

氨氯地平抗动脉粥样硬化研究进展

徐丽梅 综述, 涂玉林 审校

(南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 氨氯地平; 钙通道阻滞剂; 动脉粥样硬化

[摘要] 氨氯地平是广泛应用于临床的抗高血压药, 近年来, 由于其抑制动脉粥样硬化斑块的形成备受关注, 但对其抗动脉粥样硬化的潜在作用机制还不完全清楚, 可能与其独特的理化特性有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是心脑血管疾病的病理基础, 严重危害人类健康。氨氯地平是广泛用于临床的第三代新型长效 1, 4-二氢吡啶类钙通道阻滞剂 (calcium channel blockers, CCB)。近年来, 许多研究资料提出氨氯地平在不降低血脂及血压的条件下, 能延缓 As 早期斑块的形成, 这一作用可能与其强亲脂性和细胞膜上精确定位有关, 本文就此作一综述。

1 动物实验观察

Turgan 等^[1]用高胆固醇饲料饲养兔, 8 周后测定主动脉组织 As 病变程度, 氨氯地平明显减轻主动脉 As 斑块形成。最近, Akira 等^[2]报道氨氯地平抑制胆固醇果糖饲养兔晚期糖基化终产物形成而延缓 As 病变的发生发展。Yoshii 等^[3]用含 1.25% 胆固醇和 10% 椰子油饲料喂养载脂蛋白 E 基因敲除 (apolipoprotein E knocked, ApoE^{-/-}) 小鼠 10 周, 高胆固醇膳食组载脂蛋白 E 基因敲除小鼠主动脉均发生明显的 As 病变, 氨氯地平预防和治疗 [3 mg/(kg·d)] 组均明显减轻主动脉粥样硬化病变面积, 而不降低血压, 表明其可抑制载脂蛋白 E 基因敲除小鼠 As 病变进展, 并对已形成的斑块有消退作用。氨氯地平能延缓载脂蛋白 E* 3-Leiden 转基因小鼠 As 的进展^[4], 但 Candido 等^[5]提出其不能延缓载脂蛋白 E 基因敲除小鼠糖尿病模型 As 的发展。

2 临床观察

2.1 延缓动脉粥样硬化斑块的形成

氨氯地平与依那普利限制血栓形成对比试验 (comparison of amlodipine versus enalapril to limit occurrences of thrombosis, CAMELOT)^[6]对 274 例患者采用血管内超声技术检测 As 进展情况, 经治疗 24 个月后, 与基线值相比, 氨氯地平组 As 斑块体积增加 0.5%, 依那普利组增加 0.8%, 安慰剂组增加

1.3%; 氨氯地平组的进展速率稍慢于安慰剂组 ($P = 0.12$)。在收缩压高于平均值的亚组患者中, 氨氯地平组斑块进展速率显著慢于安慰剂组 ($P = 0.02$)。最新的临床试验 (CAMELOT) 及其亚试验经血管内超声评价氨氯地平对动脉粥样硬化病变影响 (norvasc for regression of manifest atherosclerotic lesions by intravascular sonographic evaluation, NORMALISE)^[7]显示, 氨氯地平、依那普利和安慰剂治疗 24 个月后, 采用血管内超声技术与冠状动脉造影进行检测发现, 氨氯地平抑制斑块增长, 并减少局部缺血事件的发生, 三组均未有效改善管腔直径。

2.2 逆转颈动脉内膜—中膜厚度

氨氯地平血管作用的前瞻性随机评价试验 (PREVENT)^[8]观察了氨氯地平对颈动脉内膜—中膜厚度的逆转作用, 825 例冠心病患者随机分成氨氯地平组与安慰剂组, 经治疗 36 个月后, B 超检测颈总动脉内膜—中膜厚度, 结果表明安慰剂组平均增厚 0.033 mm, 而氨氯地平组逆转 0.013 mm ($P = 0.007$)。

2.3 减少心血管事件的发生

在 CAMELOT 试验^[6]中, 1 991 例舒张压小于 100 mmHg 的冠心病患者 (诊断标准为造影显示至少 1 支冠状动脉狭窄 > 20%) 随机分为氨氯地平 (10 mg/d)、依那普利 (20 mg/d) 和安慰剂组, 结果表明氨氯地平组与安慰剂组的心血管事件发生率分别为 16.6% 和 23.1% (危险比为 0.69, $P = 0.003$), 氨氯地平组冠状动脉血管重建率降低 27% ($P = 0.03$)、心绞痛住院率降低 42% ($P = 0.002$); 依那普利组血压降低幅度与氨氯地平组相同, 但心血管病事件发生率与安慰剂组相似 (危险比 0.85, $P = 0.16$)。PREVENT 试验^[8]结果表明, 与安慰剂相比, 冠心病患者长期服用氨氯地平可使心绞痛和心功能衰竭发作减少, 血管重建率降低。

3 氨氯地平抗动脉粥样硬化的可能作用机制

3.1 抗氧化—氧化应激和抑制氧自由基的形成

氨氯地平具有较高的亲脂性, 以较高密度插入细胞膜多不饱和脂肪酸分子附近, 提供质子给脂质过氧化分子, 阻断过氧化过程, 抑制低密度脂蛋白氧化。活性氧与细胞损伤密切相关, 而超氧化物歧化酶是抗活性氧的基本屏障, 氨氯地

[收稿日期] 2007-12-07 [修回日期] 2008-03-15

[作者简介] 徐丽梅, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的防治, E-mail 为 xlm762@yahoo.com.cn。通讯作者涂玉林, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化的防治与机制研究。

平可抑制活性氧产生^[9],增强心血管病患者体内超氧化物歧化酶的活性并减少维生素E的消耗^[6],上调自发性高血压大鼠铜/锌超氧化物歧化酶表达^[10],抑制载脂蛋白E基因敲除小鼠 p47phox 和 rac-1 在 As 病变处的表达^[3],并能有效地清除羟基和过氧基^[11],减少血管紧张素 ① 诱导的鼠主动脉内皮细胞过氧化物产生,并抑制其活性^[12]。

3.2 抗炎作用

炎症反应伴随着 As 病变的整个过程,白细胞介素 1 (interleukin 1, IL-1) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 是两种重要的促炎细胞因子,能损伤血管内皮细胞,促进 As 发生发展。氨氯地平抑制脂多糖诱导的大鼠主动脉平滑肌细胞 TNF- α 、IL-1 β 、自由基及诱生型一氧化氮合酶的产生^[13]。受损伤的内皮细胞高表达多种炎症因子,如细胞间粘附分子、血管细胞间粘附分子和趋化因子等,而氨氯地平能抑制这些因子的表达^[14]。单核细胞趋化蛋白 1 促使单核细胞和血管内皮细胞粘附、迁入内皮下,摄取脂质形成泡沫细胞是 As 的早期病变。在抑制一氧化氮 (nitric oxide, NO) 合成致小鼠 As 模型中,氨氯地平不仅抑制 As 斑块处单核细胞趋化蛋白 1 的表达,而且下调小鼠外周血单核细胞上单核细胞趋化蛋白 1 受体的表达和 Rho 活性^[15]。此外,氨氯地平还能抑制 THP-1 细胞与人脐静脉内皮细胞粘附^[16]。

3.3 改善内皮功能

损伤反应学说强调动脉内膜损伤是 As 发生的始动环节,而内皮功能障碍与一氧化氮活性降低相关,内皮源性 NO 合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 合成的 NO 有非常重要的抗 As 作用,包括控制血管紧张度、抑制血小板聚集与白细胞粘附和调节平滑肌细胞增殖等。氨氯地平上调 eNOS 的表达,增加 NO 的产生^[9]。贺玉泉等^[17]证明氨氯地平升高家兔血清 NO 并降低血浆内皮素水平。氨氯地平与猪内皮细胞^[18]孵育后,呈剂量依赖性地增加 NO 的生成,提高其生物利用度。并呈剂量依赖性地干扰小窝蛋白与 eNOS 的相互作用,促使其与小窝蛋白分离,触发依赖小窝蛋白的 eNOS 激活,从而促进 NO 的生成^[19],这些可能与改善内皮功能有关。

3.4 抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 是 As 斑块中的重要细胞成分,中膜平滑肌细胞 (smooth muscle cells, SMC) 向内膜下迁移并增殖是 As 病变的特征。氨氯地平激活细胞凋亡蛋白 8,随后激活细胞凋亡蛋白 9 和 3,抑制丝裂原活化蛋白激酶磷酸化,从而诱导平滑肌细胞凋亡,逆转原发性高血压大鼠主动脉肥厚^[20],降低碱性成纤维细胞生长因子诱导的 DNA 合成,这可能与抑制 p42/p44 丝裂原活化蛋白激酶活性相关,并降低 $c\text{-}jun$ 、 $c\text{-}myc$ 和 $c\text{-}fos$ 等原癌基因的表达,延缓血小板源生长因子引起的 SMC 迁移,抑制 SMC 增殖。其抗增殖作用可能是抑制蛋白激酶 C 和/或 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号途径,激活 SMC 增强子结合蛋白 α 和糖皮质激素受体而活化 p21 通路产生作用^[21],但是目前对此机制仍有争议。

3.5 保持斑块的稳定性

细胞外基质赋予斑块完整性,其含量、厚度和强度对防

止斑块的破裂至关重要。基质金属蛋白酶是蛋白和蛋白多糖等细胞外基质成分的蛋白激酶家族,可以降解细胞外基质使斑块不稳定。氨氯地平抑制 IL-1 β 诱导基质金属蛋白酶 1 水平升高及其激发的内皮细胞溶胶原活性的增强,不仅影响酶的活性与表达,还能调节此酶组织抑制剂的转录^[22];呈剂量依赖性抑制小鼠腹腔巨噬细胞基质金属蛋白酶 2 和 9 mRNA 的表达^[23],这可能对稳定 As 斑块,减少其破裂具有重要作用。

3.6 对脂质的作用

马建林等^[24]报道氨氯地平升高日本大耳白兔高密度脂蛋白胆固醇水平,减少肝脏、主动脉及红细胞膜胆固醇含量,抑制血液和组织的脂质过氧化损伤;降低血浆低密度脂蛋白胆固醇水平,这可能与抑制胆固醇酯酶有关^[25];但对血浆总胆固醇水平无明显影响^[3];呈剂量依赖性抑制氧化型低密度脂蛋白聚集^[26],对脂质聚集的影响与静电作用可能代表了新的抗 As 作用机制;下调血管紧张素 ① 诱导的鼠主动脉内皮细胞血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体的表达,从而减少脂质的摄入^[12];降低大鼠主动脉内皮细胞对总胆固醇、低密度脂蛋白的通透性^[27]。这些可能与氨氯地平的抗 As 作用相关。

4 结束语

氨氯地平是 L 型 CCB,除具有此型的特性外,还具有与此型通道无关的多效性。这种作用不仅仅表现为对心血管的保护作用,还体现对颈动脉的保护作用,通过抗炎、抗氧化应激和保护内皮功能等多种机制实现。其降压以外的有益作用与其理化特性有关,在生理 pH 水平下,氨氯地平二氢吡啶环带正电荷,与细胞膜磷脂头部之间具有较强的静电作用,致使氨氯地平在细胞膜的浓度远比细胞膜外浓度高,可充分与 SMC 膜上钙通道受体相结合而发挥作用。由于内皮细胞上没有 L 型钙通道,因此,氨氯地平抗 As 的许多机制并不依赖于其对钙通道的调节。大量基础研究和临床试验均表明,氨氯地平具有较好的抗 As 疗效,但对已形成的 As 斑块与晚期斑块的消褪作用尚有争议,并对不同动物作用也不一致。有文献报道氨氯地平不能抑制载脂蛋白 E 基因敲除小鼠糖尿病模型 As 病变的形成,却能延缓兔糖尿病模型 As 病变的发展,这可能与不同动物及背景有关。也有研究者报道氨氯地平对 As 的抑制作用主要体现在对颈动脉的保护作用,而对其它大动脉作用较弱。总之,对氨氯地平抗 As 作用机制虽有很多研究并取得了较大进展,但还不成熟,某些机制还未取得一致的结论,甚至结论相反,尚缺乏足够的研究资料支持,需待进一步证实。

[参考文献]

- [1] Turgan N, Habif S, Kabaroglu CG, et al. Effects of the calcium channel blocker amlodipine on serum and aortic cholesterol, lipid peroxidation, antioxidant status and aortic histology in cholesterol-fed rabbits [J]. *J Biomed Sci*, 2003, 10 (1): 65-72.
- [2] Akira K, Amano M, Okajima F, et al. Inhibitory effects of amlodipine and fluvastatin on the deposition of advanced glycation end products in aortic wall of cholesterol and fructose-fed rabbits [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29 (1): 75-81.

- [3] Yoshii T, Iwai M, Li Z, et al. Regression of atherosclerosis by amlodipine via anti-inflammatory and anti-oxidative stress actions [J]. *Hypertens Res*, 2006, **29** (6): 457-466.
- [4] van de Poll SW, Delsing DJ, Wouter Jukema J, et al. Effects of amlodipine, atorvastatin and combination of both on advanced atherosclerotic plaque in APOE * 3-Leiden transgenic mice [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, **35** (1): 109-118.
- [5] Candido R, Allen TJ, Lassila M, et al. Irbesartan but not amlodipine suppresses diabetes-associated atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2004, **109** (12): 1536-542.
- [6] Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, **292** (18): 2217-225.
- [7] Brenner SJ, Ivanc TB, Poliszczuk R, et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials [J]. *Am Heart J*, 2006, **152** (6): 1059-063.
- [8] Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. PREVENT investigators: effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events [J]. *Circulation*, 2000, **102** (13): 1503-510.
- [9] Toba H, Nakagawa Y, Miki S, et al. Calcium channel blockades exhibit anti-inflammatory and antioxidative effects by augmentation of endothelial nitric oxide synthase and the inhibition of angiotensin converting enzyme in the n(g)-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertensive rat aorta: vasoprotective effects beyond the blood pressure-lowering effects of amlodipine and manidipine [J]. *Hypertens Res*, 2005, **28** (8): 689-700.
- [10] Umemoto S, Tanaka M, Kawahara S, et al. Calcium antagonist reduces oxidative stress by upregulating Cu/Zn superoxide dismutase in stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertens Res*, 2004, **27** (11): 877-885.
- [11] Franzoni F, Santoro G, Regoli F, et al. An in vitro study of the peroxyl and hydroxyl radical scavenging capacity of the calcium antagonist amlodipine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2004, **58** (8): 423-426.
- [12] Toba H, Shimizu T, Miki S, et al. Calcium channel blockers reduce angiotensin II-induced superoxide generation and inhibit lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 expression in endothelial cells [J]. *Hypertens Res*, 2006, **29** (2): 105-116.
- [13] Chou TC, Yang SP, Pei D. Amlodipine inhibits pro-inflammatory cytokines and free radical production and inducible nitric oxide synthase expression in lipopolysaccharide/interferon-gamma-stimulated cultured vascular smooth muscle cells [J]. *Jpn J Pharmacol*, 2002, **89** (2): 157-163.
- [14] 刘海宁, 张兴华, 耿庆信. 拉西地平、氨氯地平对人脐静脉内皮细胞间粘附分子 1 表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (5): 575-578.
- [15] Kataoka C, Egashira K, Ishibashi M, et al. Novel anti-inflammatory actions of amlodipine in a rat model of arteriosclerosis induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, **286** (2): 768-774.
- [16] Yu T, Morita I, Shimokado K, et al. Amlodipine modulates THP-1 cell adhesion to vascular endothelium via inhibition of protein kinase C transduction [J]. *Hypertension*, 2003, **42** (3): 329-334.
- [17] 贺玉泉, 郑明日, 陈宇. 氨氯地平抗家兔动脉粥样硬化的作用机制 [J]. *中国实验诊断学*, 2003, **7** (1): 21-22.
- [18] Berkels R, Taubert D, Bartels H, et al. Amlodipine increases endothelial nitric oxide by dual mechanisms [J]. *Pharmacology*, 2004, **70** (1): 39-45.
- [19] Batova S, DeWeyer J, Godfraind T, et al. The calcium channel blocker amlodipine promotes the unclamping of eNOS from caveolin in endothelial cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, **71** (3): 478-485.
- [20] Duguay D, deBlois D. Differential regulation of Akt, caspases and MAP kinases underlies smooth muscle cell apoptosis during aortic remodelling in SHR treated with amlodipine [J]. *Br J Pharmacol*, 2007, **151** (8): 1315-323.
- [21] Ziesche R, Petkov V, Lambers C, et al. The calcium channel blocker amlodipine exerts its anti-proliferative action via p21 (Waf1/Cip1) gene activation [J]. *FASEB J*, 2004, **18** (13): 1516-523.
- [22] Furman C, Luo Z, Walsh K, et al. Systemic tissue inhibitor of metalloproteinase-1 gene delivery reduces neointimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid artery [J]. *FEBS Lett*, 2002, **531** (2): 122-126.
- [23] 曹雅, 傅世英. 氨氯地平对巨噬细胞基质金属蛋白酶 2, 9 mRNA 表达及分泌的影响 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2003, **22** (12): 712-716.
- [24] 马建林, 毛焕元, 周顺长, 等. 氨氯地平抗兔动脉粥样硬化的实验研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2001, **3** (1): 50-53.
- [25] Chiou SY, Lai GW, Lin LY, et al. Kinetics and mechanisms of cholesterol esterase inhibition by cardiovascular drugs in vitro [J]. *Indian J Biochem Biophys*, 2006, **43** (1): 52-55.
- [26] Phillips JE, Preston Mason R. Inhibition of oxidized LDL aggregation with the calcium channel blocker amlodipine: role of electrostatic interactions [J]. *Atherosclerosis*, 2003, **168** (2): 239-244.
- [27] 王晓锋, 董海兴. 贝那普利、氨氯地平、卡维地洛对主动脉内皮细胞单层脂类通透性的影响 [J]. *临床军医杂志*, 2006, **34** (2): 133-135.

(此文编辑 许雪梅)