

• 综述 •

他汀类药物在缺血性脑血管疾病中的研究进展

胡长军

(汉沽中医医院急诊科, 天津 300480)

【关键词】 他汀类药物; 脑血管病, 缺血性

中图分类号: R743.31 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.03.029

随着他汀类药物在临床的广泛应用,其在心脑血管疾病中的治疗和预防作用越来越受到重视。许多大规模临床试验相继证明,他汀类药物可显著降低血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,明显减少了心血管事件的发生率和病死率,在冠心病的一级、二级预防中有重要作用,为目前临床上最重要、应用最广的调脂药。他汀类药物除了具有调脂作用外,还具有多重作用,如改善血管内皮功能,抑制平滑肌细胞的增殖和迁移,降血压,诱导细胞凋亡,抗血小板聚集,保护神经系统,抗炎等,这些都改变了长期以来学术界一直认为他汀类药物预防缺血性脑血管病的机制在于降脂的观点。越来越多的证据表明,他汀类药物具有广泛的生物学效应,其对缺血性脑血管病的防治作用远不仅仅与降脂作用有关。多项大样本随机对照试验表明,他汀类药物可显著降低缺血性脑血管病的发病率^[1-4]。现将他汀类药物在缺血性脑血管病中的作用机制介绍如下。

1 降脂作用

他汀类药物的降脂作用早已在指南中有明确规定,缺血性卒中的预防包括改变生活方式、合理膳食和药物降脂治疗,按危险程度和血脂异常的类型决定治疗目标和措施。欧洲卒中组织(ESO)发布的缺血性卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)治疗指南(2008版)指出:一级预防为定期检测血浆胆固醇,建议高胆固醇患者一定要服用他汀类药物(I类建议, A级证据),改变生活方式(IV类建议, C级证据);二级预防为对非心源性栓塞性卒中患者,建议服用他汀类药物治疗(I类建议, A级证据)^[5]。美国心脏学会/美国卒中学会(AHA/ASA)2008更新建议:根据积极降低胆固醇水平防治卒中(SPARCL)的大型临床试验^[6],对于有动脉粥样硬化性缺血

性卒中或TIA、而无冠心病史的患者,建议给予他汀类药物进行强化降脂,以减少卒中和心血管事件的风险(I类建议, B级证据)^[7]。降脂作用的机制是通过有效调节LDL-C、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、三酰甘油(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,抑制巨噬细胞中胆固醇合成和泡沫细胞形成,减少斑块内的脂质成分,延缓动脉粥样斑块进展,增强斑块稳定性,从而减少缺血性卒中事件的风险。许多大规模临床试验为他汀类药物防治冠心病提供了证据,同时也观察到他汀类药物亦有助于卒中的防治。在阿托伐他汀糖尿病协作研究(CARDS)中,对既往无心血管病史的2型糖尿病患者分别给予阿托伐他汀(10 mg/d)和安慰剂治疗,结果阿托伐他汀使缺血性卒中的相对危险降低了48%^[8]。此结果进一步证明他汀类药物对非冠心病卒中患者也有防治作用。对有缺血性卒中或TIA的患者应用他汀类药物,中国专家组的建议是:LDL-C>2.6 mmol/L者服用他汀类药物治疗,将LDL-C降至2.6 mmol/L以下,并定期监测血脂水平。对有确切大动脉粥样硬化证据的极高危患者和伴有多种危险因素(如冠心病、糖尿病、不能戒烟、代谢综合征之一者)的缺血性卒中或TIA极高危患者,均推荐强化他汀类药物治疗,应将LDL-C降至2.1 mmol/L以下,或LDL-C降低幅度在40%以上,并定期监测血脂水平^[9]。

2 改善血管内皮功能

在缺血性脑血管病中都存在血管内皮损伤,他汀类药物不但可通过降脂作用减少脂质在内皮沉积,还可改善内皮依赖性舒张功能和收缩反应,具有内皮修复功能。血凝素样氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)受体可识别摄取ox-LDL,介导ox-LDL对内皮细胞的损伤,抑制内皮型一氧化氮合酶(eNOS),使内皮依赖性舒张因子一氧化氮(NO)产生障碍,甚

至影响内皮细胞凋亡。他汀类药物通过抑制内皮细胞氧化低密度脂蛋白受体1(LOX-1)表达,减少细胞摄取ox-LDL^[10]。Sakabe等^[11]报道,一组经过3个月他汀类药物治疗后的高脂血症患者,血流介导的血管舒张能力显著增强,血管内皮功能显著改善。Jantzen等^[12]研究发现,无论是水溶性还是脂溶性他汀类药物都可增加eNOS活性,上调eNOS mRNA和蛋白的表达,增加NO合成;同时抑制G蛋白,减少eNOS mRNA的降解,增加NO的生物利用度,从而改善血管的舒张功能,扩张小动脉和改善微循环。Walter等^[13]认为,他汀类药物是通过与磷脂酰肌醇-3激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(PI-3K/Akt)途径有关的机制,动员内皮祖细胞入血,并黏附于受损部位,从而促进内皮修复。

3 抗炎作用

研究表明,多种炎症因子在缺血性脑血管病中发挥着很重要的作用^[14-16]。他汀类药物可以通过抑制Rho蛋白活化,减少核转录因子-κB(NF-κB)表达,降低黏附分子、炎症因子的水平,尤其是C-反应蛋白(CRP)的水平^[17],稳定动脉粥样硬化斑块,广泛用于心脑血管疾病的治疗。高敏C-反应蛋白(hs-CRP)是炎症反应的一个重要标记物,其水平增高提示有心脑血管病发病风险。Ridker等^[4]将17 802例血浆hs-CRP水平升高但LDL-C水平正常的健康人随机分组后给予瑞舒伐他汀或安慰剂治疗,平均随访1.9年。结果显示,治疗组hs-CRP水平较对照组下降37%,提示抗炎效应可能是他汀类药物抗动脉粥样硬化的作用机制之一。赵水平等^[18]研究发现,阿托伐他汀在脑梗死急性期能快速降低hs-CRP水平。他汀类药物还能降低脑缺血后单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等炎症因子的表达,抑制脑缺血诱导的炎症反应;还能抑制干扰素、

作者简介:胡长军(1970-),男(汉族),天津市人,主治医师。

IL-4 的生成^[17],下调血管黏附分子的表达,抑制平滑肌细胞的迁移和增殖,起到抗炎和保护血管的作用。

4 抗血栓形成作用

动脉硬化斑块的破裂、血小板的聚集及血栓的形成是缺血性脑血管病的主要发病原因,造成血栓栓塞是以动脉粥样硬化不稳定斑块为基础的,而血小板的聚集、黏附可促进血栓形成。实验证明血小板的功能指标与缺血性脑血管病有着密切的关系^[20]。抗血小板治疗通过阻止血小板黏附、聚集和释放而起到预防血栓形成的作用,是预防缺血性脑血管病的主要方法之一。他汀类药物可以通过改变血小板膜上的胆固醇含量影响血小板功能,抑制血小板的聚集以及调节凝血和纤溶系统的功能而发挥抗血栓作用。血小板膜胆固醇含量与血浆胆固醇水平呈正相关,他汀类药物通过胆固醇依赖性和非依赖性途径发挥抗血小板作用。研究表明,他汀类药物可通过过氧化物酶体增殖物激活受体抑制花生四烯酸引起的血小板聚集^[21]。胆固醇非依赖性途径主要是通过 RhoA-Rho 激酶通路介导的,该通路信号强度的变化可引起血小板形态和聚集能力的改变。他汀类药物能抑制 GGPP 合成,间接抑制 RhoA 膜转位以及其下游分子 Rho 激酶的激活,因此具有抗血小板聚集效应^[22]。动物实验和临床研究均证实,他汀类药物能上调正常胆固醇小鼠和人血小板 eNOS mRNA 表达水平,抑制血小板聚集而不降低胆固醇水平^[23-24]。他汀类药物还能通过影响凝血系统发挥抗血栓形成的作用,其对凝血系统的影响主要表现在抑制组织因子(TF)的表达,抑制凝血系统,减少多种凝血因子的产生。Son 等^[25]报道,伴有高胆固醇血症的冠心病患者应用辛伐他汀(20 mg/d)治疗 14 d 后,TF 活性较用药前显著降低。除具有抑制血栓形成效应外,他汀类药物还能促进成熟的血栓溶解,主要表现为纤溶酶原激活物抑制剂-1 水平降低和组织型纤溶酶原激活物(tPA)水平增高^[26-27]。比较辛伐他汀和阿托伐他汀对冠心病患者纤溶系统的影响时发现,二者均可提高 t-PA 活性,患者的纤溶活性得到显著改善^[28]。

5 抗氧化作用

缺血性脑血管病患者多合并氧化应激升高,氧自由基的释放可加重缺血半

暗带组织损伤。自由基的产生可通过诱导脂质过氧化^[29]、蛋白质氧化、破坏内源性抗氧化系统和直接损伤核酸而引起神经元和内皮细胞损伤。有研究表明,他汀类药物可以促进核因子尤其是固醇调节因子结合蛋白-2 的产生,促进其与芳香烷基磷酸酯酶启动子结合,芳香烷基磷酸酯酶表达增多,抑制 ox-LDL 的生成,减轻脂蛋白氧化和自由基损伤^[30]。颜建云等^[31]研究显示,他汀类药物可提高超氧化物歧化酶(SOD)活性,减轻脂质过氧化,减少 SOD 的消耗和氧自由基的生成,稳定线粒体膜,具有抗氧化作用而保护脑组织。Hong 等^[32]研究发现,脑梗死前辛伐他汀预处理能明显抑制缺血/再灌注(I/R)后还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶活性,减少活性氧(ROS)生成,降低 NADPH 氧化酶亚单位 gp91 及跨膜亚单位 p47 的表达,稳定 SOD 和过氧化氢酶的活性,提高内源性抗氧化的能力。免疫组化研究证实,他汀类药物能减轻缺血缺氧后氧化反应,保护脑组织^[33]。以上研究都表明,他汀类药物具有广泛的抗氧化作用。

6 抑制血管平滑肌细胞的增殖,影响新生血管的生成

他汀类药物还具有抑制多种细胞增殖的作用,内皮损伤后的血管平滑肌细胞(VSMC)表型转变在动脉硬化发展中起重要作用。此时,VSMC 凋亡受到抑制,表现为 VSMC 增殖和移行,加速了动脉硬化的进程。VSMC 增殖可引起动脉管腔的狭窄,增加粥样硬化斑块的不稳定性,从而增加了缺血性脑血管病的危险性。Nègre-Aminou 等^[34]研究发现,6 种他汀类药物都可以抑制 VSMC 增殖,其中普伐他汀作用最弱,西伐他汀最强。VSMC 增殖是粥样硬化的关键条件,并使血管壁增厚,因此他汀类药物能防治粥样硬化和血管管腔狭窄。内皮祖细胞(EPC)的主要生理学功能是促进血管新生和维持内皮功能,关于缺血性大鼠的实验表明,EPC 参与了脑缺血后新生血管的生成^[35]。他汀类药物通过上调 eNOS 的表达,诱导血管内皮生长因子(VEGF)表达上升,从而增加血液循环中 EPC 数量,促进新生血管的生成^[36]。体外实验表明,阿托伐他汀可诱导新生毛细血管样结构形成^[37]。这就从体内和体外实验两方面证明了他汀类药物能促

进缺血局部血管再生,有助于卒中后神经功能恢复。

6 影响细胞凋亡

细胞凋亡可能是 I/R 损伤的重要环节之一,I/R 过程中细胞凋亡机制尚不完全清楚,可能与氧自由基大量生成、细胞内 Ca^{2+} 超载以及中性粒细胞浸润等作用有关。他汀类药物可通过维持细胞线粒体膜电位抑制细胞凋亡,通过激活 PI-3K/Akt/eNOS 通路抑制细胞凋亡。研究发现,他汀类药物可通过抑制细胞凋亡而减轻 I/R 对组织的损伤作用。阿托伐他汀预处理能抑制大鼠脑 I/R 后脑组织 bax 表达,上调 bcl-2 表达,从而对缺血区神经细胞凋亡产生抑制作用,减轻神经元的缺血损伤^[38]。

7 神经系统保护作用

动物实验证明,他汀类药物对缺血性脑血管病具有神经系统保护的作用,可能通过调节脑血流、促进血管发生、抑制血管内皮细胞凋亡等潜在效应,改善神经功能^[39]。Yrjanheikki 等^[40]的研究显示,在大鼠脑梗死前 14 d 给予阿托伐他汀预处理,通过 MRI 和激光多普勒血流仪检查发现,脑梗死后 7 d 和 21 d 的脑梗死体积均比对照组显著减少,但各种血流动力学参数并无明显改变,表明阿托伐他汀在不影响血流动力学参数的前提下对缺血性脑卒中有脑保护作用。此外,还能减轻谷氨酸介导的兴奋性毒性^[41],促进脑缺血后血管发生、神经发生和突触形成,从而保护局部缺血脑组织的神经元^[42]。

参考文献

- [1] Coldsrein LB, Amarenco P, Zivin J, et al. Statin treatment and stroke outcome in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial. *Stroke*, 2009, 40(11): 3526-3531.
- [2] Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention, an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPTER). *Circulation*, 2010, 121(1): 143-150.
- [3] O'Regan C, Wu P, Arora P, et al. Statin therapy in stroke prevention, a Meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med*, 2008, 121(1): 24-33.
- [4] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated

- C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, 359(21), 2195-2207.
- [5] European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(5), 457-507.
- [6] Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2006, 355(6), 549-559.
- [7] Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*, 2008, 39(5), 1647-1652.
- [8] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364(9435), 685-696.
- [9] 他汀类药物预防缺血性卒中/短暂性脑缺血发作专家组. 他汀类药物预防缺血性卒中/短暂性脑缺血发作的专家建议. *中华内科杂志*, 2007, 46(1), 81-83.
- [10] Endres M, Laufs U. Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke*, 2004, 35(11 Suppl 1), 2708-2711.
- [11] Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y, et al. Comparisons of short- and intermediate-term effects of pitavastatin versus atorvastatin on lipid profiles, fibrinolytic parameter, and endothelial function. *Int J Cardiol*, 2008, 125(1), 136-138.
- [12] Jantzen F, Könemann S, Wolff B, et al. Isoprenoid depletion by statins antagonizes cytokine-induced down-regulation of endothelial nitric oxide expression and increases NO synthase activity in human umbilical vein endothelial cells. *J Physiol Pharmacol*, 2007, 58(3), 503-514.
- [13] Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization, a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation*, 2002, 105(25), 3017-3024.
- [14] 李春阳, 李林, 魏海峰, 等. 局灶性脑缺血大鼠血瘀证相关指标和脑损伤病理生理的动态变化. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(5), 259-263.
- [15] 吕汉文, 付晓梅, 王国标, 等. 缺血性脑血管病抗凝溶栓治疗前后 α -颗粒膜蛋白和白介素-6的测定. *中国危重病急救医学*, 2000, 12(12), 748-749.
- [16] 李建生, 高剑峰, 周友龙, 等. 老年脑缺血/再灌注大鼠炎症级联反应变化及其意义. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(5), 278-281.
- [17] Veillard NR, Mach F. Statins, the new aspirin? *Cell Mol Life Sci*, 2002, 59(11), 1771-1786.
- [18] 赵水平, 吴军, 谭利明, 等. 他汀类药物对急性脑梗死的抗炎作用. *中华医学杂志*, 2005, 85(40), 2841-2845.
- [19] Clarke RM, Lyons A, O'Connell F, et al. A pivotal role for interleukin-4 in atorvastatin-associated neuroprotection in rat brain. *J Biol Chem*, 2008, 283(4), 1808-1817.
- [20] 王蕾, 田桂玲, 李芳. 急性脑梗死患者血小板膜糖蛋白与血小板参数的研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(3), 173-175.
- [21] Szczerpańska-Szerej A, Kurzepa J, Wojczal J, et al. Simvastatin-induced prevention of the increase in TNF- α level in the acute phase of ischemic stroke. *Pharmacol Rep*, 2007, 59(1), 94-97.
- [22] Casani L, Sanchez-Gomez S, Vilahur G, et al. Pravastatin reduces thrombogenicity by mechanisms beyond plasma cholesterol lowering. *Thromb Haemost*, 2005, 94(5), 1035-1041.
- [23] Schäfer A, Fraccarollo D, Eigenthaler M, et al. Rosuvastatin reduces platelet activation in heart failure, role of NO bioavailability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(5), 1071-1077.
- [24] Chou TC, Lin YF, Wu WC, et al. Enhanced nitric oxide and cyclic GMP formation plays a role in the antiplatelet activity of simvastatin. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(6), 1281-1287.
- [25] Son JW, Koh KK, Ahn JY, et al. Effects of statin on plaque stability and thrombogenicity in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 2003, 88(1), 77-82.
- [26] Jacobson JR, Dudek SM, Birukov KG, et al. Cytoskeletal activation and altered gene expression in endothelial barrier regulation by simvastatin. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 30(5), 662-670.
- [27] Serebruany VL, Miller M, Pokov AN, et al. Effect of statins on platelet PAR-1 thrombin receptor in patients with the metabolic syndrome (from the PAR-1 inhibition by statins [PARIS] study). *Am J Cardiol*, 2006, 97(9), 1332-1336.
- [28] Seljeflot I, Tonstad S, Hjermmann I, et al. Improved fibrinolysis after 1-year treatment with HMG CoA reductase inhibitors in patients with coronary heart disease. *Thromb Res*, 2002, 105(4), 285-290.
- [29] 王连成. 急性缺血性脑血管病患者红细胞变形性及脂质过氧化反应的变化. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(4), 247.
- [30] Deakin S, Leviev I, Guernier S, et al. 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), 2083-2089.
- [31] 颜建云, 黄东轩, 陆立鹤, 等. 辛伐他汀对局部脑缺血大鼠线粒体的抗氧化效应. *中国临床康复*, 2006, 10(6), 82-84.
- [32] Hong H, Zeng JS, Kreulen DL, et al. Atorvastatin protects against cerebral infarction via inhibition of NADPH oxidase-derived superoxide in ischemic stroke. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(5), H2210-2215.
- [33] Nagotani S, Hayashi T, Sato K, et al. Reduction of cerebral infarction in stroke-prone spontaneously hypertensive rats by statins associated with amelioration of oxidative stress. *Stroke*, 2005, 36(3), 670-672.
- [34] Nègre-Aminou P, van Vliet AK, van Erck M, et al. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors; comparison with other human cell types. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 1345(3), 259-268.
- [35] Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse. *Circ Res*, 2002, 90(3), 284-288.
- [36] Arenillas JF, Sobrino T, Castillo J, et al. The role of angiogenesis in damage and recovery from ischemic stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2007, 9(3), 205-212.
- [37] 张月兰, 徐甲芬, 程颖, 等. 阿托伐他汀对大鼠脑缺血再灌注脑组织 bcl-2 和 bax 表达的影响. *实用医学杂志*, 2007, 23(23), 3668-3670.
- [38] 袁胜山, 余昌胤, 张骏, 等. 阿托伐他汀对大鼠脑缺血再灌注脑组织 bcl-2 和 bax 表达的影响. *实用医学杂志*, 2007, 23(23), 3668-3670.
- [39] 陈凤, 王江昆, 王德贵, 等. 用阿托伐他汀保护急性脑缺血大鼠脑的研究. *第四军医大学学报*, 2008, 29(7), 619-622.
- [40] Yrjanheikki J, Koistinaho J, Kettunen M, et al. Long-term protective effect of atorvastatin in permanent focal cerebral ischemia. *Brain Res*, 2005, 1052(2), 174-179.
- [41] Berger C, Xia F, Maurer MH, et al. Neuroprotection by pravastatin in acute ischemic stroke in rats. *Brain Res Rev*, 2008, 58(1), 48-56.

(收稿日期, 2011-01-18)

(本文编辑, 李银平)