

普伐他汀的作用机制及防治子痫前期的研究

李琳¹, 李仲均²

(1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东 湛江 524002;

2. 南方医科大学附属东莞医院妇产科, 广东 东莞 523000)

摘要:子痫前期是造成孕产妇及新生儿死亡的主要原因之一,而可用于防治子痫前期的药物及治疗方法有限。近年来,对于可用于防治子痫前期的新药物越来越受到关注。普伐他汀可以通过调节胎盘生长因子平衡、增加一氧化氮生成、减轻氧化应激作用等防治子痫前期。本文就普伐他汀的作用机制及其防治子痫前期的相关研究进展进行了综述。

关键词:普伐他汀;子痫前期;妊娠期高血压疾病

中图分类号:R714.24+4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.05.034

文章编号:1006-1959(2024)05-0178-04

Study on the Mechanism of Pravastatin and its Prevention and Treatment of Preeclampsia

LI Lin¹, LI Zhong-jun²

(1. The First Clinical Medical College, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524002, Guangdong, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Dongguan Hospital, Southern Medical University, Dongguan 523000, Guangdong, China)

Abstract: Preeclampsia is one of the main causes of maternal and neonatal death, and the drugs and treatment methods that can be used to prevent and treat preeclampsia are limited. In recent years, more and more attention has been paid to new drugs that can be used to prevent and treat preeclampsia. Pravastatin can prevent and treat preeclampsia by regulating placental growth factor balance, increasing nitric oxide production, and reducing oxidative stress. This article reviews the mechanism of pravastatin and its related research progress in the prevention and treatment of preeclampsia.

Key words: Pravastatin; Preeclampsia; Hypertensive disorders of pregnancy

子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠期高血压疾病中的一种,全球发病率为 5%~8%^[1],是全球范围内孕产妇和围产儿死亡的一个重要原因^[2],也是妊娠期严重的并发症之一,常伴有多器官和系统的损害。曾患子痫前期的孕妇及其子女远期患慢性病的风险会增加,对以后的社会心理健康也产生了负面的影响^[3-5]。子痫前期尽管经过了多年的研究,但目前的病因和发病机制尚未完全清楚,一旦发生,只有适时终止妊娠才是有效的治疗方法^[6]。目前,临床上可推荐应用于预防 PE 的药物仅有阿司匹林^[6]。因此,对于可用于预防 PE 的新药物也越来越受到关注。近年的研究显示,普伐他汀应用于防治 PE 有一定的优势,现就相关的研究进展进行综述。

1 普伐他汀的作用机制

普伐他汀是一种他汀类降脂药物,是内源性胆固醇合成限速酶(3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶)的抑制剂。它可以降低细胞内胆固醇水平,通过直接或间接途径调节血脂水平。他汀类药物是心血管保护最有效和最广泛使用的药物之一^[7],目前已成为抗动脉粥样硬化和降低心血管疾病风险的基石。普伐他汀属于亲水性他汀类药物,与亲脂性他汀类药物相比,普伐他汀的半衰期短,不易通过胎盘^[8],对胎儿的影响相对较小。另外,普伐他汀不通过肝药酶代谢,与其他药物相互作用少,减轻了孕产妇的肝脏负担。

1979 年,他汀类药物被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)归类为 X 类药物,其中部分原因可能是胆固醇及其衍生物被认为是胎儿发育的重要组成部分,胆固醇对中枢和外周神经系统的发育都是至关重要的^[9]。De Alwis N 等^[10]分离了正常足月孕妇的子宫微血管细胞和脐静脉内皮细胞,并用不同剂量的普伐他汀处理这些细胞,结果发现普伐他汀并未对细胞产生不良的影响,并且可以显著减少导致内皮细胞功能障碍的关键介质内

基金项目: 国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心科研项目(编号: W2016CWGD05)

作者简介: 李琳(1996.5-),女,广东茂名,本科,住院医师,主要从事产科重症研究

通讯作者: 李仲均(1976.6-),男,广东东莞,本科,主任医师,主要从事危、急、重症孕产妇的救治工作

皮素-1(endothelin-1,ET-1)和可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1(soluble fms-like tyrosine kinase-1,sFLT-1)的分泌。近年来,一些临床前研究及临床研究也提供了关于在妊娠期使用普伐他汀安全性的相关数据,发现胚胎及胎儿的致畸风险并没有因为妊娠期使用普伐他汀而明显增加。Chang J 等^[9]进行了一项队列研究,共纳入了 469 名妊娠期间使用他汀类药物的妇女和 4690 名妊娠期间未使用他汀类药物的妇女。该研究结果显示,妊娠期间接触他汀类药物与后代的先天性异常无关,而妊娠前使用他汀类药物超过 3 个月的妇女,妊娠期间继续使用他汀类药物也不会增加新生儿不良结局的风险。另外 Costantine MM 等^[11]研究一共纳入了 30 名有子痫前期高危因素的孕妇,其中 15 名孕妇在孕期使用普伐他汀,另外 15 名孕妇在使用安慰剂;对参与这项研究的 30 名孕妇所生儿童进行随访,随访时间平均为 4.7 年,结果显示两组儿童在长期的神经运动、认知和行为中未见明显差异。虽然这项研究的样本量较小,但也提供了在妊娠期间使用普伐他汀对儿童长期神经发育可能是安全的数据。这两项研究表明他汀类药物在怀孕期间使用可能是安全的,怀孕前长期使用他汀类药物的妇女在怀孕期间也是可以继续使用的。因此,普伐他汀在孕前及孕期使用都可能是相对安全的。

2 普伐他汀作用于子痫前期的可能机制

PE 是妊娠期高血压疾病的一种,是指妊娠 20 周后新发高血压(收缩压 ≥ 140 mmHg 和或舒张压 ≥ 90 mmHg)和蛋白尿,或出现新发高血压和终末器官功能障碍伴或不伴蛋白尿,可分为 <34 周发病的早发型 PE(early onset preeclampsia,EO-PE)和 ≥ 34 周的晚发型 PE(late onset preeclampsia,LO-PE)。由于 PE 是一种多因素、多机制及多通路致病的疾病,其临床表现呈动态多样化,并且缺乏可以早期预测和预防的方法。虽然目前 PE 病因和发病机制尚未完全清楚,但其发病机制被认为是起源于妊娠早期胎盘发育过程中细胞滋养层异常侵袭和螺旋小动脉重铸不足^[12]。这些变化导致血管生成和抗血管生成因子的失衡、内皮细胞的功能障碍、血管阻力增加、血小板聚集增强和激活凝血系统^[13,14]等,并最终导致 PE 的临床体征和症状。PE 患者的这种高应激环境也增强了如 sFLT-1 和可溶性内啡肽^[15]等抗血管生成因子的释放。这两种抗血管生成因子在 PE 的临床

表现出前几周就开始显著增加^[16],并抑制促血管生成因子的释放^[17,18],如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)和胎盘生长因子(placenta growth factor,PlGF)。因此,寻找可以早期预测并预防子痫前期的方法成了很多研究的焦点。

研究表明^[17,19]他汀类药物,特别是普伐他汀,可以增加 PlGF 的水平,降低 sFLT-1 的水平,从而逆转了导致 PE 的抗血管生成因子的作用。普伐他汀还可以增强微粒体精氨酸摄取,诱导合成可以增加胎盘和子宫螺旋动脉血流的 NO,因此改善胎盘的微循环^[20,21]。Chimini JS 等^[22]发现用普伐他汀治疗高血压妊娠大鼠后,大鼠胎盘中 NO 水平和血浆中 PlGF 水平升高,同时大鼠血浆中 sFLT-1 降低和 sFLT-1/PlGF 比值降低。除此之外,研究结果还显示普伐他汀可以抑制由于妊娠期高血压引起的收缩压升高和胎儿生长受限,预防高血压妊娠引起的氧化应激升高。另外,PE 与心血管疾病具有许多相同的高危因素。2011 年美国心脏协会将既往有过 PE 病史者列为发生心脏病的主要风险因素之一^[23]。Kräker K 等^[24]建立 PE 大鼠模型,给予普伐他汀 5 mg/(kg·d)至分娩后 28 d,结果发现普伐他汀可以调节 PE 诱导心脏肥大和纤维化的不可逆结构变化。除此之外,普伐他汀改善了产后心脏重塑,并改善了心输出量,而这种病理性的心脏重塑可能与晚年心血管风险增加有关。普伐他汀对心血管系统的多重保护作用使其有防治 PE 的潜能,而关于普伐他汀作用于 PE 孕妇相关可能机制的研究也越来越受到关注。

3 普伐他汀防治 PE 的效果

3.1 普伐他汀用于预防 PE 的效果

3.1.1 妊娠 20 周前预防性使用普伐他汀 Mészáros B 等^[15]研究评估了使用普伐他汀预防 PE 的作用,研究共纳入具有 PE 高危因素的患者 357 例,评价指标包括 PE 的发生率、新生儿转科率、胎儿宫内生长受限及早产的发生率。结果发现,与未治疗组相比,普伐他汀治疗组 PE 的发生率降低了 61%,孕妇的新生儿转科率降低了 77%;但普伐他汀治疗组与未治疗组孕妇的胎儿生长受限、早产发生率未见明显差异。虽然目前关于 20 周前使用普伐他汀预防子痫前期的数据较少,缺乏足够的数据证实普伐他汀在妊娠 20 周前一定具有预防的作用,但从目前的数据可以看出在妊娠 20 周前使用普伐他汀预防 PE 是有

一定积极作用的。

3.1.2 妊娠 20 周后预防性使用普伐他汀 目前妊娠 20 周后预防性使用普伐他汀的研究数量较少^[25-27]。这些研究纳入人群标准不一样,开始使用普伐他汀的时间也不一样。其中样本量最大的是 Döbert M 等^[27]进行的一项随机对照研究。这项研究纳入了有 PE 高危因素的孕妇,并从孕晚期开始用药来评估普伐他汀是否能够预防 LO-PE。其中普伐他汀组共纳入了 548 名孕妇,安慰剂组共纳入了 543 名孕妇。这些孕妇从怀孕 35~37 周开始服用普伐他汀 20 mg 或者安慰剂直至分娩或妊娠 41 周,结果显示子痫前期的发病率及次要结局均没有差异。在对照组的 13.62%(74/543)和安慰剂组的 14.60%(80/548)出现子痫前期,且发现妊娠高血压、死胎、早剥、新生儿死亡或新生儿发病率在组间没有显著差异。这项研究的结论与以上提及的在妊娠 20 周前使用普伐他汀的临床研究的结果相反。可以看出普伐他汀作用于 PE 的时机可能是在孕中期甚至更早的时间,可能与 PE 发病的病理生理机制相关。孕妇在孕晚期进行几周的药物干预并不能够显示出普伐他汀预防 PE 的益处。尽管 Döbert M 等^[27]的研究未能提供正面的结果,但两组间孕产妇、胎儿和新生儿不良事件的发生率(包括生长受限和死产)均无明显差异,接受普伐他汀治疗的 543 名孕妇中没有肝脏或肌肉损伤的病例,从另一方面也证明了普伐他汀在妊娠中使用的安全性。另外,该研究中发现普伐他汀对 PIGF 或 sFlt-1 水平没有显著影响。在临床研究中,是否需要更高的剂量和更长时间的治疗才能恢复平衡循环水平的血管生成和抗血管生成因子,从而预防 PE 的发展,仍有待进一步探讨。

3.2 普伐他汀用于治疗 PE 的效果 尽管有关普伐他汀用于治疗 PE 的研究数量不多,且相关研究所纳入的病例数量较少,但研究结果均没有发现在妊娠期间使用普伐他汀会导致不良母儿结局。Lefkou E 等^[28]报道了 1 名患有抗磷脂综合症的孕妇在妊娠期间使用普伐他汀治疗 PE 的病例,这名孕妇最终分娩了一名体重 2830 g 的健康女婴,也未观察到围产期并发症。值得关注的是,在这之后 Lefkou E 等^[29]报道了 11 名患有抗磷脂综合征和 PE,均对低分子肝素和阿司匹林治疗反应不佳的孕妇,其中的 7 人每日加服 20 mg 普伐他汀,其余 4 人继续接受阿司匹林和低分子肝素治疗。结果显示,普伐他汀治疗组

的胎儿均存活,而非治疗组 4 个胎儿中只有 1 个存活。除此之外,还发现普伐他汀组孕妇循环中 NO 的水平更高。Lefkou E 等^[29]的另一项研究同样评估了普伐他汀联合其他药物治疗的效果,结果显示普伐他汀治疗组均有更好的母儿结局。虽然目前相关的研究样本量较小,但有更多的关于普伐他汀治疗 PE 的随机对照试验正在进行中。普伐他汀最终是否能否用于治疗 PE,联合其他药物治疗是否能有更好的母儿结局,还需要更多的数据支持。

4 总结

PE 是妊娠期常见的并发症之一,早期筛查及防治是我们研究的重点。而动物试验、临床前研究及临床研究均表明普伐他汀应用于防治子痫前期是有一定积极作用且相对安全的。但相关的临床研究样本量较小,普伐他汀是否能在临床上应用于防治 PE 及其作用于 PE 的发病机制,还需要进行大量的研究,需要更多的数据支持。普伐他汀在临床研究中使用的剂量和起始时间也需要不断的探索。

参考文献:

- [1] Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis [J]. The Lancet Global health, 2014, 2(6): e323-e333.
- [2] Poon L C, Shennan A, Hyett J A, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention [J]. International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 2019, 145 Suppl 1(Suppl 1): 1-33.
- [3] Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review [J]. Pediatrics, 2012, 129 (6): e1552-e1561.
- [4] Rep A, Ganzevoort W, Bonsel GJ, et al. Psychosocial impact of early-onset hypertensive disorders and related complications in pregnancy [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2007, 197(2): 158.e1-158.e6.
- [5] Hoedjes M, Berks D, Vogel I, et al. Postpartum depression after mild and severe preeclampsia [J]. Journal of women's health (2002), 2011, 20(10): 1535-1542.
- [6] ACOG Practice Bulletin No.202: Gestational Hypertension and Preeclampsia [J]. Obstetrics and gynecology, 2019, 133(1): 1.
- [7] Smith DD, Costantine MM. The role of statins in the prevention of preeclampsia [J]. American journal of Obstetrics and Gynecology, 2022, 226(2s): S1171-S1181.
- [8] Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacoki-

netic drug interactions and pharmacogenetics of statins [J].Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology,2020,16 (9):809–822.

[9]Chang JC,Chen YJ,Chen IC,et al.Perinatal Outcomes After Statin Exposure During Pregnancy [J].JAMA network open, 2021,4(12):e2141321.

[10]De Alwis N,Beard S,Mangwiro YT,et al.Pravastatin as the statin of choice for reducing pre-eclampsia-associated endothelial dysfunction [J].Pregnancy Hypertension,2020,20:83–91.

[11]Costantine MM,Clifton RG,Boekhoudt TM,et al.Long-term neurodevelopmental follow-up of children exposed to pravastatin in utero [J].American Journal of Obstetrics and Gynecology,2023,229(2):153.e1–153.e12.

[12]Roberts JM,Hubel CA.The two stage model of preeclampsia: variations on the theme [J]. Placenta, 2009,30 Suppl A(Suppl A):S32–S37.

[13]Croke L.Gestational Hypertension and Preeclampsia: A Practice Bulletin from ACOG [J]. American Family Physician, 2019,100(10):649–650.

[14]Eid J,Rood KM,Costantine MM.Aspirin and Pravastatin for Preeclampsia Prevention in High-Risk Pregnancy [J].Obstetrics and gynecology clinics of North America,2023,50(1):79–88.

[15]Mészáros B,Veres DS,Nagyistók L,et al.Pravastatin in preeclampsia: A meta-analysis and systematic review [J].Frontiers in medicine,2022,9:1076372.

[16]Levine RJ,Lam C,Qian C,et al.Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia [J].The New England Journal of Medicine,2006,355(10):992–1005.

[17]Zeisler H,Llurba E,Chantraine F,et al.Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia [J].The New England Journal of Medicine,2016,374(1):13–22.

[18]Herraiz I,Llurba E,Verlohren S,et al.Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies [J].Fetal Diagnosis and Therapy,2018,43(2):81–89.

[19]Ma'ayeh M,Rood KM,Kniss D,et al.Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia [J].Current Hypertension Reports,2020,22(2):17.

[20]Pánczél Z,Supák D,Kovács B,et al.Effect of pravastatin on tetrahydrobiopterin-sensitive and -resistant NO synthase activity of preeclamptic placentas [J].Orvosi Hetilap,2020,161 (10):

389–395.

[21]Pánczél Z,Kukor Z,Supák D,et al.Pravastatin induces NO synthesis by enhancing microsomal arginine uptake in healthy and preeclamptic placentas [J].BMC Pregnancy and Childbirth, 2019,19(1):426.

[22]Chimini JS,Possomato-Vieira JS,Da Silva MLS,et al.Placental nitric oxide formation and endothelium-dependent vasodilation underlie pravastatin effects against angiogenic imbalance, hypertension in pregnancy and intrauterine growth restriction [J]. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology,2019,124(4):385–393.

[23]Wenger NK.Juggling Multiple Guidelines: A Woman's Heart in the Balance [J].Journal of Women's Health (2002), 2016,25(3):213–221.

[24]Kräker K,O'driscoll JM,Schütte T,et al.Statins Reverse Postpartum Cardiovascular Dysfunction in a Rat Model of Preeclampsia [J].Hypertension (Dallas, Tex:1979),2020,75 (1): 202–210.

[25]Lefkou E,Mamopoulos A,Dagklis T,et al.Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy [J].The Journal of Clinical Investigation,2016,126(8):2933–2940.

[26]Mendoza M,Ferrer-Oliveras R,Bonacina E,et al.Evaluating the Effect of Pravastatin in Early-Onset Fetal Growth Restriction: A Nonrandomized and Historically Controlled Pilot Study [J].American Journal of Perinatology,2021,38(14):1472–1479.

[27]Döbert M,Varouxaki AN,Mu AC,et al.Pravastatin Versus Placebo in Pregnancies at High Risk of Term Preeclampsia [J].Circulation,2021,144(9):670–679.

[28]Lefkou E,Mamopoulos A,Fragakis N,et al.Clinical improvement and successful pregnancy in a preeclamptic patient with antiphospholipid syndrome treated with pravastatin [J].Hypertension (Dallas, Tex : 1979),2014,63(5):e118–e119.

[29]Lefkou E,Varoudi K,Pombo J,et al.Triple therapy with pravastatin, low molecular weight heparin and low dose aspirin improves placental haemodynamics and pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome in mice and women through a nitric oxide-dependent mechanism [J].Biochemical Pharmacology,2020,182:114217.

收稿日期:2023-02-27;修回日期:2023-04-12

编辑/肖婷婷