

# 他汀类药物在呼吸系统疾病中的作用

杨 华\*(解放军第89医院,山东潍坊 261021)

中图分类号 R974;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)26-2471-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.26.27

**摘要** 目的:为认识他汀类药物在呼吸系统疾病中的作用提供参考。方法:对近年来国内外有关他汀类药物的研究文献进行检索、分析和归纳。结果:在慢性呼吸系统疾病治疗方面,如慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺损伤、低氧性肺动脉高压、肺心病、矽肺等,他汀类药物具有良好的抗炎作用。结论:他汀类药物有较强的抗炎作用和独立的血管保护效应,在呼吸系统疾病的治疗中发挥了一定的作用。

**关键词** 他汀类药物;呼吸系统;降脂;抗炎

他汀类药物是羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,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,可有效降低血浆和组织细胞内胆固醇浓度,促进浓度依赖的低密度脂蛋白(LDL)受体活性提高,加速LDL的分解代谢,在心、脑血管疾病中应用广泛。除此之外,他汀类药物还能够调节炎症过程,抑制炎症细胞因子、趋化因子和黏附因子的表达,降低C反应蛋白(CRP)水平。其抗炎作用独立于其降脂作用,对呼吸系统疾病有一定的作用,代表药物有辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀等。本文就近年来的相关研究作一综述。

## 1 对慢性阻塞性肺疾病(COPD)的作用

COPD以气道、肺实质和肺血管的慢性炎症为特征,慢性炎症可导致气道壁结构重塑、血管内皮细胞损坏、凝血功能亢进、肺循环阻力增加、肺血管重建。COPD气道慢性炎症涉及多种细胞和炎症递质,在肺的不同部位有肺泡巨噬细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞(PMN)、嗜酸性粒细胞(EOS)增多。激活的炎症细胞释放多种介质,包括白三烯B<sub>4</sub>(LT-B<sub>4</sub>)、白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 等。他汀类药物能够抑制多种炎症因子(IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ )的表达,抑制多种炎症细胞的聚集和趋化,抑制白细胞-内皮细胞黏附。

巨噬细胞凋亡识别受体CD163是一种细胞表面糖蛋白受体,具有单核细胞-巨噬细胞表达特异性,可作为巨噬细胞活化的一种特定标志。CD163介导的细菌识别和信号产生细胞因子和其他炎症介质,促进局部炎症反应的触发。在炎症消退阶段巨噬细胞表达高水平CD163。研究报道COPD患者肺泡巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬功能明显减退<sup>[1]</sup>。COPD患者应用辛伐他汀可明显提升诱导痰CD163+巨噬细胞比例,说明辛伐他汀对气道巨噬细胞吞噬的调节功能将减轻或延缓COPD气道慢性炎症的进行性发展<sup>[2]</sup>。

辛伐他汀通过激活磷脂酰肌醇3激酶和蛋白激酶Akt通路,增加血管内皮细胞一氧化氮合酶(NOS)活性和一氧化氮(NO)的生成,从而改善内皮功能,同时还可以拮抗内皮素(ET)引起的血管收缩、血管平滑肌细胞增殖作用,减轻肺血管重构;抑制血小板聚集、提高纤溶活性,减少血栓素A<sub>2</sub>、血管紧

张素II(Ang II)等收缩因子,直接扩张肺血管。此外,IL-17主要是通过CXC趋化因子的释放调控中性多形核白细胞(PMN)在呼吸道的募集和激活,参与气道炎症反应;IL-13能够促进人支气管上皮释放IL-8。研究表明,辛伐他汀可通过抑制STAT/JAK旁路来降低IL-17、IL-13和其他促炎因子的水平,起到抗炎作用<sup>[3-4]</sup>。肺功能检测是COPD的重要诊断与分级标准之一,研究发现,他汀类药物对吸烟和戒烟患者均可有效延缓肺功能的下降,改善COPD自然进程<sup>[5]</sup>。

## 2 对哮喘的作用

哮喘是一种由多种炎症细胞、炎症介质参与的气道慢性炎症性疾病。哮喘的发生、发展与辅助T细胞(Th)1/Th2免疫应答失衡有密切关系。当Th2细胞受到刺激处于过度亢进反应状态时可以分泌包括IL-4在内的多种细胞因子,IL-4可以促进B细胞合成特异性免疫球蛋白(Ig)E,IgE与肥大细胞表面受体结合后,可诱导细胞释放大量的炎症反应介质<sup>[6]</sup>。干扰素 $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )主要由Th2细胞分泌,可以抑制IL-4诱导小鼠B细胞IgG、IgE的产生。因此IFN- $\gamma$ 、IL-4分别是Th1、Th2细胞的特征性细胞因子。动物实验表明<sup>[7]</sup>,辛伐他汀能显著提高哮喘大鼠血清IFN- $\gamma$ 的含量,降低血清IL-4含量,起到调节机体免疫平衡、减轻气道慢性炎症的作用。EOS凋亡不足在哮喘气道炎症中起重要作用,辛伐他汀可特异性抑制3- $\beta$ -羟-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGR),增加EOS活化肺组织凋亡相关因子半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(Caspase-3)含量,通过类异戊二烯途径,干扰Ras等小G蛋白合成,导致EOS凋亡<sup>[8]</sup>。

## 3 对肺损伤的作用

在多器官功能障碍综合征中,肺组织常常是最早、最易累及的器官。药物、毒物、烟雾、脓毒症、肢体缺血再灌注等均可导致肺损伤。

### 3.1 药物及毒物

脂多糖(LPS)是建立急性肺损伤模型常用的药物,其特征是内毒素导致的肺血管内皮细胞弥漫性损伤,肺间质弥漫性出血,肺泡间隔增宽,血管通透性增加,肺泡腔内大量炎症细胞浸润及红细胞渗出,形成富含蛋白质的肺水肿。辛伐他汀可逆转注射LPS大鼠的血清TNF- $\alpha$ 、IL-6水平和肺匀浆髓过氧化物酶(MPO)活力及肺组织诱导型一氧化氮合酶(iNOS)活性的升高和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性的下降,由iNOS

\*副主任医师,硕士。研究方向:呼吸内科。电话:0536-8439136。E-mail:wf89yh@163.com

催化合成的高浓度NO能诱导细胞凋亡,而由eNOS催化产生的NO抑制细胞凋亡,从而减轻全身及肺炎症反应<sup>[9-10]</sup>。

百草枯(PQ)属于有机杂环类除草剂,毒性较高,人口服最小致死量约为35 mg/kg。PQ中毒可引起多脏器损害,全身炎症反应综合征(SIRS)是常见并发症,肺是PQ作用的主要靶器官,染毒后肺部可出现进行性的实变及纤维化。在PQ中毒早期有很多促炎性细胞因子,如H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、转化生长因子β1(TGF-β1)、TNF-α、IL-1等均可激活p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)通路<sup>[11]</sup>。p38MAPK通路参与肺内PMN穿越血管内皮屏障、在肺组织内聚集、活化的全过程,促进炎症反应的发生。因此,抑制p38MAPK表达增加,可减少炎症介质的产生,对PQ中毒肺损伤有保护作用。基质金属蛋白酶(MMPs)在肺纤维化的发生与发展过程中起关键的作用<sup>[12]</sup>。阿托伐他汀可抑制MMP-2 mRNA及MMP-9 mRNA的表达,进而减少MMP-2及MMP-9的表达,使肺间质纤维化减轻<sup>[13]</sup>。

烟雾吸入性损伤后肺泡腔中性粒细胞活化、花生四烯酸代谢亢进等导致氧自由基产生增加。氧自由基可使细胞生物膜上的多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应,产生脂质过氧化物,导致细胞损伤。辛伐他汀可减轻炎症及氧化应激,降低肺组织中MPO、脂质过氧化物酶水平,升高超氧化物歧化酶(SOD)水平,通过抗氧化机制减轻肺损伤<sup>[14]</sup>。

### 3.2 脓毒症

多数脓毒症感染因素是由革兰阴性菌引起。脓毒症时激活的PMN、巨噬细胞会产生大量的活性氧物质(ROS)和活性氮物质(RNS),而内皮细胞是ROS和RNS重要的靶点和源头<sup>[15]</sup>。大量的ROS会损伤肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞,加速细胞凋亡,也可使核转录因子κB(NF-κB)的表达上调,促进多种细胞因子产生,导致肺损伤。SOD是组织中重要的特异性抗氧化酶,可对抗与阻滞氧自由基对细胞造成的损害,能有效减少ROS和RNS的产生,保护内皮细胞功能。丙二醛(MDA)是组织内脂质过氧化作用的产物,反映其氧化损伤的程度。阿托伐他汀能有效提高脓毒症大鼠肺组织中SOD活性,降低MDA水平,减少肺氧自由基的产生,减轻肺损伤<sup>[16]</sup>。

### 3.3 肢体缺血再灌注

PMN的活化及其与血管内皮细胞相互作用所造成的微血管损伤是肢体缺血再灌注继发性肺损伤的主要原因<sup>[17]</sup>。他汀类药物对血管内皮细胞屏障功能具有保护作用。细胞间黏附因子1(ICAM-1)是介导两者相互作用的重要黏附因子,具有调节血管内白细胞贴壁、游出和微血管壁通透性等重要作用,ICAM-1介导的PMN活化是导致肢体缺血再灌注大鼠肺损伤的基本机制。辛伐他汀可通过抑制ICAM-1介导的PMN-血管内皮细胞的相互作用而发挥保护作用,减轻肺损伤。

### 3.4 呼吸机相关性肺损伤(VILI)

VILI是机械性损伤(气压伤、容积伤)及生物伤共同作用的结果,最主要的病理生理改变是致炎介质的释放、肺毛细血管通透性增高,肺部局部炎症反应、黏附因子的表达、细胞凋亡与坏死、氧化与抗氧化失衡等参与了VILI的发生与发展。Siempos II等<sup>[18]</sup>的动物实验表明,阿托伐他汀可以减轻机械通

气相关肺损伤,降低肺血管通透性。

## 4 对肺纤维化的作用

肺纤维化的病理特征是弥漫性肺间质损害和肺纤维化,肺泡上皮细胞损伤后激活巨噬细胞等前炎症细胞,释放多种细胞因子和生长因子来刺激成纤维细胞增殖、活化。Th1/Th2失衡在肺纤维化的发生发展中起重要作用。Th1可抑制肺成纤维细胞的增殖和细胞外基质(ECM)的生成,促进肺组织的修复;Th2有利于增生的成纤维细胞活化、增殖,引起过度的损伤修复,最终导致ECM蛋白沉积和纤维化。逆转Th2优势可减轻肺纤维化<sup>[19]</sup>。MMPs及其抑制剂TIMPs在ECM的降解与重塑过程中发挥重要作用。匹伐他汀可抑制MMP、干预成纤维细胞增殖、胶原合成、参与调节ECM的降解,具有抗纤维化作用<sup>[20]</sup>。TGF-β1是在肺发育过程中高表达的因子,可刺激成纤维细胞增殖分化成为肌成纤维细胞,肺纤维化与TGF-β的过度表达有直接关系。研究发现,TGF-β1介导了成纤维细胞Smad2/3的磷酸化、结缔组织生长因子和胶原蛋白Iα-2的合成以及I型纤溶酶原激活物抑制物的激活,辛伐他汀对成纤维细胞预处理,可抑制TGF-β1介导的致纤维化作用<sup>[21]</sup>。阿托伐他汀作用于肺纤维化进展阶段较作用于炎症、纤维化早期阶段具有更大的临床意义<sup>[22]</sup>。

## 5 对低氧性肺动脉高压(HPH)和肺心病的作用

HPH是一组由慢性低氧引起的以肺血管阻力持续性增加和肺循环高压为特征的病理生理综合征,是COPD发展成肺心病的中心环节。发病机制有血管内皮细胞功能受损、肺血管收缩反应增强和血管重建、炎症和免疫失衡等,其中内皮功能障碍起着关键作用,多种细胞因子和生物活性物质参与其发生和发展。内皮素1(ET-1)是肺动脉收缩和血管重塑的重要调节因子,血管活性因子NO和前列环素的生成障碍伴ET-1长期过度表达,可促进和导致肺血管重构。他汀类药物可降低ET-1水平,促进eNOS的表达,诱导血管内皮细胞及血管平滑肌细胞凋亡,缓解平滑肌细胞异常增殖,降低肺血管阻力。循环内皮祖细胞(EPCs)是一类能增殖并分化为血管内皮细胞,但尚未表达成熟血管内皮细胞表型,也未形成血管的前体细胞,维持内皮完整以及促进内皮再生、新血管形成。Satoh K等<sup>[23]</sup>的动物实验研究表明,普伐他汀可通过抑制基质细胞衍生因子1a/趋化因子受体4(SDF-1a/CXCR4)和ICAM-1/CD18途径减少骨髓来源EPCs的动员和归巢,降低肺动脉压。

## 6 对矽肺的作用

矽肺是一种严重危害劳动人民健康的职业病,因长期吸入含游离的二氧化硅引起的以肺间质纤维化及矽肺结节为主的疾病。矽沉积在肺泡表面后,早期引起巨噬细胞、PMN、上皮细胞、肺泡表面蛋白和肺泡表面活性物质增加。肺泡巨噬细胞破坏、崩解后,释放出多种细胞因子,包括IL-1、成纤维细胞生长因子(FGF)、TNF-α、TGF-α、TGF-β以及NF-κB等。这些因子参与刺激成纤维细胞增生,从而促进胶原形成。他汀类药物可通过干扰NF-κB的途径影响细胞因子、黏附因子、趋化因子和CRP的转录<sup>[24]</sup>。NO是一种极不稳定的生物自由基,在矽肺发生过程中可加剧组织损伤和纤维化水平。研究发现,辛伐

他汀可显著降低矽肺大鼠肺泡炎细胞浸润、充血水肿及肺间质纤维化程度,降低矽结节分级计分,明显提高矽肺大鼠肺组织匀浆SOD活力,降低NO含量<sup>[25]</sup>。

## 7 结语

他汀类药物已经广泛应用于心脑血管疾病。国内外的研究表明,他汀类药物有较强的抗炎作用和独立的血管保护效应,在呼吸系统慢性炎症性疾病的治疗中发挥了一定的作用,但其机制尚不完全明了,有待于深入研究,以便更大程度地发挥药物作用,为拓宽其在呼吸系统疾病中的应用提供新的思路。

## 参考文献

[1] Hodge S, Hodge G, Ahern J, et al. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: implications in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 37(6): 748.

[2] 张丽琴, 陈兴无, 张伟, 等. 辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病患者气道炎症部分指标的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(11): 2 260.

[3] Zeki AA, Thai P, Kenyon NJ, et al. Differential effects of simvastatin on IL-13-induced cytokine gene expression in primary mouse tracheal epithelial cells[J]. *Respir Res*, 2012, 13(1): 38.

[4] Zhang X, Jin J, Peng X, et al. Simvastatin inhibits IL-17 secretion by targeting multiple IL-17-regulatory cytokines and by inhibiting the expression of IL-17 transcription factor RORC in CD4+ lymphocytes[J]. *J Immunol*, 2008, 180(10): 6 988.

[5] Young RP, Hopkings R, Eaton TE. Potential benefits of statins on morbidity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence[J]. *Postgrad Med J*, 2009, 85(1 006): 414.

[6] Kim SH, Kim DH, Lavender P, et al. Repression of TNF-alpha-induced IL-8 expression by the glucocorticoid receptor-beta involves inhibition of histone H4 acetylation[J]. *Exp Mol Med*, 2009, 41(5): 297.

[7] 冯喜英, 赵丽萍, 关巍. 辛伐他汀对哮喘模型大鼠血清IL-4、IFN- $\gamma$ 水平影响的实验研究[J]. *中华哮喘杂志*, 2012, 6(5): 334.

[8] 罗凤鸣, 刘春涛, 李双庆, 等. 辛伐他汀诱导嗜酸粒细胞凋亡的体外研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2005, 28(5): 320.

[9] 郑伟浩, 赵英萍, 莫红缨, 等. 辛伐他汀对脂多糖诱导肺损伤大鼠的肺血管通透性的影响[J]. *中华临床医师杂志*, 2011, 5(21): 6 451.

[10] 郑伟浩, 莫红缨, 萧正伦, 等. 辛伐他汀对脂多糖诱导肺损伤大鼠的一氧化氮合酶的影响[J]. *中华临床医师杂志*, 2012, 6(3): 626.

[11] Ishida Y, Takayasu T, Kimura A, et al. Gene expression of cytokines and growth factors in the lungs after Para-

quat administration in mice[J]. *Leg Med: Tokyo*, 2006, 8(2): 102.

[12] Mohammadi-Karakani A, Ghazi-Khansari M, Sotoudeh M. Lisinopril ameliorates paraquat-induced lung fibrosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 367(2): 170.

[13] 刘明伟, 苏美仙, 秦兰芳, 等. 阿托伐他汀对百草枯中毒大鼠肺纤维化的影响及机制研究[J]. *免疫学杂志*, 2012, 28(10): 862.

[14] 程冰, 刘群, 张建明, 等. 辛伐他汀对烟雾吸入性损伤大鼠肺的保护作用[J]. *中华损伤与修复杂志*, 2012, 7(1): 44.

[15] Huet O, Dupic L, Harrois A, et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis[J]. *Front Biosci*, 2011, 16(1): 1 986.

[16] 于丹, 杨宇平, 钟强, 等. 阿托伐他汀对脓毒症大鼠肺损伤的保护作用[J]. *新乡医学院学报*, 2013, 30(4): 262.

[17] Sirmali M, Uz E, Sirmali R, et al. The effects of erdosteine on lung injury induced by the ischemia-reperfusion of the hind-limbs in rats[J]. *J Surg Res*, 2008, 145(2): 303.

[18] Siempos II, Maniatis NA, Kopterides P, et al. Pretreatment with atorvastatin attenuates lung injury caused by high-stretch mechanical ventilation in an isolated rabbit lung model[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(5): 1 321.

[19] Kikuchi N, Ishii Y, Morishima Y, et al. Nrf2 protects against pulmonary fibrosis by regulating the lung oxidant level and Th1/Th2 balance[J]. *Respiratory Research*, 2010, 11(1): 31.

[20] Kim JW, Rhee CK, Kim TJ, et al. Effect of pravastatin on bleomycin-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(11): 1 055.

[21] Burke JP, Watson RW, Murphy M, et al. Simvastatin impairs smad-3-phosphorylation and modulates transforming growth factor beta-mediated activation of intestinal fibroblasts[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(5): 541.

[22] Moeller A, Ask K, Warburton D, et al. The BLM animal model: a useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis?[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(3): 362.

[23] Satoh K, Fukumoto Y, Nakano M, et al. Statin ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension associated with down-regulated stromal cell-derived factor-1[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(1): 226.

[24] Ou XM, Feng YL, Wen FQ, et al. Simvastatin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *Chin Med J: Engl*, 2008, 121(18): 1 821.

[25] 党晓敏, 王静, 董旭媛, 等. 辛伐他汀对大鼠矽肺的治疗作用[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2012, 33(6): 732.

(收稿日期: 2013-09-21 修回日期: 2013-10-16)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅