

他汀类药物的抗高血压和改善心室重构作用

王安才综述, 成蓓审校

(华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科, 湖北省武汉市 430022)

[关键词] 药理学; 他汀类药物的降压作用; 综述; 一氧化氮; 血管紧张素 $\text{\textcircled{C}}$

[摘要] 他汀类药物的调脂外作用已愈来愈受到临床关注。众多临床和基础实验研究证明, 他汀类药物有直接和间接的抗高血压和改善心室重构作用。他汀类药物通过对血管内皮功能、G 蛋白、胰岛素抵抗、血管紧张素受体、血管紧张素转换酶活性和活性氧的影响, 从而拮抗高血压和改善心室重构。

[中图分类号] R9

[文献标识码] A

他汀类药物即 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 是临床治疗高胆固醇血症和极低密度脂蛋白胆固醇血症的首选药物, 其竞争性抑制胆固醇合成的同时, 抑制了甲羟戊酸及其生物物的形成, 因而具有多效性^[1]。大规模临床研究已证实, 他汀类药物除可有效降低血脂外, 还可明显减少心血管疾病的发病率及死亡率^[2], 其所带来的临床益处已远远超过其调脂作用。目前比较肯定的他汀类药物调脂外作用包括: 改善血管内皮功能、抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移、诱导细胞凋亡、抗血小板聚集及血栓形成、稳定斑块和抗炎作用等^[3,4]。晚近, 临床研究发现他汀类药物不但可降低高血脂合并高血压患者的血压, 还可改善心室重构。这种作用不仅见于未经治疗的高血压患者, 对已使用降压药物治疗的患者, 也具有协同降压作用。本文就他汀类药物的抗高血压和改善心室重构作用及其机制综述如下。

1 他汀类药物拮抗高血压的临床研究

回顾性分析发现: 高血脂患者血浆胆固醇水平的下降多伴有血压的下降, 引起血压下降的药物多为他汀类药物。随后, 越来越多的流行病学及临床资料表明, 长期的他汀类药物治疗可降低高血脂合并高血压患者的血压, 包括休息及应激状态的血压。Sung 等^[5]报道用洛伐他汀 (20 mg/d) 治疗 6 周后可明显减弱心算测试中收缩压的上升幅度。在一项随机双盲试验中, 用普伐他汀治疗轻度高血压患者 3 周, 可减弱血管紧张素 $\text{\textcircled{C}}$ (angiotensin $\text{\textcircled{C}}$, Ang $\text{\textcircled{C}}$) 及去甲肾上腺素所介导的舒张压升高, 收缩压则无明显改变。但另有研究报道用普伐他汀治疗 12 周后可明显降低高血压合并高血脂患者的收缩压及舒张压^[6]。Borghi 等^[7]报道 1 500 余例高胆固醇血症 (至少合并另一个危险因素) 患者, 分别接受他汀类药物 (主要是辛伐他汀, 20~40 mg/d) 或其它降脂药物 (氯贝特或

消胆胺) 治疗 5 年, 患者的收缩压和舒张压均能被降脂药物降低, 但接受他汀类药物治疗的患者血压降低幅度较接受其它降脂药物组明显; 而且, 他汀类药物降低血压的作用在很大程度上不依赖于血浆胆固醇水平的下降。

尽管上述研究均表明他汀类药物具有降压作用, 但缺乏设有对照研究的肯定证据。Glorioso 等^[8]于 1999 年发表了首篇设有对照的双盲交叉研究报告, 为他汀类药物的降压作用提供了强有力的证据。30 例高血脂合并高血压患者随机接受安慰剂或普伐他汀治疗, 16 周后交叉用药。结果显示: 在开始 16 周时, 普伐他汀组收缩压、舒张压和脉压分别下降 8 mm Hg、5 mm Hg 和 3 mm Hg, 且减弱了冷加压实验诱致的血压升高反应; 后 16 周, 接受安慰剂治疗后, 收缩压和舒张压又恢复至治疗前的水平。作者同时观察到, 普伐他汀的降压作用非但与血脂基础水平无关, 而且在降压的同时明显降低血循环内皮素 1 水平, 推测他汀类药物可能通过改善内皮功能而发挥降压作用。

他汀类药物降低血压的作用在糖尿病患者也得到肯定。Tonolo 等^[9]报道了 26 例合并高血压及微量蛋白尿的 2 型糖尿病患者随机交叉接受辛伐他汀或消胆胺治疗 10 个月, 血浆总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇均有明显下降, 但辛伐他汀可明显降低舒张压和 24 h 尿蛋白及尿糖排泄率, 消胆胺则无此作用。表明血压的下降与降脂作用无关, 可能与他汀类药物的某些作用机制有关。Velussi 等^[10]给高血压合并 2 型糖尿病患者常规阿托伐他汀 (10 mg/d) 治疗 9 个月, 舒张压有效降低, 微量蛋白尿及纤维蛋白原水平也明显下降, 并认为血压的下降与血脂水平的明显改善有关。阿托伐他汀的这些作用在很大程度上解释了大型临床试验如 4S 等所报道的他汀类药物对糖尿病患者所带来的临床益处。

一些研究还观察了他汀类药物与抗高血压药物之间的协同关系。Sposito 等^[11]证实, 他汀类药物 (随机给予洛伐他汀或普伐他汀) 与血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 抑制剂 (随机给予赖诺普利或依那普利) 合用, 患者的血压较单用 ACE 抑制剂组下降更明显, 即治疗 16 周后, 合用组下降 18% \pm 2%, 单用组下降 12% \pm 1%, 差异有显著性。另一项研究也肯定了他汀类药物的协同降压作用,

[收稿日期] 2004-05-17 [修回日期] 2004-10-30

[作者简介] 王安才, 在职博士研究生, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压病预防和治疗, 电话为 0553-3379521, E-mail 为 yjswac@sina.com, 现就职于安徽省芜湖市皖南医学院弋矶山医院心内科。成蓓, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为老年心血管病临床, 电话为 027-85726005, E-mail 为 chengbei@public.wh.hb.cn。

并通过分层分析表明,他汀类药物联合不同类型的降压药物,对血压的影响亦不尽相同:联合 ACE 抑制剂或钙拮抗剂治疗时,可明显降低血压,而与 β 受体阻滞剂和利尿剂联用时,则无此协同作用^[12]。

然而,有些临床研究不支持他汀类药物的降压作用。213 例高血脂合并高血压患者(其中仅 24 人接受抗高血压药物或相关治疗)经洛伐他汀(20 mg/d)治疗 1 月后,血总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平明显下降,而舒张压无改变,调整用药量(80 mg/d)6 个月后,舒张压仍无改变。有趣的是,在一些不支持他汀类药物具有降压作用的研究中,其受试者为不伴有高血压或血压已控制正常的血脂异常患者,这表明他汀类药物仅降低升高的血压,对正常血压无影响。他汀类药物的这一特性与大多数降压药物相似。

2 他汀类药物拮抗高血压的实验室研究

首次证实他汀类药物能影响血压控制的实验资料来自于盐敏感鼠。这次实验发现洛伐他汀或普伐他汀能延缓或削弱高血压的发生、发展,减少蛋白尿和肾小球的损伤。而且,这些作用不依赖于对肾钠重吸收的直接抑制作用^[13]。有报道洛伐他汀降低自发性高血压大鼠的平均动脉压较对照组显著(160 \pm 4 mm Hg 对 131 \pm 4 mm Hg),且伴有肾功能的改善。另一项研究发现他汀类药物可降低盐敏感性大鼠的动脉血压,可预防高血压的发生发展。Wassmann 等^[14]观察到阿托伐他汀可降低自发性高血压大鼠的动脉血压,并发现这一作用是通过减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成,改善内皮功能而实现的。

3 他汀类药物对心室重构的影响

Su 等^[15]报道使用普伐他汀治疗高血脂合并高血压患者半年,患者左心室重量指数明显下降。王安才等^[16]应用阿托伐他汀处理自发性高血压大鼠 6 周后,不但收缩压明显下降,而且心脏重量、左心室重量和左心室重量指数亦明显下降;与自发性高血压大鼠对照组比较,阿托伐他汀组心肌细胞核膜较完整,肌原纤维清晰,排列较整齐,横纹清楚,间质胶原纤维无明显增生。用辛伐他汀干预人肥厚型心肌病转基因模型家兔,12 周后左心室重量平均减少 37%,室间隔厚度减少 21%^[17]。在主动脉狭窄大鼠,辛伐他汀显著改善心肌肥厚和心肌纤维化^[18]。

4 他汀类药物抗高血压和改善心室重构作用机制

4.1 改善血管内皮功能

高血压常有血管内皮功能不全,而后者又促进高血压发生、发展,形成恶性循环。研究证实他汀类药物可增加血管内皮细胞一氧化氮合酶的稳定性和活性,促进血管内皮细胞合成一氧化氮(nitric oxide, NO),提高血清 NO 水平。实验证实辛伐他汀可提高牛内皮细胞 NO 的生物合成,使内源性一氧化氮合酶的半衰期从 13 h 提高到 38 h,而这一作用产生于胆固醇水平正常的细胞,与其调脂作用无关^[19]。Laufs 等^[20]

报道经辛伐他汀(1 μ mol/L)和洛伐他汀(10 μ mol/L)处理 24 h 后的人体隐静脉内皮细胞一氧化氮合酶 mRNA 水平分别增加 3.8 倍和 3.6 倍。Tonolo 等^[9]在比较辛伐他汀与消胆胺的治疗效果时,辛伐他汀不但使患者舒张压明显降低,还使血清总硝酸盐/亚硝酸盐明显增加,提示他汀类药物可通过激活一氧化氮合酶而改善血管的舒张功能。有研究发现,阿托伐他汀和辛伐他汀均能够显著降低培养的牛主动脉内皮细胞内皮素 1 合成,呈剂量和时间依赖性抑制内皮素 1 蛋白 mRNA 表达,使内皮素 1 免疫活性降低,表明他汀类药物可能通过改善内皮功能障碍,增加血管舒张而产生降压作用^[21]。

4.2 干涉与受体双信号转导有关的 G 蛋白

Ras 蛋白是 Ra 原癌基因表达的 GTP 结合蛋白,活化的 Ras 蛋白通过细胞内信号转导通路,启动核内原癌基因的转录和翻译,诱导 DNA 合成,促进细胞的增殖和分化。与受体双信号转导有关的 G 蛋白,如小 GTP 结合蛋白 Ras 及类似于 Ras 的 Rho、Rab、Ral 和 Rap 等,Ras 和 Rho 在失活的 GDP 状态和活化的 GTP 状态之间循环,使它们成为生长、分化的分子开关。胆固醇合成中产生大量类异戊二稀中间体,如芒果牛儿芒果牛儿焦磷酸和洁尼基焦磷酸和异戊基焦磷酸。这些分子不仅是胆固醇的前体,还是各种蛋白转录后修饰的重要脂质配体。它们提供含异戊二稀的集团,Ras 蛋白固定于细胞内膜必须异戊二稀化。只有经过异戊二稀化的小 GTP 结合蛋白才能固定于浆膜的面,从而发挥正常的生物学活性^[22]。他汀类药物通过减少甲羟戊酸、芒果牛儿芒果牛儿焦磷酸和洁尼基焦磷酸的产生,阻断了蛋白翻译后的异戊二稀加工过程,使 Ras 不能固定于细胞膜上而失去活性,从而抑制细胞外调节激酶的激活,达到减轻或改善心室重构的目的^[22,23]。

4.3 改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是高血压发生发展的重要机制之一。Chan 等^[24]报道,将高血压并高血脂患者随机分为低剂量普伐他汀(15 mg/d)组和安慰剂组,治疗 12 个月,测定治疗前后血浆胰岛素水平,结果普伐他汀组空腹血浆胰岛素水平从 89.0 pmol/L 下降到 61.5 pmol/L($P < 0.05$)。表明他汀类药物能够改善胰岛素抵抗。徐向进等^[25]观察了普伐他汀对 2 型糖尿病胰岛素敏感性指数的影响,发现普伐他汀可通过降低血脂和体重指数,促使空腹血糖及胰岛素浓度下降,明显改善胰岛素敏感性。显示他汀类药物确能使胰岛素抵抗改善,拮抗高血压。

4.4 调节血管紧张素 AT_1 受体的表达

高血压的发生发展和心室重构与血管紧张素(angiotensin, AT)受体表达的异常有密切的联系^[26]。AT 受体主要有两种亚型: AT_1 受体(AT1-R)和 AT_2 受体(AT2-R)。AT1-R 介导了 Ang II 引起的心血管系统的主要生理效应,包括血管收缩、水盐代谢和血管平滑肌细胞增殖。Ichiki 等^[27]观察了他汀类药物对培养的血管平滑肌细胞 AT1-R 表达的影响,发现使用氟伐他汀和西立伐他汀后 AT1-R mRNA 和 AT1-R 蛋白水平均降低。显示他汀类药物可能通过干预 AT1-R 的表达,产生调节血压和改善心室重构的双重作用。Nickenig 等^[28]

报道,高胆固醇血症病人应用他汀类药物之后,其为 Ang Ⅱ 诱致的血压升高反应能被逆转,AT1-R 密度被下调。他汀类药物对 AT2-R 表达的影响尚不明确。

4.5 降低血管紧张素转换酶浓度和活性,减少血管紧张素 Ⅱ 生成

机体 ACE 的浓度和活性及 Ang Ⅱ 的水平增高是高血压发病的关键因素,尤其是局部 ACE 活性和 Ang Ⅱ 浓度的增高。有人研究了氟伐他汀对高脂血症模型家兔主动脉 ACE 的影响,发现氟伐他汀能显著降低组织的 ACE 浓度和活性。有实验用辛伐他汀(60 mg/kg)处理经皮下注射 Ang Ⅱ(200 ng/kg/min,持续 10 天)的大鼠,结果显示辛伐他汀可明显缓解 Ang Ⅱ 诱发的血压增高(131 ± 9 mm Hg 比 164 ± 4 mm Hg)^[18]。辛伐他汀具有影响肾素-血管紧张素系统的多效性作用,可通过降低 ACE 活性和心肌细胞中的 Ang Ⅱ 来减轻由负荷增加引起的心室肥厚。给予西力伐他汀治疗转人类肾素-血管紧张素双重基因模型大鼠,死亡率、血压和左心室肥厚程度均有改善^[29]。

4.6 抗氧化作用

活性氧如过氧化氢、超氧阴离子和羟自由基、单线态氧等具有产生或诱导炎性介质的释放,激活趋化因子,加速细胞增殖等多种生物效应,并能通过影响细胞信号转导系统调控某些基因的表达。有研究显示 Ang Ⅱ 的部分生物效应是通过 ROS 来实现的^[1]。适量的 ROS 对机体的防御功能和维持细胞的正常生长有利,但过量可造成机体病理损害,导致内皮功能失调和血管平滑肌细胞增殖等。Wassmann 等^[14]报道他汀类药物能改善胆固醇正常的高血压大鼠内皮功能不全,这一作用是通过减少 ROS 生成而实现的。用阿托伐他汀处理胆固醇正常的自发性高血压大鼠 30 天,收缩压显著下降,主动脉 AT1-R mRNA 表达下调,p22phox(NADPH 氧化酶的亚单位)mRNA 表达减少,血管 ROS 减少,血管壁一氧化氮合酶 mRNA 表达上调,一氧化氮合酶活性提高。有研究显示,将鼠主动脉平滑肌细胞暴露于 Ang Ⅱ 通过激活 AT1-R,造成 ROS 产生,而预先使用阿托伐他汀则能抑制 Ang Ⅱ 诱致的 ROS 的产生。Takemoto 等^[30]报道辛伐他汀能够改善 Ang Ⅱ 诱致的大鼠心肌细胞肥大,而这种作用与其减少超氧阴离子产物和细胞内的氧化反应关联,具有抗氧化作用。说明他汀类药物可能通过这一作用而产生降压和改善心室重构效应。

综上所述,不论是在动物实验,还是在临床研究,他汀类药物对血压和心室重构均具有有益的调节作用。其机制主要包括改善血管内皮功能和胰岛素抵抗、干涉与受体双信号转导有关的 G 蛋白、降低 ACE 活性和浓度、减少 Ang Ⅱ 生成、下调 AT1-R 和拮抗 ROS 作用等,但确切机制尚需进一步探讨。需提及的是,他汀类药物只能作为降压辅助用药,不能单独使用。

[参考文献]

[1] Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, Muller K, Konkol C, Sauer H, et al. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin Ⅱ-mediated free radical pro-

duction in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Racl GTPase. *Mol Pharmacol*, 2001, **59** (3): 646-654

- [2] 王安才,成蓓. 强化调脂治疗,加强冠心病防治. *皖南医学院学报*, 2002, **21** (1): 1-3
- [3] 秦晋梅,李建军. 他汀类药物的抗炎作用. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (3): 363-365
- [4] 覃军,李爱民. 他汀类药物对血管平滑肌细胞的直接作用及其意义. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **8** (4): 373-375
- [5] Sung BH, Izzo JL, Wilson MF. Effects of cholesterol reduction on BP response to mental stress in patients with high cholesterol. *Am J Hypertens*, 1997, **10**: 592-599
- [6] Abetel G, Poget PN, Bonnabry JP. Hypotensive effect of an inhibitor of cholesterol synthesis (fluvastatin). A Pilot Study. *Schweiz Med Wochenschr*, 1998, **128**: 272-277
- [7] Borghi C, Gaddi A, Dormi A, Veronesi M, Ambrosioni E. Improved blood pressure control in hypertensive patients treated with statins. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **37** (Supple A): 233A-234A
- [8] Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, Dettori E, Soro A, Parpaglia PP, et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension*, 1999, **34** (6): 1 281-286
- [9] Tonolo G, Melis MG, Formato MF, Angius A, Carboni P, Brizzi M, et al. Additive effects of simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*, 2000, **30** (11): 980-987
- [10] Velussi M, Cernigo AM, Tortul C. Atorvastatin for the management of type-2 diabetic patients with dyslipidemia. A mid term(9-month) treatment experience. *Diabetes Nutr Metab*, 1999, **12** (5): 407-412
- [11] Sposito AC, Mansur AP, Coelho OR, Nicolau JC, Ramires JAF. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol*, 1999, **83** (10): 1 497-499
- [12] Borghi C, Prandin MG, Costa FV, Bacchelli S, Esposti DD, Ambrosioni E. Use of statins and blood pressure control in hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, **35** (4): 549-555
- [13] Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Immordino V, Ambrosioni E. Use of lipid lowering drugs and blood pressure control in patients. *J Clin Hypertens*, 2002, **4** (4): 277-285
- [14] Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, Muller K, Ahlborn K, Linz W, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*, 2001, **37** (6): 1 450-457
- [15] Su SF, Hsiao CL, Chu CW, Lee BC, Lee TM. Effects of pravastatin on left ventricular mass in patients with hyperlipidemia and essential hypertension. *Am J Cardiol*, 2000, **86** (5): 514-518
- [16] 王安才,成蓓,谢晓竟,徐浩. 阿托伐他汀对自发性高血压大鼠心室重构的影响. *中国临床药理学与治疗学杂志*, 2004, **9** (8): 880-884
- [17] Patel R, Nagueh SF, Tsybouleva N, Abdellatif M, Lutucuta S, Kopelen HA, et al. Simvastatin induces regression of cardiac hypertrophy and fibrosis and improves cardiac function in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2001, **104** (3): 317-324
- [18] Luo JD, Zhang WW, Zhang GP, Guan JX, Chen X. Simvastatin inhibits cardiac hypertrophy and angiotensin converting enzyme activity in rats with aortic stenosis. *Clin Exp Pharmacol*, 1999, **26** (11): 903-908
- [19] Laufs U, Fata LV, Liao JK. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl(HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated downregulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*, 1997, **272** (10): 31 725-729
- [20] Laufs U, Fata VL, Phutzky J, Liao TK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*, 1998, **97** (12): 1 129-135
- [21] Octavio HP, Dlores PS, Javier NA, Rafael SP, Gonzalo H, Cristina D, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*, 1998, **101** (12): 2 711-719

(下转第 742 页)

(上接第 739 页)

- [22] Indolfi C, Lorenzo ED, Perrino C, Stingone AM, Curcio A, Torella D, et al. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor simvastatin prevents cardiac hypertrophy induced by pressure overload and inhibits P21 ras activation. *Circulation*, 2002, **106** (16): 2 119-124
- [23] Friedrich C, Luft. Mechanisms and cardiovascular damage in hypertension. *Hypertension*, 2001, **37** (part 2): 594-598
- [24] Chan P, Tomlinson B, Lee CB, Pan WH, Lee YS. Beneficial effects of pravastatin on fasting hyperinsulinemia in elderly hypertensive hypercholesterolemic subjects. *Hypertension*, 1996, **28** (4): 647-649
- [25] 徐向进, 吴学贵. 普伐他汀对 2 型糖尿病高脂血症及胰岛素敏感性指数的影响. *中华内分泌代谢杂志*, 1999, **15** (2): 184-187
- [26] 方明, 彭健. 血管紧张素 I 型受体与高血压左心室重构. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (5): 457-460
- [27] Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, Iino N, Egashira K, Shimokawa H, et al. Downregulation of angiotensin I type 1 receptor by hydrophobic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (12): 1 896-901
- [28] Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M. Statin sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation*, 1999, **100** (21): 2 131-134
- [29] Dechend R, Fiebeler A, Park JK, Muller DN, Theuer J, Mervaala E, et al. Amelioration of angiotensin II induced cardiac injury by a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme, a reductase inhibitor. *Circulation*, 2001, **104** (5): 576-581
- [30] Takemoto M, Node K, Nakagami H, Liao Y, Grimm M, Yaeko T, et al. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *J Clin Invest*, 2001, **108** (10): 1 429-437

(此文编辑 朱雯霞)