

## · 综 述 ·

## 他汀类药物的抗衰老作用

雷军平<sup>1</sup>, 曹江晨<sup>2</sup> 综述, 郑 兴<sup>1</sup> 审校

〔摘要〕 他汀类药物除降血脂作用之外, 还有抗炎、抗氧化、抗动脉硬化、改善内皮功能等作用, 而炎症、氧化应激、动脉硬化、内皮细胞衰老等都是衰老的常见现象, 提示其抗衰老方面可能有一定的作用, 研究他汀抗衰老机制, 亦可对老年人心脑血管疾病的治疗提出新的研究方向。本文就他汀类药物抗衰老作用及其可能机制作一综述。

〔关键词〕 他汀类药物; 衰老

〔中图分类号〕 R339.38 〔文献标志码〕 A 〔文章编号〕 1672-271X(2011)06-0529-03

衰老是指随着年龄的增加, 机体逐渐出现的退行性变化。很多机制参与了衰老的病理生理进程, 如: 氧化应激、炎症因子激活、高血糖、SIRT1 (哺乳动物沉默调节因子 2 相关酶 1) 表达下降、MAPK (有丝分裂素原活化蛋白激酶) 的激活及端粒的缩短等均能够促进衰老的发生与进展。他汀类药物临床上主要用调节血脂的治疗, 但是其调脂外的作用是近年心血管领域研究的热点, 研究发现其具有抗炎、抗氧化、抗血小板凝集、改善内皮功能及抑制细胞增殖等多种调脂外作用。近年来有报道发现他汀类药物有抗衰老作用<sup>[1]</sup>, 本文就他汀类药物的抗衰老作用及其可能机制作一综述。

## 1 他汀类药物升高 SIRT1 表达

SIRT1 是 Sir2 (silent information regulator2 沉默信息调节因子) 家族成员之一, 在转录沉寂、染色质稳定、双链 DNA 断裂损伤后生理修复以及延长细胞周期中起重要作用, 具有组蛋白去乙酰化活性, 调节机体的寿命<sup>[2]</sup>。随着年龄的增加, SIRT1 的在体内的表达明显下降<sup>[3]</sup>, 敲除 SIRT1 小鼠寿命明显缩短, 出现衰老表现<sup>[4]</sup>。SIRT1 的过表达能阻止氧化应激诱导的人内皮细胞的衰老<sup>[5-6]</sup>。2008 年 Ota<sup>[7]</sup>等研究发现西洛他唑 (抗血小板药物) 能抑制氧化应激诱导的早衰, SIRT1 的表达增强在抑制人内皮细胞衰老表型过程中起着重要作用, 同时引起 NO (一氧化氮) 合成对抗内皮衰老和功能障碍。最近 Ota 等<sup>[1]</sup>再次研究发现给予小鼠腹腔注射链脲佐菌

素, 小鼠主动脉内皮出现明显衰老表现, 给予小鼠口服匹伐他汀治疗后, 动脉内膜衰老明显改善, 进一步研究显示起抑制内皮衰老的作用是通过升高内皮细胞 SIRT1 的表达途径, 同时消除 eNOS (一氧化氮合酶) 激活增加 NO 合成来实现。因此, 他汀类药物可以通过升高 SIRT1 途径抗衰老。

## 2 他汀类药物延长端粒长度

端粒是染色体线性 DNA 末端的一种保护性结构, 由蛋白质和端粒 DNA 组成, 端粒 DNA 为简单重复序列, 人类端粒由 5'-TTAGGG-3' 重复序列构成, 不具有编码任何蛋白质功能, 每次 DNA 复制均伴有端粒的损耗, 端粒缩短被认为是细胞分裂的生物钟<sup>[8]</sup>。这种端粒长度随细胞分裂次数增多而缩短, 被认为是细胞衰老发生的一种内在机制。2003 年, Cawthon 等<sup>[9]</sup>研究显示端粒或许可以预测人类生存期限, 认为端粒的缩短通过促进多种衰老相关疾病的发生而影响寿命, 在小于 65 岁的人群中, 端粒长度短于平均值的人比端粒长于平均值者寿命短 4 ~ 5 年。因此延长端粒长度是抗衰老一种重要标志。有研究报道, 他汀类药物治疗能明显延长外周血淋巴细胞端粒长度<sup>[10]</sup>, 在另一项研究中, 匹伐他汀可以明显延长患者外周血淋巴细胞端粒长度, 降低冠脉事件的发生<sup>[11]</sup>。因此, 他汀类药物可能通过此途径有抗衰老作用。

## 3 他汀类药物减少内皮细胞摄取 ox-LDL

退行性衰老在很大程度上是活性氧族累积效应的结果。氧化反应在内皮细胞损伤和功能变化过程中发挥着关键作用<sup>[12]</sup>, 引发动脉粥样硬化病变形成的直接因素是 LDL (低密度脂蛋白) 的氧化产物 ox-LDL<sup>[13]</sup> (氧化低密度脂蛋白胆固醇)。已经证明

作者简介: 雷军平 (1974-), 男, 江西抚州人, 硕士, 主治医师, 从事心内科工作

作者单位: 1. 200433 上海, 上海长海医院心血管内科;  
2. 214063 江苏无锡, 解放军 73801 部队机关门诊部

通讯作者: 郑 兴, E-mail: Zhengxing57530@163.com

ox-LDL 可诱导内皮细胞的凋亡,且随作用时间增加而增强,ox-LDL 主要浓度依赖性地上调内皮细胞血凝素样氧化低密度脂蛋白受体 1 (LOX-1) 的表达,激活了凋亡信号,最终导致细胞的凋亡<sup>[14-15]</sup>。此外,ox-LDL 还可以通过 LOX-1 引起牛关节软骨细胞衰老,并且 ox-LDL 可以呈时间和剂量方式抑制端粒酶活性,因此 ox-LDL 是一个重要的促进衰老的因子<sup>[16]</sup>。Inoue 等<sup>[17]</sup>报道,一组高脂血症患者经过 4 个月治疗,氟伐他汀组抗 ox-LDL 抗体显著降低,血管内皮功能得到明显改善。他汀类调脂药通过抑制内皮上 LOX-1 表达而减少内皮细胞摄取 ox-LDL,并呈浓度依赖性<sup>[18]</sup>,提示他汀类可通过减少内皮细胞摄取 ox-LDL 发挥抑制细胞衰老的作用。

#### 4 他汀类药物抗炎作用

近年来对衰老发生机理的研究表明,炎症因素在衰老的病理生理过程中起着重要的作用<sup>[19-20]</sup>。随着年龄的增加,血浆 CRP (C 反应蛋白)、IL-6 (白细胞介素)、ox-LDL、TNF- $\alpha$  (肿瘤坏死因子) 逐渐增加<sup>[21]</sup>。既往的研究证实,IL-6 可以增加小鼠胚胎成纤维细胞的衰老<sup>[22]</sup>,TNF- $\alpha$  可以增加猪冠脉内皮细胞衰老<sup>[23]</sup>。研究发现内皮祖细胞与成熟细胞相比,有较低的衰老比例,TNF- $\alpha$  作为一种促炎因子,在给予 TNF- $\alpha$  刺激后,细胞衰老比例增加,细胞周期停滞蛋白 P16 表达增加,抑制 TNF- $\alpha$  刺激,其促进衰老和调节 P16 作用则明显下降<sup>[24]</sup>。因此炎症是促进衰老的一个重要因素。Dimitrow 等<sup>[25]</sup>研究发现给予动脉硬化 33 例口服阿托伐他汀 20 mg/d,治疗 4 周后发现患者较治疗前有明显的血浆 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  浓度下降。给予慢性心力衰竭 24 例口服辛伐他汀 5 mg/d,治疗 4 周后,再增加到 10 mg/d,持续 14 周,发现血浆 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  浓度也明显下降<sup>[26]</sup>。因此,提示他汀类药物可以通过降低炎症途径抗衰老。

#### 5 他汀类药物抑制 MAPK 活性

细胞分裂周期可分为 DNA 及蛋白质合成作准备的 G<sub>1</sub> 期、DNA 合成的 S 期、为有丝分裂作准备的 G<sub>2</sub> 期与有丝分裂的 M 期以及细胞呈相对稳定状态的 G<sub>0</sub> 期。衰老细胞的细胞周期常阻滞于 G<sub>1</sub>/S 期或 G<sub>2</sub>/M 期,尤其是 G<sub>1</sub> 末期的限制性调控点“R”点的阻滞。MAPK 属于一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在基因表达调控和细胞质功能及细胞周期调控中发挥重要的作用。研究显示血管紧张素可以激活 MAPK 途径诱导人脐静脉内皮细胞衰老<sup>[27]</sup>。高血

糖是常用的细胞衰老模型刺激物,研究表明高血糖是通过激活 MAPK 途径促进内皮祖细胞产生衰老<sup>[28]</sup>。因此阻止 MAPK 途径是一种有效的抗衰老方法,研究显示脂联素(胰岛素增敏激素)可以通过抑制 MAPK 途径阻止内皮祖细胞的衰老<sup>[29]</sup>。也有研究显示阿托伐他汀 10mg/(kg·d) 饲养大鼠可以通过抑制 MAPK 途径阻止庆大霉素诱导的肾脏衰竭<sup>[30]</sup>。Ho 等<sup>[31]</sup>研究发现,辛伐他汀通过抑制 Ras 激活在体内调节高糖诱发的血管内皮生长因子(VEGF)介导的信号通路以改善内皮功能。因此表明他汀类药物可通过抑制 MAPK 途径产生抗衰老作用。

综上所述,他汀类药物可以通过升高 SIRT1 表达、延长端粒、减少 ox-LDL 摄入、抗炎及抑制 MAPK 等途径产生抗衰老作用。提示他汀类药物对延长人类寿命方面可能有一定的作用,但是相关的研究报告还太少,具体的抗衰老机制仍需要进一步研究。

#### 【参考文献】

- [1] Ota H, Eto M, Kano MR, et al. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(11): 2205-2211.
- [2] Dali-Youcef N, Lagouge M, Froelich S, et al. Sirtuins: the ‘magnificent seven’, function, metabolism and longevity[J]. *Ann Med*, 2007, 39(5): 335-345.
- [3] Zheng T, Lu Y. Changes in SIRT1 Expression and Its Downstream Pathways in Age-Related Cataract in Humans[J]. *Curr Eye Res*, 2011, 36(5): 449-455.
- [4] Cheng HL, Mostoslavsky R, Saito S, et al. Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(19): 10794-10799.
- [5] Kao CL, Chen LK, Chang YL, et al. Resveratrol protects human endothelium from H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress and senescence via Sirt1 activation[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(9): 970-979.
- [6] Ota H, Eto M, Ako J, et al. Sirolimus and everolimus induce endothelial cellular senescence via sirtuin 1 down-regulation: therapeutic implication of cilostazol after drug-eluting stent implantation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(24): 2298-2305.
- [7] Ota H, Eto M, Kano MR, et al. Cilostazol inhibits oxidative stress-induced premature senescence via upregulation of Sirt1 in human endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(9): 1634-1639.
- [8] Shay JW, Wright WE. Hallmarks of telomeres in ageing research[J]. *J Pathol*, 2007, 211(2): 114-123.
- [9] Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, et al. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older[J]. *Lancet*, 2003, 361(9355): 393-395.
- [10] McCracken J, Baccarelli A, Hoxha M, et al. Annual ambient black

- carbon associated with shorter telomeres in elderly men: Veterans Affairs Normative Aging Study[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(11):1564-1570.
- [11] Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study [J]. Lancet, 2007, 369(9556):107-114.
- [12] Fensler BE, Tsao PS, Rockson SG. Endothelial dysfunction: clinical strategies for treating oxidant stress[J]. Am Heart J, 2003, 146(2):218-226.
- [13] Bilgen D, Sonmez H, Ekmekci H, et al. The relationship of TFPI, Lp(a), and oxidized LDL antibody levels in patients with coronary artery disease[J]. Clin Biochem, 2005, 38(1):92-96.
- [14] Lin YL, Chang HC, Chen TL, et al. Resveratrol protects against oxidized LDL-induced breakage of the blood-brain barrier by lessening disruption of tight junctions and apoptotic insults to mouse cerebrovascular endothelial cells[J]. J Nutr, 2010, 140(12):2187-2192.
- [15] Lu J, Yang JH, Burns AR, et al. Mediation of electronegative low-density lipoprotein signaling by LOX-1: a possible mechanism of endothelial apoptosis[J]. Circ Res, 2009, 104(5):619-627.
- [16] Zushi S, Akagi M, Kishimoto H, et al. Induction of bovine articular chondrocyte senescence with oxidized low-density lipoprotein through lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(10):3007-3016.
- [17] Inoue T, Hayashi M, Takayanagi K, et al. Lipid-lowering therapy with fluvastatin inhibits oxidative modification of low-density lipoprotein and improves vascular endothelial function in hypercholesterolemic patients[J]. Atherosclerosis, 2002, 160(2):369-376.
- [18] Chen JW, Zhou SB, Tan ZM. Aspirin and pravastatin reduce lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 expression, adhesion molecules and oxidative stress in human coronary artery endothelial cells[J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(12):1553-1556.
- [19] Chung HY, Sung B, Jung KJ, et al. The molecular inflammatory process in aging[J]. Antioxid Redox Signal, 2006, 8(3-4):572-581.
- [20] Tsuji T, Aoshima K, Nagai A. Alveolar cell senescence exacerbates pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respiration, 2010, 80(1):59-70.
- [21] Donato AJ, Black AD, Jablonski KL, et al. Aging is associated with greater nuclear NF kappa B, reduced I kappa B alpha, and increased expression of proinflammatory cytokines in vascular endothelial cells of healthy humans[J]. Aging Cell, 2008, 7(6):805-812.
- [22] Groppo R, Richter JD. CPEB Control of NF-kappa B Nuclear Localization and IL-6 Production Mediates Cellular Senescence[J]. Mol Cell Biol, 2011, 31(13):2707-2714.
- [23] Lee MY, Wang Y, Vanhoutte PM. Senescence of cultured porcine coronary arterial endothelial cells is associated with accelerated oxidative stress and activation of NF-kB[J]. J Vasc Res, 2010, 47(4):287-298.
- [24] Zhang Y, Herbert BS, Rajashekhar G, et al. Premature senescence of highly proliferative endothelial progenitor cells is induced by tumor necrosis factor-alpha via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway[J]. FASEB J, 2009, 23(5):1358-1365.
- [25] Dimitrow PP, Jawieñ M. Anti-inflammatory effect of atorvastatin in patients with aortic sclerosis or mild aortic stenosis independent of hypercholesterolemia[J]. Pharmacol Rep, 2010, 62(6):1250-1254.
- [26] Node K, Fujita M, Kitakaze M, et al. Short-Term Statin Therapy Improves Cardiac Function and Symptoms in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy[J]. Circulation, 2003, 108(7):839-843.
- [27] Shan H, Bai X, Chen X. Angiotensin II induces endothelial cell senescence via the activation of mitogen-activated protein kinases[J]. Cell Biochem Funct, 2008, 26(4):459-466.
- [28] Kuki S, Imanishi T, Kobayashi K, et al. Hyperglycemia accelerated endothelial progenitor cell senescence via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase[J]. Circ J, 2006, 70(8):1076-1081.
- [29] Chang J, Li Y, Huang Y, et al. Adiponectin prevents diabetic premature senescence of endothelial progenitor cells and promotes endothelial repair by suppressing the p38 MAP kinase/p16INK4A signaling pathway[J]. Diabetes, 2010, 59(11):2949-2959.
- [30] Ozbek E, Cekmen M, Ilbey YO, et al. Atorvastatin prevents gentamicin-induced renal damage in rats through the inhibition of p38-MAPK and NF-kappa B pathways[J]. Ren Fail, 2009, 31(5):382-392.
- [31] Ho C, Hsu YC, Tseng CC, et al. Simvastatin alleviates diabetes-induced VEGF-mediated nephropathy via the modulation of Ras signaling pathway[J]. Ren Fail, 2008, 30(5):557-565.

(收稿日期:2011-05-10;修回日期:2011-09-06)

(本文编辑:潘雪飞)