

他汀类药物防治心肌肥厚的分子机制的研究进展

盛莉¹, 综述, 叶平¹, 刘永学²审校

(1. 中国人民解放军总医院老年心内科, 北京市 100853; 2. 军事医学科学院放射医学研究所, 北京市 100850)

[关键词] 内科学; 心肌肥厚; 他汀类药物; 分子机制; 综述

[摘要] 心肌肥厚是引起心血管疾病发生率和死亡率显著升高的独立的危险因素。他汀类药物是目前临床应用最广泛、最有效的降脂药物, 其通过调控细胞外的刺激信号、细胞内的信号转导和细胞核内的基因转录的活化等多个信号传导环节, 影响小三磷酸鸟苷结合蛋白、丝裂素活化蛋白激酶、肾素-血管紧张素系统和过氧化物酶体增殖物激活受体途径的活性, 增加一氧化氮水平并发挥抗氧化应激和抗炎作用, 从而阻止心肌肥厚的发生、发展, 降低心脏疾病的死亡率。他汀类药物的上述作用为心肌肥厚的防治提供了新的可能性。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

心肌肥厚是引起心血管疾病发生率和死亡率显著升高的独立的危险因素, 它主要表现为心肌细胞的肥大和间质成分的改变(或称心脏重构)。从细胞和分子水平上看, 心肌细胞肥大的分子机制主要包括3个环节: 细胞外的刺激信号, 细胞内的信号转导和细胞核内的基因转录的活化, 其中, 胞内的信号转导通路是胞外刺激与核内基因活化的耦联环节, 起到重要作用。其本质是肥大刺激信号诱导了核内基因表达的改变, 所以阻断关键的信号通路成为阻止心肌肥厚的重要治疗靶点。他汀类药物是目前临床应用最广泛、最有效的降脂药物, 在近年的研究中关于其非降脂依赖性抗心肌肥厚作用的报道日益增多^[1]。他汀对心肌肥厚的多个信号传导环节都有调控作用。现就其可能机制予以综述。

1 他汀对细胞内的信号转导的抑制

1.1 小三磷酸鸟苷结合蛋白途径

最近报道, 辛伐他汀可减少人类心房成纤维细胞的增殖^[1]。多种试验证明: 他汀可使多种细胞生长停滞在细胞周期的G1期, 并可抑制多种原因引起的心肌细胞的肥大。许多研究发现他汀作用很大部分可能继发于其对甲羟戊酸途径的抑制。

胆固醇合成通路中的甲羟戊酸是几种类异戊二烯衍生物的前体, 包括焦磷酸法尼酯(farnesyl pyrophosphate, FPP)和焦磷酸牛儿基牛儿酯(geranylgeranyl pyrophosphate, GGPP)。FPP和GGPP是一些蛋白如: 小三磷酸鸟苷结合(guanosine triphosphate, GTP)蛋白(包括Ras和Ras样的Rac, Rab, Rho家族)翻译后异戊二烯化(包括法尼基化作用和牛基化作用)所必需。小GTP蛋白调控许多胞内信号通路, 如细胞构架的改

建、基因表达、细胞的增殖、渗入、分化和凋亡, 而异戊二烯化是他们膜定位和发挥生物学作用所必需。他汀的细胞内作用起源于对3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶的竞争性抑制作用, 减少细胞内甲羟戊酸等合成, 使其下游的类异戊二烯化作用产物FPP和GGPP减少, 阻碍了小GTP蛋白的异戊二烯化, 使与浆膜结合的激活的小GTP蛋白减少, 阻止其发挥生物学活性, 抑制心肌肥厚。在他汀抑制人类心房成纤维细胞增生的研究中, 他汀可抑制Rho活性, 并且其抑制作用可被甲羟戊酸或GGPP所逆转^[2]。他汀还可以阻止由压力超负荷引起的心肌肥厚并抑制Ras-ERK2 Kinase信号途径。以上结果表明他汀的抑制心肌肥厚作用是通过降低Ras和Rho的活性并与甲羟戊酸的减少密切相关。

1.2 丝裂素活化蛋白激酶及其介导的信号转导途径

丝裂素活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)家族可分为3大类: 胞外信号调节激酶(Extracellular signal regulated kinases, ERKs)、应激活化蛋白激酶(stress activated protein kinase, SAPK)/c-Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和p38激酶。ERK是一族分子质量为40~60 kDa的蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶, 可对许多细胞外刺激发生反应而被快速激活。激活的MAPK通过核转位调节核内转录因子, 引起细胞增殖和生长反应。

辛伐他汀可抑制ERK2的磷酸化^[3], 并且他汀可降低Ras和Rho的活性, 减少对MAPK的活化。有试验报道洛伐他汀处理上皮来源的MCF7乳腺癌细胞48~72h能明显降低ERK1和p38MAPK磷酸化水平, 其机制可能通过抑制细胞的甲羟戊酸途径, 或影响胞内酪氨酸激酶磷酸化水平等, 下调细胞MAPK活性^[4]。

2 他汀对细胞外刺激信号的调控

2.1 抑制肾素-血管紧张素系统活性

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)不仅是个循环内分泌系统, 且存在于许多局部组织如血管、心、

[收稿日期] 2004-12-27

[修回日期] 2005-09-01

[作者简介] 盛莉, 博士研究生, 研究方向为脂质代谢紊乱与心血管疾病, E-mail为 shengli301@163.com。叶平, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事脂代谢与动脉粥样硬化的基础与临床研究, E-mail为 yeping@sina.com。刘永学, 副研究员, 硕士研究生导师, 主要从事受体药理学和新药研究, E-mail为 liuyx@nic.bmi.ac.cn。

肾等组织。许多研究证明在压力超负荷等病理因素所导致的心肌肥厚反应中,血管紧张素(angiotensin, Ang/AT) ①是重要的刺激因子。Ang ①受体分 AT1 与 AT2 两亚型,AT1 受体与心肌的正性变力和变时作用及心肌细胞的生长肥大有关,Ang ①引起心肌肥大的反应可被 AT1 受体阻断剂阻断,亦可被蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 加强,提示 Ang ①是通过 AT1 受体激活磷酸肌醇酯-PKC 系统,激活原癌基因表达的。早在 1999 年有人报道,高胆固醇血症病人用他汀治疗可有效降低 AT1 受体的密度,抑制 Ang ①引起的血压升高^[5]。同时,在压力超负荷的鼠心肌肥厚的模型上发现辛伐他汀可抑制肥大心肌细胞的血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE) 的活性^[6]。近期发现,阿托伐他汀使 AT1 受体下调^[7]。

这些结果表明他汀的抗心肌肥厚作用可能是通过减少 AT1 受体的表达和/或抑制心肌细胞的 ACE 活性而实现。

2.2 增加一氧化氮水平

一氧化氮(nitric oxide, NO) 是由内皮细胞和心肌细胞在生理和病理条件下释放的^[8]。它可以通过环鸟苷酸依赖的蛋白激酶途径调节 L 型钙离子流和抑制心肌收缩功能,同时降低心肌耗氧量。在 NO 合酶(NO synthase, NOS) 抑制剂 N-硝基-L-精氨酸甲基酯引起高血压的模型中,NO 的局部缺乏可引起独立于血压之外的左室纤维化^[9]。辛伐他汀可恢复肺动脉高压鼠的肺内皮细胞 NOS 的基因表达,改善野百合碱介导的肺血管重构和右心室肥大^[10]。辛伐他汀还被证明在缺血-再灌注损伤中增加心肌细胞内的内源性 NOS 的 mRNA 和蛋白水平,此作用可被 L-NAME 所清除。他汀加强 eNOS 蛋白的表达是通过 Rho 类异戊二烯化作用产物 GGPP 的抑制所引起。同样,辛伐他汀抑制诱导型 NOS 的 mRNA 和蛋白水平可能通过负性肌力作用。西立伐他汀被证明改善心肌梗后的心肌肥厚,而此作用可被 NOS 抑制剂 L-NAME 所逆转^[11]。证明他汀的改善心肌肥厚作用与升高 NO 水平密切相关。

2.3 抗氧化应激

氧化应激反应涉及到心肌肥厚和动脉粥样硬化。活性氧簇(reactive oxygen species, ROS) 通过介导平滑肌细胞增殖、清除 NO 的保护作用而引起高血压、心肌肥厚和炎症。ROS 的命运受控于几个关键酶即促进其生成的二氢尿嘧啶脱氢酶(dihydrouracil dehydrogenase, NADP(H)) 氧化酶和过氧化物酶等以及促进其灭活的超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和对氧磷酶(paraoxonase, Por1) 等。Girona 提出辛伐他汀有直接的抗氧化作用。Deakin^[12] 最近报道在 HepG2 细胞中,辛伐他汀可通过转录水平上调 Por1 的表达。他汀可通过作用于环氧化酶 2、NADPH 氧化酶复合物和抑制 Rac1 异戊二烯化作用而减少超氧阴离子的产生。他汀也可上调其他的抗氧化酶如:超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶。他汀以非胆固醇依赖方式阻止由灌注 Ang ①或主动脉结扎引起的心肌肥厚。其机制部分是由于在心肌细胞内抑制 Rho 的牛基化作用和减少 Rac1 介导的超氧阴离子的产生。最近有报道普伐他汀口服 6 个月后可减少

左室重量^[13],其机制与抗氧化作用有关。

2.4 抗炎作用

炎症细胞因子分为致炎与抑炎两大类,前者以肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF α)、白细胞介素(interleukin, IL) 1 β 和 IL-6 为代表,后者以 IL-4 为代表。最近研究表明 IL-1 β 和心调素(cardiotropin, CT) 1 等可诱导出特异性的心肌细胞肥大^[14, 15]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs) 是一组能异地降解细胞外基质成分的锌(Zn²⁺) 依赖的酶家族,引起心肌胶原基质变化,在心肌重构中起重要作用。核因子 κ B 可调节多种参与炎症反应、免疫反应、细胞增殖反应的细胞因子及调控粘附分子、炎症介质、蛋白酶的基因表达,多种涉及机体炎症反应基因的活化前提首先是核因子 κ B 的激活。这些细胞因子以旁分泌、自分泌的形式在心肌肥厚发生中起到重要的直接作用。

他汀通过对细胞因子的抑制,减轻炎症反应,拮抗心肌肥厚。研究证明脂溶性他汀有抗炎作用,减少 IL-1 β 的 mRNA 水平。西立伐他汀则可减轻炎症、降低细胞因子的表达,抑制活化蛋白(activating protein, AP)-1 和核因子 κ B 的活性,降低 IL-1 β 和 TNF- α 的表达^[16],其机制可能涉及到小 GTP 蛋白途径。此外,他汀抑制 IL-6 的分泌^[17]、抑制 MMP 活性下调粘附分子如细胞内细胞粘附分子^[18] 和 P 选择素的表达,降低 C 反应蛋白。需强调的是抑制 HMG-CoA 还原酶并非他汀类药物的唯一靶点,其对淋巴细胞功能相关抗原 1 的抑制作用即与该途径无关^[19]。

3 他汀对细胞核内的转录基因的调控

近年来,他汀与过氧化酶体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPAR) 的关系越来越引起人们的关注。PPAR 是核受体超家族中的一类配体依赖的核转录因子,包括 α 、 β 、 δ 和 γ 三种亚型,参与调节过氧化物酶体增殖、能量代谢、细胞分化,以及炎症反应等。PPAR α 能够调控编码出生后心肌线粒体大部分脂肪酸氧化(FAO) 的核基因表达。近年的研究显示,心脏肥厚性改变过程中 PPAR α 活性下降,与心脏对能量底物的利用异常相关,提示与肥厚相关的 FAO 酶类基因表达的降低部分是由于 PPAR α 信号转导途径的改变所致。PPAR α 激活剂可抑制由内皮素 1 诱导的心肌肥厚^[20]。

过氧化酶体增殖物激活型受体 γ (PPAR γ) 的表达在脂肪组织中占优势,但近来的研究显示 PPAR γ 与 PPAR α 一样可在新生大鼠心肌细胞表达。将吡格列酮或曲格列酮加入培养的心肌细胞中能抑制 Ang ①诱导的心房钠利尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP) 基因和骨骼肌 α 肌动蛋白基因的表达和细胞表面积的增加。噻唑烷二酮类 PPAR γ 配体可以抑制压力负荷增加引起的心肌肥厚,说明激活 PPAR γ 可抑制心肌肥厚^[21]。

文献[22, 23]报道:阿托伐他汀可上调 PPAR α 和 PPAR γ 。最近试验证明^[24]:他汀通过抑制胆固醇的合成导致转录因子类固醇调节元素结合蛋白-2 活化,后者控制胆固醇平衡的基因表达。肝脂肪酸结合蛋白(liver fatty acid binding protein,

L-FABP) 在控制长链脂肪酸流入肝细胞中起作用。在鼠的肝细胞中, 辛伐他汀对 L-FABP 的 mRNA 水平的影响呈剂量依赖型, 而且他汀可介导其启动子的活化。此作用在野生型鼠中也被发现, 但在 PPAR α 缺失动物中未发现。在体内外试验和被激活的鼠的 PPAR α 启动子报告分析中他汀治疗导致 PPAR α 的 mRNA 水平的增加。这些资料说明他汀通过 PPAR α 上调 L-FABP 的表达, 而且 PPAR α 可能是一个他汀治疗的靶点基因。阿托伐他汀可能通过减少胆固醇浓度和上调 PPAR γ 和 CD36 来增加 ox-LDL 的吸收。阿托伐他汀可以明显降低循环中 IL-6 的水平, 同时脂肪细胞中的 PPAR γ 的 mRNA 水平与 IL-6 的分泌密切相关^[25]。有试验证实他汀反应元件与已知的 PPAR α 上贝特的作用元件相同^[26]。他汀的作用可被甲羟戊酸所逆转, 反之抑制甲基转移酶的活性或用 Rho GTP 结合蛋白家族的抑制剂可升高 PPAR α 的活性。用这些蛋白的显性负性形式发现 Rho A 本身调节这个反应。提示他汀对 PPAR 的作用可能通过 Rho 信号途径^[23]。

4 结论与展望

总之, 有多条信号转导通路介入心肌细胞肥大的发生、发展, 而且各个通路之间又存在千丝万缕的联系, 形成错综复杂的信息调控网络, 他汀可通过多种途径抑制心肌肥厚, 延长由心肌肥厚到心衰的过渡期, 降低心脏疾病的死亡率, 为防治心肌肥厚开创了新的途径。但心肌肥厚最初是对多种病理性刺激的一种适应性反应, 有一定的代偿意义。所以对其干涉治疗的时间和尺度有待于进一步的探讨, 他汀带来的临床效应还需大量的临床试验加以客观评价。

[参考文献]

- Nishikawa H, Miura S, Zhang B, Shimomura H, Arai H, Tsuchiya Y, et al. Statins induce the regression of left ventricular mass in patients with angina. *Circ J*, 2004, **68** (2): 121-125
- Porter KE, Turner NA, O'Regan DJ, Balmforth AJ, Ball SG. Simvastatin reduces human atrial myofibroblast proliferation independently of cholesterol lowering via inhibition of RhoA. *Cardiovas Res*, 2004, **61** (4): 745-755
- Indolfi C, Di Lorenzo E, Perrino C, Stingone AM, Curcio A, Torella D, et al. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor simvastatin prevents cardiac hypertrophy induced by pressure overload and inhibits p21ras activation. *Circulation*, 2002, **106** (16): 2 118-24
- 韦娜, 虞漫天, 朱俊东, 郎海滨. 胆固醇合成抑制剂洛伐他汀对 MCF-7 乳腺癌细胞 MAPK 活性的影响. *第三军医大学学报*, 2003, **25** (15): 1 339-341
- Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhevel F, Bohm M. Statin sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation*, 1999, **100** (21): 2 131-134
- 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 Physiol*, 1999, **26** (4): 903-908
- 王安才, 成蓓, 谢晓竟, 徐浩. 阿托伐他汀对自发性高血压大鼠血压和心肌血管紧张素 AT_1 型和 AT_2 型受体表达的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (1): 40-44
- Stangl V, Baumann G, Stangl K, Felix SB. Negative inotropic mediators released from the heart after myocardial ischaemia reperfusion. *Cardiovas Res*, 2002, **53** (1): 12-30
- Simko F, Matuskova J, Luptak I, Krajcovicova K, Kucharska J, Gvozdjakova A, et al. Effect of simvastatin on remodeling of the left ventricle and aorta in L-NAME-induced hypertension. *Life Sci*, 2004, **74** (10): 1 211-224
- Nishimura T, Faul JL, Berry GJ, Vaszar LT, Qiu D, Pearl RG, et al. Simvastatin attenuates smooth muscle neointimal proliferation and pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, **166** (10): 1 403-408
- Nahrendorf M, Hu K, Hiller KH, Galuppo P, Fraccarollo D, Schweizer G, et al. Impact of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on left ventricular remodeling after myocardial infarction: an experimental serial cardiac magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40** (9): 1 695-700
- Deakin S, Leviev I, Guernier S, James RW. Simvastatin modulates expression of the PON1 gene and increases serum paraoxonase. A role for sterol regulatory element-binding protein 2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (11): 2 083-089
- Lee TM, Chou TF, Tsai CH. Association of pravastatin and left ventricular mass in hypercholesterolemic patients: role of 8-iso prostaglandin F_{2a} formation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002, **40** (6): 868-874
- Harada E, Nakagawa O, Yoshimura M, Harada M, Nakagawa M, Mizuno Y, et al. Effect of interleukin-1 β on cardiac hypertrophy and production of natriuretic peptides in rat cardiocyte culture. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, **31** (11): 1 997-006
- Freed DH, Borowiec AM, Angelovska T, Dixon IMC. Induction of protein synthesis in cardiac fibroblasts by cardiotrophin-1: integration of multiple signaling pathways. *Cardiovas Res*, 2003, **60** (2): 365-375
- Hasegawa H, Yamamoto R, Takano H, Mizukami M, Asakawa M, Nagai T, Komuro I, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors prevent the development of cardiac hypertrophy and heart failure in rats. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, **35** (8): 953-960
- 赵水平, 王小清, 李全忠, 唐汉权. 阿托伐他汀及血管紧张素 AT_1 受体拮抗剂对脂肪组织白细胞介素 6 及 I 型纤溶酶原激活剂抑制物分泌的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (1): 73-75
- Usui H, Shikata K, Matsuda M, Okada S, Ogawa D, Yamashita T, et al. HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates diabetic nephropathy by its pleiotropic effects in rats. *Neph Dial Transp*, 2003, **18** (2): 265-272
- Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Dawson J, Kallen J. Improved lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) inhibition by statin derivatives: molecular basis determined by x-ray analysis and monitoring of LFA-1 conformational changes in vitro and ex vivo. *J Biol Chem*, 2004, **279** (45): 46 764-771
- Irukayama-Tomobe Y, Miyauchi T, Sakai S, Kasuya Y, Ogata T, Takanashi M, et al. Endothelin-1-induced cardiac hypertrophy is inhibited by activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α partly via blockade of c-Jun NH2-terminal Kinase pathway. *Circulation*, 2004, **109** (7): 904-910
- 叶平, 张铖, 伍士敏, 刘永学. 吡格列酮抑制大鼠心肌肥厚的实验研究. *中国应用生理学杂志*, 2005, **21** (1): 35-39
- Roglans N, Sanguino E, Peris C, Alegret M, Vazquez M, Adzet T, et al. Atorvastatin treatment induced peroxisome proliferator-activated receptor alpha expression and decreased plasma nonesterified fatty acids and liver triglyceride in fructose-fed rats. *Pharmacol Exp Ther*, 2002, **302** (1): 232-239
- Grip O, Janciauskiene S, Lindgren S. Atorvastatin activates PPAR γ and attenuates the inflammatory response in human monocytes. *Inflamm Res*, 2002, **51** (2): 58-62
- Landrier JF, Thomas C, Grober J, Duez H, Percevault F, Souidi M, et al. Statin induction of liver fatty acid-binding protein (L-FABP) gene expression is peroxisome proliferator-activated receptor alpha dependent. *J Biol Chem*, 2004, **279** (44): 45 512-518
- Zhao SP, Zhang DQ. Atorvastatin reduces interleukin-6 plasma concentration and adipocyte secretion of hypercholesterolemic rabbits. *Clin Chim Acta*, 2003, **336** (1-2): 103-108
- Martin G, Duez H, Blanquart C, Berezowski V, Poulain P, Fruchart JC, et al. Statin-induced inhibition of the Rho signaling pathway activates PPAR α and induces HDL ApoA-I. *J Clin Invest*, 2001, **107** (11): 1 423-432

(此文编辑 胡必利)