

对选择性 COX-2 抑制剂所致心血管事件发生机理的重新评判

陈力锋, 徐彤彤, 朱 华(综述)

作者单位: 541001 广西, 桂林医学院附属医院特需病区(陈力锋, 徐彤彤); 530001 南宁, 广西中医学院药学院(朱 华)

作者简介: 陈力锋(1979-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 心血管病的药物防治。E-mail: chenlifeng9118@qq.com

通讯作者: 徐彤彤(1968-), 女, 研究生学历, 硕士学位, 教授, 科室主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 心肌梗死的基础与临床。

E-mail: xutongtong@glmc.edu.cn

[摘要] COX 是前列腺素一类物质生成的限速酶, COX-2 被认为主要与炎症等过程中 PG 的生成相关, 与动脉粥样硬化的发生发展正相关。但选择性 COX-2 抑制剂的使用却增加了心血管事件的发生。其原因 PGI₂ 和 TAX₂ 的比例失衡学说被广泛接受。近年研究表明选择性的 COX-2 抑制剂尚有许多其他新的作用及副作用, 因此极有必要对选择性的 COX-2 抑制剂的作用做一新的评判。

[关键词] 选择性 COX-2 抑制剂; 心血管事件; 重新评判

[中图分类号] R 543.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2010)03-0292-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.03.38

The re-evaluation of the mechanism of cardiovascular events caused by the selective COX-2 inhibitors CHEN Li-feng, XU Tong-tong, ZHU Hua. Special Requirement Ward, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi 541001, China

[Abstract] COX is a rate-limiting enzyme in generation of prostaglandins. It is considered COX-2 is primarily related to the generation of prostaglandins in the process of inflammation and positively related with the occurrence the development of atherosclerosis. However, selective COX-2 inhibitors have increased the incidence of cardiovascular events. The reason for the imbalance between PGI₂ and TAX₂ doctrine has been widely accepted. In recent years, studies have shown that selective COX-2 inhibitors has many other new roles and side effects, there is a great need for doing a new judgement on the role of selective COX-2 inhibitors.

[Key words] Selective COX-2 inhibitors; Cardiovascular events; Re-assessment

选择性环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 抑制剂无疑是近年来最令人关注的药物之一。自 1987 年发现存在两种不同的 COX——COX-1 和 COX-2, 并很快证实与结构性表达的 COX-1 不同, 后者主要在某些细胞或组织受到诸如炎症等刺激时才表达^[1]。这一发现不仅使选择性地抑制 COX-2 成为可能, 而且, 避免了此前众多非甾体类消炎镇痛药物由于同时抑制 COX-1 而导致的胃肠道副作用, 因而极大地刺激了选择性 COX-2 抑制剂作为新型抗炎药物的研发和推广。此类药物具有抗炎、镇痛、减少肠息肉和较低的胃肠道副作用等确切疗效^[2], 但是伴随而来的却是患者心血管事件的发生概率明显增高。正因为如此, Celecoxib 和 Rofecoxib 已被其生产厂家宣布从全球范围内撤回。选择性 COX-2 抑制剂导致心血管事件发生的原因, 目前的主要理论是前列环素 (prostacyclin, PGI₂) 和促凝血素 (thromboxane, TAX₂) 的失平衡。然而, 一系列临床和基础研究的证据都表明, 将所有的原因都归于此是有失公允的。本文拟对选择性 COX-2 抑

剂发生心血管系统副作用的有机理作如下综述。

1 COX 的生理功能简介

基于 COX 的功能在许多文献中都已详细讨论, 本文仅对此做一简介。COX 是前列腺素 (prostaglandins, PGs) 一类物质生成的限速酶, 人类 COX-1 和 COX-2 是不同基因编码的产物。COX-1 结构性地表达于胃肠道、肾脏和血管平滑肌等组织, COX-2 则被认为主要与炎症等过程中 PG 的生成相关。新近发现还存在 COX-3, 已证实为 COX-1 的选择性剪接产物, 但其在人体的主要生理功能则仍需进一步研究^[3]。

2 COX-2 与动脉粥样硬化和血栓形成的关系

众所周知, 炎症不仅是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 形成的一个关键始动因素, 而且也能通过引起内皮功能紊乱、降低粥样斑块稳定性和降解纤维斑块等, 诱发一系列心血管疾病的临床症状^[4]。由此, 不难理解为何 COX-2 与 AS 关系密切, 有人甚至认为, 在粥样斑块形成的任何阶段, 如炎症、白细胞与内皮细胞的相互作用、血小板的聚集或蛋

白溶解过程等,COX-2 及其代谢产物都扮演了极为重要的角色,如无论在人还是动物模型,脂肪纹中都可检测到 COX-2 的表达^[5];COX-2 还能促进单核细胞与激活的内皮细胞的黏附。临床和动物实验也显示,COX-2 促进了粥样斑块的形成,斑块肩区 COX-2 的明显表达往往与巨噬细胞、基质蛋白酶等共同出现,并导致了斑块的破裂。总之,大多数的证据提示,COX-2 与心血管疾病的发生、发展成相关。同时,针对此环节的抗炎治疗有可能具有治疗 AS 的潜力。然而,令人迷惑的是,许多临床资料却显示,选择性 COX-2 抑制剂的使用却增加了心血管疾病如心肌梗死、中风、心衰等的发生率,甚至是由心血管疾病所致的死亡率^[6]。

3 PGI₂ 和 TAX₂ 比例失衡学说及其存在的问题

关于选择性 COX-2 抑制剂引起心血管系统临床症状的原因,PGI₂ 和 TAX₂ 的比例失衡是近几年来较为广泛接受的学说^[7]。此学说认为,尽管 COX-1 和 COX-2 在维持血管壁的完整性和血管稳态方面均有着重要作用,但前者主要影响基础状态下 PGI₂ 生成,后者才是在血管壁损伤、与炎症因子接触等病理情况下 PGI₂ 生成的最主要途径。因而,选择性地抑制了 COX-2 后,内皮细胞 PGI₂ 的含量明显减少;但此时,主要由血小板经 COX-1 催化产生的 TXA₂ 并不受影响,结果使得增加血管张力、促进血小板凝集和血管平滑肌细胞增生的 TXA₂ 占据上风,体内缺乏与之相匹敌的 PGI₂,并最终引发了一系列心血管症状^[8]。以上理论得到了众多研究的证实,如 COX-2 选择性的抑制剂能够降低大鼠微动脉内皮细胞所产生的 6-keto-PGF_{1α} (PGI₂ 的稳定代谢产物),同时增加血小板与血管壁的相互作用、血小板的黏附并最终导致了血栓的形成;在犬冠状动脉血栓形成模型中,Celecoxib 加快了动脉粥样硬化所致的血管阻塞,同时降低了花生四烯酸(arachidonic acid,AA)引起的血管扩张^[9];PGI₂ 受体缺失的小鼠血小板的活化明显增强。然而,如果 PGI₂ 和 TAX₂ 的比例失衡是选择性 COX-2 抑制剂导致心血管事件几率增加的唯一原因,那我们不得不质疑,为什么低浓度的阿司匹林——同时抑制了 PGI₂ 和 TAX₂ 并不能逆转选择性 COX-2 抑制剂的这类副作用呢?而且,临床研究也表明,非选择性的 COX-2 抑制剂不仅不具有明显的心血管保护作用,而且与选则性 COX-2 抑制剂相同,也能增加心血管事件^[10]。因此,极有必要对选择性的 COX-2 抑制剂的作用做一新的评判。

4 新理论对 COX-2 的认识

4.1 增高血压 虽然大多数的临床研究表明,选择性 COX-2 抑制剂对病人的血压并无明显影响^[11],但动物试验却证实,Rofecoxib 增加了 Wistar-Kyoto 大鼠的收缩/舒张压,并引起了继发的盐潴留^[12];同时,服用 Rofecoxib (25 mg/d),患者收缩压/舒张压分别增加了 (3.4 ± 0.4) mmHg 和 (0.9 ± 0.2) mmHg,这与安慰剂组患者血压分别降低了 (0.5 ± 0.3) mmHg 和 (0.8 ± 0.2) mmHg 存在明显的差距,两组间患者血压的差距在第 4 周即开始出现,并且在整个研究期间持续存在;也有临床调查发现此类药物破坏了服药者血压的稳定性,这种现象在原本就存在 gaouyey 的患者尤其明显;多项临床研究

均发现,Rofecoxib 对血压的影响比 Celecoxib 更为明显^[13],因此,可以这样理解,选择性 COX-2 抑制剂导致的血压增高至少是部分服药患者心血管事件发生几率增加的原因。

4.2 抑制机体对缺血-再灌注损伤的保护机制 心肌缺血预适应 (ischemic preconditioning, IP) 是心肌组织多次短暂缺血对随后较长时间缺血再灌注损伤产生保护的一种适应机理,它不仅可以减少心肌梗死的范围,推迟其发生时间,还可减少室性心律发生的次数和减轻其严重程度,并能改善心室收缩功能以及减轻内皮细胞的损伤^[14]。这一内源性保护现象的发现为临床上心肌缺血再灌注损伤的预防开拓了一个新的研究领域。普遍认为短暂的缺血是通过刺激心脏合成并释放 COX-2、腺苷、缓激肽、PG、一氧化氮等多种内源性心肌保护物质,并通过阿片肽受体、腺苷受体等激活细胞内信号转导途径而发挥保护作用的^[15]。虽然选择性 COX-2 抑制剂对未经预适应处理的心肌缺血后损伤程度无直接影响,但对兔心肌动脉闭塞再灌注诱导的 IP 模型的研究发现,缺血之前抑制 COX-2 的表达能明显阻断心肌的自我保护作用^[16]。而且在 Atorvastatin、SC58125、Pioglitazone 等药物模拟预适应的研究中也发现了同样的现象^[17]。选择性 COX-2 抑制剂的这一作用除与 COX-2 及其催化的 PG 在 IP 中的直接作用外,也可能与其参与了阿片肽受体、过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 在 IP 中的保护作用相关^[18]。由此可见,COX-2 选择性抑制剂所致的心血管疾病发病率和死亡率的增加至少部分与其抑制了心肌自身的保护机理相关。

4.3 对血管重构的影响 内皮细胞的损伤以及平滑肌的增殖所致的血管重构是 AS 发生的关键因素,在小鼠的移植动脉硬化和高血流性血管重构模型中均发现,选择性 COX-2 抑制剂 Nimesulide 明显增加了血管内膜的增生^[19];对体外培养的人脐静脉内皮细胞和入血管平滑肌细胞的研究也发现,虽然不能直接诱导平滑肌细胞的增殖,Celecoxib 却有可能通过抑制内皮细胞的增殖并引起后者凋亡,从而导致 AS。分析其机理与内皮细胞 PGI₂ 的生成减少相关^[20]。

4.4 抑制 15-epi-lipoxins 的生成 15-epi-lipoxins (15-epi-LXs) 包括 15-epi-LXA4 和 15-epi-LXB4 是花生四烯酸(arachidonic acid,AA)经脂加氧酶 (lipoxygenase) 的代谢产物,因其具有极强抗炎特性而吸引了研究者的关注^[21]。在气道炎症、哮喘、关节炎、移植抗宿主病以及多种心血管、消化道、肾脏及牙周疾病中,15-epi-LXs 均发挥了其强大的抗炎、促炎症缓解的功能^[22]。15-epi-LXs 由阿司匹林乙酰化的 COX-2 催化产生 15-R-HETE,再经 5-lipoxygenase 途径生成。其它的非甾体抗炎药或选择性 COX-2 抑制剂均不能催化 15-epi-LXs 产生,相反,后者还能抑制阿司匹林催化的 15-epi-LXs^[23]。新近对大鼠的研究发现,他汀类血脂调节药阿托伐他汀及降糖药吡格列酮也能增高心肌组织的 15-epi-LXs 含量,此作用同样能被选择性 COX-2 抑制剂同样抑制^[24]。15-epi-LXs 这一强大的内源性抗炎物质的抑制能显著减慢心血管的炎症缓解从而促进了 AS 的发生和发展。

5 前景与展望

虽然选择性 COX-2 抑制剂能引起临床患者心血管事件发生率增加这一结论已得到了大多数研究者的认同,但我们必须认识到由于 PG 类物质作用的复杂性,所涉及到的 COX-2 上游或下游的不同调节靶点、所参与细胞的种类差异等,都使得临床或实验室对此的研究结果存在一定差异。如由于小鼠处理时间的不同,反映的粥样硬化病变的过程不一致, Burleigh 等人发现选择性 COX-2 抑制剂能降低低密度脂蛋白受体缺失的小鼠早期粥样斑块的形成^[25],但 Olesen 和 Prati-co 研究组分别得出斑块形成未受影响的结论^[26,27]。如与其对内皮细胞的作用相反,在巨噬细胞,选择性 COX-2 抑制剂能通过降低基质金属蛋白酶 (metalloproteinase, MMP) 2 和 9, 能使得粥样斑块纤维帽的胶原蛋白裂解减少,稳定性增加而延缓 AS 的发生^[28];甚至有临床数据表明,抑制 COX-2 能帮助不稳定心绞痛病人稳定粥样斑块,降低动脉的血栓形成并减少了急性冠心病的复发^[29]。同时,COX-2 选择性抑制剂还有许多新的作用,如抗结肠癌,并加强治疗某些肿瘤时细胞毒性药物的促细胞凋亡作用^[30,31]。由此可见,对选择性 COX-2 抑制剂的作用及其副作用的研究还远远没有结束,以往那种简单的“good for pain, bad for heart”的评价极不全面,有必要对此类药物进行新的评价。

参考文献

- Morita I, Siemoneit U, Northoff H. Distinct functions of COX-1 and COX-2[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2002, 68 - 69: 165 - 175.
- Maier TJ, Janssen A, Schmidt R. Cyclooxygenase-2 (COX-2)-dependent and -independent anticarcinogenic effects of celecoxib in human colon carcinoma cells[J]. Biochem Pharmacol, 2004, 67(8): 1469 - 1478.
- Qin N, Zhang SP, Reitz TL. Cloning, expression, and functional characterization of human cyclooxygenase-1 splicing variants: evidence for intron 1 retention[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 315(3): 1298 - 1305.
- Zandbergen F, Plutzky J. PPARalpha in atherosclerosis and inflammation[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1771(8): 972 - 982.
- Hong BK, Kwon HM, Lee BK. Coexpression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinases in human aortic atherosclerotic lesions[J]. Yonsei Med J, 2008, 41(1): 82 - 88.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial[J]. N Engl J Med, 2005, 352(11): 1092 - 1102.
- FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2[J]. N Engl J Med, 2001, 345(6): 433 - 442.
- Buerkle MA, Lehrer S, Sohn HY, et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 enhances platelet adhesion in hamster arterioles in vivo[J]. Circulation, 2004, 110(14): 2053 - 2059.
- Hennan JK, Huang J, Barrett TD, et al. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on vascular responses and thrombosis in canine coronary arteries[J]. Circulation, 2007, 114(7): 820 - 825.
- Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study[J]. Lancet, 2005, 365(9458): 475 - 481.
- Derici U, Goker B, Ayerden-Ebinc F, et al. The effects of rofecoxib on 24-h ambulatory blood pressure and heart rate monitoring in patients with hypertension and osteoarthritis[J]. Int J Tissue React, 2005, 27(2): 69 - 73.
- Höcherl K, Endemann D, Kammerl MC, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibition increases blood pressure in rats[J]. Br J Pharmacol, 2002, 136(8): 1117 - 1126.
- Zhao SZ, Burke TA, Whelton A, et al. Blood pressure destabilization and related healthcare utilization among hypertensive patients using nonspecific NSAIDs and COX-2-specific inhibitors[J]. Am J Manag Care, 2002, 8(15 Suppl): S401 - 413.
- Gross ER, Gross GK. Ischemic preconditioning and myocardial infarction: an update and perspective[J]. Drug Discov Today Dis Mech, 2007, 4(3): 165 - 174.
- Bolli R, Shinmura K, Tang XL, et al. Discovery of a new function of cyclooxygenase (COX)-2: COX-2 is a cardioprotective protein that alleviates ischemia/reperfusion injury and mediates the late phase of preconditioning[J]. Cardiovasc Res, 2002, 55(3): 506 - 519.
- Shinmura K, Kodani E, Xuan YT, et al. Effect of aspirin on late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(7): 1183 - 1194.
- Birnbaum Y, Ye Y, Rosanio S, et al. Prostaglandins mediate the cardioprotective effects of atorvastatin against ischemia-reperfusion injury[J]. Cardiovasc Res, 2005, 65(2): 345 - 355.
- Kodani E, Xuan YT, Shinmura K, et al. Delta-opioid receptor-induced late preconditioning is mediated by cyclooxygenase-2 in conscious rabbits[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002, 283(5): H1943 - 1957.
- Rudic RD, Brinster D, Cheng Y, et al. COX-2-derived prostacyclin modulates vascular remodeling[J]. Circ Res, 2005, 96(12): 1240 - 1247.
- Egan KM, Lawson JA, Fries S, et al. COX-2-derived prostacyclin confers atheroprotection on female mice[J]. Science, 2004, 306(5703): 1954 - 1957.
- 张力, 叶笃筵. 脂氧素与炎症消退[J]. 生命的化学, 2004, 24(1): 61 - 63.
- Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2005, 73(3-4): 141 - 162.
- Fiorucci S, Santucci L, Wallace JL, et al. Interaction of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor with aspirin and NO-releasing aspirin in the human gastric mucosa[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(19): 10937 - 10941.
- Birnbaum Y, Ye Y, Lin Y, et al. Augmentation of myocardial production of 15-epi-lipoxin-a4 by pioglitazone and atorvastatin in the rat[J]. Circulation, 2006, 114(9): 929 - 935.

- 25 Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA, et al. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL receptor-deficient mice. *Circulation*, 2002, 105(15): 1816-1823.
- 26 Olesen M, Kwong E, Mezli A, et al. No effect of cyclooxygenase inhibition on plaque size in atherosclerosis-prone mice[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2002, 36(6): 362-367.
- 27 Praticò D, Tillmann C, Zhang ZB, et al. Acceleration of atherogenesis by COX-1-dependent prostanoid formation in low density lipoprotein receptor knockout mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(6): 3358-3363.
- 28 Cipollone F, M. L. Fazio. COX-2 and atherosclerosis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 47 Suppl 1: S26-36.
- 29 Altman R, Luciarci HL, Muntaner J, et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study[J]. *Circulation*, 2002, 106(2): 191-195.
- 30 Nagahara T, Okano J, Murawaki Y. Mechanisms of anti-proliferative effect of JTE-522, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on human liver cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2007, 18(5): 1281-1290.
- 31 James N. Cyclooxygenase-2 inhibitors and prostate cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(10): 859-860.
- [收稿日期 2009-10-19][本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

持续气道正压通气在新生儿科的临床应用

陈祺棠(综述)

作者单位: 535000 广西,钦州市第一人民医院儿科

作者简介: 陈祺棠(1963-),男,大学本科,医学学士,副主任医师,研究方向:儿科临床诊治。E-mail: chenqitang55@163.com

【摘要】持续气道正压通气(CPAP)能使肺泡在呼气末保持一定压力,增加功能残气量,防止肺泡萎陷,从而改善通气和换气功能。CPAP 主要用于出现呼吸困难、两肺充气不良的新生儿,适应证主要有早期或轻中度新生儿呼吸窘迫综合征、早产儿呼吸暂停、新生儿湿肺、机械通气撤离后过度肺水肿等。CPAP 为鼻塞法,避免气管插管、减少机械通气,是一种简便、适宜的新生儿呼吸支持技术。

【关键词】新生儿; 持续气道正压通气; 呼吸方法

【中图分类号】R 722.12 【文献标识码】A 【文章编号】1674-3806(2010)03-0295-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.03.39

Continuous positive airway pressure ventilation in neonatal clinical application CHEN Qi-tang. *Pediatrics, the First People's Hospital of Qinzhou, Guangxi 535000, China*

【Abstract】Continuous positive airway pressure (CPAP) can maintain alveoli at a certain end-expiratory pressure, increasing functional residual capacity to prevent alveolar collapse in order to improve ventilation and ventilation functions. CPAP is mainly used for breathing difficulties, bad inflated lungs of newborn. The indications are mainly early or mild to moderate neonatal respiratory distress syndrome, apnea of prematurity, neonatal wet lung, excessive pulmonary edema after the withdrawal of mechanical ventilation and so on. Nasal CPAP as a method to avoid endotracheal intubation, reducing mechanical ventilation, is simple and suitable for neonatal respiratory support technology.

【Key words】Newborn; Continuous positive airway pressure ventilation; Breathing method

对有自主呼吸的患儿在整个呼吸周期(吸气及呼气相)均提供一定的正压,以保持气道处于一定的扩张状态,这种气道扩张压称为持续气道正压(continuous positive airway pressure, CPAP)。CPAP 的作用是增加跨肺压力,扩张肺泡,增加功能残气量,改善肺顺应性和通气/血流比值(V/Q),使气道直径增加,减少肺表面活性物质的消耗,已广泛应用于新生儿科临床。

1 CPAP 发展历史^[1]

1878 年, Oertel 最早述及使用间歇性和持续气道正压通气(CPAP)治疗肺部疾病。1945 年 Gage 首次应用 CPAP 治疗患者,能明显提高患者动脉血气分压。1971 年 Gregory 等对 CPAP 方法进行改良,经气管插管使用 CPAP 治疗新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS),使萎缩的肺泡复张,并增加功能残气量。1973 年 Kattwinkel 通过鼻塞(nasal Prong)装置使用