

氨氯地平抗动脉粥样硬化研究进展

何家乐^{1*}, 张国瑞², 刘弘¹(1.解放军第152中心医院, 河南平顶山 467000; 2.河北省人民医院, 石家庄 050051)

中图分类号 R543.1+2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)04-0382-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.04.31

摘要 目的:探讨氨氯地平抗动脉粥样硬化(AS)的机制,为临床治疗提供参考。方法:系统检索近年来国内、外氨氯地平抗AS研究的相关文献,并进行分析、归纳和总结。结果:有关氨氯地平的基础研究和临床试验证据均证实其具有良好的抗AS作用;氨氯地平抗AS的可能作用机制包括抗炎、抗氧化-氧化应激和抑制氧自由基的形成、改善内皮功能、抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移。结论:长期服用氨氯地平不仅能有效、持久、平稳降压,还可通过多途径及机制抗AS进展以及稳定、逆转AS斑块。

关键词 氨氯地平;动脉粥样硬化;研究进展

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是临床实践中常见的病理改变,是多种心血管疾病的病理基础,给人类健康带来严重威胁。AS发生发展涉及多种因素,主要包括血脂、血糖、血压异常、肥胖、吸烟等。既往研究表明,形成AS的可能机制有:炎症反应、血管内皮损伤、血小板的黏附及聚集、血管平滑肌细胞的增殖和迁移、氧化及自由基损伤、细胞内及血管内膜下Ca²⁺沉积等。钙通道阻滞药(Calcium channel blockers, CCB)氨氯地平是心血管疾病领域内最常用的药物之一,目前主要用于治疗高血压、冠心病、肥厚型心肌病等疾病。近年来,随着对CCB类药物研究的深入,越来越多的研究证据显示长效CCB类药物氨氯地平在有效降压的同时尚具有抗AS发生发展的作用,该作用可能与众多机制有关。现结合近年相关文献对氨氯地平抗AS研究进展综述如下。

1 AS研究进展与氨氯地平作用及优势

1.1 AS研究进展

AS是临床实践中十分常见的病理性改变,是冠心病、卒中等多种心血管疾病的病理基础。AS的发生发展与众多因素相关,主要包括血脂代谢紊乱、血糖代谢紊乱、血压异常、肥胖、吸烟等。除此之外,在AS的发病过程中,炎症反应、血管内皮

损伤及功能障碍^[1]、血小板聚集及血栓形成、血管平滑肌细胞增殖和迁移、血流动力学等因素也起着重要作用。新近有研究表明,巨噬细胞凋亡碎片清除障碍可加重脂纹处动脉壁炎症,引发单核细胞聚集,加速AS进展;巨噬细胞释放的大量组织因子可刺激新生血管的形成,而新生血管极易导致斑块破裂、出血及血栓形成^[2-3]。此外有研究显示,自身免疫反应及长期暴露于烟草和废气环境等因素在AS形成早期起着重要作用^[4]。既往大量基础及临床研究已证实,积极有效防治AS及稳定和逆转AS斑块将显著降低冠心病、卒中等心血管事件的发生率及死亡率。

1.2 长效CCB类药物氨氯地平作用及优势

CCB类药物可选择性阻滞Ca²⁺经钙通道进入细胞,从而使细胞内Ca²⁺水平降低,调节平滑肌细胞功能,目前广泛应用于高血压、心绞痛、心律失常、肥厚性心肌病、卒中等心血管疾病的长期治疗。长期的临床实践及研究已证实,氨氯地平在联合治疗中可能具有以下优势:①降压疗效强,作用平稳、持久,个体差异较小,与其他类型降压药物联合应用能明显增强降压作用;②可用于肾功能受损患者;③对血糖、血脂无明显影响;④高钠饮食不影响其降压疗效;⑤其没有任何绝对禁忌证等。

.....

变35例临床观察[J].卒中与神经疾病,2011,18(6):364.
[51] 张哲林,魏芳,赵世刚.神经生长因子联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变临床研究[J].内蒙古医学院学报,2011,33(1):37.
[52] 杨渭临,李秀丽,章琳.三磷酸胞苷二钠配伍灯盏花素、甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变67例疗效观察[J].陕西医学杂志,2010,39(9):1206.
[53] 全胜麟,王卫.单唾液酸神经节苷脂联合甲钴胺对老年糖尿病周围神经病变的疗效观察[J].山东医药,2011,51(17):57.
[54] 李健飞,陈日坚,沈闲茹.爱维治治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J].医药前沿,2011(11):185.
[55] 黄培坚.痛性糖尿病神经病变药物治疗现状和进展[J].海

南医学,2010,21(3):109.
[56] 刘华珍,徐子亮.加味附子汤治疗糖尿病周围神经病变临床研究[J].中国中医急症,2013,22(1):51.
[57] 单亚利,吴宏生,刘景.丹红注射液结合中药外洗治疗糖尿病周围神经病变60例[J].世界中医药,2010,5(3):175.
[58] 赵慧玲,关红雨,李新艳,等.丹参注射液穴位注射治疗糖尿病周围神经病变33例[J].世界中医药,2009,4(4):221.
[59] 李岩,赵桂君,陈英华,等.针刺治疗代谢综合征50例[J].针灸临床杂志,2010,26(5):18.
[60] 李青,吴泉.中药熏洗治疗糖尿病周围神经病变150例临床研究[J].云南中医中药杂志,2009,30(12):26.
[61] 刘静.中药足浴辅助治疗糖尿病伴周围神经病变的效果观察[J].天津护理,2010,18(1):38.

(收稿日期:2013-04-11 修回日期:2013-12-02)

* 主管药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:0375-3843460。E-mail:hekale@163.com

近年来多项研究显示,氨氯地平除具有平稳降压、有效缓解心绞痛等功效外,还具有较好的抗AS进展及逆转AS斑块的作用。

2 氨氯地平抗AS的相关研究

2.1 氨氯地平抗AS的基础研究证据

实验研究证实,氨氯地平对多种实验动物具有良好的抗AS作用。李璇等^[6]通过对高脂饲养12周的雄性新西兰大白兔进行研究发现,与安慰剂组比较,氨氯地平组斑块处内膜-中层厚度(IMT)明显减小($P<0.01$)。Turgan N等^[6]用高胆固醇饲料饲养兔,8周后测定其主动脉组织病变程度。结果,与对照组相比,氨氯地平组可明显减轻主动脉AS斑块形成,同时可提高超氧化物歧化酶(SOD)水平而延缓AS病变的发生发展。Van de Poll SW等^[7]研究发现,氨氯地平能延缓载脂蛋白E基因(APOE*3-leiden)转基因小鼠AS的进展。Trion A等^[8]研究发现,在没有明显降低血压的情况下,氨氯地平使APOE*3-leiden/hCRP转基因鼠的AS斑块面积减少了43% ($P<0.05$)。Yoshii T等^[9]用高胆固醇饮食喂养APOE基因敲除小鼠10周,研究结果显示,与对照组比较,氨氯地平预防和治疗组均明显减少主动脉AS斑块面积,并可消退已形成斑块。Rashidi B等^[10]研究证实,第3代长效CCB类药物氨氯地平能够抑制家兔AS斑块形成。

国内、外多项基础研究已显示,氨氯地平可延缓AS进展,逆转AS斑块。

2.2 氨氯地平抗AS的临床试验证据

氨氯地平血管作用前瞻性随机评价试验(Prospective randomized evaluation of the vascular effects of norvasc trial, PREVENT)观察了氨氯地平对颈动脉IMT的逆转作用及对心血管事件发生率和死亡率的影响。患者治疗3年后,超声检测结果表明,安慰剂组颈动脉IMT平均增厚0.033 mm,而氨氯地平组IMT减少0.013 mm ($P=0.007$)。该研究还显示,与安慰剂比较,长期服用氨氯地平可使心肌梗死、心血管病死亡、脑卒中中等综合终点事件风险显著降低^[11]。氨氯地平与依那普利减少血栓形成对比试验(Comparison of amlodipine versus enalapril to limit occurrences of thrombosis, CAMELOT)比较了氨氯地平与依那普利在冠心病患者中的疗效。该研究将1991例舒张压 <100 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)的冠心病患者随机分为氨氯地平组、依那普利组和安慰剂组。研究结果表明,氨氯地平组与安慰剂组的心血管事件发生率分别为16.6%和23.1% (危险比为0.69, 95% CI为0.54~0.88, $P=0.003$)。氨氯地平组冠状动脉血管重建率降低27% ($P=0.03$)、心绞痛住院率降低42% ($P=0.002$)^[12]。CAMELOT研究及经血管内超声评价氨氯地平对AS病变的影响研究(Norvasc for regression of manifest atherosclerotic lesions by intravascular sonographic evaluation, NORMALISE)的亚组分析进一步表明,治疗过程中收缩压严格控制在120 mm Hg以下的患者,冠状动脉AS斑块面积显著减少 [(-4.6 ± 2.6) mm, $P<0.001$]^[13]。

综上所述,长效CCB类药物氨氯地平在降低血压和心血管事件发生率方面同样有效,同时能减少AS血管损伤,延缓AS进展,显著抑制颈动脉IMT增厚,进一步降低临床心血管事件的发生率及死亡率。

3 氨氯地平抗AS的可能作用机制

CCB抗AS的可能作用机制包括:(1)抗炎作用,可降低多

种炎症因子及细胞因子发挥抗AS作用;(2)抗氧化-氧化应激和抑制氧自由基的形成;(3)改善内皮功能,促进一氧化氮的产生和释放;(4)抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移等。

3.1 抗炎作用

炎症反应在AS的发生发展过程中起着重要的作用,并贯穿于AS的始终^[14]。高脂血症、高血压、糖尿病、吸烟等主要血管危险因素均可损伤血管内皮,引发炎症反应,进一步引起多种细胞因子及炎症细胞的产生和聚集,使单核细胞迁移入内皮下。单核细胞在巨噬细胞集落刺激因子作用下分化成巨噬细胞,进入急性炎症阶段,大量的炎症因子参与此过程,对AS的形成和发展发挥了至关重要的作用^[15]。单核细胞趋化因子1(MCP-1)促使单核细胞和血管内皮细胞黏附、迁入内皮下,摄取脂质形成泡沫细胞是AS的早期病变。Kataoka C等^[16]研究显示,氨氯地平不仅可抑制AS斑块处MCP-1的表达,而且可下调小鼠外周血单核细胞上MCP-1受体(CCR₂)的表达。有研究显示,氨氯地平可抑制脂多糖诱导的大鼠主动脉平滑肌细胞TNF- α 、IL-1 β 、自由基及内源性一氧化氮合酶的产生^[17]。

3.2 抗氧化-氧化应激和抑制氧自由基的形成

氧化-氧化应激以及氧自由基的形成在AS的发生发展中同样起着重要的作用,有效进行抗氧化及抑制氧自由基形成可延缓AS进展。Turgan N等^[6]的动物研究结果表明,氨氯地平可降低主动脉胆固醇聚集,降低血液和主动脉脂质过氧化反应,提高血液和主动脉组织SOD活性,并抑制维生素E消耗而发挥抗AS作用;同时可抑制血液和主动脉组织过氧化氢酶活性。活性氧与细胞损伤密切相关,而SOD是抗活性氧的基本屏障,故氨氯地平可抑制活性氧产生^[18]。以上研究表明,氨氯地平可通过抗氧化及抑制氧自由基的形成,延缓AS的发生发展。

3.3 改善内皮功能

在多种心血管危险因素作用下,脂质代谢产物、细胞代谢产物和碎片沉积于动脉内壁,引发血管内皮功能紊乱,血管管壁内皮下炎症细胞浸润,引发炎症反应,最终形成AS斑块^[19]。内皮细胞通过内皮型一氧化氮合酶催化体内的左旋精氨酸转变成L-瓜氨酸合成一氧化氮,后者具有内皮依赖的舒张血管作用,此外尚具抑制血管收缩因子的分泌、抑制血小板聚集、抑制黏附分子的表达、阻止单核细胞黏附内皮细胞等作用^[20]。当内皮源性一氧化氮生物学活性降低时,血管内皮素生成相对增多,引起血管收缩、重塑和血管内皮功能障碍^[21]。诱导型一氧化氮合酶主要分布于巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞等细胞,在静息细胞内不表达,只在内毒素、神经因子或免疫微生物刺激时表达,继而产生大量的病理性一氧化氮,导致一系列病理作用。有研究显示,氨氯地平可通过抑制诱导型一氧化氮合酶活性、减少病理性一氧化氮的合成,进而发挥血管保护作用^[17]。

3.4 抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移

血管平滑肌细胞是AS斑块中的重要细胞成分,其增殖和向内膜下迁移是AS病变的特征之一。有研究显示,氨氯地平可激活细胞凋亡蛋白,抑制丝裂原活化蛋白激酶磷酸化,从而诱导平滑肌细胞凋亡,逆转原发性高血压大鼠主动脉肥厚,延缓血小板源性生长因子引起的血管平滑肌细胞增殖与迁移^[22]。

此外,氨氯地平除上述抗AS机制外,尚有其他可能机制,如稳定斑块、防止斑块破裂、对脂质胆固醇代谢产生影响、抗

血小板聚集、防止血栓形成等。

4 结语

AS是多种心血管疾病的主要病理基础,日益引起医学界广泛关注,积极有效预防、延缓AS的发生、发展及稳定、逆转AS斑块,将明显降低心血管事件的发生率和死亡率。长效CCB类药物氨氯地平因具有众多临床优势而广泛应用于临床。近些年的大量基础及临床研究均表明,长期服用氨氯地平不仅能有效、持久、平稳降压,尚可通过多途径及机制抗AS进展以及稳定、逆转AS斑块。氨氯地平抗AS作用机制国内、外研究取得了较大进展,但目前并未完全明确,某些机制尚处于研究阶段,仍需进一步证实。

参考文献

[1] Halcox JP, Donald AE, Ellins E, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness[J]. *Circulation*, 2009,119(7):1 005.

[2] Gautier EL, Huby T, Witztum JL, et al. Macrophage apoptosis exerts divergent effects on atherogenesis as a function of lesion stage[J]. *Circulation*, 2009,119(13):1 795.

[3] Leroyer AS, Rautou PE, Silvestre JS, et al. CD40 Ligand + microparticles from human atherosclerotic plaques stimulate endothelial proliferation and angiogenesis a potential mechanism for intraplaque neovascularization[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008,52(16):1 302.

[4] Knoflach M, Kiechl S, Penz D, et al. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young women: atherosclerosis risk factors in female youngsters (ARFY study)[J]. *Stroke*, 2009,40(4):1 063.

[5] 李璇,陈良,张梅,等.氨氯地平对兔动脉粥样硬化及炎症因子妊娠相关血浆蛋白A作用的影响[J].*中国动脉硬化杂志*,2009,17(6):444.

[6] Turgan N, Habif S, Kabaroğlu CG, et al. Effects of the calcium channel blocker amlodipine on serum and aortic cholesterol, lipid peroxidation, antioxidant status and aortic histology in cholesterol-fed rabbits[J]. *J Biomed Sci*, 2003,10(1):65.

[7] Van de Poll SW, Delsing DJ, Wouter Jukema J, et al. Effects of amlodipine, atorvastatin and combination of both on advanced atherosclerotic plaque in APOE*3-Leiden transgenic mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003,35(1):109.

[8] Trion A, de Maat M, Jukema W, et al. Anti-atherosclerotic effect of amlodipine, alone and in combination with atorvastatin, in APOE*3-Leiden/hCRP transgenic mice[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006,47(1):89.

[9] Yoshii T, Iwai M, Li Z, et al. Regression of atherosclerosis by amlodipine via anti-inflammatory and anti-oxidative stress actions[J]. *Hypertens Res*. 2006,29(6):457.

[10] Rashidi B, Mohammadi M, Mirzaei F, et al. Amlodipine treatment decreases plasma and carotid artery tissue levels of endothelin-1 in atherosclerotic rabbits[J]. *Pathophysiology*, 2011,18(2):137.

[11] Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events PREVENT Investigators[J]. *Circulation*, 2000,102(13):1 503.

[12] Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004,292(18):2 217.

[13] Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006,48(4):833.

[14] Li JJ. Inflammation: an important mechanism for different clinical entities of coronary artery diseases[J]. *Chin Med J*, 2005,118(21):1 817.

[15] Kleemann R, Zadeläer S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2008,79(3):360.

[16] Kataoka C, Egashira K, Ishibashi M, et al. Novel anti-inflammatory actions of amlodipine in a rat model of arteriosclerosis induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004,286(2):H768.

[17] Chou TC, Yang SP, Pei D. Amlodipine inhibits pro-inflammatory cytokines and free radical production and inducible nitric oxide synthase expression in lipopolysaccharide/interferon-gamma-stimulated cultured vascular smooth muscle cells[J]. *Jpn J Pharmacol*, 2002,89(2):157.

[18] Toba H, Nakagawa Y, Miki S, et al. Calcium channel blockades exhibit anti-inflammatory and antioxidative effects by augmentation of endothelial nitric oxide synthase and the inhibition of angiotensin converting enzyme in the N(G)-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertensive rat aorta: vasoprotective effects beyond the blood pressure-lowering effects of amlodipine and manidipine[J]. *Hypertension Res*, 2005,28(8):689.

[19] Fuster JJ, Fernández P, González-Navarro H, et al. Control of cell proliferation in atherosclerosis: insights from animal models and human studies[J]. *Cardiovasc Res*, 2010,86(2):254.

[20] Gkaliagkousi E, Ferro A. Nitric oxide signalling in the regulation of cardiovascular and platelet function[J]. *Front Biosci*, 2011(16):1 873.

[21] Boutque SL, Davidge ST, Adams MA. The interaction between endothelin-1 and nitric oxide in the vasculature: new perspectives[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011,300(6):R1 288.

[22] Duguay D, deBlois D. Differential regulation of Akt, caspases and MAP kinases underlies smooth muscle cell apoptosis during aortic remodelling in SHR treated with amlodipine[J]. *Br J Pharmacol*, 2007,151(8):1 315.

(收稿日期:2013-04-08 修回日期:2013-11-29)