大是心力衰竭的始动因素和独立危险因子。在培养鼠的单个心肌细胞中发现, 他汀类药物可以逆转血管紧张素 II (AngII) 介导的心肌细胞肥大。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, 并伴有心肌收缩和舒张功能明显改善。阿托伐汀被证明下调血管平滑肌细胞的 AT₁ 受体, 通过对心衰患者阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAS) 而取得治疗上的成功。Plaquett 等在起搏造成的慢性充血性心力衰竭家兔模型中发现, 大剂量辛伐他汀 ($3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) 使用 3 周以上, 有抗交感神经活性和恢复副交感神经张力的作用。通过对患者年龄、性别、高血压、糖尿病、血脂以及他汀类药物治疗等多种因素进行 COX 回归分析发现, 对于心力衰竭患者, 他汀类药物治疗可作为提高患者生存率的独立因素。Planavila^[3]等认为他汀类药物可改变心肌代谢底物, 从而防止心肌肥大, 因为代谢底物葡萄糖的利用增加, 脂肪氧化减少, 可促使心肌肥大的发展, 而心肌代谢底物的改变与核因子 (NF) - κB 的过表达导致的 PPAR α 、PPAR β/α 的表达下调有关。他汀类药物抑制 NF- κB 的活性, 恢复 PPAR α 、PPAR β/α 的表达, 从而防止心肌肥大和心室重塑的发展。

1.2 对心肌细胞凋亡的影响

心肌细胞凋亡是心力衰竭从代偿走向失代偿的转折点。他汀类药物可以通过激活磷脂酰肌醇

(PI3K)/丝氨酸-苏氨酸激酶 (Akt)/内源性一氧化氮合酶 (eNOS)/一氧化氮 (NO) 通路, 抑制心肌细胞凋亡, 提高 NO 的生物活性, 增加 eNOSmRNA 的稳定性。研究证实 β -肾上腺素受体 (β -AR) 兴奋诱导的 JNK 活性和心肌凋亡需要 *rac1* 的激活, 他汀类药物抑制 β -AR 兴奋诱导的 JNK 活性和心肌凋亡是通过抑制 *rac1* 的活性实现的。

2 他汀类药物与冠心病

在冠心病防治史上具有里程碑意义的 5 项大规模临床试验^[4-8], 西苏格兰冠心病预防研究 (WOSCOPS)、美国空军得克萨斯冠状动脉粥样硬化预防研究 (AFCAPS/TexCAPS)、冠心病二级预防的北欧辛伐他汀生存研究 (4S)、胆固醇和冠心病复发事件试验 (CARE)、缺血性心脏病普伐他汀长期干预研究 (LIPID) 的结果证实, 采用他汀类药物治疗, 可显著降低冠心病事件, 有效降低心血管事件的发病率和病死率, 且不增加非冠心病死亡的危险性。正是这些研究成果的公布, 使他汀类调脂药物成为 21 世纪冠心病、尤其是急性冠脉综合征 (ACS) 治疗中的一个热点。有研究发现, 使用他汀类治疗的病人一段时间后复查血管造影可见病变血管的实际解剖变化甚微, 很难解释其明显的心血管收益; 而且, 即使在血脂尚未出现下降之前, 心血管事件已显著减少。因此他汀类药物对于冠心病调脂以外的作用越来越受到重视。

2.1 改善血管内皮功能

内皮细胞功能失调是动脉粥样硬化发生的始动环节, 动脉粥样硬化病变发展又可加重内皮功能的失调, 包括内皮依赖的血管舒张。有研究表明, 应用他汀类药物治疗后, 冠心病患者急性冠脉事件的发生明显减少, 而且在数小时内即可出现明显疗效, 患者临床的获益程度与轻微的粥样斑块消退不成比例。因此推测降脂治疗的临床益处不仅与斑块消退有关, 还可能与血管内皮功能改善有关。一项随机双盲对照的临床试验显示, 辛伐他汀降胆固醇治疗后 1 个月即可产生对乙酰胆碱血管舒张反应的显著改善, 继续服用辛伐他

汀, 尽管血清胆固醇水平未进一步降低, 但内皮功能得到进一步改善。另有研究证实, 急性心肌梗死和不稳定型心绞痛患者给予普伐他汀治疗 6 周后, 其内皮依赖性舒张功能即得到明显改善。目前认为, 在 ACS 早期他汀类药物可通过改善内皮细胞的合成与分泌功能, 稳定“罪犯”病灶, 从而减少急性冠脉事件的再次发生。

他汀类药物改善内皮功能的机制尚不清楚, 认为可能与 NO 依赖的过程有关^[9]。研究表明, 普伐他汀和辛伐他汀可活化内皮细胞 eNOS, 引起大鼠主动脉血管环的内皮依赖性舒张反应, 引起培养的内皮细胞 NO 的迅速释放。另有研究证实, 辛伐他汀和洛伐他汀在作用数小时后可上调 eNOS 的基因表达, 通过转录后机制使 eNOSmRNA 表达上调, 提高 eNOS 活性。有研究发现, 辛伐他汀迅速激活内皮细胞中的丝氨酸-苏氨酸激酶 AKt, 从而导致 eNOS 磷酸化, 增加其活性, 促进 NO 生成。Ox-LDL 以时间依赖性模式降低 eNOSmRNA 及蛋白水平, 他汀类可阻止 Ox-LDL 对 eNOS 的下调。此外, Vasa 等观察用他汀类药物治疗稳定型冠心病患者, 可增加循环中的内皮前体细胞数量并加强其功能。洛伐他汀还可抑制血栓素结合蛋白-1 (TSP-1) 的产生, 后者能促进内皮细胞的凋亡与迁移。

2.2 抗炎作用

研究表明^[10], 炎症在冠心病和其他动脉粥样硬化疾病中起关键作用, 炎症的激活能够引发 ACS, 他汀类药物的抗炎作用越来越受到人们的关注。高敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 是炎症反应的重要标志物, 可预测急性冠脉综合征的发生、发展, 判断其严重程度和预后。研究表明患者外周血 hs-CRP 与 Ox-LDL 呈显著正相关, 与内皮损伤有关, 两者可能相互协同作用, 共同参与 ACS 的发生^[11]。有研究表明, 在经过普伐他汀治疗 8 周后, 他汀治疗组的血浆 hs-CRP 水平明显降低, 表明他汀调脂药干预可阻止 ACS 患者动脉粥样病变的炎症反应。PRINCE 临床研究结果显示, 一级预防普伐他汀组

12周和24周时CRP分别下降14.7%及16.9%，二级预防组分别下降14.7%及13.1%，且此作用独立于LDL-C水平及其他多种危险因素，表明他汀类药物的抗炎作用独立于降脂作用。研究还发现，氟伐他汀和普伐他汀能明显抑制AngII导致的白细胞介素6(IL-6)的分泌，洛伐他汀能降低单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)和IL-6的表达。普伐他汀能抑制MCP-1和转换因子- β 1(TGF- β 1)的表达。NF- κ B是调控转录多种炎性因子(包括MCP-1、IL-6等)的中心环节和共同通路^[12]，促动脉粥样硬化的各种因素几乎均能使NF- κ B的活性增强，他汀类调脂药几乎能抑制各种因素诱发的NF- κ B活性增强。可见他汀类药物对急性冠脉事件的预防至少部分地依赖这种抗炎效应，且这一作用并不是继发于降脂作用，因为血脂的下降需要至少数天以上的治疗时间。

2.3 增加粥样斑块稳定性

ACS的主要原因是粥样斑块破裂和糜烂引起血栓形成并最终导致冠状动脉血流中断所致。粥样斑块的大小不是造成动脉粥样硬化性血栓的主要原因，更重要的是斑块的稳定性受损。他汀类药物治疗不仅引起循环中脂质水平的变化，也改变了动脉粥样硬化斑块中脂核的容量和成分。他汀类的调脂作用可使斑块变小，并通过减少斑块中脂质成分，改变脂核的生理生化特性或减少巨噬细胞源泡沫细胞的大小和指纹面积来增加斑块的稳定性。活化的巨噬细胞可分泌蛋白分解酶如MMP，使纤维帽变薄弱，由此而增加斑块破裂的危险性。研究发现，他汀类可阻止巨噬细胞的活化并抑制其分泌MMP1、MMP3和MMP9，从而稳定纤维帽的结构，防止斑块的破裂^[13]。研究还发现，辛伐他汀和普伐他汀可剂量依赖性地抑制Ox-LDL诱导的巨噬细胞中的胆固醇合成。ACS早期应用他汀类药物的益处，与脂质核心的缩小、纤维胶原成分的增加关系不大，因为短期治疗尚不可能产生这些效应，这种变化更可能是斑块稳定的结果。

2.4 抗血栓作用

高胆固醇血症患者的血小板处于易凝集状态，易导致血栓形成进而发生心脑血管事件。他汀类可抑制血小板的黏附和聚集。他汀类对血小板功能的影响可能与抑制TXA₂的产生，增加PGI₂的合成，调节血小板膜表面胆固醇含量等有关。动物实验显示^[14]，阿托伐汀可剂量依赖性上调正常胆固醇小鼠动脉血管中eNOS及其mRNA表达，降低血浆中血小板因子-4(PF4)和 β 血小板球蛋白(β -TG)水平。而在eNOS敲除的小鼠，阿托伐汀对PF4和 β -TG不产生影响。提示他汀类治疗主要通过上调eNOS，增加内皮NO的产生和生物利用，起到抗血小板激活作用。他汀类药物除了抗血小板作用外，还通过影响凝血系统发挥着抗血栓形成的功能。组织因子(TF)是表面结合蛋白，存在于巨噬细胞、内皮细胞和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。TF介导的凝血过程受组织因子途径抑制物(TFPI)的抗衡。研究显示，他汀类药物可减少人类培养单核细胞-巨噬细胞(氟伐他汀和辛伐他汀)和内皮细胞(辛伐他汀)的TF表达。Son等报道，辛伐他汀20mg·d⁻¹治疗有高胆固醇血症的冠心病患者14d后，TF活性明显低于用药前。高胆固醇血症患者亦存在纤溶系统的功能障碍。Undas等发现辛伐他汀20mg·d⁻¹治疗3个月后可减少凝血酶原Va因子的生成，降低血液纤维蛋白原含量；普伐他汀可抗血小板聚集，降低血液纤维蛋白原含量，减少纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)-1的生成；洛伐他汀可明显降低引起血小板聚集的胶原成分，降低血黏度，减少血栓形成。上述研究表明，凝血与纤溶之间的失衡可通过他汀类治疗而得到一定程度的逆转。

2.5 ACS早期应用他汀类药物

ACS早期应用他汀类药物可使心血管复发事件危险性快速下降，死亡率降低，且能增加患者长期服药的依从性，有利于达到他汀类治疗的长期获益。越来越多的证据表明他汀类药物在ACS早期应用的重要价值。

多项临床试验如 PTT、PAIS、LAMIL、LIPID-CHD 及 RECIFE 研究分别在 ACS 后 6h、48h、3d、6d、10d 后应用了他汀类药物。RECIFE 试验结果显示,应用普伐他汀 $40\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$,6 周后即可迅速改善内皮功能。在 PTT 试验中,急性心肌梗死(AMI)患者服用普伐他汀 $40\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$,6 个月后非致死性心肌梗死、再发心绞痛及死亡较对照组显著降低。类似的 ACS 患者早期降脂治疗的益处同样被 PURSUIT、PRISM 等研究证实。MIRACL 是第一个观察强化降脂治疗对 ACS 患者是否会比常规治疗带来临床益处的前瞻性研究,结果提示,ACS 患者无论 LDL-C 基础水平如何,都应早期应用他汀类药物,强化降脂治疗可减少再缺血事件,有助于稳定斑块并改善内皮功能。RIKSHIA 研究表明,AMI 患者早期应用他汀类药物,生存率可显著提高。A to Z 研究是 ACS 早期的他汀干预研究,结果显示其主要终点事件在早期强化他汀干预组低于延迟干预组,亚组分析发现,患者获益与降脂幅度无明显平行关系,而与患者的危险分层有关,即危险分层越高获益越大,证实了他汀类药物存在调脂外作用的多向性效应。

3 他汀类药物与高血压

肾素-血管紧张素系统(RAS)在高血压的发病机制中有重要作用,AngII 是 RAS 中最重要的成分,是已知内源性升压物质中作用最强的激素之一,其大部分生物学效应是通过 AT_1 受体介导。AngII 作用于血管平滑肌上 AT_1 受体,使动脉血压升高。Wassmann^[15]等发现阿托伐汀在降低血脂的同时,呈时间和浓度依赖式下调主动脉 AT_1 受体 mRNA 表达。Ichiki^[16]等研究发现氟伐他汀可降低血管平滑肌细胞的 AT_1 受体 mRNA 表达量。

内皮细胞能分泌一系列血管活性物质,生理状态下调节血管壁紧张度、抑制血管平滑肌增殖。当内皮细胞受损或激活引起功能障碍,可进一步影响血管紧张度。因此内皮细胞的功能障碍与高血压的发生、发展关系密切。Dimmeler^[17]等报道,他汀类药物可发挥类似血管源性生长因子(VEGF)的作

用,促进内皮前体细胞的分化,增加循环中内皮细胞的数量。

4 其他作用

以往许多大规模他汀类药物降脂治疗的临床试验已经证实,他汀能够降低心血管疾病的死亡率和心脏性猝死的发生率,而已知心脏性猝死与恶性室性心律失常密切相关,因此可以推测他汀类药物具有抗心律失常作用。初步研究表明他汀类药物不但可以减少室性心律失常的发生,而且对房颤可能也有防治作用。

有研究报道,分别在应用和不用氟伐他汀的情况下,于单次血液透析前后测上臂动脉扩张度、血浆氧化应激标志物。结果显示,维持性血液透析患者血液透析后血管内皮功能较血液透析前降低,体内氧化应激活性增强。在应用氟伐他汀后患者血液透析后体内氧化应激活性降低,因血液透析所致的内皮功能损害也减轻。在许多肾病实验模型中也发现,他汀类药物可降低肾小球损害程度,从而达到保护肾功能的目的。其非依赖降脂的肾保护作用包括抗细菌增殖、抗炎症、免疫调节等。他汀类药物有直接作用于肾脏细胞,减轻肾小球硬化,延缓肾功能衰竭,尤其对糖尿病肾病具有较好的治疗作用。

他汀类药物还能促进骨骼形成,用于治疗骨质疏松症、骨折、原发性或继发性甲状腺机能亢进、转移性骨病等^[18]。目前研究发现,50 岁以上的男、女患者服用他汀类药物,可使骨折发生率减少 45%,短期使用后果保护作用,且在不同骨骼位点均可产生疗效。研究显示,他汀类药物可促进骨的形成,增加骨密度,修复骨的显微结构,并使骨骼健壮,降低骨折危险^[19]。

近年来发现,他汀类药物还可降低发生老年痴呆的危险。有人将 284 例 50 岁以上的痴呆患者与 1080 例年龄相仿的非痴呆患者进行比较,高胆固醇服用他汀类药物的人群,患痴呆的可能性较胆固醇不高或不服用他汀类药物的人群低 70%。但上述作用在各种他汀类药物之间存在量的差异。

总之,他汀类药物对心血管疾病的治疗作用得益于多效性,并且早干预早获益、强化干预更大获益、持续干预持续获益。尽管迄今的研究结果尚不能完全解释临床应用他汀类获得的诸多益处,其对心血管作用的多重机制有待阐明,相信随着研究的逐步深入,可以肯定他汀类对血管保护作用及其机制必将会被人们所认识。

【参考文献】

- [1] Blumenthal RS. Statins: effective antiatherosclerotic therapy. *Am Heart*, 2000, 139: 577
- [2] Calabro P, Yeh TH. The pleiotropic effects of statins. *Curr Opin Cardiol*, 2005, 20 (6): 541-546
- [3] Planavila A, Laguna JC, Vazquez-Carrera M, et al. Atorvastatin improves peroxisome proliferator-activated receptor signaling in cardiac hypertrophy by preventing nuclear factor- κ B activation. *Biochimica Biophysica Acta*, 2005, 1687: 76-83
- [4] West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*, 1998, 97: 1440-1445
- [5] DOWNS JR. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCaps. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*, 1998, 299: 1615-1621
- [6] The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of lowering in 4444 patients with coronary heart disease: Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344: 1383-1389
- [7] Sacks FM, Pfeffer MA, Move LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1996, 335: 1001-1009
- [8] The Long term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and abroad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1998, 339: 1349-1357
- [9] Kishi T, Hirooka Y, Mukai Y, et al. Atorvastatin causes depressor and sympathy inhibitory effects with upregulation of nitric oxide synthases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertension*, 2003, 21: 379-386
- [10] 李志强, 郑兴. 炎症与冠心病. *中国心血管病研究杂志*, 2006 (3): 233-235
- [11] 董红梅, 黄岚, 宋耀明, 等. 急性冠脉综合征患者血浆氧化型低密度脂蛋白、高敏C-反应蛋白与血管内皮损伤的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 3 (14): 227-229
- [12] 李小鹰. *心血管疾病分子生物学*. 北京: 人民军医出版社, 2000
- [13] Wong B, Lumma WC, Smith AM, et al. Statins suppress THP 1 cell migration and secretion of matrix metalloproteinase 9 by inhibiting geranylgeranylation. *J Leukoc Biol*, 2001, 69: 959-962
- [14] Gertz K, Laufs U, Lindauer U, et al. Withdrawal of statin treatment abrogates stroke protection in mice. *Stroke*, 2003, 34: 551-557
- [15] Wassmann S, Laufs U, Baumer AT. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II mediated free radical production in vascular smooth cells: involvement of antitensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase. *Mol Pharmacol*, 2001, 59 (3): 646-654
- [16] Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, et al. Reduces angiotensin II mediated free radical production in vascular smooth cells: involvement of antitensin AT1 receptor expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21 (12): 1895-1901
- [17] Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statin) increase endothelial progenitor cells via the PI3-Kinase/Akt pathway. *Clin Invest*, 2001, 108 (2): 391-397
- [18] STEIN E. The lower the better? Reviewing the evidence for more aggressive cholesterol reduction and goal attainment. *Atheroscler Suppl*, 2002, 2 (4): 19-23
- [19] 陈碧珊, 苏丽华. 他汀类药物的研究进展. *中国药房*, 2005, 16 (7): 545