

他汀类药物与呼吸系统疾病研究进展

张 涛, 王小茅

【关键词】 他汀类药物; 慢性阻塞性肺疾病; 高血压, 肺性; 哮喘

【中图分类号】R 56 【文献标识码】A 【文章编号】1008-5971 (2011) 01-0160-02

他汀类药物 (羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂, HMG-CoA-RI) 是体内胆固醇合成重要的限速酶。在肝脏中竞争性地抑制胆固醇生物合成, 减少细胞内胆固醇含量, 继而引起肝细胞低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 受体上调, LDL-C 清除率增加, 血清中 LDL-C 降低。同时还具有减缓或终止动脉粥样硬化的进程, 降低冠心病和脑血管病的发生率和病死率; 改善血管内皮功能; 抑制动脉平滑肌细胞移行增殖; 降低炎症标志物的水平等非降脂作用。在心、脑血管病中得到广泛的应用。近年发现其对部分呼吸疾病亦有一定的作用, 现综述如下。

1 他汀类药物与慢性阻塞性肺疾病 (COPD)

COPD 是以气流不完全受限为特征的肺部疾病, 其发病率、病死率逐年上升。小气道炎症是 COPD 主要的病变和发病原因, 慢性气道炎症 (气道上皮细胞凋亡, 坏死) 引起气道狭窄, 肺组织弹性降低、破坏支气管软骨导致通气下降。COPD 气道慢性炎症涉及多种细胞和炎症递质: 包括肺泡巨噬细胞、T 淋巴细胞、肿瘤坏死因子 (TNF)、白三烯 B₄、白介素 8 (IL-8)、白介素 6 (IL-6)、白介素 1 β (IL-1 β)、巨噬细胞炎症蛋白-1 α 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 等, 这些炎症递质促进了中性粒细胞炎症反应。

他汀类药物对炎症反应过程各阶段均有抑制作用, 能够抑制多种炎症因子的表达和降低许多血清炎症标志物, 如降低 C 反应蛋白 (CRP) 浓度、抑制白细胞-内皮细胞黏附和影响许多炎症因子产生等, 其抗炎作用独立于其降脂作用。王海霞等^[1]给大鼠雾化吸入丙烯醛, 建立气道黏液高分泌模型, 用辛伐他汀干预后, 分别用阿辛蓝-过碘酸雪夫 (AB-PAS)

和免疫组化染色检测气道黏蛋白和黏蛋白 5aC (MUC5ac) 的表达, RT-PCR 检测 MUC5ac mRNA 的表达。发现丙烯醛刺激可以使大鼠气道黏蛋白、MUC5ac 蛋白及 mRNA 表达增高, 使支气管肺泡灌洗液中巨噬细胞数目增多。辛伐他汀组 (中剂量 ≥ 4 mg) 大鼠支气管肺泡灌洗液中巨噬细胞数量明显减少, 对照组大鼠支气管肺泡灌洗液中巨噬细胞数量无明显变化。探讨其机制可能是通过甲羟戊酸途径减少巨噬细胞在肺中的浸润, 从而减少气道炎症反应。辛伐他汀可轻度降低 COPD 缓解期患者鼻灌洗液、痰液中的细胞数、中性粒细胞百分比 (N%) 和 IL-8、IL-6 浓度, 显著减低血清中 CRP、IL-6 的浓度, 并明显降低呼吸问卷 (SGRQ) 症状评分, 有利于提高患者生活质量^[2]。

国外学者 Soyseth 等^[3]研究发现 COPD 急性加重期患者使用他汀类药物后, 生存率有所提高, 联用吸入型糖皮质激素 (ICS) 更有利于改善患者预后。2005 年俄克拉荷马州的肺科医疗中心 Keddissi JI 等^[4]对当年在俄克拉荷马州肺科医院的吸烟和曾经吸烟者进行肺功能测定, 按肺功能异常分为阻塞性和限制性肺通气功能障碍。使用他汀类药物者每年第 1 秒用力呼气量 (FEV₁) 和用力肺活量 (FVC) 的下降率、呼吸系统相关的紧急事件 (急诊或住院患者) 和未服用他汀类药物的 COPD 患者每年 FEV₁ 和 FVC 的下降率、呼吸系统相关的紧急事件做对照。其肺功能的下降减缓, 呼吸系统相关的紧急事件减少。

2 他汀类药物与缺氧性肺动脉高压 (HPH)

根据缺氧时间不同 HPH 有不同的病理表现: 急性缺氧时表现缺氧性肺血管收缩反应; 慢性缺氧时表现为缺氧性肺血管重塑 (HPSR), HPSR 是慢性 HPH 最重要的环节。内皮细胞和平滑肌细胞过度增殖、迁移和凋亡抑制, 导致肺血管重构,

作者单位: 442049 湖北省十堰市东风公司花果医院呼吸内科

5.5 防止关节的粗暴被动运动 康复训练中, 动作要轻柔, 以不使患者疼痛为准, 切忌粗暴的被动活动关节。

5.6 正确的运动模式 在康复过程中正确地判断患者运动模式所处的不同阶段, 对异常的运动模式予以抑制, 对丧失了的正常运动模式进行诱发训练, 是偏瘫运动功能能否恢复好的关键^[2]。

综上所述, 脑卒中后早期康复取得了很大程度的进展。早期康复治疗作为脑卒中患者康复的第一站, 对提高患者的生活能力、中国知网及社会工作能力有着重要意义^[3]。随着社会

老龄化的到来, 脑卒中发病有上升的趋势, 医务工作者应该进一步加强脑卒中康复治疗的研究, 更好为患者服务。

参考文献

- 1 缪鸿石. 中枢神经系统 (CNS) 损伤功能恢复的理论 (一) [J]. 中国康复理论与实践, 1995, 1 (1): 1.
- 2 曾嵘. 早期康复治疗过程中偏瘫运动模式应用临床分析 [J]. 山西医药杂志, 2005, 34 (2): 102.
- 3 赵亚飞, 杜雪平, 董建琴. 脑卒中社区防治的现状及其存在的问题 [J]. 中国全科医学, 2010, 13 (5): 1493.

(收稿日期: 2010-09-20)

是 HPH 形成的重要机制之一, 抗增殖药物是目前对肺动脉高压的治疗策略之一。

他汀类药物均可抑制内皮细胞和平滑肌细胞的增殖或迁移, 并能诱导它们的调亡。Pitavastatin 能显著地抑制血管紧张素 II (Ang-Ⅱ) 和血小板衍生生长因子 (PDGF) 诱导的大鼠平滑肌细胞的迁移, 抑制 Ang-Ⅱ 和 PDGF 所诱导的平滑肌细胞 DNA 的合成和平滑肌细胞数目的增加^[5]。洛伐他汀能诱导平滑肌细胞停滞于细胞周期的静止期 /DNA 合成前期 (G⁰/G¹期), 使 DNA 的合成减少。司伐他汀能抑制平滑肌细胞、内皮细胞的增殖。氟伐他汀能诱导内皮细胞的调亡。他汀类药物还能通过改善内皮细胞的功能, 促进 eNOS 的产生, 增加 NO 的合成和释放来防治低氧性肺动脉高压。Ang-Ⅱ 和 Ang-Ⅱ 受体 1 (AT₁) 在低氧性肺动脉高压的形成中发挥着非常重要的作用。Cerivastatin、氟伐他汀、阿伐他汀能降低 AT₁ 受体 mRNA 和蛋白水平, 他汀类药物可能通过下调 AT₁ 受体, 而抑制 Ang-Ⅱ 所引起的血管收缩和平滑肌细胞的增殖和迁移, 可望在治疗低氧性肺动脉高压中发挥积极的作用。

内皮素-1 (ET-1) 是强力血管收缩剂, 而且具有刺激血管平滑肌细胞合成 DNA 和促进细胞有丝分裂的作用。常压低氧建立的低氧性肺动脉高压大鼠模型中, 其肺和血浆中的 ET-1 水平升高, 而且血浆中的 ET-1 水平与平均肺动脉压呈正相关, 与动脉血氧分压呈负相关。ET-1 在形成低氧性肺动脉高压的中心环节—肺血管收缩和肺血管重建中, 起着关键的调节作用。氟伐他汀可使人内皮细胞分泌 ET-1 和前 ET-1 原 mRNA 的表达发生了显著意义的下降。Hernandez-Perera 等^[6]发现阿伐他汀和斯伐他汀以浓度依赖和时间依赖方式抑制对牛主动脉内皮细胞前 ET-1 原 mRNA 的表达, 最大的抑制率达到 70%, 还使免疫活性的 ET-1 水平下降了 25%~50%。因此, 他汀类药物有可能通过抑制内皮细胞分泌 ET-1, 从而有利于对 HPH 的治疗。

3 他汀类药物与支气管哮喘

支气管哮喘的病理基础之一是持续性气道炎症所引发的气道重建, 主要表现为平滑肌增殖、基底膜增厚及其玻璃样变, 从而导致气流不可逆阻塞和持续气道高反应性。近来利用他汀类药物抑制细胞增殖在多种细胞中得以证实^[7]。气道平滑肌细胞增殖的信号转导途径与 ras 基因表达的一种 21KD 的 GTP 蛋白 (P21^{ras}) 有关^[8]。胆固醇代谢产物甲羟戊酸及其衍生物是 P21^{ras} 的终止序列 CAAX 区化学修饰的必须基团。他汀类制剂基本结构的侧链部分与 HMG-CoA 的结构相似, 可以竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶的作用, 阻止 HMG-CoA 转化为甲羟戊酸, 进而使 P21^{ras} 的结构和功能发生异常, 异常的 P21^{ras} 不能与下游的 raf-1 和磷脂酰肌醇 3 激酶 (P₃K) 发生相互作用, 导致细胞外信号调节激酶 (ERK) 途径和 P₃K 途径受到抑制。而这些途径可能是生长因子、炎症递质和细胞因子诱导气道平滑肌细胞增殖的主要信号转导途径。西京医院王立等^[9]通过研究氟伐他汀对组胺、胎牛血清引起的气道平滑肌细胞增殖的影响, 发现氟伐他汀能明显的抑制气道平滑肌细胞增殖, 使细胞增殖主要停滞于 G₀/G₁ 期, 并且这种抑制作用

具有剂量和时间的依赖性。

嗜酸粒细胞 (EOS) 是哮喘气道变应性炎症的中心细胞, 气道局部组织 EOS 调亡减少亦参与哮喘气道炎症过程^[10]。辛伐他汀可特异性抑制 3-羟-3-甲-基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR) 促进 EOS 细胞调亡^[11]。提示辛伐他汀在哮喘治疗中可能具有潜在的临床应用价值。2010 年美国哮喘、过敏和免疫学会年会的一项研究显示, 他汀类药物可以改善哮喘患者的肺功能, 服用他汀类药物的患者比没有服用者更能够缓解哮喘症状。

4 结语

COPD、支气管哮喘在世界范围内已成为一个重要的公共卫生问题。进一步研究他类药物的抗炎、抗细胞增殖机制和临床循证医学证据, 将为肺部的慢性炎症疾病的防治提供一条新的途径。

参考文献

- 王海霞, 孙贝. 辛伐他汀对大鼠气道黏液高分泌的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2008, 30 (3): 213-215.
- 陈兴元, 张丽琴, 涂雄文, 等. 辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病患者全身性炎症反应的影响 [J]. 中国综合临床, 2009, 25 (7): 695-698.
- Soyseth V, Brekke PH, Smith P, et al. Statin use is associated with reduced mortality in COPD [J]. European Respiratory Journal, 2007, 29 (2): 279-283.
- Keddissi JI. The use of Statins and lung function in current and former smokers [J]. Chest, 2007, 132 (6): 1764-1771.
- Kohn M, Shinonoya K, Abe S, et al. Inhibition of migration and proliferation of rat vascular smooth muscle cells by a new HMGCoA reductase inhibitor pitavastatin [J]. Hypertens Res, 2002, 25 (2): 279-285.
- Hernandez PO, Perez SD, Navarro AJ, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells [J]. Clin Invest, 1998, 101 (12): 2711-2719.
- Leazzo M, Mazziotti F, Fiorentini L, et al. HMG-CoA reductase inhibitors inhibit rat propylthiouracil-induced goiter by modulating the ras-MAPK pathway [J]. J Mol Med, 2006, 84 (11): 967-973.
- Johnson MD, Woodard A, Okediji EJ, et al. Lovastatin is a potent inhibitor of meningioma cell proliferation: Evidence for inhibition of a mitogen associated protein kinase [J]. J Neurooncol, 2002, 56 (2): 133-142.
- 王立, 吴昌归, 倪殿涛, 等. 氟伐他汀对哮喘气道重建的抑制作用 [J]. 西南国防医药, 2007, 17 (2): 163-166.
- Duncan CJ, Lawrie A, Blaylock MG, et al. Reduced eosinophil apoptosis in induced sputum correlates with asthma severity [J]. Eur Respir J, 2003, 22: 484-490.
- 罗凤鸣, 刘春涛, 李双庆, 等. 辛伐他汀诱导嗜酸粒细胞调亡的体外研究 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28 (5): 320-323.

(收稿日期: 2010-08-20)