

# 血脂调节药物对内皮细胞功能的改善作用及其临床意义

吴志坚 综述      钱学贤 审校

(第一军医大学第二附属医院心内科, 广州 510282)

**摘要**      血管内皮细胞功能障碍是动脉粥样硬化的早期病理改变,参与冠心病的发生发展整个过程。血脂调节治疗虽然对动脉粥样硬化病变的消退作用非常有限,但可有效降低冠心病的死亡率和并发症的发生率,近年来临床研究显示,多种血脂调节药物可有效改善高胆固醇血症患者内皮细胞功能,是其有效降低冠心病死亡率和并发症的重要机制,从而为阐明血脂调节药物在冠心病预防中的合理性和重要性进一步提供了临床依据。

**关键词**      高胆固醇血症; 血脂调节药物; 内皮细

胞功能

临床流行病学资料显示,高胆固醇血症(hypercholesterolemia, HC)患者输送血管和微血管内皮细胞功能障碍明显早于血管形态学异常之前出现<sup>[1]</sup>,这不仅使血管基础张力升高和易于发生异常收缩或痉挛;而且促进血小板、中性粒细胞与内膜间的相互作用,导致内膜的非增殖特性破坏。上述异常在动脉粥样硬化的发生和发展过程中具有重要病理意义。90年代以来,如何改善或逆转内皮细胞功能障碍成为冠心病基础和临

床研究的重要内容,目前虽然尚未出现针对改善内皮细胞功能的特异性药物,但临床研究显示调血脂药物具有良好的改善或逆转内皮细胞功能障碍作用。本文旨在回顾近年来临床常用的血脂调节药物对内皮细胞功能的改善作用,并探讨其临床意义。

## 1 血脂调节药物对内皮细胞功能的改善作用

### 1.1 他汀类药物

他汀(statin)类药物(HMG-CoA 还原酶抑制剂)具有肯定的降血脂疗效<sup>[2]</sup>,近年来临床研究还显示辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)和氟伐他汀(fluvastatin)均对高胆固醇血症患者(伴或不伴冠状动脉病)的内皮细胞功能具有良好的改善作用。

1.1.1 辛伐他汀 Vogel等<sup>[3]</sup>报道高胆固醇血症患者辛伐他汀治疗后2、4和12周,血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)水平从 $2.00 \pm 0.12$  g/L分别降至 $1.61 \pm 0.18$ 、 $1.69 \pm 0.16$ 和 $1.53 \pm 0.11$  g/L,同时肱动脉流量介导的舒张(flowmediated dilation, FMD)分别从治疗前 $5.0\% \pm 3.6\%$ 升高至 $10.5\% \pm 5.6\%$ 、 $13.3\% \pm 4.3\%$ 和 $15.7\% \pm 4.9\%$ ,但停药12周后,血浆TC水平及肱动脉FMD又回复至治疗前水平。O'Driscoll等<sup>[4]</sup>报道高胆固醇血症患者在辛伐他汀治疗4周后,乙酰胆碱介导的前臂微血管内皮依赖性血流反应性明显改善,伴血管基础内皮源性一氧化氮活性增强。

1.1.2 普伐他汀 Egashira等<sup>[5]</sup>报道高胆固醇血症患者普伐他汀治疗(平均 $6 \pm 3$ 个月)后,血浆TC从 $2.72 \pm 0.08$  g/L下降至 $1.87 \pm 0.16$  g/L,冠状动脉乙酰胆碱介导的内皮依赖性舒张作用明显改善;而Kool等<sup>[6]</sup>报道普伐他汀治疗8周,虽然血浆总胆固醇、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和甘油三酯(triglyceride, TG)分别下降26%、35%和16%,但外周大血管(颈动脉、肱动脉和股动脉)的运动功能并无明显改变。Muramatsu等<sup>[7]</sup>认为普伐他汀治疗对内皮细胞功能的改善作用与血浆总胆固醇水平下降程度有关。

1.1.3 洛伐他汀 洛伐他汀与消胆胺或丙丁酚(probucol)联用,一年后分别使血浆LDL下降 $38\% \pm 20\%$ 和 $41\% \pm 22\%$ ,乙酰胆碱介导冠状动脉的收缩分别从15%下降至6%和从19%下降至2%,研究中还显示心绞痛发生率明显下降<sup>[8]</sup>。该研究提示降血脂药物与抗氧化剂(如丙丁酚)长期联合治疗可更为有效地改善内皮细胞功能。

1.1.4 氟伐他汀 Eichstadt等<sup>[9]</sup>报道,冠心病患者

在氟伐他汀治疗12周后,血浆低密度脂蛋白从 $1.91 \pm 0.26$  g/L下降至 $1.46 \pm 0.28$  g/L( $P < 0.001$ ),同时缺血区心肌<sup>201</sup>Tl-PECT灌注增强30%( $P < 0.001$ ),非缺血区心肌<sup>201</sup>Tl-PECT灌注增加5%( $P < 0.005$ )。

### 1.2 其他血脂调节药物

最早一组有关降血脂治疗改善内皮细胞功能的研究中,Leung等<sup>[10]</sup>报道冠状动脉造影正常的高胆固醇血症患者,经6个月消胆胺(cholestyramine)药物治疗配合饮食治疗,使血浆TC和LDL分别下降 $28.7\% \pm 5.6\%$ 和 $35.6\% \pm 8.7\%$ ,TC/HDL比值下降 $29.4\% \pm 10.6\%$ ,同时观察到乙酰胆碱介导的心外冠状动脉舒缩活性由治疗前的收缩效应( $-21.7\% \pm 14\%$ )转变为治疗后的舒张效应( $+6.16\% \pm 13.3\%$ )。Seiler等<sup>[11]</sup>报道冠心病患者在苯扎贝特(bezafibrate)治疗7个月后,冠状动脉狭窄节段和非狭窄节段运动试验诱发的舒张反应均明显增强。鱼油(fish oils)虽然对血浆TC和LDL水平通常不产生显著影响,但有研究发现可明显增强外周组织微血管对乙酰胆碱的舒张反应性<sup>[12,13]</sup>。

## 2 血脂调节药物改善内皮细胞功能的机制

高胆固醇血症引起内皮细胞功能损伤的机制尚不清楚,但肯定是内皮细胞功能损伤的病因。目前所报道的临床资料提示,他汀类、胆酸隔置剂和贝丁酸类血脂调节药对血管内皮舒张功能的改善肯定地与药物的血脂调节作用有关,表现为治疗过程中随着血脂的改善,内皮舒张功能迅速改善。部分研究还观察到停药后,随着血脂异常的再次出现或加重,内皮舒张异常亦再次出现。目前尚无动物实验或临床资料证实上述血脂调节药物对内皮舒张功能的改善存在独立于血脂调节作用之外的机制。丙丁酚等具有抗氧化性的血脂调节药改善内皮舒张功能的机制更可能与其抗氧化作用有关<sup>[14]</sup>;鱼油等多不饱和脂肪酸的改善内皮舒张功能可能与促进内皮细胞前列环素生成等作用有关。

## 3 临床意义

冠心病二级预防试验中,血脂调节药物虽然对已形成的冠状动脉粥样硬化病变消退作用轻微(甚至无明显作用),但可明显降低冠心病死亡率及其并发症的发生<sup>[15]</sup>,推测与其能有效地改善内皮细胞功能有关。临床试验中血脂调节药物对高胆固醇血症患者(伴或不伴冠心病)内皮细胞功能有改善作用,有力地支持了上述推论,为血脂调节药物应用于冠心病二级预防的合理性进一步提供了临床依据。

血脂调节药物在冠心病一级预防中的作用尚存在

争议,内皮细胞功能障碍在高胆固醇血症人群中存在相当高的发生率,是动脉粥样硬化的早期病理改变,参与冠心病发生和发展的整个过程,通过血脂调节药物改善高胆固醇血症患者内皮细胞功能,对预防动脉粥样硬化形成和冠心病的发生可能具有意义。

#### 4 讨论

临床研究初步显示多种血脂调节药物对高胆固醇血症患者内皮细胞功能均具有较肯定的改善作用,但迄今报道的临床结果大多来自于小样本研究资料,对内皮细胞功能的改善作用是血脂调节药物作为一大类药物所共同具有的特点,抑或不同药物种类之间存在差异性有待进一步评价。

内皮细胞功能障碍作为一种血管功能性异常,在高胆固醇血症患者中存在非常高的发生率,虽然现有的研究资料仍难以阐明血脂异常引起内皮细胞功能损伤的机制,但已有资料显示高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)对高胆固醇血症患者的内皮细胞功能具有保护作用,LDL/HDL 比值较 LDL 水平更能反映高胆固醇血症患者内皮细胞的损伤程度,因此不同种类血脂调节药物之间对血脂影响的差异性,理论上可能导致内皮细胞功能改善的差异。此外,血脂调节药物对内皮细胞功能产生改善作用的时效、量效特点及其远期疗效的评价等方面仍有待通过临床试验加以回答。

#### 参考文献

- Seiler C, Hess OM, Beuchi M, et al. Influence of serum cholesterol and other coronary risk factors vasomotion of angiographically normal coronary arteries. *Circulation*, 1993, **88**(5 Pt 1): 2 139~148.
- Robert WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol*, 1997, **80** (1): 106~107.
- Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Changes in flow-mediated brachial artery vasoactivity with lowering of desirable cholesterol levels in healthy middle-aged men. *Am J Cardiol*, 1996, **77** (1): 37~40.
- O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*, 1997, **95** (5): 1 126~131.
- Egashira K, Hirooka Y, Kai H, et al. Reduction of serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation*, 1994, **89** (6): 2 519~524.
- Muramatsu J, Kobayashi A, Hasegawa N, et al. Hemodynamic changes associated with reduction in total cholesterol by treatment with the HMG-CoA reductase inhibitors pravastatin. *Atherosclerosis*, 1997, **130** (1~2): 179~182.
- Kool M, Lustermans F, Kragten H, et al. Does lowering of cholesterol levels influence functional properties of large arteries? *Eur J Clin Pharmacol*, 1995, **48** (3~4): 217~223.
- Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med*, 1995, **332** (8): 448~493.
- Eichstadt HW, Eskotter H, Hoffman I, et al. Improvement of myocardial perfusion by short-term fluvastatin therapy in coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1995, **76** (2): 122A~125A.
- Leung WH, Lan CDP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet*, 1993, **341**: 1 496~500.
- Seiler C, Suter TM, Hess OM. Exercise-induced vasomotion of angiographically normal and stenotic coronary arteries improves after cholesterol-lowering drug therapy with bezafibrate. *J Am Cell Cardiol*, 1995, **26** (7): 1 615~622.
- Chin JP, Dart AM. HBPRCA Astra Award. Therapeutic restoration of endothelial function in hypercholesterolemic subjects: Effect of fish oils. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1994, **21**(10): 749~755.
- Goode GK, Garcia S, Heagerty AM. Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients: A double placebo-controlled study. *Circulation*, 1997, **96** (9): 2 802~807.
- Plane 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** (1): 73~79.
- Van Boven AJ, Brugemann J, de Graeff PA, et al. The 4S study. Implications for prescribing. *Drugs*, 1996, **51** (4): 507~514.

(1998-03-18 收到, 1998-04-30 修回)