

他汀类药物与动脉粥样硬化

马 今 综述 吴学思 审校

(北京市安贞医院心内科, 北京 100029)

摘要 他汀类药物是一类有效降低血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的调脂药物。大量的临床和基础研究表明,他汀类药物可能作用于动脉粥样硬化的多个环节,对其预后有良好的影响。本文通过对这些研究的总结阐明他汀类药物对动脉粥样硬化的非降脂作用,为临床更好应用此类药物提供线索。

关键词 他汀类药物; 动脉粥样硬化; 治疗

他汀类药物即羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂(HMG-CoA reductase inhibitor, HMG-CoA RI)是八十年代后期开始应用于临床的一类有效降低血清总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)的调脂药物。目前国内应用于临床的主要有四种:洛伐他汀(lovas-tatin, 美降之),辛伐他汀(simvastatin, 舒降之),普伐他汀(pravastatin, 普拉固)和氟伐他汀(fluvastatin, 来适可)。

本文就临床试验和基础研究方面对他汀类药物与动脉粥样硬化的关系作一综述。

1 临床试验

近十余年来,国际上涉及他汀类药物的临床试验主要多达十余项,这些试验从调脂作用、冠状动脉粥样硬化性心脏病一级和二级预防及斑块消退三个方面证实他汀类药物对动脉粥样硬化的良好影响。

1.1 调脂作用

在已公布的临床试验中,他汀类药物治疗后血浆中主要脂质成分均有明显改善,TC降低20%~25%,LDLC降低26%~35%,甘油三酯(triglyceride, TG)降低10%~14%,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)升高5%~8%。

1.2 冠状动脉粥样硬化性心脏病一级和二级预防

1.2.1 西苏格兰冠状动脉粥样硬化性心脏病预防研究(WOSCOPS)^[1]

该研究是对未确诊有冠状动脉粥样硬化性心脏病而血浆胆固醇显著增高者降胆固醇治疗的一级预防试验,于1995年完成。共6595例45~65岁男性,平均TC为 7.0 ± 0.6 mmol/L,LDLC为 4.99 ± 0.44 mmol/L。随机分组,每日给予普伐他汀40 mg或安慰剂,平均随访4.9年。结果发现普伐他汀组TC降低20%,LDLC降低26%,TG降低12%,HDLC增高5%,安慰剂组无变化。与安慰剂组相比,普伐他汀使非致死性心肌梗死和冠状动脉粥样硬化性心脏病死亡合计危险度降低31%,5年危险度绝对差别为2.4个百分点,冠状动脉粥样硬化性心脏病死亡危险度降低33%,所有心血管病死亡率降低32%,脑卒中发生率和非心血管病死亡率无增加,总死亡危险度降低22%,需行血管成形术的比例降低37%。结果提示,对非确诊冠状动脉粥样硬化性心脏病的高胆固醇血症患者服用普伐他汀可显著降低患心肌梗死的危险度和发生心血管事件的死亡率。

1.2.2 北欧辛伐他汀生存研究(4S)^[2]

该研究是对高胆固醇血症的冠状动脉粥样硬化性心脏病患者治疗的二级预防试验,于1994年完成。以膳食治疗后血清TC在5.5~8.0 mmol/L的冠状动脉粥样硬化性心脏病患者共4444人为对象,每日给予辛伐他汀10~40 mg,与安慰剂对照,共观察5.4年。研究初级终点为总死亡率,二级终点为第一次主要冠状动脉事件,同样按时间顺序首先出现的事件作为三级终点。结果发现平均TC降低25%,LDLC降低35%,TG降低10%,HDLC升高8%,总死亡率降低33%,冠状动脉死亡事件降低42%。结果提示,长期应用辛伐他汀治疗的冠状动脉粥样硬化性心脏病患者可明显提高其生存率,且安全性良好。

1.2.3 胆固醇与复发事件研究(CARE)^[3]

该研究是对血清TC在一般称为“正常”范围(< 6.24 mmol/L)者及急性心肌梗死发病后3~20个月患者的二级预防试验,于1996年完成。共4159例,基线:TC < 6.2 mmol/L,LDLC $3.0 \sim 4.5$ mmol/L,TG < 4.0

mmol/L。每日给予普伐他汀 40 mg 或安慰剂,为期 5 年。研究基本评价终点为致死性冠状动脉粥样硬化性心脏病事件或非致死性心肌梗死。结果发现,普伐他汀组 10.2% 的患者达到基本终点,安慰剂组为 13.2%,两者绝对差异为 3%;普伐他汀组危险度降低了 24%;且该组有 7.5% 的患者需行血管成形术,而安慰剂组为 10%,普伐他汀组较安慰剂组减少 23%,中风的发生率减少了 31% ($P < 0.01$)。非心血管病事件总体发病率和死亡率两组间无显著差异。普伐他汀组女性冠状动脉粥样硬化性心脏病事件降低较男性明显,而对治疗前 LDLC 水平较高 ($\text{LDLC} > 3.26 \text{ mmol/L}$) 的患者治疗效果较明显。结果提示,血清胆固醇处于平均水平的大多数冠状动脉粥样硬化性心脏病患者可以降低胆固醇治疗。

1.3 冠状动脉病变消退试验

1.3.1 监测动脉粥样硬化消退的研究(MARS)^[4]

该研究是检测使用他汀类单药治疗对冠状动脉病变作用的第一个冠状动脉造影试验,于 1993 年完成。270 例 37~67 岁经冠状动脉造影确诊为冠状动脉粥样硬化性心脏病患者,TC 为 $4.92 \sim 7.64 \text{ mmol/L}$,每日给予洛伐他汀 80mg 或安慰剂,为期 2 年。结果发现单支血管病变患者应用洛伐他汀治疗后 TC 降低 32%,LDLC 降低 38%,HDLc 升高 8.5%;安慰剂组平均直径狭窄百分数增加 2.2%,洛伐他汀组增加 1.6%,洛伐他汀治疗后平均直径狭窄百分数少增加 27%;对于 $\geq 50\%$ 的狭窄病变,安慰剂组平均直径狭窄百分数增加 0.9%,洛伐他汀组降低 4.1%,安慰剂组平均总改变积分为 +0.9 (表明加重),洛伐他汀组为 +0.4;安慰剂组 13 例和洛伐他汀组 28 例患者的总改变积分表示动脉粥样硬化减轻。结果提示,使用洛伐他汀治疗加饮食控制可减慢冠状动脉病变的进展速度和提高冠状动脉病变的消退率(根据总改变积分),在较严重的病变尤为明显(根据定量的冠状动脉造影)。

1.3.2 多中心的辛伐他汀抗动脉粥样硬化研究(MAAS)^[5]

该研究是一项对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者进行为期四年的随机双盲安慰剂对照的多中心二级预防试验,于 1994 年完成。381 例冠状动脉粥样硬化性心脏病患者分为治疗组和对照组,治疗组给予辛伐他汀 (20 mg/d) 加饮食控制,四年后治疗组 TC 降低 23%,LDLC 降低 31%,HDLc 升高 9%;治疗组 92% (178 例) 的患者与安慰剂组中 89% 的患者 (167 例) 进行了冠状动脉造影。结果显示,治疗组病变血管直径与最小管径分别较对照组平均增加 0.06 mm 与 0.08 mm;安

慰剂组病变血管平均狭窄程度增加 3.6%,治疗组则减少 2.6%;安慰剂组病变进展病例数为 54,治疗组为 41;两组病变消退病例数分别为 20 和 33;安慰剂组发生新的动脉粥样硬化病变及新的血管完全阻塞者为 48 和 18,治疗组则为 28 和 8;临床心血管事件两组无明显差异;安慰剂组需作血管再通术的例数为 34,治疗组为 23。结果提示,冠状动脉粥样硬化性心脏病患者服用辛伐他汀可降低高血脂及减缓冠状动脉粥样硬化的扩散和局部病灶的发展。

1.3.3 普伐他汀对冠状动脉粥样硬化性心脏病动脉粥样硬化病变消退影响的研究(REGRESS)^[6]

该研究于 1995 年完成,为迄今同类研究中最大的一项。以 885 例 70 岁以下的男性冠状动脉粥样硬化性心脏病患者为研究对象,血浆 TC 为 $4 \sim 8 \text{ mmol/L}$,至少有一支主要冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$,治疗组 450 例给予普伐他汀 40 mg/d,安慰剂组 435 例,为期二年。结果发现治疗组 TC 降低 20%,TG 降低 7%,LDLC 降低 29%,HDLc 升高 10%。血管造影发现治疗组平均血管直径缩小 0.06 mm,安慰剂组缩小 0.10 mm;治疗组平均最小梗阻直径缩小 0.09 mm,安慰剂组为 0.03 mm;治疗组所有心血管病临床事件及其它原因所致死亡较安慰剂组减少 39%。结果提示,普伐他汀可以明显减缓冠状动脉粥样硬化性心脏病患者冠状动脉病变的发展过程。

总之,应用他汀类药物降低血浆胆固醇的临床干预试验在近年内获得了充分肯定,证明它对减少冠状动脉粥样硬化性心脏病临床事件及心血管病死亡率的降低比 TC 和 LDLc 的降低更为显著,积极有效地控制血浆 TC 和 LDLc 的水平,可在冠状动脉粥样硬化性心脏病一级和二级预防方面提供较其降低比例更大的益处。同时,冠状动脉病变消退研究亦证明调脂治疗在防止和减少冠状动脉粥样硬化性心脏病事件特别是非致命的心肌梗死发生率方面疗效明显,超过冠状动脉造影所见病变逆转与消退的病理改进的程度。这样就出现了两个问题:为什么他汀类药物调脂治疗对减少冠状动脉粥样硬化性心脏病临床事件及心血管病死亡率的降低比 TC 和 LDLc 的降低更显著? 为什么他汀类药物调脂治疗对减少冠状动脉粥样硬化性心脏病临床事件及心血管病死亡率的降低比冠状动脉狭窄的形态学改善发生时间更早、程度更显著?

问题的提出说明单以血浆脂质的改善和/或冠状动脉粥样硬化斑块的延缓或逆转难以完全解释临床预后的明显改善,他汀类药物改善动脉粥样硬化病变的机理

张功能却能够明显并迅速得到改善,目前尚未完全清楚的是治疗后最快可经过多长时间(4 w~半年)使内皮功能可得到改善以及改善内皮功能的机制。

Treasure 等^[7]观察了 11 例冠状动脉粥样硬化患者服用洛伐他汀或安慰剂后再进行冠状动脉造影,证明洛伐他汀短期(12 d)治疗只引起血浆 LDLC 的降低,但病变血管对乙酰胆碱的反应未发生变化,提示受损的血管内皮功能需要一定时间的治疗才能恢复。当继续治疗达 5.5 个月时观察,血管内皮对乙酰胆碱的反应显著改善,这种作用对改善心肌缺血和稳定动脉硬化粥样斑块有益。该试验证明他汀类药物在服用约半年后对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的冠状动脉内皮功能损伤有改善作用。同时在另外一些试验中,观察到更短的时间(8 w)^[8]即可对外周血管内皮功能损伤有改善作用。

在晚近的报道中,O'Driscoll 等^[9]报道了 10 例血浆 TC 为 6.2~7.5 mmol/L 患者服用辛伐他汀 4 w 后通过肱动脉直接插管并放置压力计的方法,观察输注不同剂量的乙酰胆碱、硝普钠和 N^G-甲基-L-精氨酸(NO 合成酶抑制剂)时肱动脉血流量的变化,发现乙酰胆碱引起血管扩张和 N^G-甲基-L-精氨酸引起血管收缩都明显增强,提示辛伐他汀既可改善高 TC 血症患者基础状态下的血管舒张性,又可增强其在应激状态下的血管扩张性。继续服用辛伐他汀至 3 个月,随着 TC、LDLC 的降低,对内皮功能却无进一步改善作用,推测他汀类药物改善内皮功能的机理并非由于单一的降脂作用,可能与抑制胆固醇的合成、抑制 LDLC 的氧化修饰、抑制单核细胞趋化性或平滑肌细胞迁移和增生以及抑制血小板血栓形成等有关。

2.2 抑制低密度脂蛋白胆固醇氧化修饰

在早期的研究中,Hoffman 等^[10]在 18 例高胆固醇患者中研究普伐他汀、苯扎贝特及消胆胺的抗氧化机制,在体外脂蛋白与 10 mmol/L 铜离子共同培育,测定丙二醛-LDL、共轭二烯-LDL、过氧化物-LDL 含量,证实了普伐他汀使丙二醛、过氧化物和共轭二烯分别降

低。在体外培养的巨噬细胞成熟至泡沫细胞的基础上,证实辛伐他汀和普伐他汀抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞生长,这种抑制力可被甲羟戊酸盐逆转,但不能被鲨烯逆转,辛伐他汀不影响细胞内 ox-LDL 的降解和胆固醇的积聚。上述证明 ox-LDL 诱导巨噬细胞生长的机制非甲羟戊酸的胆固醇代谢途径。该试验在前人证实他汀药抑制 LDL 氧化修饰的基础上进一步证实了其在抑制 ox-LDL 影响巨噬细胞生长方面的能力,但具体机制不详。

2.3 抑制平滑肌细胞迁移和增生

已有许多试验明确证实洛伐他汀、辛伐他汀及氟伐他汀均有较强的抑制血管平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)增生的作用,而普伐他汀无此作用或作用甚微。但这种抑制作用对动脉粥样斑块是否有益尚不清楚。

他汀类药物抑制 SMC 增生的现象至少在实验模型中已观察到,它可以延迟或抑制早期动脉粥样硬化的进展。同时在防治 PTCA 术后再狭窄方面的研究表明他汀类药物在此方面潜力很大。

Corsini 等^[13]观察到辛伐他汀可抑制体外培养的鼠 SMC,且这种抑制作用可被预先加入甲羟戊酸而阻止。另外,Corsini 等^[14]进行了辛伐他汀、氟伐他汀和普伐他汀对体外培养的鼠和人 SMC 抑制能力的比较,证明辛伐他汀、氟伐他汀有相似强度的抑制作用,而普伐他汀抑制作用甚微。这种抑制作用能被预先加入甲羟戊酸完全阻止,能被牻牛儿醇、法呢酯、geranylgeraniol 部分阻止,但不能被鲨烯阻止,证明在 SMC 增生中类戊二烯的合成起重要作用,而普伐他汀通过浆膜层扩散的能力弱导致这种抑制能力也极弱。

2.4 保持粥样斑块的稳定性

通过血管造影、血管内超声和血管内镜对粥样斑块的形态学观察,发现不稳定斑块具有富含脂质和薄层纤维帽的特点,这些斑块因多有裂缝而更薄弱,最终导致不稳定心绞痛和急性心肌梗死的发生。

Harsch 等^[15]观察经普伐他汀治疗后的高胆固醇

动脉粥样硬化家兔模型,与安慰剂组比较,在血浆 TC 降低 47% 的同时,主动脉内粥样斑块体积(用总斑块体积占主动脉腔的百分数表示)降低了 78%,且损伤的动脉粥样硬化的核心未融合,主要斑块成分中坏死内容物相对减少,SMC 相对增加,而巨噬细胞源性泡沫细胞和胶原成分几乎无变化,无组织学上的证据表明普伐他汀对血管壁的正常结构有破坏作用。提示普伐他汀可缩小斑块体积且改变斑块内成分,提高斑块稳定性。

Collis 等^[16]通过培养的人巨噬细胞表明氟伐他汀、辛伐他汀可通过降低巨噬细胞组织因子(TF)的表达活性而影响粥样斑块的形成和进展。

Williams 等^[17]研究普伐他汀对动脉粥样硬化的猴子动脉管壁的作用,通过对管壁的组织化学分析发现,治疗组动脉内膜和中层巨噬细胞显著减少,内膜钙化和血管再生减少,对提高斑块稳定性有益。

2.5 对血小板功能和血栓形成的影响

Kaczmarek 等^[18]给予患者洛伐他汀 20 mg/d,治疗 12 w,观察到洛伐他汀可显著降低引起血小板聚集和血栓形成的胶原成分。虽然 ADP 诱导的血小板聚集无改变,但前列环素在洛伐他汀治疗组显著增加,推测这可能与血小板膜上的前列环素受体大量增加有关,同时血小板上的血栓素受体增加。故提出他汀类药物可恢复血小板的正常功能,同时根据巨噬细胞作用部位的变化调整血小板膜的构成。

Notarbartolo 等^[19]应用辛伐他汀 20 mg/d 治疗 II a 型高脂血症 3 个月,与安慰剂对比,测得尿中 TXB₂ (TXA₂ 的代谢物)在辛伐他汀组显著降低。提示在 II a 型高脂血症中 TXA₂ 生物合成的增加至少部分依赖胆固醇的高水平和/或受辛伐他汀影响的血小板功能的完整性。

Aoki 等^[20]证明高胆固醇血症可引起血小板依赖的凝血酶生成增加,而普伐他汀治疗可使凝血酶生成恢复正常;相反,Osamah 等^[21]的意见是洛伐他汀和氟伐他汀有抑制血小板聚集的作用,而普伐他汀无此作用。

总之,通过临床试验和基础研究可以看出,他汀类药物除其明确的调脂作用外,可能存在如下的非降脂作用:①改善内皮功能;②抗炎或抗氧化;③抗血小板或抗血栓;④稳定粥样斑块。这些作用影响到动脉粥样硬化的发生、发展及转归等众多环节,他汀类药物对动脉粥样硬化的治疗是全方位的。

参考文献

- 1 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *NEJM*, 1995, **333**: 1 301~307.
- 2 Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, **344**: 1 383~389.
- 3 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye L, et al. The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *NEJM*, 1996, **335**: 1 001~1 009.
- 4 Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, et al. For the MARS Research Group. Coronary angiographic changes with Lovastatin therapy: the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Annals of Internal Medicine*, 1993, **119**: 969~976.
- 5 Oliver MF, de Feyter PJ, Lubsen J, et al. MAAS investigators. Effects of simvastatin on coronary atheroma: The Multicentre Anti-Atheroma study (MAAS). *Lancet*, 1994, **344**: 633~638.
- 6 Jukema JW, Bruschke AVG, van Broven AJ, et al. ON behalf to the REGRESS study group, Inter University Cardiology Institute Utrecht, the Netherlands. Effects of Lipid Lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation*, 1995, **91**: 2 528~540.
- 7 Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *NEJM*, 1995, **332**(8): 481~487.
- 8 Chin JP, Dart AM. Therapeutic restoration of endothelial function in hypercholesterolemic subjects: effect of fish oils. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1994, **21**: 749~755.
- 9 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.
- 10 Hoffman R, Brook GJ, Aviram M. Hypolipidemic drugs reduce lipoprotein susceptibility to undergo lipid peroxidation: in vitro and ex vivo studies. *Atherosclerosis*, 1992, **93**(1~2): 105~113.

- 11 Aviram M, Dankner G, Cogan U, et al. Lovastatin inhibits low density lipoprotein oxidation and alters its fluidity and uptake by macrophages: in vitro and in vivo studies. *Metabolism*, 1992, **41**(3): 229~235.
- 12 Sakai M, Kobori S, Matsumura T, et al. HMG-CoA reductase inhibitors suppress macrophage growth induced by oxidized low density lipoprotein. *Atherosclerosis*, 1997, **133**(1): 51~59.
- 13 Corsini A, Raiteri M, Soma M, et al. Simvastatin but not pravastatin inhibits the proliferation of rat aorta myocytes. *Pharm Res*, 1991, **23**(2): 173~180.
- 14 Corsini A, Mazzotti M, Raiteri M, et al. Relationship between mevalonate pathway and arterial myocyte proliferation: in vitro studies with inhibitors of HMG-CoA reductase. *Atherosclerosis*, 1993, **101**(1): 117~125.
- 15 Harsch M, Braesen JH, Niendorf A. Effects of low-dose pravastatin sodium on plasma cholesterol levels and aortic atherosclerosis of heterozygous WHHL rabbit fed a low cholesterol (0.03%) enriched diet for one year. *Atherosclerosis*, 1997, **128**(2): 139~147.
- 16 Colli S, Eligini S, Lalli M, et al. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Tromb Vasc Biol*, 1997, **17**(2): 265~272.
- 17 Williams JK, Galina K, Sukhova, et al. Pravastatin has cholesterol lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **31**: 684~691.
- 18 Kaczmarek D, Hohlfield T, Wambach G, et al. The actions of lovastatin on platelet function and platelet function and platelet eicosanoid receptors in type II hypercholesterolaemia. A double-blind placebocontrolled prospective study. *Eur J Clin Pharmacol*, 1993, **45**(5): 451~457.
- 19 Notarbartolo A, Davi G, Averna M, et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type I a hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**(2): 247~251.
- 20 Aoki I, Aoki N, Kawano K, et al. Platelet-dependent thrombin generation in patients with hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol*, 1997, **30**(1): 91~96.
- 21 Osamah H, Mira R, Sorina S, et al. Reduced platelet aggregation after fluvastatin therapy is associated with altered platelet lipid composition and drug binding to the platelets. *Br J Clin Pharmacol*, 1997, **44**(1): 77~83.

(此文 1998-05-31 收到, 1998-10-05 修回)

(此文编辑: 文玉珊)