

普伐他汀与烟酸肌醇单用和合用 对高脂血症的疗效观察

林金秀 林丽琼 陈达光

(福建医科大学附属第一医院心内科 福建省高血压病研究所, 福州 350005)

The Effect of Pravachol, Inositol Nicotinate and Combining Treatment on Blood Lipid in Patients with Hyperlipidemia

LIN Jin-Xiu, LIN Li-Qiong and CHEN Da-Guang

(Department of Cardiology, Fujian Institute of Hypertension, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China)

ABSTRACT

Aim To examine the effect of sole or combining treatment of pravachol and inositol nicotinate on blood lipid in patients with hyperlipidemia.

Methods 72 cases with hyperlipidemia were divided into pravachol group, inositol nicotinate group and combining treatment group. Treatment period lasted for 4 weeks, blood lipid parameters were measured before and after treatment.

Results After treatment pravachol significant reduce the levels of TC and LDLC, doesn't descend TG (TC: 7.0 ± 1.4 vs 5.9 ± 1.5 mmol/L, $P < 0.05$; TG: 2.7 ± 1.2 vs 2.5 ± 1.0 mmol/L, $P < 0.05$; LDLC: 4.6 ± 1.3 vs 3.6 ± 1.2 mmol/L, $P < 0.05$), inositol nicotinate significant reduce TG, doesn't descend TC, LDLC (TC: 7.0 ± 1.4 vs 6.4 ± 1.5 mmol/L, $P < 0.05$; TG: 2.7 ± 1.2 vs 2.1 ± 0.9 mmol/L, $P < 0.05$; LDLC: 4.6 ± 1.2 vs 4.3 ± 1.3 mmol/L, $P < 0.05$). Decreased or increased magnitude of blood lipid composition in combining group were greater than those in pravachol group and inositol nicotinate group (TG: -27.3%, -15.6% and -7.5%, $P < 0.05$; TG: -31.9%, -7.1% and -22.8%, $P < 0.05$; HDL: +11.2%, +1.7% and +4.4%, $P < 0.05$). 39 cases that sole treatment was not effective received combining

treatment for another 4 weeks, blood lipid composition have further changed (TG: 6.5 ± 1.4 vs 4.5 ± 1.3 mmol/L, $P < 0.01$; TG: 2.6 ± 1.2 vs 1.9 ± 1.1 mmol/L, $P < 0.01$; HDL: 1.16 ± 0.22 vs 1.27 ± 0.21 mmol/L, $P < 0.05$).

Conclusion These data suggest that combining pravachol with inositol nicotinate treatment can enhance the reducing blood lipid effect, improving blood lipid composition.

KEY WORDS Hyperlipidemia; Pravachol; Inositol nicotinate

摘要 为比较普伐他汀和烟酸肌醇单用和合用对高脂血症病人血脂的影响,将高脂血症患者分成普伐他汀组、烟酸肌醇组和联合用药组,观察治疗前后血脂的变化。结果发现,普伐他汀组血清总胆固醇从 7.0 ± 1.4 降至 5.9 ± 1.5 mmol/L ($P < 0.05$),低密度脂蛋白胆固醇从 4.6 ± 1.3 降至 3.6 ± 1.2 mmol/L ($P < 0.05$),而甘油三酯无明显降低。烟酸肌醇组甘油三酯从 2.7 ± 1.2 降至 2.1 ± 0.9 mmol/L ($P < 0.05$),而总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇无明显降低。两药治疗后高密度脂蛋白均无显著性变化 ($P > 0.05$)。联合用药组治疗后血脂各项指标降低或升高的幅度均比普伐他汀组和烟酸肌醇组大,总胆固醇分别降低 27.3%、15.6% 和 7.5% ($P < 0.05$),甘油三酯分别降低 31.9%、7.1% 和 22.8% ($P < 0.05$),高密度脂蛋白分别升高 11.2%、1.7% 和 4.4% ($P < 0.05$)。单一治疗无效的 39 例高脂血症患者分别联用烟酸肌醇或普伐他汀,观察 4 周,发现血总胆固醇从 6.5 ± 1.4 降至 4.5 ± 1.3 mmol/L ($P < 0.01$),血甘油三酯从 2.6 ± 1.2 降至 1.9 ± 1.1 mmol/L ($P < 0.01$),高密度脂蛋白从 1.16 ± 0.22 升至 1.27 ± 0.21 mmol/L ($P < 0.05$)。提示普伐他汀加烟酸肌醇联合治疗可增强降脂效果,改善血脂组成。

关键词 高脂血症; 普伐他汀; 烟酸肌醇

高脂血症患者高总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)是动脉粥样硬化的重要危险因素^[1,2],积极治疗高脂血症不仅可降低冠心病的发病率和死亡率,而且可减轻或抑制动脉粥样硬化的发展。近年来证实羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂如普伐他汀能降低血清TC和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC),但降TG的效果不够理想^[3]。烟酸肌醇是烟酸的衍生物,其降TG的效果优于降TC,且副作用比烟酸明显减少。临床上经常存在混合型高脂血症患者,普伐他汀和烟酸肌醇这两类药合用能否起协同作用增强降TC和TG的效果,国内未见报道。本文比较普伐他汀和烟酸肌醇的降脂特点,并观察两药联合治疗对血脂成分的影响。

1 材料和方法

1.1 对象

将72例高脂血症患者按TG和TC水平随机分成三组,普伐他汀组24例,烟酸肌醇组24例,普伐他汀加烟酸肌醇组(联合治疗组)24例,三组一般临床资料见表1。72例高脂血症中单纯高TC者36例,高TC合并高TG者36例,在三组患者中单纯高胆固醇血症和混合型高脂血症各占12例。72例患者中血清高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)低者30例(男性 <1.04 mmol/L,女性 <1.16 mmol/L)。该72例患者中,高血压病36例,冠心病24例,陈旧性心肌梗塞7例,肥胖者5例。所有受试者均排除:①纯合子家族性高TC血症;②内分泌功能失调;③严重肝肾功能受损;④半年内急性心肌梗塞、重大手术、脑血管意外及糖尿病患者;⑤服用影响血脂水平的其他药物者。高胆固醇血症和高甘油三酯血症的诊断标准为受试者近3个月内未接受降血脂药物治疗,在饮食治疗的基础上两次空腹血清TC >5.95 mmol/L, TG >1.76 mmol/L。

1.2 方法

1.2.1 对象处理 所有受检者入试前空腹12 h,清晨抽血测定血清转氨酶(SGOT和SGPT)、肌酸激酶(CK)、碱性磷酸酶、胆红素、肌酐及血糖,之后三组患者分别口服普伐他汀10 mg,每晚一次;烟酸肌醇0.2,每天三次;普伐他汀10 mg,每晚一次;加烟酸肌醇0.

2,每天三次,4周后复查上述指标。治疗4周后若普伐他汀组或烟酸肌醇组中TC或TG仍高于正常者则分别加服烟酸肌醇0.2,每天三次,或普伐他汀10 mg,每晚一次,4周后再次复查上述指标。受检者饮食习惯、生活习惯及不干扰观察的合用药均与治疗前保持一致。

表1. 三组受检者的一般临床资料($\bar{x} \pm s$)。

	普伐他汀组 (n=24)	烟酸肌醇组 (n=24)	联合治疗组 (n=24)
SEX(M:F)	13:11	12:12	14:10
Age(岁)	52 $\pm$ 8	52 $\pm$ 8	51 $\pm$ 8
SBP(kPa)	18.6 $\pm$ 2.1	18.4 $\pm$ 2.1	18.7 $\pm$ 2.2
DBP(kPa)	11.5 $\pm$ 1.4	11.4 $\pm$ 1.5	11.6 $\pm$ 1.4
BMI(kg/m ²)	23.9 $\pm$ 1.3	24.1 $\pm$ 1.2	23.8 $\pm$ 1.2
TC ^①	6.8 $\pm$ 1.4	7.0 $\pm$ 1.4	7.1 $\pm$ 1.5
TG ^①	2.7 $\pm$ 1.1	2.7 $\pm$ 1.2	2.7 $\pm$ 1.2
HDLC ^①	1.2 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.3

BMI: 体重指数; ①计量单位: mmol/L。

1.2.2 血脂的测定 TC、TG、HDLC和载脂蛋白测定用全自动生化分析仪(日本岛津),测定的CV值均 $<5\%$,LDLC用如下公式计算: LDLC(mmol/L)=TC-HDLC-TG/2.2。

1.2.3 疗效判定 个体疗效判定标准按卫生部1993年7月颁发的“新药临床研究指导原则”。

1.3 统计学处理

各项数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组数据之间显著性检验用多个样本均数比较及两两比较,如方差不齐,用多个样本进行比较,行秩和检验,降脂疗效以卡方检验。

2 结果

2.1 各组血脂的变化

普伐他汀组、烟酸肌醇组和联合治疗组用药4周后血脂变化见表2(Table 2)。用药后各组TC、TG、LDLC、TC/HDL和载脂蛋白B水平较用药前均有所下降。普伐他汀组TC水平较用药前明显降低($P<0.05$),但合用烟酸肌醇组下降幅度更大($P<0.01$)。烟酸肌醇组TG水平较用药前显著降低($P<0.05$),而合用普伐他汀组下降幅度更大($P<0.01$)。此二药单用对HDL的升高趋势均不明显,而合用时

HDL 水平有显著升高($P<0.05$)。

Table 2. Change of blood lipid in three groups ($\bar{x}\pm s$, $n=24$).

Index	Pravachol		Inositol nicotinat		Combining treatment	
	before	after	before	after	before	after
TC(mmol/L)	6.97 $\pm$ 1.41	5.88 $\pm$ 1.53 ^a	6.95 $\pm$ 1.38	6.43 $\pm$ 1.51	7.06 $\pm$ 1.45	5.13 $\pm$ 1.39 ^b
TG(mmol/L)	2.68 $\pm$ 1.12	2.49 $\pm$ 0.96	2.72 $\pm$ 1.17	2.10 $\pm$ 0.91 ^a	2.70 $\pm$ 1.15	1.84 $\pm$ 0.87 ^b
HDL(mmol/L)	1.15 $\pm$ 0.27	1.17 $\pm$ 0.29	1.14 $\pm$ 0.26	1.19 $\pm$ 0.27	1.16 $\pm$ 0.25	1.29 $\pm$ 0.22 ^a
LDLC(mmol/L)	4.62 $\pm$ 1.27	3.59 $\pm$ 1.21 ^b	4.59 $\pm$ 1.21	4.25 $\pm$ 1.29	4.64 $\pm$ 1.16	3.03 $\pm$ 0.94 ^b
TC/HDL	6.05 $\pm$ 1.46	5.04 $\pm$ 1.17 ^a	6.01 $\pm$ 1.41	5.43 $\pm$ 1.11	6.06 $\pm$ 1.29	3.97 $\pm$ 0.89 ^b
ApoA(g/L)	1.12 $\pm$ 0.16	1.17 $\pm$ 0.17	1.14 $\pm$ 0.17	1.18 $\pm$ 0.15	1.13 $\pm$ 0.14	1.21 $\pm$ 0.13
ApoB(g/L)	1.32 $\pm$ 0.24	1.19 $\pm$ 0.20	1.34 $\pm$ 0.22	1.21 $\pm$ 0.22	1.36 $\pm$ 0.27	1.17 $\pm$ 0.22 ^a

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$, compared with before treatment group.

2.2 用药后正常血脂百分率

各组血脂指标用药后均有部分降至正常血脂水平。普伐他汀组和烟酸肌醇组下降至正常水平百分率均明显低于联合用药组,其差异具显著性意义($P<0.01$, $P<0.05$)。普伐他汀组 TC、LDLC 和 TC/HDL 正常百分率明显高于烟酸肌醇组, TG、HDL 正常百分率明显低于烟酸肌醇组,其差异均具有显著性意义($P<0.05$)。

Table 3. Percent of reducing blood lipid composition to normal limits among three groups.

Index	n	Pravachol		IN		CT	
		n	%	n	%	n	%
TC	24	13	54.2 ^a	4	16.7 ^b	20	83.3
TG	12	2	16.7 ^b	6	50.0 ^a	10	83.3
HDL	10	1	10.0 ^b	3	30.0 ^a	6	60.0
LDLC	22	14	63.6 ^a	5	22.7 ^b	19	86.4
TC/HDL	24	15	62.5 ^a	6	25.0 ^b	21	87.5
ApoA	7	1	14.3	1	14.3	2	28.6
ApoB	14	2	14.3 ^a	4	28.6 ^a	7	50.0

IN, inositol nicotinat; CT, combining treatment. a: $P<0.05$, b: $P<0.01$, compared with combining treatment group; c: $P<0.05$, compared with inositol nicotinat group.

2.3 其它结果

治疗后普伐他汀组和烟酸肌醇组中仍有单一 TC 增高者各 7 例和 16 例,单一 TG 增高者各 6 例和 2 例, TC 并 TG 增高者各 4 例,共 39 例,继续原普伐他汀和烟酸肌醇治疗的基础上分别联用烟酸肌醇 0.2,每天三次和普伐他汀

10 mg 每晚一次,观察 4 周,发现血 TC 从 6.46 $\pm$ 1.43 降至 4.45 $\pm$ 1.25 mmol/L ($P<0.01$),有 24/31(77.4%)例恢复正常,血 TG 从 2.56 $\pm$ 1.19 降至 1.87 $\pm$ 1.06 mmol/L ($P<0.01$),有 10/16(68.8%)例恢复正常, HDL 从 1.16 $\pm$ 0.22 升至 1.27 $\pm$ 0.21 mmol/L ($P<0.05$),有 10/16(62.5%)例恢复正常,载脂蛋白 B 从 1.32 $\pm$ 0.22 降至 1.18 $\pm$ 0.18 g/L ($P<0.05$),有 12/22(54.5%)例恢复正常。但载脂蛋白 A 治疗前后无显著性差异(1.16 $\pm$ 0.12 升至 1.23 $\pm$ 0.13 g/L, $P<0.05$)。

2.4 副作用

三组中各有 2 例(8.3%)在治疗后 4 周有一过性 SGPT 升高,治疗中自行恢复正常,普伐他汀组及联合治疗组分别有失眠者 1 例(4.2%)和 2 例(8.3%),联合治疗组有 1 例(4.2%)感脸发热,腹部不适,但均能自行消失。三组受检者治疗后均未见肌肉酸痛和血糖增高,全部受检者均能耐受治疗,顺利完成疗程。

3 讨论

普伐他汀是一种新的 HMG-CoA 还原酶抑制剂,它能使动物和高 TC 患者的血 TC 降低^[4]。在胆固醇生成过程中, HMG-CoA 还原酶是整个反应体系的限速酶,由于 HMG-CoA 还原酶抑制剂的开放酸部分与 HMG-CoA 极为相似,能竞争性阻断该酶的活性基因,从而影响

HMG-CoA 还原成 3-甲基-3, 5 二羟戊酸(MVA), 导致 TC 生成减少。另外循环中约 80% LDL 是通过细胞表面的 LDL 受体清除^[5]。细胞表面 LDL 受体合成速度与细胞内 TC 量成反比, 由于 HMG-CoA RI 阻断了 TC 的生物合成, 导致细胞内 TC 水平降低, 因而刺激了 LDL 受体合成增加。LDL 受体增加, 结合更多的 LDL, 因而又可降低循环中的 LDL 水平。烟酸肌醇是烟酸类降脂药, 能有效地降低总 TC 和 TG, 升高 HDL 水平, 而且降 TG 的效果优于降 TC。本研究发现高脂血症患者用普伐他汀治疗 4 周后能显著降低 TC、LDLC 和 TC/HDL, 结果与国内外一些报道相似^[6,7]。但 TG、HDL、载脂蛋白 A 和 B 等指标治疗前后无明显变化, 有一些病例治疗后 TG 还恶化, 说明他汀类降脂药短时期内对 TG 和 HDL 等作用较弱。而烟酸肌醇治疗后血 TG 有显著性降低, TC、LDLC、TC/HDL、HDL 及载脂蛋白 A、B 均无明显变化, 进一步证实了烟酸肌醇降 TG 的效用明显大于降 TC。

临床上常存在混合型高脂血症, 而且高甘油三酯血症是缺血性心脏病的一项重要危险因素^[8]。若高 TG 与低 HDL 同时存在时, 危险性就会增加, 在这种情况下, 缺血性心脏病的相对危险性大约为 4。低 HDL 和高 TG 水平的女性患者, 心血管病死亡的相对危险性几乎达到 7。甚至经其它公认的缺血性心脏病的危险因素进行校正之后仍保持在 3.4^[8]。说明必须对高 TG 的病人坚持治疗, 降低血清 TG 水平。因此对高脂血症患者既要降低 TC, 又要降低 TG, 达到防止动脉粥样硬化的发生发展和降低心脑血管疾病并发症的目的。从理论上讲他汀类和烟酸类药物合用可加强降脂效果。本研究也证实了这一点, 普伐他汀加烟酸肌醇联合治疗, 其降低 TC、TG、LDLC、TC/HDL 和载脂蛋白 B 以及升高 HDL 的效果均比单用普伐他汀或烟酸肌醇好, 但对载脂蛋白 A 无明显作用。另外, 对单用普伐他汀或烟酸肌醇治疗 4 周后, TC 和 TG 仍高于正常的患者, 加用烟酸肌醇或普伐他汀治疗 4 周后, TC、TG、LDL、TC/HDL 和载脂蛋白

B 均有显著降低, HDL 有明增高, 进一步说明了普伐他汀加烟酸肌醇治疗可增强降低 TC 的效果, 改变血脂组成(降低 TG, 升高 HDL 和降低载脂蛋白 B)。但仍有 20% 的病人尚未能有效地控制 TC、TG 和 LDLC, 说明血脂异常的发生机制很复杂, 单用药物治疗是不够的, 必须综合治疗, 包括低脂饮食和体育锻炼等, 并持之以恒。

普伐他汀或烟酸肌醇未见有影响治疗的副作用, 只有 4%~9% 的病人出现失眠、上腹不适等副作用, 均可自行消失。

综上所述, 普伐他汀是一种安全有效的降胆固醇药, 烟酸肌醇降甘油三酯作用优于降胆固醇; 普伐他汀加用烟酸肌醇联合治疗对降脂效果有协同作用。

参考文献

- 1 Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, et al. Serum cholesterol, lipoprotein, and the risk of coronary heart disease: The framingham study. *Ann Intern Med*, 1971, 74: 1.
- 2 McTavish D, Sorkin EM. Pravastatin a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolaemia. *Drugs*, 1991, 42: 65.
- 3 Endo A. The discovery development of HMG-CoA reductase inhibitor. *J Lipid Res*, 1991, 33: 1 569.
- 4 Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Triglyceride and cholesterol rich lipoproteins have a differential effect in mild/moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial of lovastatin. *Circulation*, 1994, 90: 42.
- 5 Kesaniemi YA. Receptor-mediated catabolism of low density lipoprotein in man: quantitation Using glucosylated low density lipoprotein. *J Clin Invest*, 1983, 71: 950.
- 6 Illingworth DR. Hypolipidemic effects of HMG-CoA reductase inhibitor in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 1987, 60: 33G.
- 7 普伐他汀临床研究协作组. 普伐他汀与吉非贝齐治疗原发性高胆固醇血症的临床比较研究. *中华心血管病杂志*, 1995, 23(6): 429.
- 8 Anne N, Nafziger. Reducing triglycerides in IHD. *Medi Prog SEA*, 1995, 22(6): 16.

(1997-05-28 收到, 1997-08-29 修回)