


他汀类药物 对心脏移植受体的治疗作用

崔银珠 编译

[中图分类号] R972.16 [文献标识码] B [文章编号] 1672-9188(2005)03-182-03



编者按：心脏移植后的严重排异反应和移植性血管病，是威胁移植受体生命的主要原因。他汀类药物的降脂作用以及可能具有的免疫抑制作用，可减轻排异反应，防止移植性血管病的发生和恶化，明显提高患者的存活率。

 心脏移植受体术后易发生排异反应及以冠状动脉进行性闭塞为特征的移植性血管病(CAV)，致使移植的心脏长期功能不全，动脉内膜层同心性增厚，血管腔弥散性变窄，最终导致移植受体死亡。临床研究证实，他汀类药物即羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂，对减轻排异反应和减缓CAV的发生具有很好的作用。

CAV 的病因

经典理论认为：动脉粥样硬化是因为平滑肌细胞增殖，脂肪条纹演变为复杂的动脉粥样斑，并在斑块内沉积形成丰厚的细胞外基质，巨噬细胞释放的生长因子进入粥样硬化的动脉内膜，刺激平滑肌增生导致粥样斑生长。多项血管造影研究提示，冠状动脉血管病变导致管腔间断性狭窄。目前的证据表明，炎症促使斑块破裂可引发血栓，致使动脉粥样斑突然扩大。最常见的破裂形

式是斑块纤维帽折断，斑块破裂时血栓形成，但血栓最终可能会消溶而产生创伤愈合应答。激活的血小板能释放血小板衍生生长因子和转化生长因子(TGF)- β ，前者进一步刺激平滑肌细胞增生和迁移，后者刺激间质胶原生成和纤维帽增厚，从而使内膜进一步膨胀造成血管腔狭窄。非心脏移植者冠状动脉内皮细胞出现的早期炎症反应，引起动脉粥样硬化形成，动脉粥样硬化病变的后续炎症可使斑块破裂，血管腔闭塞和(或)动脉粥样硬化斑块加重。而心脏移植受体，对供体冠状动脉内皮细胞的慢性炎症反应，是导致CAV发生的原因。因此无论对非移植或移植受体而言，动脉粥样硬化的发生机理都是一样的。

移植心脏会强烈刺激受体的免疫系统。受体免疫应答的判定原则是识别由主要组织相容性复合物(MHC)编码的外来抗原。移植受体大部分循环的T淋巴细胞能够识别这种抗原，从而激发免疫应答，导致白介素(IL)、干扰素(IFN)和肿瘤坏死因子(TNF)等各种细胞因子的生成。这

些细胞因子又会调动细胞毒T细胞、浸润性巨噬细胞等并激发抗体生成。虽然免疫应答造成的移植器官功能不良主要见于急性排异期,但对CAV的发生也有重要作用。这种现象也被定义为慢性排异。不仅心脏移植会发生,其它肾、肝、肺异体移植也会发生。整合蛋白和趋化因子对移植性血管病的发生也有作用。近期研究用血管内超声波测定发现,玻连蛋白受体(整合蛋白-V_β3)的持续表达与CAV的进展相关。活化后可调节的、正常T细胞表达和分泌的趋化因子(RANTES)会选择性地吸引T淋巴细胞、自然杀伤细胞、单核细胞和嗜酸粒细胞,其表达见于CAV患者。动物模型试验显示,单核细胞的补充和内膜的增厚都需要RANTES因子不断生成,而这个生成过程必须有CD4⁺细胞的参与。

临床研究

对非移植的普通冠心病患者进行的多项研究显示,他汀类药物具有防止病情恶化的明显疗效,用药6个月临床事件的发生率即有下降。该类药物的益处源于降低胆固醇或其可能的非胆固醇依赖性作用,以及其它有利的心血管作用,包括稳定动脉粥样硬化斑块及防止其破裂,抗炎,降低血粘度和防止血小板凝聚的作用。心肌梗死后的炎性疾病(血中C-反应蛋白浓度较高)会增加冠心病的复发危险。研究发现,普伐他汀能降低这种危险。血浆C-反应蛋白浓度下调的幅度与低密度脂蛋白(LDL)胆固醇下调的相关性不大,此结果与普伐他汀的非胆固醇依赖性(抗炎)作用相一致。

心脏移植受体术后易发生高胆固醇血症而导致CAV发生。在一项针对普伐他汀的疗效评估研究中,97例心脏移植受体从术后2周内开始,随机接受普伐他汀和非他汀类药物治疗。移植12个月后,普伐他汀组平均胆固醇水平明显低于对照组[(193±36)对(248±49)mg/dL],血流动力学损害造成的心脏排异率出人意料地降低(3例,对照组14例),移植受体的存活率增高(94%,对照组78%),血管造影和尸体解剖显示CAV发生率降低(3例,对照组10例)。该研究的一项亚组分析提示,与

对照组相比,基线期和移植术后1年血管内超声波检查显示,普伐他汀组移植受体的血管内膜增厚明显减缓。另一亚组分析显示,普伐他汀组移植受体自然杀伤细胞的细胞毒性明显低于对照组(9.8%对22.2%,特异性细胞溶解作用)。此项研究提示,普伐他汀降低CAV发生率不仅与其降低胆固醇作用有关,还表明该药具有免疫抑制作用。体外研究证实,其他他汀类药物亦对自然杀伤细胞有抑制作用。其它多项研究也证实,他汀类药物可防止CAV的发生。一项对72例心脏移植受体的随机研究显示,辛伐他汀也能降低CAV的发生率。治疗4年后,辛伐他汀组CAV的发生率为18%,对照组42%。在基线期和移植术后1年进行的血管内超声波检查显示,辛伐他汀组移植受体血管内膜增厚缓慢(170mm²,对照组370mm²)。提示辛伐他汀能保护心脏移植受体冠状血管的舒缩功能,具有阻断冠状窦释放IL-6和肿瘤坏死因子,增强内皮细胞功能及抑制炎性细胞因子释放的功效。

他汀类药物的降脂作用,对提高心脏移植受体生存率作用明显。一项多中心前瞻性研究提示,他汀类药物明显提高了移植受体的1年生存率,217例未接受他汀类药物治疗的移植受体死亡率达33%,211例接受他汀类药物治疗的死亡率仅为5%。在一项单中心研究中,50例心脏移植受体在术后4周内随机分组,24例接受普伐他汀治疗,26例接受辛伐他汀治疗,剂量均为一日20mg。结果显示,2组在移植排异反应发生率上无明显差异,均未发生心肌横纹肌溶解和心肌炎。与普伐他汀组相比,辛伐他汀组移植受者的总脂蛋白水平较低。2组术后1年的生存率相似,普伐他汀组91%,辛伐他汀组92%,都高于未用他汀类药物治疗的对照组(80%, $P=0.04$),表明这2种药物具有类似的疗效。

他汀类药物的治疗机理

他汀类药物具有强大的降胆固醇作用,这是心脏移植受体经该类药物治疗后临床获益的主要方面,高胆固醇血症与上调的脂质过氧化反应及氧化应激有关。氧化

的 LDL 可激活巨噬细胞,刺激平滑肌细胞的 DNA 合成,促进 HLA-DR 抗原和休止的 T 细胞上 IL-2 受体的表达。被激活的巨噬细胞和内皮细胞能介导 LDL 的氧化反应,而 LDL 的氧化反应又进一步激活巨噬细胞分泌细胞因子、趋化因子和生长因子,在它们的作用下,血管内膜逐渐增厚。他汀类药物通过降低血脂而减少氧化敏感性途径从而阻止炎症和动脉粥样硬化发生,防止斑块破裂。

他汀类药物的降胆固醇作用对心脏移植受体有免疫调节作用,其引起的脂蛋白浓度的显著降低,可导致环孢素未结合部分比例的增加,并可显著提高环孢素的生物活性,因此心脏移植受体经他汀类药物治疗后严重排异反应的发生率降低。此外,与环孢素联用时,由于药物相互作用,普伐他汀的血药浓度会明显升高。这种超常的血药浓度可能是其发挥免疫抑制作用所必需的。这也许是临床上用普伐他汀治疗的非移植患者不出现不良免疫应答(如机会性感染)的原因。

他汀类药物还具有非胆固醇依赖性机制,其潜在的免疫调节作用也是心脏移植受体经该类药物治疗后临床获益的重要方面,这是近期对他汀类药物的2项深入研究的重大发现。采用荧光激活细胞分类和免疫荧光及 mRNA 水平检测等技术可精密监测主要组织相容性复合物-II (MHC-II)在细胞表面的表达。第一项研究提示,他汀类药物能剂量依赖性地有效抑制由 IFN 诱导的 MHC-II 表达,但当 L-甲羟戊酸存在时,他汀类药物对 MHC-II 表达的抑制作用消失,表明他汀类药物对 MHC-II 的表达确实有抑制作用。值得注意的是,他汀类药物对 MHC-II 表达的抑制作用具有高度特异性,仅针对诱导型 MHC-II 表达,不影响树突细胞和 B-淋巴细胞这些高度特异化的抗原呈递细胞内组成型 MHC-II 的表达,也不影响 MHC-I 的表达。在混合淋巴细胞反应中,抗 MHC-II 的单克隆抗体能阻滞 T 淋巴细胞的增生。对内皮细胞或巨噬细胞预先以他汀类药物处理,可减少其后的 T 淋巴细胞的增生。他汀类药物对 MHC-II 的抑制作用在其它类型的细胞如原代人平滑肌细胞和成纤维细胞内也有表现。对 mRNA 水平的检测发现,他汀类药物对诱导型 MHC-II 表达的特异性抑制作用

是选择性地抑制 MHC-II 反式激活蛋白 CIITA 基因的启动子 IV 的表达的诱导。第二项研究发现,该类药物能选择性地阻滞 β -2 整合蛋白和白细胞功能抗原-1 (LFA-1)。后者是 T 细胞的共刺激物,在白细胞表面表达,一旦被激活则可与细胞间粘附分子-1 (ICAM-1) 相结合。洛伐他汀及之后陆续上市的他汀类药物均可选择性地与 LFA-1 的一个新部位结合,从而防止 LFA-1 介导的粘附和淋巴细胞共刺激,这种作用与他汀类药物对 HMG-CoA 的抑制作用不相关。

他汀类药物潜在的非胆固醇依赖性作用还会影响调节蛋白如 G 蛋白、Ras、Rho 和 Rab 的异戊烯化。他汀类药物与这些蛋白共价结合后,类异戊二烯会形成脂质结合位点,影响胞膜结合和胞内运输,从而影响这些蛋白的生物活性,如上调一氧化氮的产生可促使动脉血管舒张和抑制动脉粥样硬化形成。他汀类药物的其它作用涉及牻牛儿基-牻牛儿化,如抑制平滑肌细胞增生和诱导细胞凋亡,抑制依赖整合蛋白的白细胞粘附和上调纤维蛋白溶解活性。研究证实,当加入牻牛儿基牻牛儿基焦磷酸(或法尼基焦磷酸),可逆转由蛋白异戊二烯化产生的这些作用,但不能恢复胆固醇的合成。

综上所述,他汀类药物良好的药理机制对心脏移植受体是大有裨益的,能减轻术后的排异反应,防止移植性血管病的发生和恶化,提高患者的存活率。降低胆固醇是他汀类药物的主要机制,临床研究已证实该机制具有减轻炎症反应和动脉粥样硬化发生的作用。非胆固醇依赖性免疫抑制作用是最近对这类药物体外研究后发现的新药理机制,尚需临床进一步深入研究。心血管病也是肾移植受体术后的主要病症,有大型研究(ALERT 研究)报道,移植受体术后使用氟伐他汀,可明显降低患者发生心脏病死亡或确诊的非致死性心肌梗死综合终点的危险性。因此,有理由认为,他汀类药物在实体器官移植中可发挥相当好的治疗作用。^③

[收稿日期: 2004-11-22]

[编译自: Am J Transplant, 2004, 4(7): 1013-1018]