

他汀类药物多效药理作用及其机制研究进展

赵心彬,倪敏,陶霞(第二军医大学长征医院药学部,上海200003)

[摘要] 他汀类是临床上治疗高胆固醇血症主要药物,广泛应用于冠心病一级及二级预防。近年来研究表明,他汀类药物还具有降脂外的多重作用,包括改善血管内皮功能、抗炎、抗氧化作用、稳定动脉粥样硬化和抗肿瘤作用等。本文围绕他汀类药物对血管疾病和肿瘤的作用及机制展开综述。

[关键词] 他汀类药物;血管疾病;肿瘤

[中图分类号] R972 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)01-0019-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.01.005

Progress on the multiple pharmacological activity and mechanism of statins

ZHAO Xin-bin, NI Min, TAO Xia (Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[Abstract] Statins were a mainstay in the treatment of hyperlipidemia and used in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. Recent studies indicated that there were some cholesterol-independent or pleiotropic effects of statins, including improving endothelial function, decreasing oxidative stress, inhibiting inflammation, enhancing the stability of atherosclerotic plaques and used for anticancer therapy. The effects and mechanisms of statins on vascular disease and cancer were reviewed in this paper.

[Key words] statins; vascular disease; cancer

他汀类药物即羟甲戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,是20世纪80年代以来国际上治疗高胆固醇血症的理想首选药物,也是心脑血管病一级和二级预防的最重要药物之一。有人把20世纪90年代的他汀类药物和40年代的青霉素相媲美,称其为他汀类的新纪元。他汀类药物通过降低胆固醇和低密度脂蛋白起到降脂作用。近年来研究还发现:他汀类药物除降脂作用外,还有改善血管内皮功能、抗炎、抗氧化、防治动脉粥样硬化和抗肿瘤等多效药理作用^[1,2]。本文针对他汀类药物多效药理作用及其机制进行综述。

1 调脂作用

胆固醇合成过程中HMG-CoA还原酶使HMG-CoA转换为中间产物甲羟戊酸(MVA)。他汀类与HMG-CoA的化学结构类似,能够竞争性抑制HMG-CoA还原酶活性,使MVA合成受阻,减少胆固醇的合成;通过负反馈调节使肝细胞表面的低密度脂蛋白(LDL)受体代偿性增加,大量摄取血浆中的LDL,

经LDL受体途径代谢,降低血浆LDL水平;此外,他汀类还能有效降低血浆甘油三酯(TG)和极低密度脂蛋白(VLDL)水平,轻度增加高密度脂蛋白(HDL)的水平^[3]。

2 非调脂作用

随着他汀类药物临床的广泛应用和认识的加深,发现他汀类除了调整血脂水平作用外,还可减少致死性和非致死性心血管病事件,提示他汀类药物产生的临床效应远大于调脂作用本身。

2.1 改善血管内皮功能 高胆固醇血症、高血压、糖尿病等可造成内皮功能与结构的损害,导致血管损伤。Alonso等^[4]指出辛伐他汀长期治疗家族性高胆固醇血症患者除了降脂外,可以明显改善内皮功能;Tsunekawa等^[5]报道老年糖尿病患者短期服用西立伐他汀,血脂并未改变的情况下,损害的内皮细胞功能已得到改善。动物实验证明,给予无调脂效应剂量的普伐他汀就能够改善内皮细胞功能^[6]。导致内皮功能紊乱最主要的机制是血管内皮型NO合成酶(eNOS)活性下降,NO合成减少和生物利用率降低^[7]。他汀类通过抑制MVA的合成,改善eNOS mRNA稳定性,提高内皮型eNOS/NO系统活性,促进NO的合成和释放,提高NO的生物利用

[作者简介] 赵心彬(1987-),男,硕士研究生。Tel: (021) 81871278, E-mail: jorbin368@126.com.

[通讯作者] 陶霞。Tel: (021) 81886182, E-mail: taoxia2003@126.com.

度,从而改善血管内皮功能^[8]。在动物和人的体外实验中均发现他汀类药物可以提高 eNOS 的表达并且这个作用与其降脂效应无关。由此可以看出,他汀类药物具有独立于降脂作用以外的改善内皮损伤的作用。

2.2 增强内皮祖细胞功能 内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)是指来源于骨髓及外周血的前体细胞,能增殖分化为成熟的内皮细胞,促进局部血管生成和血管新生。近年来研究证实他汀类药物不仅能增加 EPC 的数量,还能提高 EPC 的功能。文献报道^[9,10],他汀类主要通过 PI-3K/Akt 通路激活 eNOS,动员骨髓 EPC,促进其增殖,抑制其凋亡。他汀类不仅能增加骨髓与血液中 EPC 的数目,还能促进其迁移、分化,增加循环中 EPC 的数量。Vase 等^[11]研究指出冠心病患者循环血中的 EPC 数量下降了近一半,功能也受损严重,使用他汀类药物治疗后,外周血中 EPC 的数量得到增加,功能得到增强。因此我们可以推测,他汀类药物保护内皮可以从 NO 和内皮祖细胞机制两个方面来解释。

2.3 抑制血管平滑肌细胞增殖 血管平滑肌细胞(VSMC)增殖是冠状动脉粥样硬化斑块发生发展至管腔狭窄的中心环节。Furumoto 等^[12]报道,氟伐他汀作用于兔和人的主动脉平滑肌细胞时,可以抑制 VSMC 增殖,诱导 VSMC 凋亡。除了抑制 HMG-CoA 还原酶,减少 MVA 衍生物的产生,抑制 VSMC 增殖外,他汀类药物可通过调节细胞外基质(ECM)的降解而影响 VSMC 的增殖和迁移^[13]。另有报道指出^[14],他汀类药物可以抑制 ERK1/2 的激活及其通路的信号传导和 DNA 的合成来抑制平滑肌细胞的增殖。

2.4 抗炎与抗氧化作用 炎症与氧化应激始终贯穿于心血管疾病之中,会引起内皮细胞的损伤和 NO 合成的减少,进而造成内皮功能障碍。血浆 C-反应蛋白(CRP)是炎症反应的标志物,在临床试验中,普伐他汀治疗后,CRP 水平可下降 37%^[15]。瑞舒伐他汀可降低血脂正常的 2 型糖尿病患者 hsCRP 水平^[16]。他汀类药物抗炎作用与抑制炎症因子、趋化因子和黏附分子的表达,降低巨噬细胞活性,抑制炎症因子渗出,降低 CRP 含量相关。从该机制可以看出,他汀类抗炎作用独立于降脂作用。

NADPH 氧化酶是血管内皮细胞、巨噬细胞等活性氧(ROS)生成的关键酶。他汀类药物可以抑制 Racl 介导的 NADPH 的活性,减少血管平滑肌细胞诱导的 ROS 的生成;抑制 Racl 的异戊二烯化可限

制内皮细胞 ROS 的释放。他汀类还可以减少血管及内皮超氧阴离子(O_2^-)的形成,通过维持维生素 E、C 及 LDL 分子中内源性抗氧化物的浓度发挥抗氧化作用^[17]。动物实验证明,阿伐他汀可以提高抗氧化系统酶活性,降低氧化应激水平,改善内皮功能。

2.5 防治动脉粥样硬化作用 内皮细胞功能失调是发生动脉粥样硬化的始动环节,动脉粥样硬化又可加重内皮功能失调^[18]。目前认为,在急性冠脉综合征期,他汀类可以改善内皮细胞的合成与分泌,来稳定动脉粥样硬化病灶。炎症和氧化应激是动脉粥样硬化发生的两个关键成分,是动脉粥样硬化从脂肪条纹形成到斑块破裂和血栓形成这一发展过程的主要因素^[19]。由上述可知,他汀类药物也可以通过抗炎与抗氧化作用间接起到防治动脉粥样硬化的作用。

2.6 抗肿瘤作用 美国密歇根大学综合肿瘤中心^[20]调查分析了 1 953 名直肠癌病人和 2 015 名健康人过去 5 年中所用药物,结果显示,使用他汀类药物 5 年可以降低患直肠癌的风险率 50% 以上。提示有家族癌症病史或其它危险因素的人群使用他汀类药物可以降低患直肠癌的几率。现有的研究显示^[21],他汀类药物对黑色素瘤、胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、白血病及前列腺癌等都有很好的抑制作用。

他汀类药物的抗肿瘤机制:首先,通过影响细胞周期包括抑制肿瘤细胞的增殖和诱导其凋亡。他汀类药物通过阻断 MVA 合成途径影响细胞周期,使细胞增生停滞于 G_0-G_1 期或 G_1-S 期,抑制癌细胞增殖,同时阻碍 MVA 合成途径中间产物的异戊烯化过程,引起调控细胞凋亡的一系列关键信号转导分子的表达改变,从而影响凋亡信号级联反应,诱导细胞凋亡^[22]。其次,抑制肿瘤新生血管的生成。他汀类药物对细胞血管生成是浓度依赖型的,低浓度促进、高浓度抑制^[23]。第三,降低肿瘤细胞侵袭和转移。基质金属蛋白酶(MMP)是细胞外蛋白水解酶。可引起血管基底膜降解,外基质重塑,促进肿瘤细胞迁移。他汀类药物可以抑制 MMP 的合成,减少分泌,故可以抑制肿瘤细胞的迁移^[24]。

此外,他汀类药物具有联合增敏及化学预防作用。他汀类药物可以增加化疗和放疗的效果,当洛伐他汀与多柔比星合用时,减缓结肠癌生长,降低多柔比星的心脏毒性;在前列腺癌、恶性胶质瘤患者中,他汀类可以增强癌细胞对放疗的敏感性^[25~28]。Khurana 等^[29]对美国中南部作了一个病例研究,发

现使用他汀类药物超过半年的人群,肺癌发生的危险率下降了 55%。

除了上述多效性作用外,他汀类临床应用在骨质疏松、抗高血压、糖尿病血管病、免疫抑制、预防败血症等方面也展示出良好的疗效^[30]。他汀类药物现已作为治疗血脂异常、减少心血管病事件、降低冠心病死亡率的首选药物。这不仅依赖于其强有力的降脂效果,还在于其独特的非调脂作用。随着对他汀类药物基础研究和临床应用的不断深入,相信对他汀类药物的多效性作用及其机制都能够得到进一步的阐明。

【参考文献】

- [1] Liao JK , Laufs U. Pleiotropic effects of statins [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* ,2005 ,45: 89.
- [2] Farwell WR ,D'Avolio LW ,Scranton RE ,*et al.* Statins and prostate cancer diagnosis and grade in a veterans population [J]. *J Natl Cancer Inst* ,2011 ,103(11) : 885.
- [3] Vaughan CJ ,Gotto AM. Update on statins: 2003 [J]. *Circulation* ,2004 ,110: 886.
- [4] Alonso R ,Mata P. Sustained long-term improvement of arterial endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolemia patients treated with simvastatin [J]. *Atherosclerosis* ,2001 ,157: 423.
- [5] Tsunekawa T ,Hayashi T. Cerivastatin , a hydroxymethylglutaryl coenzyme reductase inhibitor , improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days [J]. *Circulation* ,2001 ,104: 376.
- [6] Williams JK ,Sukhova GK ,Herring DM ,*et al.* Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys [J]. *J Am CollCardiol* ,1998 ,31: 684.
- [7] Endres M ,Laufs U. Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms [J]. *Stroke* ,2004 ,35: 2708.
- [8] Walter DH ,Zeicher AM ,Dimmeler S. Effects of statins on endothelium and their contribution to neovascularization by mobilization of endothelial progenitor cells [J]. *Coronary Artery Disease* ,2004 ,15: 235.
- [9] 陈巧玲 ,蔡宝祥. 他汀类药物防治动脉粥样硬化作用研究进展 [J]. *药学实践杂志* ,2006 ,24(6) : 321.
- [10] Assmus B ,Urbich C ,Aicher A ,*et al.* HMG-CoA Reductase inhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes [J]. *Circulation Res* ,2003 ,92: 1049.
- [11] Vasa M ,Fichtlscherer S. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease [J]. *Circulation* ,2001 ,103: 2885.
- [12] Fukumoto Y ,Libby P ,Rabkin E ,*et al.* Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atherosclerosis of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits [J]. *Circulation* ,2001 ,103: 993.
- [13] Vincent L ,Chen W ,Hong L ,*et al.* Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin , an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its anti-angiogenic effect [J]. *FEBS Lett* ,2001 ,495(3) : 159.
- [14] Yamakawa T ,Tanaka S ,Kamei J ,*et al.* Pitavastatin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by inactivating extracellular signal-regulated kinase 1/2 [J]. *J Atheroscler Thromb* ,2003 ,10(1) : 37.
- [15] Richard K. The Jupiter study , CRP screening , and aggressive statin therapy implications for the primary prevention of cardiovascular disease [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis* ,2009 ,3(4) : 309.
- [16] 李秋荣 ,王勤 ,曲环 ,等. 瑞舒伐他汀对血脂正常的 2 型糖尿病患者血清高敏 C 反应蛋白的作用 [J]. *中华高血压杂志* ,2011 ,19(3) : 280.
- [17] Bonetti PO ,Lerman LO ,*et al.* Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant? [J]. *European Heart Journal* ,2003 ,24(3) : 225.
- [18] Giannotti G ,Landmesser U. Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis [J]. *Herz* ,2007 ,32(7) : 568.
- [19] 陈瑗 ,周玫. 氧化应激-炎症在动脉粥样硬化发生发展中作用研究的新进展 [J]. *中国动脉硬化杂志* ,2008 ,16(10) : 757.
- [20] Hawk E ,Viner JL. Statins and cancer——beyond the “one drug , one disease” model [J]. *N Engl J Med* ,2005 ,352(21) : 2184.
- [21] 王磊 ,胡昌华. 他汀类药物抗癌作用新机制 [J]. *中国药理学杂志* ,2010 ,45(23) : 1796.
- [22] Sassano A ,Katsoulidis E ,Antico G ,*et al.* Suppressive effects of statins on acute promyelocytic leukemia cells [J]. *Cancer Res* ,2007 ,67(9) : 4524.
- [23] Weis M ,Heeschen C ,Glassford AJ ,*et al.* Statins have biphasic effects on angiogenesis [J]. *Circulation* ,2002 ,105: 739.
- [24] Fromigué O ,Hamidouche Z ,Marie PJ. Blockade of the RhoA-JNK-c-Jun-MMP2 cascade by atorvastatin reduces osteosarcoma cell invasion [J]. *J Biol Chem* ,2008 ,284(45) : 30549.
- [25] Cho SJ ,Kim JS ,Kim JM ,*et al.* Simvastatin induces apoptosis in human colon cancer cells and in tumor xenografts and attenuates colitis-associated colon cancer in mice [J]. *Int J Cancer* ,2008 ,123: 951.
- [26] 李颖 ,张增叶 ,姜达. 洛伐他汀对恶性黑色素瘤 B16 细胞株的作用及其机制的研究 [J]. *实用肿瘤学杂志* ,2008 ,6: 520.
- [27] 江庭秀 ,顾伟英 ,邱国强 ,等. 辛伐他汀联合阿糖胞苷对 K562 细胞增殖与凋亡的影响 [J]. *白血病·淋巴瘤* ,2011 ,20(1) : 35.
- [28] 张莉. 他汀类药物调脂及非调脂作用的临床新进展 [J]. *医学信息* ,2011 ,24(7) : 4248.
- [29] Khurana V ,Bejjanki HR ,Caldito G ,*et al.* Statins reduce the risk of lung cancer in humans , a large case-control study of US veterans [J]. *Chest* ,2007 ,131(5) : 1282.
- [30] 吴苏舒 ,刘玉明 ,陈静. 他汀类药物调脂外临床应用概况 [J]. *药学实践杂志* ,2007 ,25(1) : 4.

[收稿日期]2012-02-14

[修回日期]2012-04-05