

他汀类药物调脂外的抗动脉粥样硬化作用机制

李凝旭 综述, 李庚山, 李建军 审校
(武汉大学人民医院心内科, 湖北省武汉市 430060)

[主题词] 他汀类药物; 动脉粥样硬化; 内皮功能; 炎症; 斑块; NF- κ B

[摘要] 他汀类药物是一类应用广泛的调脂药物,越来越多的研究表明它在抗动脉粥样硬化的形成和发展方面也发挥重要作用,而这一作用与他汀类药物的调脂作用无关。他汀类药物除调脂外的抗动脉粥样硬化机制主要包括改善血管内皮功能、抗炎、抑制平滑肌细胞的迁移和聚集、诱导平滑肌细胞凋亡以及稳定斑块。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

他汀类药物是目前世界上首选的最基本的调脂药物,能有效地降低低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)及提高高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)。许多年以来,人们将他汀类药物的药效单一归结于它的调脂作用。近来有研究发现除了调脂作用外,他汀类药物还有其他的抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)机制。

冠心病的形成是多因素作用的结果,过去认为冠心病的危险因素主要包括糖尿病、高脂血症、高血压和吸烟。近十年来,大量的研究表明一些以前未引起人们重视的因素,如遗传基因、脂质代谢紊乱、内皮功能紊乱和炎症也是冠心病的危险因素^[1]。

1 他汀类药物的作用简介

不同的降脂药通过干扰脂质合成中的不同环节来发挥作用。他汀类药物主要通过以下3个方面来发挥作用。作用于肝细胞抑制 HMG-CoA 转化为甲羟戊酸(mevolate, MVA)——合成胆固醇的前体之一,也是参与细胞分裂和生长的重要物质;④上调肝细胞上 LDLC 受体密度,从而加快血浆中 LDLC、中密度脂蛋白胆固醇(middle density lipoprotein cholesterol, MDLC)及极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC)的清除;⑤减少肝脏合成载脂蛋白 B 及提高肝载脂蛋白 B/E 受体密度^[2]。在用他汀类药物进行的长期大系列冠心病一级(“WOS”及“AFCAPS/TextCAPS”)及二级(“4S”、“CARE”及“LIPID”)预防研究中,经几年调脂治疗后,急性冠状动脉事件的发生率及冠心病的死亡率均可减少30%以上。但治疗前后狭窄的冠状动脉节段最小直径的变化仅为3%,改善的绝对值仅几个毫米。显然,这么小的变化是不可能解释临床上如此明显的效果的。高脂血症及脂质代谢紊乱参与 As 斑块的形成,但 As 是否会引起临床心血

管事件并不一定取决于斑块的大小,更重要的是由斑块的生物学特性决定的。

2 他汀类药物除调脂外的抗动脉粥样硬化机制

他汀类药物的调脂作用有助于减缓动脉粥样硬化斑块的形成,而它对内皮功能的改善、抑制平滑肌细胞的增殖和聚集、诱导平滑肌细胞的凋亡和抗炎等调脂外的作用不仅能减缓动脉粥样硬化斑块的形成,减小斑块大小,还能稳定斑块,阻止动脉粥样硬化斑块的进一步发展,对于临床心血管事件的防治有重要意义。

2.1 他汀类药物改善内皮功能

内皮功能紊乱是指由于内皮功能受损导致的血管扩张和收缩、生长抑制和促进、抗血栓和促栓塞、抗炎症和促炎症及抗氧化和促氧化之间平衡失调。各种引发冠心病的危险因子如高胆固醇血症、雌激素减退、高同型半胱氨酸及年龄的增加都会损害内皮功能。内皮功能紊乱不仅触发早期动脉粥样硬化,而且在动脉粥样硬化斑块的发展中发挥重要作用。

许多实验证实,冠心病病人发生病变的心外膜血管对乙酰胆碱发生收缩反应,而正常血管在乙酰胆碱作用下会发生舒张。有研究发现不稳定心绞痛及急性心肌梗死往往发生在冠状动脉狭窄不超过50%的患者中。近来更有研究显示冠心病人的死亡率与血管堵塞面积是否超过70%并无明显相关性,而与发生病变的血管数目呈明显相关^[3],因为病变的血管处内皮功能紊乱会导致潜在的冠状动脉事件的发生。

导致内皮功能紊乱的最主要的机制是内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的稳定性下降。他汀类药物能通过2个途径改善 eNOS mRNA 稳定性及增加内皮合成 NO。其一是通过调脂作用影响 NO 合成,1990年报道的 MRFIT 试验证实血浆中胆固醇水平的高低与冠心病人的死亡率成正比^[4]。血浆中胆固醇水平在3 g/L时其死亡率为17%,而血中胆固醇水平为1.5 g/L时其死亡率为3%,下降了600%。在1995年 Shepherd 等^[5]进行的一个小规模临床试验发现普伐他汀可使冠心病人死亡率下降28%,在1996年 Kinlay 等^[6]证实了这种冠状动脉内皮功能改善与促

[收稿日期] 2001-09-10 [修回日期] 2002-05-09

[作者简介] 李凝旭,女,1977年出生,主要研究方向为冠心病。李庚山,男,1932年出生,教授,博士研究生导师,主要研究方向为冠心病。李建军,男,1957年出生,博士后,教授,硕士研究生导师,主要研究方向为冠心病。

进内皮合成一氧化氮有关。其二可直接影响一氧化氮的生物合成, Laufs 发现辛伐他汀和洛伐他汀可将 eNOS mRNA 的半衰期由 13 h 延长至 38 h, 他汀类药物的这种作用主要是通过抑制 MVA 及 GGPP 的生物合成来实现的。GGPP 对多种蛋白质如 eNOS 及 Ras 样因子 Rho 的转录后修饰起重要作用。Rho 为 NO 的抑制因子, 对 Rho 的抑制可将 eNOS 的合成提高 3 倍。

2.2 他汀类药物对平滑肌细胞的干预作用

平滑肌细胞的迁移和聚集是动脉粥样硬化形成及血管成形术后再狭窄的基础。平滑肌细胞的迁移和聚集伴随脂质沉积现在被认为是血管壁中最重要的改变, 发生改变的部位可作为药理作用的靶部位。参与胆固醇合成的类异戊二烯如 MVA、FPP 和 GGPP 是细胞增殖所必需物质, 可以阻断 MVA 代谢通路的药物可能有抗细胞增殖的作用。近来, 体内、外实验证实氟伐他汀及辛伐他汀可以抑制鼠平滑肌细胞增殖, 但普伐他汀不能, 这种作用不依赖于它们的降脂作用。在体外实验中, 氟伐他汀和辛伐他汀可抑制 79% ~ 90% 的平滑肌细胞迁移和增殖, 这种抑制作用可完全被 MVA 所逆转, 部分 (70% ~ 80%) 被 FPP 及 GGPP 逆转, 而加入低密度脂蛋白则没有逆转作用。这个结果进一步证明了类异戊二烯在调节细胞迁移和增殖中起重要作用。现在也有观点认为亲水他汀类如普伐他汀因不能透过细胞膜, 从而不抑制平滑肌细胞的迁移和聚集, 这一特点可以稳定斑块, 因为斑块特别是纤维帽中的平滑肌细胞数目对斑块的稳定有重要作用。提示我们在冠心病的一级预防中宜选用亲脂性他汀类药物, 而在二级预防中宜选用亲水性他汀药物。

内膜平滑肌细胞数目被认为是中膜平滑肌细胞向内膜迁移、增殖和死亡 (包括程序死亡即凋亡) 相平衡的结果。大多数人都将他汀类药物对平滑肌细胞的生物学作用归结为抑制它的迁移和增殖。近来有证据显示平滑肌细胞的凋亡能调控 As 损伤处平滑肌细胞的数目。在 Culjaro 等的研究中发现亲脂性他汀如辛伐他汀、普伐他汀和阿托伐他汀能呈剂量依赖性诱导培养鼠平滑肌细胞凋亡, 而亲水性他汀如普伐他汀则无此作用。预先加入 MVA、FPP 和 GGPP 可完全逆转此诱导作用, 而加入多萜醇、泛醌和鲨烯等则不能起到逆转作用。说明类异戊二烯在抑制平滑肌细胞凋亡中占重要地位。如果在培养液中加入异戊二烯转化酶抑制剂手霉素能诱导平滑肌细胞凋亡, 且他汀类药物诱导平滑肌细胞凋亡同时伴有 p21RhoB 基因的异戊烯化减低^[7,8]。类异戊二烯在内膜增厚、血管再狭窄中形成中起重要作用, 他汀类药物对于抑制该过程有一定意义。

2.3 他汀类药物增加斑块中胶原蛋白含量

胶原蛋白是纤维帽的重要组成成分。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 属蛋白酶超家族, 主要来源于巨噬细胞, 在生理状态下可特异性降解细胞外基质, 这一作用可削弱纤维帽, 导致斑块的不稳定甚至破裂。目前已发现 14 种 MMPs, MMP1 攻击致密的胶原网, 在 Ikeda 等^[9]的研究中发现, 在血管内皮细胞培养基中加入氟伐他汀, 呈时间和剂量依赖性抑制基质中 MMP1, 而对于组织中的 MMP1

抑制成分则无明显影响。Bellosta 等^[10]发现氟伐他汀呈剂量依赖性明显抑制鼠巨噬细胞中 MMP 活性 (20% ~ 40%), 在人单核细胞源性巨噬细胞中, 只需一个很小的剂量 5 nmol/L, 便可抑制 30% 活性^[10]。在上述二研究中, 加入 MVA 均可完全逆转氟伐他汀的抑制作用, 说明他汀类药物在稳定斑块、防止斑块破裂方面起重要作用。近来, Williams 等^[11]发现普伐他汀治疗的猴子内皮舒张功能及斑块的稳定性均较对照组明显改善, 这一作用与血脂的降低无关, 且在 2 组间斑块的大小没有明显区别。说明他汀类药物的这一作用与调脂作用无关^[11]。

2.4 他汀类药物抑制泡沫细胞形成

动脉粥样硬化的形成与脂质沉积于内膜处有关, 大部分脂质来源于血中。经过修饰 (氧化或乙酰化) 的低密度脂蛋白可被巨噬细胞表面的识别受体清除。摄入巨噬细胞内的修饰过的低密度脂蛋白经溶酶体降解, 变成胆固醇酯, 酯化胆固醇可进一步激活微粒体酶乙酰 CoA 胆固醇酰基转移酶, 进一步导致细胞内胆固醇酯堆积, 从而形成单核细胞源性泡沫细胞。近来有研究发现胆固醇合成代谢的 MVA 通路 with 胆固醇酯化之间存在相关性。MVA 与 GGPP 能完全逆转辛伐他汀与氟伐他汀对巨噬细胞中胆固醇酯化的抑制作用^[12], 说明 MVA 通路在泡沫细胞形成过程中起调控作用, 阻断 MVA 通路可抑制泡沫细胞的形成。

2.5 他汀类药物的抗炎作用

炎症在 As 形成和发展中起重要作用, 炎症过程包括单核细胞与内皮细胞粘附并进入内皮下空间, 氧化型低密度脂蛋白与单核细胞源性巨噬细胞表面受体结合使其变为泡沫细胞及炎症细胞因子的释放。

单核细胞与内皮细胞粘附是 As 形成的第一步。单核细胞依赖其表面抗原 CD11b 与内皮粘附, 有报道洛伐他汀能减少单核细胞表面 CD11b 表达, 从而抑制单核细胞与内皮粘附^[13]。在张新超等^[14]的研究中发现氧化型低密度脂蛋白呈剂量和时间依赖性诱导人脐静脉内皮细胞细胞间粘附分子 (intercellular adherent molecular 1, ICAM-1) 蛋白及 mRNA 的表达, 而普伐他汀对其诱导作用有剂量及时间依赖性抑制, 这种抑制作用是其独立于调脂作用之外的抗 As 作用^[14]。

C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是一种炎症标志物, 对于心血管疾病是一个独立的预报因子。Ridker 等^[15]报道在男性中, 高 C 反应蛋白水平者罹患心肌梗死率是水平较低者的 3 倍, 而在女性中, 高 CRP 水平者罹患任何心血管疾病比率上升 4 倍, 患心肌梗死率更是高达 6 倍^[15]。在临床试验 CARE 中, 人们发现经普伐他汀治疗后 C 反应蛋白水平可下降 37%, 这一作用与其调脂作用无相关性。并且普伐他汀治疗可减少高 C 反应蛋白水平者心脏事件发生率 50%, 对于 C 反应蛋白水平正常者也可减少约 25%。Strandberg 等^[16]发现辛伐他汀和阿托伐他汀能降低高脂血症冠心病病人 C 反应蛋白水平, 经过 12 个月的治疗, 患者体内 C 反应蛋白水平由 15.5 mg/L 降至 10 mg/L, 下降约 60%。

2.6 他汀类药物抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 激活

NF- κ B 是 1986 年由 San 和 Baltimore 首次发现的, Rel/NF- κ B 家族是一个广泛的家族, 其成员包括 5 个: p65 (RelA)、RelB、c-Rel、p50 (NF- κ B1) 和 p52 (NF- κ B2), 通常所指的 NF- κ B 是指 p50 与 p65 组成的异源二聚体。细胞处于静息状态时, NF- κ B 位于胞质中, 其 p65 亚基与 NF- κ B 的抑制性蛋白 I κ B 结合, 覆盖 p50 亚基的核定位信号, 使 NF- κ B 与 I κ B 形成三聚体以失活形式存在于胞浆中。当机体受到外界刺激因素如炎症因子、氧化型低密度脂蛋白、病毒等作用时, 在蛋白激酶和蛋白磷酸酶的参与下, I κ B 发生磷酸化, 并从 NF- κ B 二聚体上释出, 暴露 p50 蛋白核定位信号, NF- κ B 得以激活, 并移位进入细胞核, 与 DNA 链上特异部位结合, 启动基因转录^[17]。

NF- κ B 可调节多种参与 As 形成和发展的细胞因子、化学因子、粘附分子和 MMPs 的表达, 抑制 NF- κ B 的活化必将为冠心病的基因防治提供新的途径。在 Colli 等^[18]的研究中发现, 氟伐他汀和辛伐他汀等亲脂性他汀抑制培养的人巨噬细胞分泌组织因子, 降低组织因子 mRNA 水平, 同时他还发现氟伐他汀可减少由细菌脂多糖诱导的 c-Rel/p65 异源二聚体与组织因子启动子上 κ B 位点结合。单核细胞化学趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 可由内皮及平滑肌细胞分泌, 在适当刺激下可促使平滑肌细胞分裂。阿托伐他汀可抑制培养的兔血管平滑肌细胞和 U937 单核细胞中 NF- κ B 激活及 MCP-1 表达^[19]。他汀类药物可在基因水平上调控 As 的进程。

3 结语

临床研究表明他汀类药物在冠心病的各级预防中起重要作用, 对于延缓 As 进展、稳定斑块、防止急性冠状动脉事件发生和防止 PTCA 术后再狭窄有重要意义, 大大改善了冠心病人的生活质量和预后。他汀类药物和阿司匹林一样成为冠心病防治中的一线药。但是, 近来西立伐他汀事件的发生, 使人们认识到在临床上应该更谨慎地对待此类药物, 在他汀类药物单独或联合治疗中, 横纹肌溶解的发生率虽然不高, 但临床危害严重。横纹肌溶解是指肌损伤后肌细胞内成分进入血循环, 能引起急性肾功能衰竭、心功能紊乱及腔隙综合征^[20]。除了普伐他汀外, 其余的他汀类药物都是通过细胞色素 P450 系统代谢的。细胞色素 P450 酶家族包括多种亚型和同工酶, 是参与肝脏中药物代谢的最主要的催化剂。CYP3A4 是其中最主要的同工酶, 它参与肝脏中 60% 及小肠中 70% 的药物代谢, 洛伐他汀、辛伐他汀和阿托伐他汀是通过此途径代谢。氟伐他汀则是通过另一种同工酶 CYP2C9 代谢^[21]。在使用大剂量他汀与贝特类药物合用、与肝细胞色素 P450 酶抑制剂合用、急性病毒感染、大的外伤手术及甲状腺功能减退等导致细胞色素 P450 酶相对或绝对不足的情况下, 会增加他汀类药物使用中肌病的罹患率^[22]。正确地认识他汀类药物的代谢特点有助于减少意外事件的发生, 更好地发挥疗效。

[参考文献]

- [1] Acevedo M, Tagle R, Simpfendorfer C. Non-traditional risk factor of atherosclerosis. *Rev Med Chil*, 2001, **129**: 1 212-221
- [2] Shayek E, Butbul E, Avner R, et al. Enhanced cellular metabolism of very low density lipoprotein by simvastatin: a novel mechanism of action of HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Invest*, 1994, **24**: 173-178
- [3] Nakagomi A, Celestine DS, Lumley T, et al. Angiographic severity of coronary narrowing is a surrogate marker of the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 1996, **78**: 516-519
- [4] LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA Medical/Science Statement, Special Report. *Circulation*, 1990, **90**: 1 721-733
- [5] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 1995, **333**: 1 301-307
- [6] Kinlay S, Selwyn AP, Delagrange D, et al. Biological mechanisms for the clinical success of lipid lowering in coronary artery disease and the use of surrogate endpoints. *Curr Opin Lipidol*, 1996, **7**: 389-397
- [7] Gujjarro C, Blanco colio LM, Massy ZA, et al. Lipophilic statins induce apoptosis of human vascular smooth muscle cells. *Kidney Int Suppl*, 1999, **71**: S88-91
- [8] Gujjarro C, Blanco colio LM, Ortego M, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res*, 1998, **83**: 490-500
- [9] Ikeda U, Shimo M, Ohki R, et al. Fluvastatin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Hypertension*, 2000, **36**: 325-329
- [10] Bellotti S, Via D, Canavesi M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18**: 1 671-678
- [11] Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, et al. Pravastatin has cholesterol lowering independent effects on the artery wall of atherosclerosis monkeys. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **31**: 684-691
- [12] Corsini A, Raiteri M, Soma MR, et al. Pathogenesis of atherosclerosis and the role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Cardiol*, 1995, **76**: 21A-28A
- [13] Weber C, Erl W, Weber KS, et al. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 1997, **30**: 1 212-217
- [14] 张新超, 徐成斌, 张彤. 氧化型低密度脂蛋白和普伐他汀对人脐静脉内皮细胞细胞间粘附分子-1 表达的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **83**: 229-232
- [15] Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. For the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators: Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*, 1999, **100**: 230-235
- [16] Standberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet*, 1999, **353**: 118-119
- [17] Abraham E. NF- κ B activation. *Crit Care Med*, 2000, **28**: N100-N104
- [18] Colli S, Eligini S, Lalli M, et al. Statins inhibit tissue factor in cultured human macrophages: a novel mechanism of protection against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 265-272
- [19] Ortego M, Bustos C, Hernandez-Presa MA, et al. Atorvastatin reduces NF- κ B activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis*, 1999, **147**: 253-261
- [20] Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother*, 2001, **35**: 1 096-107
- [21] Beaird SL. HMG-CoA reductase inhibitors: assessing differences in drug interactions and safety profiles. *J Am Pharm Assoc*, 2000, **40**: 637-644
- [22] Hamilton J. Statin associated myopathy. *Med J Aust*, 2001, **175**: 486-489 (此文编辑 朱雯霞)