

[文章编号] 1007-3949(2003)12-02-0241-03

·文献综述·

# 环氧合酶 2 在动脉粥样硬化炎症中的意义和他汀类药物的影响

邓平 综述, 赵水平 审校

(中南大学湘雅二医院心血管内科研究所, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 病理学与病理生理学; 环氧合酶在动脉粥样硬化中的意义; 综述; 动脉粥样硬化; 他汀类药物

[摘要] 炎症在动脉粥样硬化的发生发展中起重要作用, 前列腺素是重要的组织源性炎症介质, 环氧合酶及其前列腺素产物在动脉粥样硬化中的作用越来越受到关注, 环氧合酶 2 可能成为动脉粥样硬化的治疗靶。他汀类药物具有抗炎活性, 其机制尚不清楚, 有可能通过前列腺素途径在动脉粥样硬化的治疗中起重要作用, 而选择性环氧合酶 2 抑制剂可能与他汀类药物起协同作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

越来越多的证据表明, 动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)实质上是一种慢性炎症性疾病<sup>[1,2]</sup>。环氧合酶(cyclooxygenase, COX)及其前列腺素产物(prostaglandins, PGS)在 As 中的作用越来越受到关注, 其中的环氧合酶 2(cyclooxygenase 2, COX-2)可能成为 As 的治疗靶。他汀类药物的有效抗血脂作用已十分明确, 目前更关注的是他汀类药物的非降脂作用。很多研究表明, 他汀类药物具有抗炎活性, 其机制尚不清楚, 推测他汀类药物可能至少通过前列腺素途径在 As 的治疗中起重要作用, 而选择性 COX-2 抑制剂可能与他汀类药物起协同作用。

## 1 环氧合酶 2 与炎症

炎症介质分为血浆源性炎症介质和组织源性炎症介质, 前列腺素是重要的组织源性炎症介质, 与心血管疾病、癌症和各种炎症性疾病的病理生理过程密切相关<sup>[3]</sup>。COX 是前列腺素合成的限速酶, 细胞膜磷脂经磷脂酶 A 催化, 转变为花生四烯酸, 花生四烯酸经 COX 催化, 先转变为前列腺素 G<sub>2</sub>, 继而转变为前列腺素 H<sub>2</sub>, 前列腺素 H<sub>2</sub> 在组织特异性的异构酶作用下很快被转变成各种二十烷类, 包括前列腺素 E<sub>2</sub>、D<sub>2</sub>、F<sub>2a</sub>、I<sub>2</sub> 和血栓素 A<sub>2</sub>。COX 存在两种异构酶, 环氧合酶 1(cyclooxygenase 1, COX-1) 和 COX-2, 受两种独立基因编码, 它们在功能上的差异要大于在结构上的差异。COX-1 在绝大多数组织中表达, 介导细胞的正常生理功能, 在保护胃肠道粘膜、调节血管张力、维持血小板和肾脏正常生理功能中起“看家”作用。而 COX-2 表达受炎症中各种因素的诱导, 包括细胞素、有丝分裂和 PGS 等。环氧合酶 2 启动区(位于调节基因和操纵基因之间的一段 DNA 或染色体)含有一系列转录因子, 如核因子 κB<sup>[4]</sup>。COX-2 主要存在于炎症细胞如

组织损伤后的内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞和成纤维细胞中。单核细胞中的许多促炎症因子如白细胞介素 1、肿瘤坏死因子 α、脂多糖以及转化生长因子 β、表皮生长因子、血小板源性生长因子和成纤维细胞生长因子能诱导 COX-2 表达, 而且 CD40 与 CD40 配体结合诱导 COX-2 表达<sup>[5]</sup>。COX-2 表达能被抗炎性细胞素如白细胞介素 4、白细胞介素 13 和糖皮质激素等抑制<sup>[6]</sup>。

## 2 环氧合酶 2 与动脉粥样硬化

研究表明, COX-2 在人类 As 血管中的单核-巨噬细胞、中层平滑肌细胞、内皮细胞广泛表达<sup>[7]</sup>, COX-1 在正常动脉和 As 损害中有丰富表达, 而 COX-2 表达只局限在 As 损害中而不存在于正常动脉中, 提示 COX-2 可能在 As 损伤中起作用。最近, 有人用免疫组织化学和原位杂交的方法检测载脂蛋白 E 缺陷鼠 As 损害中 COX-2 的表达分布, 发现 COX-2 在鼠 As 损害中的内皮细胞、平滑肌细胞和单核-巨噬细胞中表达而不在正常动脉中表达<sup>[8]</sup>。有趣的是, 大多数巨噬细胞衍生的泡沫细胞并不表达 COX-2, 而这与离体研究中氧化型低密度脂蛋白抑制人类单核-巨噬细胞中 COX-2 表达相一致<sup>[9]</sup>。另外, 用乙酰化低密度脂蛋白处理巨噬细胞导致胆固醇负荷(离体), 并诱导产生泡沫细胞, 其前列腺素 I<sub>2</sub> 和前列腺素 E<sub>2</sub> 减少<sup>[10]</sup>。另外, 过氧化物增殖物激活型受体 γ(peroxisome proliferator activated receptor γ, PPAR-γ) 在离体或人类 As 损害中的巨噬细胞源性泡沫细胞中高表达, PPAR-γ 能通过负反馈机制调节 COX-2 表达<sup>[11]</sup>。

为证实 COX-2 促进早期 As 损害的形成, Burleigh 等<sup>[12]</sup>采用选择性 COX-2 抑制剂治疗西方饮食后的低密度脂蛋白受体缺陷雄性鼠, 其 As 程度降低 25%~50%, 因而证实了 COX-2 及其 PGS 在促进 As 中起作用。该研究还将低密度脂蛋白受体缺陷鼠分别接受无巨噬细胞 COX-2 的胎肝细胞移植和有野生型 COX-2 的胎肝细胞移植, 发现前者的 As 明显减轻, 因而从遗传学上说明巨噬细胞 COX-2 表达有促进 As

[收稿日期] 2003-07-17 [修回日期] 2003-12-18

[作者简介] 邓平, 博士研究生, 副主任医师, 主要从事动脉粥样硬化与炎症的临床和基础研究; E-mail 为 pamelat7937@sina.com。赵水平, 教授, 博士研究生导师, 心内科主任, 主要从事临床血脂学与动脉粥样硬化的研究。

的作用。

动脉壁内活化的巨噬细胞中 COX-2 表达增加和前列腺素 (prostaglandin, PG) 产物可能通过很多机制促进 As, 包括增加血管渗透性, 促进单核细胞粘附, 诱导巨噬细胞化学趋化性, 促进巨噬细胞迁移, 刺激促炎因子 (如白细胞介素 6 和白细胞介素 8) 产生, 激活基质金属蛋白酶, 促进平滑肌细胞迁移和增殖, 增加细胞外基质合成和使白细胞和血小板活化等<sup>[13]</sup>。

### 3 选择性环氧合酶 2 抑制剂与动脉粥样硬化

由于 As 是一种慢性炎症, 因此推测抗炎治疗是预防 As 的有效手段。由于 As 的慢性炎症过程中活化单核-巨噬细胞中的 COX-2 上调起关键作用, 因此 COX-2 可能成为抗炎干预的靶因子。

阿司匹林是非甾体抗炎药物的代表, 对 COX-1 和 COX-2 均有不同程度的抑制。已证实阿司匹林能减轻冠状 As 的进展<sup>[14]</sup>, 减少慢性稳定型心绞痛临床事件频率<sup>[15]</sup> 和减少血浆 C 反应蛋白高水平男性的心肌梗死发生率<sup>[16]</sup>。30 年前即有报道, 非甾体抗炎药物能降低胆固醇饲养兔的 As 程度。

与非甾体抗炎药物比较, 由于选择性 COX-2 抑制剂只抑制 COX-2, 不抑制 COX-1, 因而避免了因 COX-1 抑制所致的胃肠道反应、肾灌注损伤和出血等副作用。前面提及的 Burleigh<sup>[12]</sup> 试验有力地说明了选择性 COX-2 抑制剂治疗 As 的有效性。Rott 等<sup>[17]</sup> 最近报道, COX-2 抑制剂能明显降低载脂蛋白 E 缺陷鼠的主 As 程度, 进一步提供了 COX-2 抑制剂降低鼠 As 的依据。已证实, 选择性 COX-2 抑制剂还能改善内皮依赖性血管扩张和降低慢性炎症和氧化应激, 因而改善冠心病患者的内皮功能<sup>[18]</sup>。

目前很多人关注的是, COX-2 抑制剂可能增加心血管事件的危险因素。有人提出, COX-2 抑制剂可能扰乱前列腺素 I<sub>2</sub> 和血栓素 A<sub>2</sub> 的平衡而促进血栓形成。Cheng 等<sup>[19]</sup> 在研究中发现, 在颈动脉内皮损伤时, 前列腺素 I<sub>2</sub> 和血栓素 A<sub>2</sub> 在平滑肌增殖的病理过程中分别起保护作用 and 损害作用, COX-2 抑制剂抑制前列腺素 I<sub>2</sub>, 但不抑制血栓素 A<sub>2</sub>, 这一点可能导致 COX-2 抑制剂对心血管产生不利影响。Bombardier 等<sup>[20]</sup> 报道, 在 VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) 试验中, 选择性 COX-2 抑制剂能有效降低低密度脂蛋白受体缺陷鼠的 As, 但与 COX 非选择性抑制剂比较, 心血管事件明显增加, 表现为更高的心肌梗死事件发生率。

对于以上试验结果可能的解释是, 由于 COX 非选择性抑制剂有效抑制血小板血栓素 A<sub>2</sub> 的生成和血小板聚集, 使心肌梗死发生率相对减少, 而非选择性 COX-2 抑制剂治疗后心血管事件增加了。有 23 项试验分析显示, 超过 28 000 例病人使用选择性 COX-2 抑制剂, 未出现心血管事件增加的证据<sup>[21]</sup>。同样, 在一项关节炎长期使用选择性 COX-2 抑制剂 (西乐葆) 的安全性研究中, 8 059 例骨关节炎患者随机服用西乐葆或布洛芬, 两组心血管事件发生率无差别<sup>[22]</sup>。而且最近一项小规模试验研究表明, 无 ST 上抬的急性冠状动脉综合征患者, 采用 COX-2 抑制剂、肝素和阿司匹林联合治

疗, 与只用肝素和阿司匹林治疗比较, 不利后果的发生率明显降低<sup>[23]</sup>。有人认为, COX-2 抑制剂并不能完全抑制 PGI<sub>2</sub> 的产生, 因为 COX-1 源性 PGI<sub>2</sub> 并没有抑制。因此, 选择性 COX-2 抑制剂是否导致前列腺素 I<sub>2</sub> 和血栓素 A<sub>2</sub> 的失衡以及这种失衡是否影响心血管事件的发生? 目前很有争议, 有待大规模的临床试验研究。

### 4 他汀类药物的抗炎活性对环氧合酶 2 的影响

他汀类药物为 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 目前大量的研究表明, 它能明显降低冠心病患者的病死率和心血管事件发生率, 且除有效降血脂外, 还具有抗炎的作用<sup>[24]</sup>。有关他汀类药物对 COX-2 这一炎症因子的作用, 目前研究甚少。有研究显示, 他汀类药物能通过降低单核细胞趋化蛋白 1 和核因子 κB 活性抑制内膜增生和巨噬细胞浸润<sup>[25]</sup>, 而 COX-2 的表达受核因子 κB 调控<sup>[26]</sup>; 因此, 他汀类药物对核因子 κB 活性的抑制可导致 COX-2 表达降低。研究发现, 他汀类药物明显降低兔 As 损害中核因子 κB 活性和 COX-2 表达, 同时, 外周血单核细胞中核因子 κB 活性明显降低, 说明他汀类药物通过对核因子 κB 的抑制, 使 COX-2 表达降低<sup>[27]</sup>。

### 5 展望

环氧合酶 2 及其前列腺素产物参与了 As 的发生、发展和血栓性并发症过程。COX-2 抑制剂对 As、血栓形成和内皮损伤的的作用有待深入研究。抗炎方法在 As 治疗和预防中的有效性和有益性提示, COX-2 抑制剂可能成为降低血栓性心血管事件的底物, 但其有效性及实际应用还需大规模的临床试验。他汀类药物对 COX-2 表达有调控作用, 这种调控作用在 As 预防中的意义有待进一步明确。他汀类药物和选择性 COX-2 抑制剂对于 COX-2 有同向性作用, 在抗 As 中可能有协同作用。

### [参考文献]

- [1] 徐也鲁. 动脉粥样硬化——一种慢性炎症过程. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9 (2): 93-95
- [2] 纪求尚, 张运, 杨晓静. 急性心肌梗死患者炎症介质的动态变化及意义. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11: 349-351
- [3] DuBois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J*, 1998, 12: 1 063-073
- [4] Poligone B, Baldwin AS. Positive and negative regulation of NF-κB by COX-2: roles of different prostaglandins. *J Biol Chem*, 2001, 276: 38 658-664
- [5] Banachereau J, Bazan F, Blanchard D, Briere F, Galizzi JP, van Kooten C, et al. The CD40 antigen and its ligand. *Annu Rev Immunol*, 1994, 12: 881-922
- [6] Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implication and predictions. *J Rheumatol*, 1997, 24: 15-19
- [7] Baker CS, Hall RJ, Evans TJ, Pomerance A, Maclof J, Grenimon C, et al. Cyclooxygenase 2 is widely expressed in atherosclerotic lesions affecting native and transplanted human coronary arteries and colocalizes with inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine particularly in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 646-655

(下转第 245 页)

(上接第 242 页)

- [8] Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA, Harris RC, Gautam S, Riendeau D, et al. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL receptor-deficient mice. *Circulation*, 2002, **105**: 1 816-823
- [9] Eignini S, Colli S, Basso F, Sironi L, Tremoli E. Oxidized low density lipoprotein suppresses expression of inducible cyclooxygenase in human macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**: 1 719-725
- [10] Mathur SN, Albright E, Field FJ. Decreased prostaglandin production by cholesterol-rich macrophages. *J Lipid Res*, 1989, **30**: 1 385-395
- [11] Inoue H, Tanabe T, Umesono K. Feedback control of cyclooxygenase-2 expression through PPAR gamma. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 28 028-032
- [12] Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA, Harris RC, Gautam S, Riendeau D, et al. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL receptor-deficient mice. *Circulation*, 2002, **105**: 1 816-823
- [13] Kreuzer J, Denger S, Jahn L, Bader J, Ritter K, von Hodenberg E, et al. LDL stimulates chemotaxis of human monocytes through a cyclooxygenase-dependent pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, **16**: 1 481-487
- [14] Chesebrough JH, Webster MI, Zoldhelyi P, Roche PC, Badimon L, Badimon JJ. Antithrombotic therapy and progression of coronary artery disease: antiplatelet versus antithrombins. *Circulation*, 1992, **86**: 100-110
- [15] Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*, 1991, **114**: 835-839
- [16] Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 1997, **336**: 973-979
- [17] Rott D, Zhu J, Burnett MS, Zhou YF, Zalles-Ganley A, Ogunmakinwa J, Epstein SE. Effects of MF-152, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on atherosclerosis progression and susceptibility to cytomegalovirus replication in apolipoprotein E knockout mice. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41**: 1 812-819
- [18] 李向平, 赵水平. 血管内皮舒缩功能的检测及其临床意义. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **8**: 185-188
- [19] Cheng Y, Austin SC, Rocca B, Koller BH, Coffman TM, Grosser T, et al. Role of prostacyclin in the cardiocascular response to thromboxane A<sub>2</sub>. *Science*, 2002, **296**: 539-541
- [20] Bombardier C, Laine L, Reicin A. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*, 2000, **343**: 1 520-528
- [21] Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation*, 2001, **104**: 2 280-288
- [22] Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*, 2000, **284**: 1 247-255
- [23] Altman R, Luciarini HL, Muntaner J, Del Rio F, Berman SG, Lopez R, et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Circulation*, 2002, **106**: 191-195
- [24] Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering: are they clinically relevant? *European Heart Journal*, 2003, **24**: 225-248
- [25] Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, Tunon J, Ortego L, Perez F, et al. HMG-CoA reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **32**: 2 057-064
- [26] Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- $\kappa$ B: A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*, 1997, **336**: 1 066-071
- [27] Hernandez-Presa MA, Martini-Ventura JL, Ortego M, Gomez-Hernandez A, Tunon J, Hernandez-Vargas P, et al. Atorvastatin reduces the expression of cyclooxygenase-2 in a rabbit model of atherosclerosis and in cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 2002, **160**: 49-58

(此文编辑 曾学清, 胡必利)