

抗动脉粥样硬化药的近况与展望

吴 葆 杰

(山东医科大学药理学教研室, 济南 250012)

由于动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)所形成的心脑血管病严重地危害人体的健康和生命,且有逐年增加的趋势。As 病因、病理及临床等的研究有了深入的发展,其药物防治亦受到了广泛重视。抗 As 药(antiatherosclerotic drug)已成为一类常用药出现在药理学、药理学及药物治疗学等教科书或参考书的章节中,改变或正在改变着无抗 As 药内容或将“降血脂药”当成抗 As 药的局面。

从病因学和病理学的研究所知,As 是受多种因素的影响所形成的一类复杂的病理性变化,在药物防治上也必然是多方面的,如调血脂药、抗血小板药、抗高血压药、抗氧化剂、抗血栓药、动脉内膜保护药等。本文仅介绍目前应用较多或发展较快,或发展前景较好的抗 As 药。

1 调血脂性抗动脉粥样硬化药

脂代谢紊乱不是 As 形成的唯一因素,但是重要因素。文献报道,血清总胆固醇(TC)每降低 1%,冠心病发病率可降低 2%;TC 降低 25%或 LDLC 降低 35%,冠心病发病率可降低 50%^[2,3]。HDL 每增加 10 mg · L⁻¹,冠心病的危险性下降 2%~4%^[4]。所以调血脂药是抗 As 药的重要组成部分,但不宜再称为“降血脂药”。要求上也应注意药物对 HDL 及相应载脂蛋白的影响。而且近年来药物对脂蛋白(a)的影响,也纳入了注意的范围。

胆汁酸螯合剂消胆胺(cholestyramine)、降胆宁(colestipol)及降胆葡胺(polidexide)都是能与胆汁酸牢固螯合的树脂类药物,口服后不被吸收,在肠道内与胆汁酸螯合后,妨碍胆汁酸的重复吸收利用,迫使体内胆固醇大量向胆汁酸转化,从而导致血清 TC 和 LDLC 明显降低,是为可靠的高胆固醇血症治疗药。LRC-CPPT 曾对 3806 例患者应用消胆胺经 7.4 年的观察,结果血清 TC 降低 13%,非致死性心肌梗塞发生率减少 19%,缺血性心脏病死亡率减少 24%。

烟酸能抑制 VLDL 的合成,使血清 VLDLC 及 LDLC 降低, HDLC 增加,也是稀有的降低脂蛋白 a 药,对 HTG 血症、混合性高脂血症、HDL 减少症及高脂蛋

白(a)血症都有较好的疗效。长期应用能减少心肌梗塞的复发和死亡率,与降胆宁联合用于冠脉搭桥术的患者,可使再狭窄发生率降低。其扩张皮肤血管的副作用,可用小剂量阿司匹林纠正。阿司莫司(acipimox)为烟酸的类似物,具相似的作用和疗效,副反应较少较轻。

氟贝丁酯(clofibrate)为 60 年代末期研制的第一代贝特类调血脂药,能激活 LPT,促进 VLDL 降解,可降低血清 TG 和 VLDL,轻度降低 LDLC 和升高 HDL 及载脂蛋白 A₁。对高 HTG 血症有较好的疗效。但是长期应用能增加不良反应及死亡率,现已淘汰。目前应用的为第二代产品如吉非罗齐(gemfibrozil)、非诺贝特(fenofibrate)、苯扎贝特(bezafibrate)和环丙贝特(ciprofibrate)等。初步报道认为吉非罗齐等不良反应较轻,能减少冠心病的发病率及死亡率。

HMG-CoA 还原酶抑制剂是近 10 年来调血脂药的突出发展,现已正式上市的有洛伐他丁(lovastatin)、普伐他丁(pravastatin)、塞伐他丁(simvastatin),正在试用的尚有氧伐他丁(fluvastatin)、得伐他丁(dalvastatin)等。它们开始来源于霉菌的培养液,目前已能半人工合成或人工合成。这类药能选择地抑制 HMG-CoA 还原酶,阻滞内源性胆固醇的合成和激活 LDL 受体,使血清 TC、LDLC 及 TG 降低, HDL 升高,与消胆胺并用,作用更强,适用于各种高胆固醇血症。至今尚未发现严重不良反应,受着高度的评价和欢迎。

2 抗血小板性抗动脉粥样硬化药

血小板功能亢进可发生粘附和聚集加强,并释放多种活性物质,损伤动脉内皮、促进血管平滑肌细胞迁移增殖,单核及巨噬细胞转化等,导致 As 病变,所以抗血小板药有抗 As 的效应。

血小板活性亢进与 As 形成的关系非常复杂,抗血小板药的发展也是多方面的,如阿司匹林(Asp)及苯磺唑酮(sulfipyrazone)为环氧化酶抑制剂;ozagrel 为 TXA₂ 合成酶抑制剂;潘生丁(dipyridamole)及 cilostazol 为磷酸二酯酶(PDE)抑制剂;噻氯匹啉(ticlopidine)的作用机理未明,可能是活化血小板膜的 AC,使

cAMP 浓度增加, 并抑制血小板与纤维蛋白原结合; PGI₂ 则有直接的抑制血小板聚集和松弛血管平滑肌的作用。

Asp 抑制环氧化酶阻滞 TXA₂ 的形成, 防止血小板聚集, 能预防急性心肌梗塞的发生和再发生, 降低冠脉搭桥术后的闭塞率, 并预防 PTCA 后的再狭窄。动物实验证明能阻止冠脉粥样硬化形成。对 Asp 的剂量曾有长期的研讨。美国 FDA 推荐防治冠心病的剂量为 325 mg · d⁻¹。Weksler 等证明动脉壁的环氧酶对 Asp 的敏感性只有血小板环氧酶的 1/16~1/250, 日用 40~80 mg 的剂量即明显抑制 TXA₂ 的形成, 对 PGI₂ 形成的影响很小。

潘生丁能延长血小板寿命并扩张血管, 但作用较弱, 有人主张与 Asp 配伍用。

噻氯匹啉是 1987 年首次在葡萄牙上市的新药, 能抑制血小板聚集, 初步认为对脑卒中、心肌梗塞、间歇性跛行、不稳定性心绞痛及视网膜病变有较好的疗效。

3 抗氧化性抗动脉粥样硬化药

丙丁酚 (probucol) 是 70 年代研制的调血脂药, 因为在降低血清 LDLC 的同时有更强的降 HDLC 作用而遭冷遇。后来 Meltinen 等坚持应用, 结果发现能阻滞 As 病变的发展, 动物实验可见使病变消退, 似乎与降低血脂无关, 主要是其抗氧化作用所致。因而 Steinberg 等的 LDL 氧化修饰学说受到高度的重视, 由此开拓了抗氧化性抗 As 药的新途径。

丙丁酚可使血清 LDLC 降低 10%, HDLC 降低 30%, 对 VLDL 及 TG 几乎无影响; 但是能明显减少 LDL 的氧化修饰, 使纯合家族性高胆固醇血症患者的黄色瘤消退、心绞痛及心电图改善, 实验动物的病变消退。

由于对丙丁酚的重视和抗氧化理论的确认, 维生素 C、维生素 E 及 SOD 等抗氧化物的抗 As 价值和作用得到进一步肯定, 并导致了大量中草药及其有效成分抗氧自由基和抗 As 的研究。

4 多烯脂肪酸类抗动脉粥样硬化药

应用多烯脂肪酸类药物防治 As 性心脑血管病已有多年的历史, 如过去应用的各种亚油酸制剂和目前应用的月见草油等, 它们来自植物油, 属于 ω-6 系多烯脂肪酸, 能影响胆固醇在机体的吸收、分布、转运和代谢, 有一定的抗 As 效应。自 70 年代流行病学调查发现鱼油有抗 As 效应以来, ω-3 系多烯脂肪酸廿二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 和廿碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 受到了广泛的重视, 它们不仅能调血脂, 使 VLDLC、TG 及 LDLC 降低, 使 HDLC 升

高, 还有抑制血小板聚集、抗血栓形成、保护动脉内膜、抗氧化、扩张血管及增加红细胞可塑性等抗 As 性作用, 近年来又发现 DHA 对神经系统和大脑的发育及智力活动有增强及保护效应。目前 ω-3 系多烯脂肪酸既作为必要的营养品, 又作为防治心脑血管病、老年性痴呆及促进大脑的发育和功能的药品, 已为愈来愈多的人民所认识和接受。

5 钙拮抗性抗动脉粥样硬化药

钙拮抗剂又名钙通道阻滞剂, 是 80 年代发展起来的一类新药, 已有数十种之多, 是抗高血压, 心律失常, 心绞痛等的常用药。近年来对其抗 As 的效应进行了不少探讨, 已基本得到肯定。动物实验及临床观察均证明, 所用钙拮抗剂硝苯吡啶 (nifedipine)、伊拉地平 (isradipine)、维拉帕米 (verapamil)、尼卡地平 (nicardipine)、尼瓦地平 (nivaldipine) 等, 有阻滞 As 病变发展或促使病变消退的效应。其机理有保护动脉内皮、抑制血小板粘附和聚集、减少 LDL 及 Ca²⁺ 在动脉壁的沉积和阻滞血管平滑肌细胞的迁移增殖等。

6 血管紧张素转换酶抑制性抗动脉粥样硬化药

血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂卡托普利 (captopril) 和赖诺普利 (lisinopril) 等能抑制血管紧张素 I 向血管紧张素 II 的转化, 广用于高血压及充血性心力衰竭的治疗, 已取得了良好的临床效果。近年来发现血管紧张素 II 除能强烈地收缩血管外, 还能直接影响或间接地促进血管平滑肌细胞迁移增殖, 动脉内膜增厚, 导致 As 形成及冠脉搭桥或 PTCA 后的再狭窄; 而卡托普利和赖诺普利则能对抗之, 预防动脉内皮损伤、平滑肌细胞增殖迁移, 并降低脂质的氧化修饰和在局部的渗透性, 发挥抗 As 及冠脉再阻塞的效应, 为 As 的药物防治增添了有希望的新内容。

7 酸性多糖类抗动脉粥样硬化药

早已发现酸性粘多糖类药物肝素和类肝素有多方面的抗 As 作用, 如调血脂、抗凝血、保护动脉内皮、阻滞血栓形成、中和血管活性阳离子、抑制补体活化、控制血管平滑肌细胞迁移增殖等, 最近进一步发现肝素能抑制 myb 基因的转录; myb 基因的表达蛋白质是一种核内结合蛋白质, 在细胞周期中从静止期至分裂期中起作用。但是由于肝素的抗凝血作用较强, 易致出血; 再加口服无效, 应用不便, 只好开发能实用的同类药品。

硫酸右旋糖酐 (dextran sulfate) 是已用于调血脂和抗 As 的酸性多糖, 具有肝素样的作用, 最近报道动

物长期口服此药,能竞争性地阻滞巨噬细胞的修饰性 LDL 清道夫受体,从而抗 As 斑块的形成。藻酸双酯钠 (polysaccharide sulfate, PSS) 亦为酸性多糖类药物,作用类似肝素,动物实验经口服有抗 As 效应。

8 抗动脉粥样硬化药物的新线索

近年来随着分子生物学的深入研究,对 As 的形成过程及其相关的因素有了更多的了解,把 As 视为以细胞增殖为主的病症,即主要是动脉平滑肌细胞(SMC)的增殖迁移,并伴有一系列的复杂反应而发展和形成。此过程受多种细胞、多种生长因子及活性代谢产物的影响和调节,特别是 PDGF 起着重要的关键作用。已经证明,这些都是原癌基因 *sis*、*fos* 和 *myc* 等被激活和表达所致。对这些过程的探讨和阐明,必将找到某些促进因素和抑制因素,为发展抗 As 新药建立基础。

8.1 内皮源性舒张因子增强剂

内皮源性舒张因子(EDRF)是 80 年代确认的血管松弛因子,Furchgott 及 Ignarro 又分别证明其性质与 NO 极相似,甚至认为 EDRF 就是 NO。最近实验证明 NO 不仅是一种血管张力调节物质,也参与 SMC 的增殖调节,其活性的强弱与 As 的形成有关。也是一种非

典型的递质,在体内是由 L-精氨酸经 NO 合成酶转化而成,因而就出现了一系列的 EDRF 增强剂和抑制剂。增强剂可以促进 NO 的产生或抑制其降解,使 NO 发挥更强的活性。动物实验已经证明,服用 L-精氨酸能防止动脉内膜的增厚和 As 形成。

8.2 巨噬细胞集落刺激因子

巨噬细胞集落刺激因子(MCSF)为细胞因子之一,为酸性糖蛋白类物质,其基因位于第 5 对染色体,由巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞分泌,并大量出现于 As 病灶区,通过其特有的受体而发挥细胞机能调节作用。MCSF 作为造血系统及恶性肿瘤的辅助治疗已在临床试用。最近发现 MCSF 能调血脂,促进 TC 和 LDL 的受体依赖性和非受体依赖性的消除,并刺激巨噬细胞分泌干扰素,发挥抗 As 效应,这在动物实验及临床观察已得到初步证实。

8.3 干扰素- γ

干扰素- γ (IFN- γ)本是抗病毒的细胞因子,近年来发现在 As 病灶中的 T 淋巴细胞活化后分泌 IFN- γ ,能对抗 PDGF 及 IL-1 的促增殖作用,而抑制 As 形成,并阻止冠脉成形术后的再狭窄。