

他汀类药物对血清甘油三酯的作用

伍 卫 张旭明 周淑娴 韦育林

(中山大学孙逸仙纪念医院心内科, 广州 510120)

主题词 降血脂药; 高脂血症; 冠心病; 甘油三酯类; 胆固醇; 脂蛋白. 低密度; 脂蛋白. 极低密度; 药物作用; 治疗结果

摘要 为观察他汀类药物对血清甘油三酯的作用以及治疗前基础血清甘油三酯水平对其治疗作用的影响, 本文分析了 1994 年~ 1998 年期间进行的辛伐他汀和洛伐他汀两项多中心临床药物试验。治疗前血清总胆固醇 ≥ 5.98 mmol/L, 甘油三酯 ≤ 4.52 mmol/L, 按治疗前基础血清甘油三酯水平分组: 辛伐他汀试验者 166 例, 口服辛伐他汀 10 mg/d; 洛伐他汀试验者 146 例, 口服洛伐他汀 20 mg/d, 疗程均为 8 周。结果发现, 治疗前基础血清甘油三酯水平愈高, 他汀类药物降低血清甘油三酯的作用愈明显, 辛伐他汀和洛伐他汀降低血清甘油三酯的幅度均与治疗前基础血清甘油三酯水平呈正相关($r = 0.3155$ 和 $r = 0.3341$, P 均 < 0.01)。结果提示, 他汀类药物能有效地降低高甘油三酯血症患者的血清甘油三酯水平, 其降低幅度与治疗前的基础血清甘油三酯水平有关。

Effect of Statins on Triglyceride in Patients with Hyperlipidemia

WU Wei, ZHANG Xu- Ming, ZHOU Shu- Xian and WEI Yu- Lin

(Division of Cardiology, Sun Yat- sen Memorial Hospital, Sun Yat- sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510120, China)

MeSH Antilipemic Agents; Hyperlipidemia; Coronary Disease; Triglycerides; Cholesterol; Lipoproteins, LDL; Lipoproteins, VLDL; Drug Effects; Treatment Outcome

ABSTRACT **Aim** To evaluate the effect of statins on serum triglyceride in patients with hyperlipidemia, and whether the effect is related to baseline triglyceride levels. **Methods** The data analysed were originated from 2 separate multicenter clinical trials with similar designs. Baseline total cholesterol levels was more than 5.98 mmol/L, and baseline triglyceride levels was less than 4.52 mmol/L. The patients were grouped by baseline triglyceride levels. 166 patients had participated in Simvastatin Clinical Trial with simvastatin 10 mg once daily for 8 weeks. 146 patients had participated in Lovastatin Clinical Trial with lovastatin 20 mg once daily for 8 weeks. **Results** It showed that the higher the baseline triglyceride levels were, the more effective the simvastatin or lovastatin was in reducing serum triglyceride levels. A positive correlation was found between baseline triglyceride levels and effects of simvastatin ($r = 0.3155$, $P < 0.01$) and lovastatin ($r = 0.3341$, $P < 0.01$) in reducing serum triglyceride levels. **Conclusions** statins was effective in decreasing triglyceride levels in patients with hypertriglyceridemia. The change of reduction on triglyceride was closely related to baseline triglyceride levels.

他汀类药物能显著地降低血清总胆固醇(total cholesterol, TC) 及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)^[1], 这一作用已在临床实践中得到公认。近年来, 随着高甘油三酯血症与心血管病危险因素的关系得到进一步认识^[2], 他汀类药物对血清甘油三酯(triglyceride, TG) 的作用也逐渐受到重视^[3, 4]。但迄今有关他汀类药物对血清 TG 作用的研究报道不多。本研究主要观察了他汀类药物对血清 TG 的作用以及治疗前基础 TG 水平对该类药物降低血清 TG 作用的影响。

1 对象和方法

1.1 观察对象

对象来自 1994 年~ 1998 年期间由本单位负责

组织的两项多中心临床药物试验, 均为高胆固醇血症患者和混合型高脂血症患者, 治疗前血清 TC ≥ 5.98 mmol/L, TG ≤ 4.52 mmol/L。试验前 2 周内未服用过调血脂药, 所有患者无甲状腺、肝、胆、肾疾患及糖尿病, 半年内无急性心肌梗死、脑血管意外、严重创伤及重大手术病史。

辛伐他汀(simvastatin) 试验者 166 例, 其中男性 85 例, 女性 81 例, 平均年龄 58.9 ± 9.2 岁。治疗前 TC 为 7.00 ± 0.88 mmol/L, LDLC 为 4.45 ± 1.12 mmol/L, TG 为 2.13 ± 0.87 mmol/L。其中合并冠心病 48 例, 高血压病 66 例。

洛伐他汀(lovastatin) 试验者 146 例, 其中男性 68 例, 女性 78 例, 平均年龄 57.9 ± 8.7 岁。治疗前 TC 为 6.96 ± 1.18 mmol/L, LDLC 为 4.87 ± 1.20 mmol/L, TG 为 2.42 ± 0.34 mmol/L。其中合并冠心病 50

例,高血压病 57 例。

1.2 分组

将上述病例按治疗前基础血清 TG 水平进行分组(表 1, Table 1)。

1.3 给药方案

辛伐他汀和洛伐他汀两个试验的给药方案相同,疗程均为 8 周。辛伐他汀试验者口服辛伐他汀 10 mg/d;洛伐他汀试验者口服洛伐他汀 20 mg/d,均晚餐后顿服。

试验过程中主要合并用药包括硝酸酯类、钙拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂。

1.4 观察指标

治疗前及治疗后 8 周查血清 TG, TC 和 LDLC。

受试期间保持平日的的生活与饮食习惯,每次取血化验前一天晚上避免高脂饮食及饮酒,次晨空腹采血。采用酶法测定 TG、TC, 用 Friedewald 公式计算 LDLC。

1.5 统计学分析

采用方差分析和直线相关分析。

2 结果

2.1 他汀类药物对血清甘油三酯的作用

由表 1(Table 1) 可知,基础血清 TG 水平 > 1.70 mmol/L 者,经辛伐他汀和洛伐他汀治疗后 TG 水平下降幅度较大。治疗前基础血清 TG 水平愈高,他汀类药物降低血清 TG 的作用愈明显。且辛伐他汀和洛伐他汀降低血清 TG 的幅度与治疗前基础血清 TG 水平呈正相关($r = 0.3341$ 和 $r = 0.3155$, P 均 < 0.01)。

2.2 他汀类药物对血清总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇的作用

辛伐他汀使血清 TC 水平和 LDLC 水平分别下降 25.7% \pm 12.3% 和 30.2% \pm 20.6%,洛伐他汀使血清 TC 水平和 LDLC 水平分别下降 22.7% \pm 16.1% 和 29.2% \pm 25.7%。

表 1. 他汀类药物对血清甘油三酯的作用

Table 1. Effect of Statins on serum triglyceride (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Baseline TG Levels	Simvastatin				Lovastatin			
	<i>n</i>	Before treat	After treat	Change (%)	<i>n</i>	Before treat	After treat	Change (%)
< 1.70	58	1.31 \pm 0.31	1.10 \pm 0.25 ^b	- 15.9 \pm 19.4	35	1.31 \pm 0.26	1.15 \pm 0.21 ^b	- 12.3 \pm 20.9
1.70~ 2.26	43	1.99 \pm 0.28 ^a	1.46 \pm 0.22 ^b	- 26.6 \pm 19.7 ^a	34	2.01 \pm 0.19 ^a	1.59 \pm 0.14 ^b	- 20.8 \pm 23.7
2.27~ 2.83	31	2.55 \pm 0.18 ^a	1.88 \pm 0.15 ^b	- 26.1 \pm 17.2 ^a	29	2.50 \pm 0.17 ^a	1.85 \pm 0.14 ^b	- 26.0 \pm 18.5 ^a
> 2.83	34	3.51 \pm 0.41 ^a	2.34 \pm 0.33 ^b	- 33.4 \pm 19.2 ^a	48	3.47 \pm 0.60 ^a	2.44 \pm 0.47 ^b	- 29.6 \pm 21.3 ^a

a: $P < 0.01$, compared with front group; b: $P < 0.01$, compared with before treatment

3 讨论

近年来的研究表明,高甘油三酯血症是心血管疾病的危险因素,与冠心病的发生密切相关^[2]。他汀类药物对降低血清 TG 究竟有多大的作用,曾有不同的看法。以往认为,对血清 TG 水平增高的患者选用他汀类药物单一治疗是不合适的。近年已有文献报道,口服阿伐他汀(atorvastatin)^[4]和较大剂量的辛伐他汀(40 mg, 80 mg, 160 mg)^[5]能明显地降低血清 TG 水平,且随剂量增大疗效进一步增加。Stein 等^[3]还发现,他汀类药物降低 TG 的幅度不仅依赖于剂量,而且与治疗前基础血清 TG 水平有关。治疗前基础血清 TG 水平愈高,治疗后 TG 水平下降幅度愈大,本研究结果与上述相近。本研究还发现,他汀类药物降低中等程度高甘油三酯血症患者血清 TG 水平的幅度与其降低高胆固醇血症患者 TC 和 LDLC 水平的幅度大致相近。晚近已有学者提出,治疗中等程度的混合性高脂血症可以联合使用他汀类

药物与贝丁酸类药物,也可以选用他汀类药物单一治疗。选用后一方案将明显减少药物的严重不良反应,尤其是横纹肌肌病和溶解。

在以往的文献报道中,他汀类药物降低血清 TG 水平的幅度很不一致。可能原因之一是,过去的研究主要观察药物对降低 TC 和 LDLC 水平的疗效,基础血清 TG 水平较高的患者往往被排除在试验以外。不同的临床试验的排除标准亦不一致,导致他汀类药物对降低血清 TG 水平的疗效存在很大差异。

他汀类药物降低血清 TG 的作用机制尚未阐明。目前还没有证据说明他汀类药物能直接抑制 TG 的合成或促进 TG 的水解。已经发现,由肝脏合成的 TG 以极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)形式进入血液, VLDL 中的 TG 经脂蛋白脂酶水解后转变成 VLDL 残粒。VLDL 残粒中的 TG 继续由脂蛋白脂酶水解,从而使 VLDL 残粒继续转

变为低密度脂蛋白。他汀类药物通过抑制胆固醇合成来抑制肝脏 VLDL 的合成与分泌,减少 VLDL-TG 的生成。此外,他汀类药物能使肝细胞膜低密度脂蛋白受体表达增加及活性增强,导致血中 VLDL 残粒的清除加速,从而使血清 TG 水平降低^[4,6]。

本研究发现,每天口服辛伐他汀 10 mg 或洛伐他汀 20 mg,未能使高甘油三酯血症患者的血清 TG 水平下降达到防治目标水平^[7]。至于他汀类药物降低血清 TG 水平是否能进一步给冠心病或具有心血管病危险因素的患者带来更多的益处,尚有待于大规模的临床试验来证实。

参考文献

- 1 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet*, 1994, **344**: 1 383- 389

- 2 Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*, 1998, **81** (4A): 7B- 12B
- 3 Stein EA, Lane M, Laskarewski P. Comparison of statins in Hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*, 1998, **81** (4A): 66B- 69B
- 4 Bakker- Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, et al. Efficacy and safety of a new HMG- CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA*, 1996, **275** (2): 128- 133
- 5 Davidson MH, Stein EA, Duvoine CA, et al. The efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg/day. *Am J Cardiol*, 1997, **79**: 38- 42
- 6 Ginsberg HN. Effect of statins on triglyceride metabolism. *Am J Cardiol*, 1998, **81** (4A): 32B- 35B
- 7 方圻,王钟林,宁田海,等. 血脂异常防治建议. *中华心血管病杂志*, 1997, **25** (3): 169- 175

(此文 1998- 12- 07 收到, 1999- 07- 12 修回)

(此文编辑 文玉珊)