

ATP 报告问世。脂质革命仍在继续,胆固醇的百年历史也将续写新的篇章。

参考文献

- 1 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Excutive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults(adult treatment panel III). JAMA, 2001, 285:2486-2497.
- 2 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastation in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet, 2002, 360: 7-22.
- 3 Shepherd J,Blauw GJ,Murphy MB,Bollen EL, et al. PROSPER study group.Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease(PROSPER): a randomized controlled trial. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Lancet, 2002, 360: 1623-1630.
- 4 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering

- Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial(ALLHAT). JAMA, 2002, 288:2998-3007.
- 5 Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm(ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet, 2003, 361:1149-1158.
- 6 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med, 2004, 350:1495-1504.
- 7 Grundy SM, Cleeman JI, Stone NJ, et al. The Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation, 2004,44:720-732.

·专题笔谈·

他汀类抗动脉粥样硬化的非降脂作用

赵水平

许多大规模的临床试验证实,无论是在冠心病一级预防或是在二级预防中,他汀类药物即 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂(简称他汀)均可明显降低心血管事件的发生率和死亡率。对不同胆固醇水平的人群,他汀都能产生良好的益处,在血浆低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平较低的心血管高危人群中,他汀治疗也同样能获得^[1]。这些临床研究结果提示他汀可能存在抗动脉粥样硬化的非降脂作用^[2]。大量体外研究的结果均支持他汀存在多效性作用,如抗炎、抗氧化和抑制细胞增殖等,他汀的这些非降脂作用可能在抗动脉粥

样硬化方面起重要功效。

1 对巨噬细胞的作用

氧化型 LDL 被巨噬细胞吞噬,胆固醇酯在其内堆积,是动脉粥样硬化形成的初始阶段。现有研究表明,他汀至少可通过两条途径阻止胆固醇酯在巨噬细胞的堆积。一条途径是将游离胆固醇限制在磷脂池中,从而减少游离胆固醇与乙酰辅酶 A 胆固醇乙酰转移酶的结合;另一途径是抑制 LDL 被内吞,减少胆固醇酯释放。他汀减少巨噬细胞内胆固醇蓄积存在剂量相关性。他汀能抑制合成胆固醇的中间产物如甲羟戊酸(mevalonic acid, MVA)和牻牛儿基牻牛儿基焦磷酸(GGPP)等生成。体外实验表明这两种物质均能完全逆转他汀对巨噬细胞中胆固醇酯化的抑制作用,说明 MVA 通路在泡沫细胞形成过

收稿日期:2005-04-14

作者单位:410011 长沙市,中南大学湘雅二医院心内科

作者简介:赵水平,男,1954年10月生,湖南省湘潭县人,医学博士,教授,科主任。Tel:0731-4895989

万方数据

程中起调控作用,阻断 MVA 通路可抑制泡沫细胞的形成,提示他汀具有独立于降脂外的稳定斑块作用^[3]。

2 抗炎作用

血液中白细胞和血管内皮的相互作用是动脉粥样硬化初始阶段中重要的炎症反应步骤。高胆固醇血症、外源性氧化型 LDL 均能引起白细胞-内皮细胞黏附(LECA)增强。内皮细胞表面黏附分子,如 P-选择素和细胞内黏附分子-1(ICAM-1)的表达增加导致 LECA。在载脂蛋白(Apo)E(-/-)的高胆固醇小鼠模型试验中,辛伐他汀明显减轻 LECA 的反应。小 GTP 结合蛋白 Rho 是白细胞黏附至内皮的关键,由于 Rho 激活需要 GGPP,提示他汀抑制 LECA 可能是通过抑制 GGPP 实现的。洛伐他汀能明显降低单核细胞表面 CD11b 的表达,也就是相应的降低 CD11b 依赖的单核细胞与人脐静脉内皮细胞的黏附。加入 MVA,而不是 LDL,能逆转他汀的这种作用,这说明他汀对 CD11b 表达和 LECA 的抑制与 MVA 途径的胆固醇前体物密切相关。用白细胞三烯 B₄ 刺激胆固醇正常的大鼠模型中,辛伐他汀治疗能削弱多形核白细胞(polymorphonuclear leucocyte, PMNs)上 CD18 的上调作用。西立伐他汀在正常血流状态下,能削弱单核细胞向血管内皮的黏附,这一过程是通过下调黏附因子(CD11a, CD18 和 VLA-4)和防止 Rho 易位到膜来达到抑制肌动蛋白多聚体。因此,他汀能通过各种机制影响 LECA,这种作用是依赖于它们抑制 HMG-CoA 还原酶的能力,而非依赖于细胞内胆固醇的生物合成。

C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)为急性期炎症标志物,具有诱导内皮细胞几种黏附分子和细胞因子表达增加的生物活性。血清 CRP 水平被认为与动脉粥样硬化、冠状动脉疾病的发生发展和预后有着密切的关系^[4]。

诸多临床研究均证实,他汀能显著降低 CRP 浓度,而且更为积极的他汀治疗可能有更为明显的抗炎作用,对心血管疾病可能更为有益^[5]。CRP 具有导致内皮细胞黏附分子和细胞因子表达增加的生物活性,因此降低 CRP 水平可能是他汀抑制内皮细胞黏附分子和细胞因子表达的一个作用机制。特别要提及的是,这些研究者还发现辛伐他汀而非阿司匹林能抑制 CRP 的促炎作用^[6]。

普伐他汀或阿托伐他汀和感染治疗(PROVE-IT)^[7]和降脂治疗逆转动脉粥样硬化研究

(REVERSAL)^[8]炎症亚组研究结果显示,强化他汀治疗,降低 CRP 水平,可减少心血管事件的发生,并且该效应独立于他汀的降 LDL-C 作用。这两项新近的研究结果具有重要的临床意义:(1)冠心病危险分层需纳入 CRP 指标,中危病人(10年的冠心病危险在 10%~20%)应行 CRP 测定;(2)强化他汀治疗的益处除了更有效降低胆固醇外,也可能与其发挥了更强的抗炎作用有关,他汀的抗炎作用能够改善心血管疾病的事实提示开发新的抗炎制剂的可能性,为动脉粥样硬化的防治提供新思路,对他汀的进一步研究有助于这种新型制剂的研制;(3)CRP 可作为他汀治疗疗效评定指标,有助于指导治疗和预后判断,当然,是否根据 CRP 水平决定他汀治疗起始剂量以及将其作为剂量调整的依据,尚有待研究证实。

3 改善内皮功能

内皮功能障碍出现在动脉粥样硬化极早期阶段,而且在动脉粥样硬化斑块的发展中起重要作用,并与疾病的预后密切相关。引起内皮功能不全的一个主要原因是内皮合成一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)减少。他汀能通过两个途径改善 eNOS mRNA 稳定性及增加内皮合成一氧化氮(NO)。其一是通过调脂作用影响 NO 合成;其二可直接影响 NO 的生物合成。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。他汀还可防止低氧介导的人内皮细胞 eNOS 减少,增加这些细胞 NO 生成。近期研究表明尚有其他机制参与他汀介导的 eNOS 活性上调,如激活内皮细胞丝氨酸/苏氨酸激酶,导致 eNOS 磷酸化,增加其活性;下调细胞囊泡素的表达(囊泡素能与 eNOS 结合形成杂合物抑制 eNOS 活性)等。这些结果都支持他汀能通过一种直接的、非 LDL 介导的效应来改善内皮功能。

4 抗血小板及抑制血栓形成作用

血小板活化在动脉粥样硬化斑块形成和发展中起十分重要的作用。他汀通过增加 NO 的生物学活性而产生间接抑制血小板聚集作用。对鼠在体研究表明,阿托伐他汀能独立于降脂作用外直接降低血小板活性,而且,他汀能降低氧化应激标记物 8 表皮前列腺素 F-2 α 水平,通过其抗氧化作用而抑制血小板聚集。他汀除有抗血小板作用外还能作用于凝血系统产生抗血栓作用。如辛伐他汀、氟伐他汀呈剂

量依赖性降低体外培养的人单核巨噬细胞组织因子表达。研究发现辛伐他汀能抑制人血管内皮细胞及平滑肌细胞纤溶酶原激活剂抑制物-1表达,同时增加内皮细胞组织纤溶酶原激活物表达^[9]。他汀抗血栓作用的机制涉及到抑制细胞 Rho/Rho 激酶并活化丝氨酸/苏氨酸激酶。这些体外研究结果提示他汀类药物可能有独立于降脂作用之外的抗血栓作用。

5 对平滑肌细胞及胶原的影响

平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)的增殖、迁移是动脉粥样硬化发病过程的一个重要环节,在动脉粥样硬化的形成过程中,SMC由收缩型变成合成型,并迁移至内膜下。合成型的特点是:类似纤维母细胞,含少量肌丝而含大量粗面内质网及高尔基体,可以分泌多种基质。SMC本身还可转变成泡沫细胞。他汀调脂药可抑制SMC的增殖和迁移,从而阻滞动脉粥样硬化的发生和进展。在细胞培养实验中,除普伐他汀外,大多数他汀(阿伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀)都能抑制血小板源生长因子和纤维蛋白原诱发的SMC增殖及迁移。在体动物研究也发现,氟伐他汀20 mg/(kg·d)治疗52周,能降低兔主动脉斑块内SMC数量及胶原含量。由于SMC是胶原基质的主要合成部位,而后者对于增加斑块纤维帽强度具有至关重要的作用。因此,他汀类调脂药对SMC增殖的抑制作用可使已形成的斑块变得不稳定。而亲水性普伐他汀因不能透过细胞膜,不抑制SMC的迁移和聚集,在降脂的同时抑制SMC凋亡,增加胶原含量这一特点可以稳定斑块,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。值得注意的是,体外研究用于观察他汀药物对SMC增殖和凋亡的影响所选用的药物浓度远高于体内所能达到的治疗浓度。动物实验中氟伐他汀的浓度也远高于人体内药物浓度,因此,这些研究结果的临床意义尚值得斟酌。Fukumoto等^[10]认为,亲脂性他汀药物虽然改变斑块中SMC的表型,减少胶原合成,但由于又抑制斑块中巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶,减少胶原降解,其作用胜于胶原合成的减少,最终利于加强纤维帽,稳定斑块。他汀是目前最有效的降低胆固醇药物,虽然这类药物有许多非降脂

作用,然而这些作用是否具有实际临床意义尚不十分清楚^[3]。目前亟需明确3点:(1)大量在体外细胞实验中或在动物试验中观察到的他汀非降脂作用是否在人体也同样能观察到;(2)所观察到的他汀非降脂作用对人体能产生多大益处;(3)如何客观评价他汀的非降脂作用对人体的利弊。

参考文献

- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360:7-22.
- Cox JP, Deanfield JE. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation*, 2004, 109: II 42- II 48.
- Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, et al. Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant? *Eur Heart J*, 2003, 24:225-248.
- Backes JM, Howard PA, Moriarty PM. Role of C-reactive protein in cardiovascular disease. *Ann Pharmacother*, 2004, 38: 110-118.
- Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, et al. Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Statin therapy interacts with cytomegalovirus seropositivity and high C-reactive protein in reducing mortality among patients with angiographically significant coronary disease. *Circulation*, 2003, 107:258-263.
- Gupta S. Does aggressive statin therapy offer improved cholesterol-independent benefits compared to conventional statin treatment? *Int J Cardiol*, 2004, 96:131-139.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*, 2005, 352:20-28.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005, 352:29-38.
- Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20: 556-562.
- Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation*, 2001, 103: 993-999.