

Dev, 2008, 17(5): 941-951.

- [25] Gomez-Mauricio RG, Acarregui A, Sánchez-Margallo FM, et al. A preliminary approach to the repair of myocardial infarction using adipose tissue-derived stem cells encapsulated in magnetic resonance-labelled alginate mi-

crosspheres in a porcine model[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2013, 84(1): 29-39.

(收稿日期: 2013-12-08 修回日期: 2014-01-29)

· 综 述 ·

他汀类药物对脑神经的保护机制和作用的研究进展

罗 勇¹, 王 燕¹, 彭 梅¹综述, 韦 红^{2△}审校

(1. 重庆医科大学附属永川医院儿科 402160; 2. 重庆医科大学附属儿童医院新生儿科 400016)

关键词: 脑神经; 他汀类药物; 保护作用

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.18.044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)18-2380-02

随着人们生活方式和生活环境的改变, 脑血管疾病已成为目前危害全人类生命健康的主要原因。因此, 寻求能有效降低脑血管疾病发生率和对已发生脑血管疾病起保护性作用的手段显得尤为重要。他汀类药物是临床上常用的调脂药物, 其主要作用机制是通过竞争性抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶, 降低低密度脂蛋白和提高高密度脂蛋白。近年来大量研究表明, 他汀类药物不仅降低了冠状动脉疾病患者脑卒中的发病率, 而且具有不依赖于其降脂效应的脑神经保护作用。现就他汀类药物对脑神经的保护机制和作用做如下综述。

1 他汀类药物对脑神经的保护机制

1.1 他汀类药物通过保护神经细胞发挥脑神经保护作用的机制 神经细胞损伤是一个自动级联破坏的复杂过程, 其机制包括细胞内钙超载、兴奋性氨基酸毒性、氧自由基及炎症因子的产生等多个方面。大量的资料证实, 他汀类药物可以通过抑制钙超载、减少兴奋性氨基酸、炎症因子和自由基产生等多个途径发挥脑神经保护作用。

1.1.1 抑制 Ca²⁺ 超载的细胞毒性 钙离子不仅是促发许多神经递质释放的重要因素, 而且还是神经细胞损伤的关键标志物。研究表明, 细胞内 Ca²⁺ 浓度持续升高会导致钙依赖性中性蛋白酶的激活(如神经元结构 Calpain 蛋白), 进而破坏细胞结构蛋白质和水解胞内蛋白^[1]。另外, 细胞内 Ca²⁺ 浓度还受 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)受体门控通道的调节, 通过激活系列链式反应直接导致神经元的退行性病变和迟发性坏死。当使用他汀类药物时, 胞内钙离子浓度不仅可以直接得到逆转, 而且他汀类药物还可以通过调控 NMDA 亚单位 NR2B, 阻断 Calpain 下游事件的发生, 从而实现神经保护作用^[2]。

1.1.2 降低兴奋性氨基酸的神经毒性 谷氨酸是中枢神经系统中含量最高的兴奋性氨基酸, 有研究发现, 当患有急性缺血性脑卒中或老年性痴呆疾病时, 细胞外谷氨酸的浓度异常升高, 并通过谷氨酸与谷氨酸受体相互作用介导神经元细胞损伤^[3]。马涛等^[4]在研究中发现, 洛伐他汀可通过调节 NMDA 亚单位 NR2B 的表达, 阻断 Calpain 对其底物 NR2B、GSK3、 β -Catenin 的酶切降解以及 Cdk5/p25 聚集所引起的神经毒性。同时, 他们还证实了洛伐他汀对 NMDA 诱发的兴奋性毒性损害的神经保护作用依赖于其对 PI3K/AKT 信号通路的调控。

1.1.3 减轻自由基的神经毒性 大量证据表明, 氧化损伤是神经细胞损害的重要机制。超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘

肽过氧化物酶(GSH-Px)是机体内清除自由基最主要的抗氧化酶, 丁燕等^[5]在实验中发现辛伐他汀可以通过增强脑内抗氧化酶(SOD 和 GSH-Px)的活性减轻谷氨酸导致的海马神经元损伤。Kawai 等^[6]通过制备缺血再灌注模型, 测定大脑皮层和尾核中的脂质过氧化产物 4-羟基壬烯醛(HNE)和核酸氧化产物 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG), 发现他汀类药物能有效缩小脑梗死灶面积, 并减少 HNE 和 8-OHdG 的产生, 以辛伐他汀效果最好; 同时, 他们认为减少自由基的产生是他汀类药物减轻缺血性脑损伤的重要因素之一。另外, 他汀类药物还可以通过上调内皮细胞中内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达和活性, 增加 NO 合成, 抑制超氧阴离子生成, 减少 NO 的氧化灭活, 从而发挥脑神经保护作用^[7]。

1.1.4 抑制炎症因子释放 他汀类药物的抗低度炎症作用是其除调脂外的重要作用之一, 诱导型 NOS(iNOS)是缺血再灌注损伤的重要炎症介质。研究发现, 洛伐他汀不仅可以抑制星形胶质细胞中由细胞因子介导的 iNOS 上调, 而且还可直接抑制星形胶质细胞和巨噬细胞产生炎症介质, 如 iNOS、白细胞介素-1 和肿瘤坏死因子- α 等的表达^[8]。另有研究表明普伐他汀不仅能降低脑卒中事件的发生, 而且还能预测心脑血管病发生的风险, 进一步证实这与他汀类药物下调炎症标志物 C-反应蛋白有关^[9]。

1.2 他汀类药物通过抑制血小板聚集和血栓形成发挥脑神经保护作用的机制 血小板质和量的异常与脑卒中的发生有着密切的关系。研究表明, 在脑卒中的急性期和非急性期, 体内血小板的平均体积增加, 聚集性增强, 所有这些异常变化在脑血管病的发生发展中扮演着重要的角色。当机体内胆固醇含量过高时, 血小板对各种聚集性物质的敏感性随之增加; 当降低胆固醇水平时, 血小板的聚集性则随之下降^[10]。由此可见, 在患高胆固醇的脑卒中患者中, 服用他汀类药物在疾病治疗过程中有着重要的临床意义。目前, 有关他汀类药物抑制血小板聚集的机制仍不清楚, 考虑可能与 eNOS 和 iNOS 存在于人体血小板和巨核细胞中有关, 这一点在 Zago 等^[11]的实验中也得到了证实, 他们发现阿托伐他汀可通过上调血小板中的 eNOS 水平, 降低血小板因子 4 和 β 2 血栓形成球蛋白的表达, 继而降低血小板活性。此外, 他汀类药物还可直接抑制血栓形成。

2 他汀类药物对脑神经的保护作用

2.1 他汀类药物对脑神经的预防性保护作用 有研究表明,

动脉粥样硬化、冠心病、糖尿病及高血压患者在服用他汀类药物后其脑卒中发生率明显下降。Amarenco^[12]对他汀类药物预防脑卒中进行 Meta 分析,结果显示他汀类药物使脑卒中风险下降 21% ($OR=0.79, 95\% CI: 0.73 \sim 0.85$), 且不增加出血性脑卒中发生率, 进一步证实了他汀类药物对脑卒中的预防作用。最近一项关于脑卒中二级预防的他汀类药物临床试验 (SPARCL 研究) 结果认为, 他汀类药物在短暂性脑缺血发作和无冠心病的缺血性脑血管病的患者中具有预防脑卒中发生或复发的作用^[13]。同样, 在我国有关他汀类药物预防缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作的专家共识中, 已将他汀类药物作为脑卒中中的一级预防主要用药^[14]。已有的研究资料显示, 他汀类药物除了在预防脑卒中发生方面具有卓越的疗效, 对阿尔茨海默病也有很好的预防作用。Wolozin 等^[15]对美国伊利诺斯州 3 家医院 57 104 例患者 (年龄均大于 60 岁) 进行横断面分析, 发现他汀类药物与痴呆之间呈负相关; 相比总体患者人群, 在服用他汀类药物的患者人群中, 他们患阿尔茨海默病的概率明显降低。另有一项 845 例老年患者的临床资料表明, 在 20.1% 的老年痴呆患者中, 服用他汀类药物者仅为 3.5%; 而非痴呆患者中有 10.9% 服用了他汀类药物; 对年龄、性别及生活习惯等混杂因素进行校正后, 发现患老年痴呆与不服用他汀类药物有着显著关系^[16]。由此可见, 他汀类药物在预防缺血性脑卒中和老年性痴呆疾病中的疗效是肯定的。

2.2 他汀类药物对脑神经的治疗性保护作用 研究证实, 他汀类药物除了对脑血管疾病发生有很好地预防作用, 对缩小脑梗死灶面积也有较好的疗效^[17]。Meseguer 等^[18]发现, 与对照组相比, 接受他汀类药物治疗的缺血性脑卒中患者康复时间明显缩短。进一步分析显示, 接受他汀类药物治疗还是疾病康复良好的独立预测因素之一, 这与 Jonsson 等^[19]的一项基于人群的病例对照研究结果相吻合。

3 结 论

综上所述, 他汀类药物对神经细胞的保护性作用是肯定的, 但其具体作用机制和临床疗效仍待进一步研究。目前, 他汀类药物已在临床上得到了广泛使用, 随着其非降脂作用临床疗效的明确, 他汀药物的应用将有着更加广阔的前景。

参考文献:

- [1] 付于. 脑缺血再灌注损伤神经细胞非谷氨酸依赖性钙离子通道的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(1): 106-107.
- [2] Ma T, Zhao Y, Kwak YD, et al. Statin's excitoprotection is mediated by sAPP and the subsequent attenuation of calpain-induced truncation events, likely via rho-ROCK signaling[J]. J Neurosci, 2009, 29(36): 11226-11236.
- [3] 宋文婷, 徐立, 刘建勋. 脑缺血后谷氨酸及其受体介导的神经细胞损伤及相关药物研究进展[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(6): 747-750.
- [4] 马涛, 许著一, 姚晴宇, 等. 洛伐他汀通过抑制 Calpain 和 CDK5 的过度激活减轻 NMDA 的毒性损害[J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11(2): 109-113.
- [5] 丁燕, 魏欣冰, 韩玉霞, 等. 辛伐他汀对谷氨酸诱导海马神经元损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(16): 2078-2080.
- [6] Kawai H, Deguchi S, Deguchi K, et al. Synergistic benefit

of combined amlodipine plus atorvastatin on neuronal damage after stroke in Zucker metabolic rat [J]. Brain Res, 2011, 1368(1368): 317-323.

- [7] Dominguez PM, Lopez-Bravo M, Kalinke UA, et al. Statins inhibit iNOS-mediated microbicidal potential of activated monocyte-derived dendritic cells by an IFN-beta-dependent mechanism [J]. Eur J Immunol, 2011, 41(11): 3330-3339.
- [8] Habara K, Hamada Y, Yamada M, et al. Pitavastatin up-regulates the induction of iNOS through enhanced stabilization of its mRNA in pro-inflammatory cytokine-stimulated hepatocytes [J]. Nitric Oxide, 2008, 18(1): 19-27.
- [9] Zaremba I, Karpliak VM. Effect of cytoprotectors on lipid metabolism and C-reactive protein in patients with coronary heart disease [J]. Lik Sprava, 2012(7): 97-100.
- [10] 郭亚东, 徐安定. 他汀类药物预防缺血性卒中的作用研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2008, 24(1): 1-3.
- [11] Zago VH, dos Santos JE, Danelon MR, et al. Effects of atorvastatin and T-786C polymorphism of eNOS gene on plasma metabolic lipid parameters [J]. Arq Bras Cardiol, 2013, 100(1): 14-20.
- [12] Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis [J]. Stroke, 2004, 35(12): 2902-2909.
- [13] Schwartz GG, Chaitman BR, Goldberger JJ, et al. High-dose atorvastatin and risk of atrial fibrillation in patients with prior stroke or transient ischemic attack; analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial [J]. Am Heart J, 2011, 161(5): 993-999.
- [14] 王兴全. 解读他汀类药物防治 IS/TIA 的专家共识 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(12): 250-252.
- [15] Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3 tydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase inhibitors [J]. Arch Neurol, 2000, 57(7): 1439-1443.
- [16] 宋波, 杨光, 高远, 等. 他汀类药物在缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防中的应用现状及其依从性 [J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(2): 107-111.
- [17] Yang D, Knight RA, Han Y, et al. Statins protect the blood brain barrier acutely after experimental intracerebral hemorrhage [J]. J Behav Brain Sci, 2013, 3(1): 100-106.
- [18] Meseguer E, Mazighi M, Lapergue BA, et al. Outcomes after thrombolysis in AIS according to prior statin use A registry and review [J]. Neurology, 2012, 79(17): 1817-1823.
- [19] Jonsson N, Asplund K. Does pretreatment with statins improve clinical outcome after stroke? A pilot case-referent study [J]. Stroke, 2001, 32(5): 1112-1115.