

小剂量辛伐他汀对老年高脂血症疗效和脂质过氧化的影响

叶平 刘秀云 尚延中 司全金 王士雯

(中国人民解放军总医院老年心脏科, 北京 100853)

Effect of Small Dose Simvastatin on Lipid and Lipid Peroxidation in Elderly Patients with Hyperlipidemia

YE Ping, LIU Xiu-Yun, SHANG Yan-Zhong, SI Quan-Jin and WANG Shi-Wen

(Division of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

ABSTRACT

Aim This study was to evaluate the effect of small dose simvastatin on lipid and lipid peroxidation in elderly patients with hyperlipidemia.

Methods Simvastatin (5 mg/day) was administered to 62 elderly patients with hyperlipidemia for 12 weeks.

Results Simvastatin caused a significant decrease in serum levels of cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDLC) and apolipoprotein B ($P < 0.001$) at the end of 4, 8 and 12 week therapy. Although triglyceride (TG) level was also significantly reduced at the end of 4 and 8 weeks ($P < 0.05$), the reduction was not statistically significant at end of 12 weeks. Meanwhile, superoxide dismutase (SOD) rised and malondialdehyde (MDA) fell with simvastatin therapy ($P < 0.001$). Although level of NO_3^- , a nitric oxide metabolic product, elevated with the treatment, the change was not statistically significant. Furthermore, SOD activity was negatively correlated with LDLC, TG and total cholesterol (TC) levels at baseline and also MDA level was positively associated with LDLC and apolipoprotein B levels at the end of treatment ($P < 0.05$) on linear regression analysis.

Conclusion Simvastatin can significantly improve lipid metabolism and diminish lipid peroxidation in the

elderly patients with hyperlipidemia.

KEY WORDS Lipid peroxidation; Hypercholesterolemia; Elderly; Simvastatin

摘要 为研究小剂量辛伐他汀对血脂和脂质过氧化的影响,对 62 例老年高脂血症患者采用辛伐他汀治疗 12 周后,测定其血清脂质、载脂蛋白、丙二醛、超氧化物歧化酶和硝酸盐的含量。结果发现,血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 水平较治疗前显著降低 ($P < 0.001$),甘油三酯水平在治疗后 4 和 8 周末显著降低 ($P < 0.05$);丙二醛水平较用药前明显降低 ($P < 0.001$),超氧化物歧化酶活性明显升高 ($P < 0.001$)。而硝酸盐在治疗前后无明显变化。辛伐他汀治疗前超氧化物歧化酶活性与低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯及总胆固醇水平呈显著负相关,治疗 12 周末丙二醛水平降低与低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 水平呈显著正相关。由此提示,辛伐他汀可改善体内脂质代谢异常,减轻脂质过氧化状态,有利于冠心病的一级和二级预防。

关键词 脂质, 过氧化; 高脂血症; 老年人; 辛伐他汀

高胆固醇血症是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的易患因素之一,有效地调节血脂异常可防止或延缓 As 的发生和发展。在高胆固醇血症所致 As 过程中,脂质过氧化 (lipid peroxidation, LPx) 损伤是重要的作用环节之一,因而有关调脂药对脂质过氧化及氧化型脂蛋白的影响日益受到重视。本文通过观察辛伐他汀 (舒降之, simvastatin) 对 62 例老年高胆固醇血症患者血清脂质及脂质过氧化的影响,探讨辛伐他汀的临床作用,为冠心病的临床防治提供有益的资料。

1 对象和方法

1.1 对象

已确诊为原发性高胆固醇血症的老年患者 62 例, 其中男性 41 例, 女性 21 例, 平均年龄 62.6 ± 3.1 岁, 伴冠心病患者 21 例。除外下列疾病患者: ①严重肝肾功能损害者; ②未控制的糖尿病患者; ③内分泌功能失调者; ④近 6 周内曾服用调脂药物者。

患者服用辛伐他汀(默沙东中国有限公司产品)5 mg, 每晚 1 次, 治疗 12 周。以服药后出现严重的肝功能障碍(转氨酶升高 > 正常上限 3 倍), 肌酸磷酸激酶(CPK) > 正常上限 10 倍, 或其他不能耐受的严重不良反应为停药标准。

分别于用药前及用药后 4、8 和 12 周抽空腹 12 h 血样, 并分离血清置 -20℃ 冻存备用。

1.2 方法

1.2.1 血脂及载脂蛋白的测定 用酶法测定总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)水平; 高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平用遮蔽法测定(日本进口试剂盒); 载脂蛋白 AI 和 B 用透射比法测定。

1.2.2 丙二醛及超氧化物歧化酶的测定 于用药前及用药后第 12 周末采用比色法测定血清丙二醛水平, 采用化学发光法测定超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平。

1.2.3 硝酸盐的测定 以铜离子活化镉还原法^[1]测

定硝酸盐水平。用铜离子活化镉, 将血清中 NO_3^- 还原为亚硝酸盐(NO_2^-), NO_2^- 通过与 Griess 试剂的重氮偶氮反应进行定量分析, 然后根据标准曲线计算 NO_3^- 浓度。

1.2.4 其他指标 包括肝功能(ALT 和 AST)、肾功能(BUN 和 Cr)、血糖和肌酸磷酸激酶等均由我院生化科测定。

1.3 统计分析

采用 SAS 数据统计软件进行统计学处理, 治疗前后自身比较用配对 *t* 检验, 血脂各指标与 SOD 和 NO_3^- 之间的相关性分别做直线回归分析。

2 结果

2.1 辛伐他汀治疗前后血脂及脂质过氧化物的变化

辛伐他汀治疗 4、8 和 12 周末, 血清 TC、LDLC 和载脂蛋白 B 水平均有非常显著的降低($P < 0.001$); 治疗 4 和 8 周末平均 TG 水平有显著降低($P < 0.05$), 但 12 周末 TG 水平的降低无统计学意义; HDLC 和载脂蛋白 AI 水平变化不大。与用药前比较, 治疗 12 周末血清丙二醛水平明显降低, 超氧化物歧化酶活性升高, NO_3^- 水平虽有升高, 但差异无统计学意义(表 1, Table 1)。

Table 1. The change in blood levels of lipid and lipid peroxidatin with simvastatin treatment($\bar{x} \pm s$).

Index	0 weeks (n=62)	4 weeks (n=61)	8 weeks (n=60)	12 weeks (n=62)
TC(mmol/L)	7.15±1.25	5.16±0.95 ^a	5.33±0.90 ^a	4.96±0.80 ^a
TG(mmol/L)	2.58±2.07	1.94±1.43 ^c	1.82±1.42 ^c	2.17±1.43
LDLC(mmol/L)	4.49±1.42	2.77±0.90 ^a	3.21±0.85 ^a	2.81±0.79 ^a
HDLC(mmol/L)	1.42±0.43	1.35±0.33	1.42±0.34	1.35±0.32
Apolipoprotein AI(g/L)	1.16±0.36	0.92±0.27	0.92±0.28	1.17±0.18
Apolipoprotein B(g/L)	1.66±0.44	1.26±0.35 ^a	1.11±0.32 ^a	1.20±0.36 ^b
MDA(ku/L)	321±38	—	—	278±51 ^a
SOD(μmol/L)	27±11	—	—	45±8 ^a
NO ₃ ⁻ (μmol/L)	47±25	—	—	55±25

a: $P < 0.001$, b: $P < 0.01$, c: $P < 0.05$, compared with 0 week.

Table 2. The correlation of blood lipid with lipid peroxidation and NO₃⁻ (shown as *r* value) ($\bar{x} \pm s$, *n* = 62).

Index	baseline			end of 12 weeks		
	MDA	SOD	NO ₃ ⁻	MDA	SOD	NO ₃ ⁻
TC	0.114	-0.310 ^c	-0.171	0.173	-0.114	-0.169
TG	0.166	-0.312 ^c	-0.162	0.117	-0.148	-0.106
LDLC	0.126	-0.366 ^b	-0.216	0.369 ^b	-0.084	-0.206
HDLC	-0.126	0.204	0.229	-0.172	0.126	0.124
Apolipoprotein B	0.201	-0.227	-0.178	0.323 ^c	-0.196	-0.195

c: *P* < 0.05, b: *P* < 0.01.

2.2 血脂与脂质过氧化物的关系

以血脂指标为自变量,丙二醛、超氧化物歧化酶和 NO₃⁻ 为因变量,对 62 例患者测得的结果分别多次行直线回归分析,从中可见治疗前超氧化物歧化酶活性与低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯和总胆固醇水平呈显著负相关,治疗 12 周末丙二醛水平与低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 呈显著正相关结果见。对 NO₃⁻ 与血脂指标的多次回归分析未发现任何显著相关性。

3 讨论

由于老年人衰老过程中病理生理变化对药物代谢动力学的影响,药物代谢减慢,易于出现副作用,特别是老年高胆固醇血症患者需长期服药治疗,而长期大剂量服药又多有副作用,因此本研究采用小剂量辛伐他汀治疗老年高胆固醇血症,观察临床疗效及副作用。结果发现,小剂量辛伐他汀有显著的降脂作用,用药 12 周末总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 分别降低 31%、37%和 28%,对总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的疗效略优于国际上大规模临床试验显示的降低总胆固醇 23%~25%,降低低密度脂蛋白胆固醇 31%~35%的结果^[2,3]。用药后 4 周和 8 周平均甘油三酯有显著降低,但 12 周时甘油三酯水平有所回升,缺乏统计学意义,其原因不明。因此辛伐他汀仍主要适用于以血胆固醇升高为主的患者。用药后仅一例发生胃部不适,不影响继续服药,无肝肾功能及肌酸磷酸激酶的变化,说明小剂量辛伐他汀用于治疗老年高胆固醇血症安全有效。

已有研究表明,高胆固醇血症时体内抗氧化能力降低,氧自由基生成增加,易于发生脂质过氧化,产生脂过氧化物。这些脂过氧化物对低密度脂蛋白进行氧化修饰,形成氧化型低密度脂蛋白,成为高胆固醇血症加速动脉粥样硬化形成和发展的一个重要环节^[4]。超氧化物歧化酶是机体抗脂质过氧化的一种重要酶,动物试验结果证实高胆固醇血症动物的超氧化物歧化酶活性降低^[5]。本文中辛伐他汀治疗前超氧化物歧化酶活性降低与血清低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯和总胆固醇水平呈显著负相关,说明血脂水平影响机体抗氧化能力,从另一角度提示高脂血症时体内脂质过氧化作用增强。

对于羟甲基戊二酰辅酶 A (hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂是否也有抗氧化作用意见不一。Hoffman 等^[6]观察了普伐他汀、苯扎贝特和考来烯胺三种调脂药对脂质过氧化的影响。苯扎贝特和考来烯胺均有抑制体内脂质过氧化的作用,而普伐他汀虽能显著降低血清胆固醇水平,但用药前后反映体内脂质过氧化变化的指标却无明显变化。而 Aviram 等^[7]对洛伐他汀的研究表明,此药不仅有显著的降胆固醇作用,而且还可在体内或体外抑制低密度脂蛋白的氧化修饰,但程度仍弱于普罗布可或维生素 E。本文观察了辛伐他汀对体内脂质过氧化的影响,结果显示治疗 12 周末血清丙二醛的含量明显降低,且与低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 水平下降有关,超氧化物歧化酶活性明显升高。提示辛伐他汀可减轻体内脂质过氧化程度,具有一定的

抗氧化作用。但辛伐他汀治疗后脂质代谢异常的改善和脂质过氧化的减轻为两个伴随现象, 还是有一定的内在联系仍有待进一步研究。

Ohara 等^[8]研究发现, 高胆固醇血症时, 动脉血管壁内皮氧自由基生成增多。这些氧自由基使一氧化氮氧化降解增加, 生物活性减弱, 因此高胆固醇血症患者常伴有血管内皮功能障碍。文献^[9]报道, 调脂剂普罗布可清除动脉壁的氧自由基, 减少一氧化氮的氧化降解, 有助于改善血管的舒张功能, 防止动脉粥样硬化的形成和发展。由于一氧化氮在生物体内含量低, 半衰期短, 直接测定十分困难, 在医学研究中多采用测定一氧化氮代谢产物 NO_3^- 的间接测定法。本研究结果发现随着用辛伐他汀治疗, NO_3^- 水平较治疗前升高, 虽未达到统计学意义的显著性, 但已有趋向性。这可能是由于治疗时间较短的原因。Treasure 等^[10]研究显示, 高胆固醇血症时冠状动脉内皮功能异常的逆转至少需要 3 个月较长时间的调脂治疗。本研究为期近 3 个月, 显示一氧化氮水平趋向性升高。如果延长治疗期是否使一氧化氮水平有更为明显的升高, 还有待临床实验加以验证。

参考文献

- 1 王成彬, 沈闻梅, 田亚平, 等. 铜离子活化镉还原法测定血清中硝酸盐浓度. 中华医学检验杂志, 1996, 5 : 281.
- 2 MAAS investigators. Effect of simvastatin on coronary

- atheroma; the Multicenter Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet*, 1993, 344 : 1 633.
- 3 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol-lowering in 4 444 patients with coronary heart disease; the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1993, 344 : 1 383.
- 4 Prasad K, Kalra J. Oxygen free radicals and hypercholesterolemic atherosclerosis; effect of vitamin E. *Am Heart J*, 1993, 125 : 858.
- 5 Wang J, Lu YC, Zhen EZ, et al. Effect of lipid peroxidase on prostacyclin and thromboxane generation in hypercholesterolemic rabbits. *Exp Med Pathol*, 1988, 48 : 153.
- 6 Hoffman R, Brook GJ, Aviram M. Hyperlipidemic change reduces lipoprotein susceptibility to undergo lipid peroxidation; in vitro and ex vivo studies. *Atherosclerosis*, 1992, 93 : 105.
- 7 Aviram M, Dankner G, Brook JG. Lovastatin inhibits LDL oxidation. *J Clin Chem Clin Biochem*, 1989, 28 : 749.
- 8 Ohara Y, Peterson TG, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest*, 1993, 91 : 2 546.
- 9 Pland F, Jacobs M, Mcmanus D, et al. Probucol and other antioxidants prevent the inhibition of endothelium-dependent relaxation by low density lipoproteins. *Atherosclerosis*, 1993, 103 : 73.
- 10 Treasure CB, Klein JE, Weintraub WS, et al. Beneficial effect of cholesterol lowering therapy on coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1995, 332 : 481.

(1997-12-09 收到, 1998-04-23 修回)