

· 综 述 ·

PPIs 对心血管系统的影响及作用机制

张 洁, 杨 春综述, 徐 军审校

[摘要] 质子泵抑制剂(PPIs)是目前最有效的抑酸药,也是消化科的常用药。总体来说,PPIs 的使用是非常安全的,但长远来看,仍需要重视其潜在风险。阿司匹林或氯吡格雷与 PPIs 之间的药物相互作用曾是心内科医师非常关注的问题。然而目前,长期单用 PPIs 制剂对心血管的影响也逐渐引起重视。文章主要综述既往无心脏病史的人群,长期服用 PPIs 制剂对其心血管系统的风险以及讨论其可能的生物学机制。

[关键词] 质子泵抑制剂; H^+/K^+ -ATP 酶;心肌梗死;心律失常

[中图分类号] R541.7 [文献标志码] A [文章编号] 1672-271X(2017)06-0625-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.06.016

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是目前抑制胃酸最有效的药物,也是消化科的常用药物。PPIs 的作用机理主要是在胃酸产生过程中不可逆的阻断 H^+/K^+ -ATP 酶。总体来说,PPIs 的抑酸作用及安全性是可以肯定的^[1]。但在大规模药物安全监管中发现,长期口服 PPIs 还存在一些被忽视的问题。许多患者是在无充足适应证的情况下自行且不规律口服 PPIs,而目前获得 PPIs 类药物并不需要医师处方。PPIs 的过度使用使罹患间质性肾炎、感染、腹泻、骨折、维生素缺乏及低镁血症等疾病的风险增加^[2]。在心血管方面,以往的研究一直在探讨长期服用氯吡格雷的冠心病患者同时服用 PPIs 是否会增加死亡风险。近年,这项研究从冠心病患者扩大到了普通人群。PPIs 对于心血管方面的不利影响,其机制至今尚不清楚。文中主要探讨非冠心病患者长期口服 PPIs 对心血管有何潜在的风险以及探讨其可能的生物学机制。

1 PPIs 对心血管 H^+/K^+ -ATP 酶的作用

1.1 H^+/K^+ -ATP 酶的结构和功能 H^+/K^+ -ATP 酶主要存在于胃壁细胞内,其主要作用除使胃壁细胞分泌胃酸外,还催化细胞外钾向细胞内流,此过程消耗 ATP。 H^+/K^+ -ATP 酶由能识别 ATP 的含有 10 个跨膜螺旋的 α 亚单位(TM1-TM10)以及含有单个跨膜区的高度糖基化的 β 亚单位组成。 α 亚

单位只有一个磷酸化位点, β 亚单位则含有 6-7 个 n-联-糖基化位点。PPIs 结合在 α 亚单位的跨膜螺旋上而发挥其生物学作用,但 β 亚单位的作用目前尚不清楚。大多数 PPIs 是苯并咪唑化合物,将半胱氨酸 813 和细胞间的 TM6 紧密结合,形成了供价二硫键并使 H^+/K^+ -ATP 酶处在开放的状态,这能够阻止 K^+ 的再摄取,也能够阻止 H^+-K^+ 的交换。此外,PPIs 也可结合其他半胱氨酸,如半胱氨酸 321、半胱氨酸 822、半胱氨酸 892。

1.2 PPIs 对于血管 H^+/K^+ -ATP 酶的作用 H^+/K^+ -ATP 酶表达于血管平滑肌细胞,可维持血清钾水平及细胞内 PH 值的稳态。血管的 H^+/K^+ -ATP 酶对 PPIs 也是非常敏感的,可使动脉扩张。SCH28080——咪唑并吡啶衍生物,作为实验性的 PPI 类药物,会使从人类或实验动物身上分离出的血管扩张。奥美拉唑同样可使预先用苯肾上腺素处理过的大鼠的动脉内径扩张,但其生物学机制目前尚未明确。这些 PPIs 导致的血管舒张效应或许可用血管 NO 的产生来解释。一些学者证实了清除血管内皮细胞或用 N-硝基-L-精氨酸甲酯(L-NAME,内皮细胞 NO 合酶抑制剂)可成功阻断奥美拉唑的血管舒张作用,但这种阻断可被预先用一定量的一氧化氮合酶(eNOS)作用物——L-精氨酸预处理而恢复。由此可见 eNOS 和 NO 的产生可影响血管的自稳态^[3]。然而,在一些相似的研究中却证实,L-NAME 对兰索拉唑导致的血管扩张作用却无阻断作用。因此,兰索拉唑导致的血管舒张作用可能与 NO 的作用并不相关。此外,PPIs 的扩血管作用在无 K^+ 的环境下仍然显著,这就说明血管舒张作用并非依赖于 H^+/K^+ -ATP 酶的抑制。后续的研究还证实奥美拉唑和兰索拉唑在缺乏 Ca^{2+} 、 K^+ 的

作者单位: 210002 南京,南京军区南京总医院干部心内科

通信作者: 徐 军, E-mail: xxujun305@sina.com

引用格式: 张 洁, 杨 春, 徐 军. PPIs 对心血管系统的影响及作用机制[J]. 东南国防医药, 2017, 19(6): 625-628.

环境下能够阻断由 Ca^{2+} 介导的血管收缩现象,这就提示细胞内的 Ca^{2+} 或许参与产生此过程。通过增加环磷酸鸟苷的水平或抑制电压依赖性钙通可使 PPIs 抑制血管收缩^[4]。

1.3 PPIs 对于心肌 $\text{H}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATP 酶的作用 许多研究都证实, PPIs 对肌细胞的电生理方面也有影响。目前已在小鼠的肌细胞及人的心肌细胞内克隆出 $\text{H}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATP 酶的蛋白。心肌细胞的 $\text{H}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATP 酶主要分布在细胞膜的内侧、肌浆网及肌细胞的 T 管处, $\text{H}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATP 酶可能是 ATP 依赖且对奥美拉唑敏感的 H^{+} - K^{+} 交换器。目前认为选择性的 $\text{H}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATP 酶抑制剂对心肌细胞有变力及变传导的作用。心肌细胞的 $\text{H}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATP 酶抑制剂能够改变细胞的电生理, 如阻断 H^{+} 外流导致细胞酸中毒, 或使细胞膜去极化阻止 K^{+} 内流。在小鼠的体外心房肌细胞的实验中证实, $\text{H}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATP 酶抑制剂还可增加心肌细胞的收缩幅度、降低心率、发挥抗心律失常作用。这些正性变力作用和负性变时作用是可逆的。显然, PPIs 或许也能在人或小鼠的体外心肌组织产生负性的变力作用。与小鼠心肌细胞相比, 人类的心肌细胞自律性更低, 有更活跃的 Na^{+} - Ca^{2+} 交换活动, 更长的动作电位时间, 以及更低的静息状态下细胞内的 Na^{+} 水平^[5]。总之, 这些在体外发现均提示, $\text{H}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATP 酶对心肌细胞电生理有重要作用。

然而, 活体研究显示, 麻醉后的小鼠, 静脉给予奥美拉唑 (7.2 mg/kg)、兰索拉唑 (7.7 mg/kg)、泮托拉唑 (9 mg/kg) 甚至 PPIs 的血浆浓度达到临床治疗量的 100 倍之后, 对其诸如血压、心率、心电图等生命指标并无有意义的影响^[6]。这些体内和体外完全相反的结论或许可用高血浆蛋白结合和活体快速清除率来解释, 但是人体是否对 PPIs 有相同的反应, 目前尚不清楚。

2 PPIs 和心肌梗死

冠心病支架植入术的患者长期接受抗血小板治疗。目前, 急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 需要接受抗血小板治疗或既往有上消化道出血病史的患者推荐口服 PPIs。但氯吡格雷与 PPIs 之间的相互作用已经引起重视。PPIs 对心脏方面的不利影响主要是抑制了由 CYP2C19 介导的氯吡格雷的作用。如今仍有专家在讨论 PPIs 是否会减弱氯吡格雷对 ACS 患者的心血管保护作用。此外, 有心血管病高危因素的患者单独应用 PPIs 也会有不利影响。当 ACS 患者抗血小板药物 (阿司匹

林、氯吡格雷) 与 PPIs 合用, 包括与其他通过 CYP2C19 而发挥作用的药物合用时, 前者的治疗作用可能会被减弱。

无心血管疾病的人群单独使用 PPIs 对心血管系统影响的相关资料较少。目前, 对 PPIs 相关风险的研究已经从冠心病患者扩大到了未使用氯吡格雷的一般人群。一些研究观察了单独使用 PPIs 和心肌梗死之间的关系, 发现了具有争论的结果。在前瞻性的 FAST-MI 研究中指出, 不管有无使用氯吡格雷, 以非 ST 段抬高性心梗为首发症状的患者, 服用 PPIs 与其再发心梗和其他不良的心血管事件无明显关系^[7]。而另一项研究, 基于 120d 的随访发现, 服用 PPIs 的患者, 其心梗的发生风险高于正常人 1.58 倍^[8]。然而, 服用 PPIs 的好处却是远大于其对心血管方面的不良影响。在 Melloni 等^[9] 的系统性回顾分析中, 大多数的观察研究均支持 PPIs 和心梗之间存在相关性, 即使这些研究存在非均质性。2015 年, Shah 等^[10] 观察了基于 290 万人的 1600 万份数据资料, 发现 PPIs 的使用与一般人群 (包括年轻人以及那些没有服用抗血小板药物的人) 的心血管病风险是存在相关性的。这项研究表明, 服用 PPIs 的患者, 会增加 16% 的心梗风险, 心血管相关的死亡风险也会增加 2 倍。然而服用 H₂ 受体阻断药的患者就无此相关性。PPIs 的使用可能会增加心血管事件的风险, 其机制与血小板聚集并无直接相关性, 可能与阻断二甲基赖氨酸水解酶 (dimethylarginine dimethylaminohydrolase, DDAH) 所致的对血管功能的负性影响及其他未知机制所致^[11]。

Ghebremariam 等^[12] 的研究表明, 无论在动物实验或者人类体外模型试验中, PPIs 都可以增加细胞内非对称二甲基精氨酸 (dimethylarginine dimethylaminohydrolase, ADMA) 的水平。而 DDAH 是约 80% 的 ADMA 新陈代谢所必须的酶, 是阻断 eNOS 的内源性分子物质^[13]。由此可见 PPIs 引起血浆 ADMA 水平升高似乎是预测心血管病风险的独立危险因素。众所周知, 血浆 ADMA 水平的增高会减弱 eNOS 的作用, 增加氧自由基的产生, 减少 NO 的产生, 损害血管内环境。eNOS 发挥的血管保护机能受损, 会增加血管阻力, 促进炎症的发生及血栓形成^[14-16]。PPIs 还可增加人血管内皮细胞的 ADMA 水平。长期 ADMA 高水平会减少 NO 的产生, 心血管病的罹患风险就会随之增加。这项研究为 PPIs 对心脏方面的不利影响提供了更深一步的理论基础。

然而根据以上研究来判断与 PPIs 相关的心血管不良风险还有很多不足。Shah 等^[10]的研究表明,心梗和 PPIs 之间的关系无统计学意义,且易受其他混杂因素的影响,如肥胖、吸烟及胃食管反流病等。总的来说,服用 PPIs 的患者较不服用 PPIs 的患者更易患病,并且差异有统计学意义^[17]。基于此研究,PPIs 和心肌梗死之间的因果关系应该以随机前瞻性研究来进行更深刻细致的探索。

3 PPIs 与心律失常

镁是维持细胞功能不可缺少的微量元素之一,低镁血症大多为获得性。有报道称,肾功能不全的患者长期服用 PPIs 与低镁血症之间存在相关性。PPIs 导致低镁血症的生物学机制可能与抑制瞬时感受器潜在融合蛋白 6 有关。这是一种跨膜受体蛋白通道,其主要作用是在细胞内镁浓度降低时转运镁。此外,PPIs 还可阻断肠道对镁的吸收^[18]。

PPIs 所致的低镁血症会导致严重的心律失常,如室性心动过速或尖端扭转型室速。2013 年,El-Charabaty 等^[18]首次描述了 PPIs 与电解质紊乱之间的关系。然而,PPIs 是否明确导致心律失常,目前还不确定。可能是因为心电图和临床电生理改变之间缺乏及时的关联。随后,Wilson 等^[19]报道了一个案例,一位 53 岁中年男性,慢性酗酒,出现各种恶性心律失常,这与其长期服用 PPIs 导致低镁血症有关。此患者无任何心脏病史,受试之前也没有服用任何药物。医生嘱其规律口服泮托拉唑预防消化性溃疡。与此同时,在服用药物受试的第 1、第 8 和第 12 天均发生了室性心动过速或尖端扭转型室速。当停用泮托拉唑及补镁后,室速及尖端扭转型室速未再复发。且在 1 年后的随访中病人都未再发生心律失常。因此,在病人服用 PPIs 期间,一定要警惕是否存在低镁血症,尤其是曾有过心血管不良事件。这会加重心律失常的发生,且往往后果严重^[20]。临床医生必须警惕 PPIs 导致的低镁血症可能是恶性心律失常的潜在危险因素。应建议长期口服 PPIs 的患者定期检查血清镁的水平,尤其当出现心慌等临床症状时。因 PPIs 导致的低镁血症患者,建议适量补镁以及改为间断口服 PPIs^[21-23]。

然而,PPIs 是否直接导致心律失常的发生,目前尚不清楚。在 *in vitro* (在试管内) 的试验中,PPIs 所致的心律失常与自发性电活动增加及钙调控异常所触发的电活动有关。El-Charabaty 等^[18]的研究表明,心律失常事件如房性心动过速在服用 PPIs 的患者中非常普遍。如前文所述,泮托拉唑导致的负

性变力作用与细胞内钙水平及肌丝对钙的反应性有关^[24]。泮托拉唑会导致细胞内的钙浓度增加,且通过阻断肌细胞内的 Ca^{2+} -ATP 酶使肌浆网的钙内流减少^[24]。奥美拉唑和泮托拉唑还会通过阻断 L 型电压门控通道使跨膜转运的钙内流减少^[23]。泮托拉唑可完全阻断由钙介导的人类动脉及大鼠输精管的收缩作用。因此,PPIs 基于钙通道的阻断作用可能是导致 PPIs 所致心律失常发生的原因^[25]。被 PPIs 预处理过的细胞,动作电位时程会延长,PPIs 使细胞内的钙浓度增高,是 PPIs 所致的心律失常的可能机制^[26]。

4 结 语

总的来说,就现有的研究结果和流行病学资料来看,是否需要对长期口服 PPIs 的患者进行规范管理,目前的证据支持还不充分。PPIs 的使用和心血管风险之间的因果关系还需要更深入细致的观察及更大规模的随机对照实验而证实。但大量研究已证实,无论对于既往有无 ACS 病史,需要长期口服抗血小板药物的患者或是无心血管疾病病史的普通人群,长期口服 PPIs 使患心肌梗死及心律失常的风险增加。目前临床上对 PPIs 的使用并不规范且往往缺乏明确的适应证。PPIs 和其他的药物一样,应该在有明确适应证及专科医生的监管下使用。我们应权衡长期口服 PPIs 的风险和益处而做出最有益于健康的选择。

[参考文献]

- [1] 崔俊芳,张亚婷,刘倩楠,等. 健康体检人群中幽门螺旋杆菌感染现状的调查及分析[J]. 东南国防医药,2016,18(5): 496-497,510.
- [2] 李志坤,王福文. 药物治疗应激性胃溃疡的研究进展[J]. 医学研究生学报,2015,28(1): 110-112.
- [3] Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2012, 28: 615-620.
- [4] Pappas M, Jolly S, Vijan S. Defining appropriate use of proton-pump inhibitors among medical inpatients[J]. J Gen Intern Med, 2016, 31: 364-371.
- [5] Freedberg DE, Yang YX, Abrams JA. Proton pump inhibitors and myocardial infarction [J]. Gastroenterology, 2015, 149: 830-833.
- [6] Simon T, Steg PG, Gilard M, et al. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P4502C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI)

- registry[J]. *Circulation*, 2011, 123: 474-482.
- [7] Corleto VD, Festa S, Di Giulio E, *et al.* Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, 21: 3-8.
- [8] Kashour T, Al-Tannir M, Bahamid R. Changing prescription pattern of omeprazole among patients receiving clopidogrel[J]. *Int Heart J*, 2014, 55: 93-95.
- [9] Melloni C, Washam JB, Jones WS, *et al.* Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2015, 8: 47-55.
- [10] Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, *et al.* Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population[J]. *PLoS One*, 2015, 10: e124653.
- [11] Scott SA, Owusu Obeng A, Hulot JS. Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10: 175-189.
- [12] Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, *et al.* Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine[J]. *Circulation*, 2013, 128: 845-853.
- [13] Würtz M, Grove EL. Oral antiplatelet agents can still be used along with proton pump inhibitors in spite of drug interactions[J]. *Ugeskr Laeger*, 2013, 175: 2094-2098.
- [14] Goodman SG, Clare R, Pieper KS, *et al.* Association of proton-pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial[J]. *Circulation*, 2012, 125: 978-986.
- [15] Shih CJ, Chen YT, Ou SM, *et al.* Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177: 292-297.
- [16] Takada K, Ishikawa S, Yokoyama N, *et al.* Effects of eicosapentaenoic acid on platelet function in patients taking long-term aspirin following coronary stent implantation[J]. *Int Heart J*, 2014, 55: 228-233.
- [17] Bouziana SD, Tziomalos K. Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction[J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2015, 6: 17-21.
- [18] El-Charabaty E, Saifan C, Abdallah M, *et al.* Effects of proton pump inhibitors and electrolyte disturbances on arrhythmias[J]. *Int J Gen Med*, 2013, 6: 515-518.
- [19] Wilson AM, Shin DS, Weatherby C, *et al.* Asymmetric dimethyl arginine correlates with measures of disease severity, major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with peripheral arterial disease[J]. *Vasc Med*, 2010, 15: 267-274.
- [20] Wang ZY, Chen M, Zhu LL, *et al.* Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 449-467.
- [21] Reffelmann T, Ittermann T, Dörr M, *et al.* Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 219: 280-284.
- [22] Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure[J]. *Gastroenterology*, 2012, 139: 1115-1127.
- [23] Lu TM, Chung MY, Lin MW, *et al.* Plasma asymmetric dimethylarginine predicts death and major adverse cardiovascular events in individuals referred for coronary angiography[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 153: 135-140.
- [24] Cooke JP. DDAH: a target for vascular therapy[J]. *Vasc Med*, 2010, 15: 235-238.
- [25] Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, *et al.* Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36: 405-413.
- [26] Turnock M, Pagnoux C, Shore K. Severe hypomagnesemia and electrolyte disturbances induced by proton pump inhibitors[J]. *J Dig Dis*, 2014, 15: 459-462.

(收稿日期:2017-06-20; 修回日期:2017-09-21)

(本文编辑:刘玉巧)