

几种血管紧张素 II 受体拮抗药抗动脉粥样硬化的效应特点

黄春艳*,李荣亨*(重庆医科大学附属第一医院,重庆 400016)

中图分类号 R972.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)10-1400-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.10.32

摘要 目的:对比几种血管紧张素 II 受体拮抗药(ARB)在抗动脉粥样硬化(AS)过程中的抗炎、调脂及稳定斑块作用,为 ARB 在抗 AS 方面的临床多效性提供参考依据。方法:以“厄贝沙坦”“氯沙坦”“替米沙坦”“缬沙坦”“动脉粥样硬化”“Angiotensin receptor blocker”“Irbesartan”“Losartan”“Telmisartan”“Valsartan”“Atherosclerosis”等为关键词,采用单独或组合的方式检索中国知网、PubMed 与 Elsevier 等数据库中的相关文献,归纳、总结各种 ARB 对 AS 的抗炎、调脂、稳定斑块作用。结果:共查询到相关文献 62 篇,其中有效文献 24 篇。厄贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦及缬沙坦均能在一定程度上起到抗 AS 作用。虽然在不同研究中厄贝沙坦所显示出的降低血脂水平功能有所差异,但是其在抗炎和稳定斑块方面作用明显;氯沙坦的抗 AS 作用主要体现在稳定斑块方面,目前尚未发现其具有降低血脂水平的作用;替米沙坦有显著的降低血脂水平作用,同时具有抗炎作用,其稳定斑块作用机制尚不明确;缬沙坦的抗炎作用明显,且在稳定斑块方面起着重要作用。结论:通过归纳总结厄贝沙坦、替米沙坦、氯沙坦、缬沙坦抗 AS 的特点,可进一步认识其在抗 AS 过程中的多方面作用。

关键词 血管紧张素 II 受体拮抗药;动脉粥样硬化;厄贝沙坦;氯沙坦;替米沙坦;缬沙坦

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)所导致的心、脑、肾等血管疾病,是严重危害人类健康的常见疾病。其中,炎症反应

和脂质反应在 AS 的发生、发展过程中起着重要作用^[1-3]。各种炎症性细胞因子、黏附分子等相互促进、共同影响,导致体内的

表明该工艺稳定、可行。

3 讨论

本文在单因素试验的基础上,合理筛选出盐酸体积分数、加热时间及加热温度 3 个因素的水平,将响应面法应用于荷叶黄酮类成分槲皮素的提取。同时,本试验所用荷叶槲皮素的含量测定方法经方法学考察,精密度、稳定性及准确度均符合规定,可作为荷叶槲皮素含量的测定方法。

荷叶作为一种传统中药材,其药源广、药效高,可广泛地运用于生活及临床中。但相对于荷叶的丰富来源,目前仅有少部分荷叶用于医疗、食品及保健等,大多数则烂在田塘江湖。基于槲皮素在临床有显著的效果,本试验在前期众多研究的基础上,采用响应面法进行设计,通过盐酸加热水解提取荷叶中槲皮素,筛选出最优提取工艺,对今后进一步开发利用荷叶槲皮素具有一定的指导意义。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2010 年版.北京:中国医药科技出版社,2010:258,296.

[2] 刘莉华,宛晓春,李大祥. 黄酮类化合物抗氧化活性构效关系的研究进展[J]. 安徽农业大学学报,2002,29(3):265.

[3] 涂长春,李晓宇,杨军平,等. 荷叶生物总碱对肥胖高血脂血症大鼠减肥作用的实验研究[J]. 江西中医学院学报,2001,13(3):121.

[4] 陈健芬,何卫华,钱伏刚. 荷叶提取物口腔抑菌有效成分的定量分析[J]. 日用化学工业,2003,33(1):49.

[5] 张赟彬,李彩侠. 荷叶乙醇提取物的抗氧化与抑菌作用研究[J]. 食品与发酵工业,2005,31(31):23.

[6] 朱秀萍,徐翔. 荷叶生物碱研究进展[J]. 中国药房,2008,19(6):459.

[7] Akira Murakami. Mutitargeted cancer prevention by quercetin[J]. *Cancer Lett*,2008,269(2):315.

[8] 翟莺莺,周蕾. 槲皮素抗肿瘤作用研究[J]. 现代临床医学生物工程专业杂志,2005,11(1):18.

[9] 黄敬群,孙文娟,王四旺,等. 槲皮素对大鼠痛性关节炎抗炎抗氧化活性研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(2):169.

[10] Mamani-Matsuda M, Kauss T, Al-Kharrat A, et al. Therapeutic and preventive properties of quercetin in experimental arthritis correlate with decreased macrophage inflammatory mediators[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(10):1304.

[11] 徐培平,符林春,张奉学,等. 槲皮素抗流感病毒作用研究[J]. 热带病与寄生虫学,2010,8(2):66.

[12] Hubbard GP, Wolffram S, Lovegrove JA, et al. Ingestion of quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in humans[J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(12):2138.

[13] 鞠兴荣,汪海峰. 银杏叶提取物中黄酮类化合物的高效液相色谱测定[J]. 食品科学,2001,22(12):66.

(收稿日期:2014-09-25 修回日期:2014-12-02)

(编辑:刘 萍)

本栏目协办

北京康众时代医学研究发展有限公司

地址:北京丰台区西三环南路201号融达国际中心715室
电话:010-83624052 邮编:100070

* 硕士研究生。研究方向:动脉粥样硬化。E-mail:314768640@qq.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:风湿免疫与老年病。电话:023-89012864。E-mail:lrongheng1231@163.com

炎症反应与脂质沉积不断恶性循环形成AS。研究表明,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)参与了AS的病理改变过程^[4-5]。早期,人们对AS的形成机制多倾向于:血管紧张素Ⅱ(Angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)引起血管收缩,产生高血压,继发性地导致AS的形成;Ang Ⅱ促进平滑肌细胞的增殖及血管重构等。随着大量基础实验不断开展,研究者对Ang Ⅱ与AS的形成机制的相关性提出了新观点,即Ang Ⅱ的致炎作用导致了AS的产生。Ang Ⅱ的致炎作用主要表现在其可促进黏附分子、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)及白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)等的产生。这些观点的提出,使学者对AS的认识站在了一个新的高度和层面上,巩固了AS的本质即炎症反应这一学说。由于Ang Ⅱ在AS形成中起到了重要作用,因此Ang Ⅱ受体拮抗药(ARB)作为抗AS药得到了广泛研究。本文以“厄贝沙坦”“氯沙坦”“替米沙坦”“缬沙坦”“动脉粥样硬化”“Angiotensin receptor blocker”“Irbesartan”“Losartan”“Telmisartan”“Valsartan”“Atherosclerosis”等为关键词,采用单独或组合的方式检索中国知网、PubMed与Elsevier等数据库中的相关文献,归纳、总结各种ARB对AS的抗炎、调脂、稳定斑块作用,结果共查询到相关文献62篇,其中有效文献24篇。现综述如下。

1 几种ARB的抗AS作用

ARB可通过选择性地拮抗Ang Ⅱ与受体结合,抑制AS形成过程中炎症因子的表达,减少自由基的形成,保护血管内皮,抑制血管平滑肌细胞的迁移和增殖,增加斑块的稳定性等^[6]。目前,临床上应用的ARB种类较多,可分为Ang Ⅱ 1型(AT₁)受体拮抗药和Ang Ⅱ 2型(AT₂)受体拮抗药,其中厄贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦、缬沙坦均为AT₁受体拮抗药,临床应用较为广泛。它们在临床上常用于高血压患者的降压治疗,但在抗AS方面也有一定的作用。其抗AS作用均是通过拮抗血管紧张素发挥生物学效应。

1.1 厄贝沙坦

厄贝沙坦是目前临床上应用较广泛的ARB之一。有研究表明,其可通过抑制炎症因子环氧合酶2(Cyclooxygenase-2, COX-2)的表达,明显降低AS斑块的面积及内膜、中膜厚度比值,但并不影响血脂水平^[7]。一项基础研究发现,早期高血压大鼠合并高尿酸血症和血脂异常等代谢综合征时,厄贝沙坦既能降低甘油三酯(Triglycerides, TG),又能降低尿酸^[8]。目前,已知AS的本质即是炎症反应。COX是花生四烯酸(Arachidonic acid, AA)合成前列腺素(Prostaglandins, PG)过程中的一种关键酶。炎症因子COX-2可介导全身炎症反应,在AS病变处呈高表达。各种涉及AS病变过程的炎症反应介质(TNF- α 、IL-6等)均可刺激COX-2的表达。COX-2的高表达,其本身及其代谢产物又具有促炎作用,这些作用表现在:诱产生炎性细胞因子和趋化因子;调节CD40-CD40L(系免疫细胞间信号传导途径,可参与体液免疫及细胞免疫,在部分炎症反应、自身免疫性疾病的发生发展过程中有重要作用)系统的炎症反应;促进基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMP)活化和释放,随着MMP的释放使斑块的不稳定性增加。厄贝沙坦可部分抑制炎症因子COX-2的表达,表明其对AS的炎症反应具有抑制作用;同时,由于厄贝沙坦抑制COX-2的表达而引起MMP活化和释放的减少,一定程度上可增加斑块的稳定性。马聪等^[9]发现,厄贝沙坦能抑制人脐静脉内皮细胞株EA.hy926AS相关炎症因子的表达(这些炎症因子

的表达机制可能与Ang Ⅱ受体过表达相关),从而增加AS斑块的稳定性。

1.2 氯沙坦

氯沙坦作为临床上另一种常用的ARB,可通过抑制MMP的表达,减少细胞外基质的降解起到稳定斑块的作用。何继强等^[10]发现,氯沙坦可通过降低斑块中MMP-1的表达,调节MMP-1及MMP-1组织抑制物(TIMP-1)之间的平衡,对粥样斑块起到稳定作用,其稳定斑块作用具有剂量依赖性。但该项研究也表明,氯沙坦并不具有调脂作用,在各观察组间血脂水平差异无统计学意义。另有研究发现,氯沙坦可通过下调MMP-3的水平,减少斑块内巨噬细胞的数量来稳定斑块^[11]。此外,氯沙坦能通过显著降低炎症因子IL-6及细胞间黏附分子1(Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的水平,抑制AS斑块的形成,但并不能降低血脂水平,氯沙坦的抗AS作用与脂质代谢无关^[12-13]。Lee BS等^[14]在ApoE-/-小鼠中研究发现,氯沙坦能明显减少小鼠动脉血管AS斑块区域的面积,这种减少AS斑块面积的作用可能等效于甚至大于传统抗AS药辛伐他汀。临床上常见的急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)是严重危害人类健康的心血管疾病之一,其病理基础是冠状动脉内不稳定粥样斑块破裂、溃疡而形成血栓,导致冠脉狭窄或闭塞。其中,斑块的不稳定性与ACS的发生密切相关。研究发现,不稳定斑块尤其是斑块肩区的MMP活性增加,较稳定斑块处MMP高3~5倍^[15],其中MMP-1、MMP-9等能直接影响AS斑块的稳定性(其影响斑块的稳定性可能主要是通过血管中膜内的平滑肌细胞迁移、增殖、凋亡及细胞外基质的重塑实现),从而诱发ACS事件的发生。而前面所述氯沙坦能抑制斑块中MMP-1、MMP-3等的表达,可见氯沙坦对稳定斑块、减少ACS事件的发生有一定作用。

1.3 替米沙坦

替米沙坦作为一种高选择性AT₁受体拮抗药,具有独特的激活过氧化物酶增殖体受体 γ (Peroxisomal proliferator activated receptor γ , PPAR γ)的作用。PPAR γ 激活后可降低血浆中的游离脂肪酸水平,促进葡萄糖进入骨骼肌,抑制脂肪细胞表达及减少TNF- α 的分泌,改善胰岛素抵抗,降低血糖和改善血脂紊乱,发挥抗炎、抗氧化及保护内皮的功能^[16]。有实验证实,替米沙坦能通过上调2型糖尿病大鼠主动脉脂联素受体1的表达,降低主动脉单核细胞趋化蛋白1(Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和核因子 κ B(Nuclear factor κ B, NF- κ B)的表达减轻AS的程度;同时还发现,替米沙坦治疗组能显著降低胆固醇(Total cholesterol, TC)及TG水平,发挥调脂作用^[17]。郭瑞清等^[18]通过观察替米沙坦对高血压合并糖尿病患者糖脂代谢的影响,发现使用替米沙坦治疗组不但能良好地控制血压,而且还能降低TG的水平及改善胰岛素抵抗。研究显示,Ang Ⅱ诱导AS病变的增强与MCP-1等化学趋化因子的基因表达增强有关,并且增加Ang Ⅱ的浓度和活性可以正反馈地促进Ang Ⅱ的产生^[19]。AT₁受体是RAAS系统激活后Ang Ⅱ作用于血管壁导致AS发生、发展的必要受体,其在AS时表达增多并通过增加MCP-1蛋白的表达而促进单核/巨噬细胞聚集参与AS的形成。AT₁受体还可促进平滑肌细胞移行和增殖从而参与AS的发展^[20],在AS斑块中AT₁受体和MCP-1蛋白表达均明显增加^[21],而替米沙坦作为一种高选择性AT₁受体拮抗药,其可降低MCP-1的高表达,减少单核/巨噬细胞的聚集,提示其可能在抑制或者延缓AS斑块形成方面有着重要的作用。

1.4 缬沙坦

缬沙坦在抗AS方面有着极其重要的作用。骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)是血管重塑和促进AS发展的关键因子,其能被RAAS调节。OPN能显著上调炎症因子IL-6、IL-8的表达,且这种上调作用与OPN浓度呈正相关。Liu J等^[22]研究发现,氧化低密度脂蛋白(Oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)对平滑肌细胞(Smooth muscle cell, SMC)的增殖和迁移是AS斑块形成的关键因素,而暴露于oxLDL直接作用下的SMC能诱导OPN的激活,导致MMP-9的高水平表达及增加SMC的增殖和迁移。而缬沙坦能通过部分性地抑制RAAS和抗炎作用,明显降低高血压患者血浆OPN的水平^[23]。在另一项研究中发现,缬沙坦能使大鼠AS区域炎症因子IL-6 mRNA表达降低^[24],而OPN可上调炎症因子IL-6的表达,这提示缬沙坦有可能通过降低血OPN的水平,在一定程度上下调炎症因子IL-6的表达。除了抗炎作用以外,前面还提到了OPN能诱导MMP-9高水平表达,而MMP-9与斑块的不稳定性相关。缬沙坦能降低患者血浆OPN的水平,在维持AS斑块稳定性方面有着非常重要的作用。

2 结语

AS是心、脑、肾等血管疾病发生发展的主要病理基础,现在心、脑、肾血管疾病发病率呈逐年上升趋势,抗AS治疗不容忽视。目前,ARB抗AS研究已得到广泛关注。本文通过归纳、总结厄贝沙坦、替米沙坦、氯沙坦、缬沙坦抗AS的特点,使我们对上述4种ARB抗AS过程中的多方面作用有了一定的认识。希望在以后的探索中,此类药物能得到更加深入的研究,使其在临床应用方面具有更为广阔的前景。

参考文献

[1] Montero-Vega MT. The inflammatory process underlying atherosclerosis[J]. *Crit Rev Immunol*, 2012, 32(5):373.

[2] Smith BW, King JL, Miller RJ, et al. Optimization of a low magnesium, cholesterol-containing diet for the development of atherosclerosis in rabbits[J]. *J Food Res*, 2013, 2(1):168.

[3] Song R, Li WQ, Dou JL, et al. Resveratrol reduces inflammatory cytokines via inhibiting nuclear factor- κ B and mitogen-activated protein kinase signal pathway in a rabbit atherosclerosis model[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2013, 41(10):866.

[4] Fukui K, Yamada H, Matsubara H. Pathophysiological role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in human atherosclerosis[J]. *Nihon Rinsho*, 2012, 70(9):1556.

[5] Durante A, Peretto G, Laricchia A, et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(7):981.

[6] Aoyama T, Minatoguchi S. The effect of ARB on prevention of atherosclerosis[J]. *Nihon Rinsho*, 2011, 69(1):92.

[7] 李骊华, 雷寒. 不同剂量厄贝沙坦对兔主动脉粥样硬化中环氧化酶2的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2008, 30(10):917.

[8] 张永珍, 刘昌慧, 赵捍红. 厄贝沙坦和咪达普利对早期自发性高血压大鼠血尿酸和血脂代谢的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2002, 18(9):450.

[9] 马聪, 卢学春, 范利, 等. 厄贝沙坦调节EA.hy926细胞动脉粥样硬化相关炎症基因的表达水平[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(11):1835.

[10] 何继强, 刘晓惠, 王绿娅, 等. 氯沙坦对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样斑块稳定性和MMP-1及其抑制物表达的影响[J]. *心脏杂志*, 2010, 22(1):12.

[11] 张永欢, 杨彩云, 李师国, 等. 氯沙坦对动脉粥样硬化兔斑块稳定性的影响[J]. *山东大学学报:医学版*, 2008, 46(1):64.

[12] 于丽娜, 徐延敏, 赵辉. 氯沙坦对兔动脉粥样硬化炎症因子的影响[J]. *中国动脉粥样硬化杂志*, 2010, 18(6):457.

[13] 朱连海, 黄怀宇, 顾承志. 氯沙坦对实验兔颈动脉粥样硬化和血清ICAM-1、VCAM-1的影响[J]. *放射免疫学杂志*, 2011, 24(3):319.

[14] Lee BS, Choi JY, Kim JY, et al. Simvastatin and losartan differentially and synergistically inhibit atherosclerosis in apolipoprotein e (-/-) mice[J]. *Korean Circ J*, 2012, 42(8):543.

[15] Loftus M, Naylor AR, Goodall S, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. A potential role in acute plaque disruption[J]. *Stroke*, 2003, 31(1):40.

[16] Yamaqishi S, Takeuchi M. Telmisartan is a promising cardiometabolic sartan due to its unique PPAR-gamma-inducing property[J]. *Med Hypotheses*, 2005, 64(3):476.

[17] 齐伟, 郭志新, 徐国君, 等. 替米沙坦对2型糖尿病大鼠主动脉脂联素受体1、MCP-1和NF- κ B表达的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(15):9.

[18] 郭瑞清, 王志宏. 替米沙坦对高血压并糖尿病患者糖脂代谢的影响[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(4):667.

[19] Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupere M, et al. Angiotensin II activates nuclear transcription factor kappaB through AT(1) and AT(2) in vascular Smooth muscle cells: molecular mechanisms[J]. *Circ Res*, 2000, 86(12):1266.

[20] Gaia S, Mingyi W, RobEert M, et al. Rat aortic MCP-1 and its receptor CCR2 increase with age and alter vascular smooth muscle cell function[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(8):1397.

[21] 王庆丽, 赵慧颖, 马小欣. 缬沙坦对大鼠粥样硬化动脉血管组织MCP-1及AT1R蛋白表达的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(31):3861.

[22] Liu J, Ren Y, Kang L, et al. Oxidized low-density lipoprotein increases the proliferation and migration of human coronary artery smooth muscle cells through the upregulation of osteopontin[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(5):1341.

[23] Kurata M, Okura T, Irita J, et al. Angiotensin II receptor blockade with valsartan decreases plasma osteopontin levels in patients with essential hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2011, 25(5):334.

[24] 高丽君, 齐晓勇, 王秀萍, 等. 缬沙坦对高脂模型大鼠动脉粥样硬化及炎症因子的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(21):4694.

(收稿日期:2014-06-03 修回日期:2014-08-25)

(编辑:杨小军)