

降低血清胆固醇防治冠心病的现代概念

史若飞¹ 综述, 陈运贞 审校

(重庆医科大学第一临床学院, 重庆 400016. 1 重庆市急救医疗中心, 重庆, 400015)

[主题词] 冠状动脉疾病; 胆固醇/ 血液; 动脉粥样硬化; 预防与治疗

[摘 要] 冠状动脉粥样硬化性心脏病的病因及病理已日趋明显, 血清胆固醇和低密度脂蛋白增高是重要危险因子。通过应用他汀类调脂药物来控制血清胆固醇, 降低低密度脂蛋白, 升高高密度脂蛋白, 尤其是对高危人群, 就有可能预防冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生。当然, 要针对不同人群采取不同的预防措施。

[中图分类号] R363. 2

[文献标识码] A

近年来多个大系列临床研究已证实, 降低血清低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL) 可减少冠心病(coronary heart disease, CHD) 的危险性^[1, 2, 3]。这些研究也证实了血清 LDL 增高是一个主要的致动脉粥样硬化(atherosclerosis, As) 病变的危险因子。在高危人群中降低血清 LDL 有希望使 21 世纪 CHD 的发病率和死亡率减少三分之一^[4]。如果将其它一些 CHD 的危险因子加以控制, 包括其它脂蛋白异常、吸烟、高血压和糖尿病等进行综合治理, 可以获得进一步的好处。

1 低密度脂蛋白增高与冠心病密切相关

血清 LDL 增高在 As 病变发生中起主要作用的观点受到多方面研究结果的支持。从流行病学调查、动物模型研究到高脂血症的基因类型分析等, 实验室的研究和临床大系列调查均证明此结果。同时也证实绝大多数早发 CHD 的病例, 存在使其血清 LDL 异常升高的基因型而不伴有其它危险因子; 在那些血清 LDL 非常低的人群, 即使合并其它危险因子, CHD 的发病也十分罕见^[5]。

1. 1 低密度脂蛋白受体及其作用

低密度脂蛋白(LDL) 受体及其功能的研究成果对了解和治疗 LDL 升高是一个重大的进展。这个发现不单是了解了

机体如何调控血清 LDL 水平, 也明确指出了降低血清 LDL 的治疗策略^[6]。在高胆固醇血症的动物模型及病人中, LDL 受体表达减少, 证明高胆固醇和饱和脂肪酸以及一些膳食因素抑制了 LDL 受体活性, 从而导致血清 LDL 升高。在体内 LDL 代谢中, LDL 受体调节 LDL 是通过清除循环中的中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL), 限制 LDL 生成; 通过介导细胞摄取 LDL, 增加 LDL 的降解两种方式进行。更深层次的研究发现 LDL 受体存在一个基因家族, 它们具有与 LDL 受体相似的细胞膜表面受体, 但对相应的脂蛋白配体构型识别有差异。LDL 一旦经化学修饰后则不能与 LDL 受体结合, 而是通过乙酰化 LDL 受体, 即清道夫受体(scavenger receptor, SR) 摄入细胞。目前认为, As 初起是由于血液中单核细胞与血管内皮细胞粘附并穿过血管内皮细胞层到内皮下间隙停留下来成为巨噬细胞。这些巨噬细胞大量吞噬脂质形成泡沫细胞, 泡沫细胞聚集在一起形成脂质条纹, 加上更多的炎性细胞参与, 刺激血管平滑肌细胞增生, 摄取脂质共同形成脂质斑块。正常情况下细胞内增加的胆固醇会被 LDL 受体下调, 而动脉粥样硬化时, 巨噬细胞之所以形成泡沫细胞在于细胞内升高的胆固醇不能被清道夫受体下调, 造成细胞内胆固醇超负荷地积聚, 这些巨噬细胞的激活对诱发血管局部炎症的连锁反应起关键作用^[4, 7]。

1. 2 3- 羟 3- 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂(3- hydroxy- 3-

[作者简介] 史学飞, 男, 副主任医师, 在读博士研究生。陈运贞, 男, 心血管内科教授, 博士研究生导师。

methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, HMGCoARIs) 他汀类(Statins) 药物的作用

3-羟-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂(HMGCoARI) 的发现紧随 LDL 受体发现之后,这类药物是特异性地作用于肝脏合成胆固醇的限速酶,使胆固醇合成减少,并使 LDL 受体活性增强,从而使血清中 LDL 清除增加^[8,9]。他汀类药物还有提高高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 以及减少甘油三酯(triglyceride, TG) 的作用,被认为是一类很好的调脂药。现今认为他汀类药物除了调脂作用外,还通过改善血管内皮功能和对血小板活化状态的影响等作用来改善 CHD 的预后^[4,10]。通过生活习惯的改变,药物改进,降低血清 LDL 对 As 的发生和临床治疗产生了巨大的影响,也是 As 病因发病学研究的新进展。

2 降低低密度脂蛋白预防规划

最近用他汀类药物治疗的多个大系列临床试验已清楚地证明了降低 LDL 同时也显著降低 CHD 的危险这个事实^[1,2,3]。它通过降低 LDL 同步降低了 CHD 的发病率和死亡率,以及最终减少了治疗组的总死亡率。试验结果显示降低 LDL 是安全的,且并不增加非心血管事件的死亡率,因此在高危人群使用他汀类药物有望使得近 30 年世界范围内日趋增高的 CHD 的死亡率下降。

认识到 LDL 升高是导致 As 的首要可控制因素是一个重要的概念进步。美国国家胆固醇教育规划(National Cholesterol Education Program, NCEP) 将其放在优先位置,已经建立了降低 LDL 以降低 CHD 危险的预防策略框架^[11]。虽然血清 LDL 升高是引起动脉粥样硬化的基本因素,但也不排斥某些易感因素增强 CHD 的危险性,主要包括吸烟、高血压、糖尿病和低高密度脂蛋白血症(low high density lipoproteinemia)。尽管这些因素并不能在那些 LDL 非常低的人群中单独引起 CHD,但当饮食和固定生活方式改变导致 LDL 升高时这些易感因素就开始起作用。换言之,主要目标为降低 LDL 这个主要危险因素,但控制其它危险因素也不容忽视。

当前已经认识到要解决防治 CHD 这个难题必须要更新现有的知识,同时朝着那些尚未解决的问题继续努力。满意地控制 CHD 只能依靠有效地预防,很少有人能承受罹患 CHD 后终身的重负。对 CHD 病人延长生命占治疗的绝大部分,即或 CHD 病人生命延长,但本病的绝对患病率仍然很高。为讨论降低 LDL 的策略,对现今的治疗措施和临床尚未解决的问题应加以重视并深入研究。

2.1 冠心病病人的二级预防

对 CHD 病人通过消除一系列危险因素,目的在于预防复发的冠状动脉事件(心肌梗死和不稳定性心绞痛)和减少冠状动脉死亡率是二级预防的范畴^[11]。近年来的临床系列研究把二级预防的重点放在降低 LDL 治疗上^[8]。持续性的 LDL 降低减少了 CHD 病人大约三分之一的发病率和死亡率。然而,降低多少 LDL 能最大程度地减少 CHD 的危险,从时间和临床研究上尚无充分证据回答这个问题,而且绝大多数病人

并未达到预定的 LDL 治疗目标(2.60 mmol/L)。近期的 PCABGT 降低 LDL 超出这个标准得到的好处就更多。为了更多地降低 LDL,目前采用的是加大他汀类药物剂量。然而通过对 LDL 受体分子水平更深层次的研究,有可能找到降低 LDL 更有效的治疗^[12]。

目前,虽然认为 LDL 升高是 CHD 的主要危险因素,但其它脂蛋白在致 As 过程中也起十分重要的作用。高脂蛋白(a)易发生心肌梗死,但对此尚缺乏有效的治疗手段,这亦说明对其产生机制尚未充分了解。此外,日趋增多的证据表明极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)升高确是一个独立的危险因素,近期的转基因小鼠研究提示富含甘油三酯的“残余脂蛋白”恰恰就是致 As 的 LDL。因此,对二级预防中高 VLDL 的治疗结合降 LDL 药物可以更多的减少危险因素,而抑制肝内 VLDL 合成是降低血清 VLDL 的一条可靠途径。相反,当高水平致 As 脂蛋白存在时,血清低 HDL 则增加 CHD 危险。HDL 抗 As 的能力最近被转基因小鼠证实,在实验动物脂蛋白升高时,载脂蛋白 A-1(apolipoprotein A-1)即 HDL 优势的脂蛋白过度表达,使 As 形成明显受抑制。上述发现为流行病学证据提供 HDL 对抗 As 实验的支持。因此我们在降低 LDL 的同时不能忽视改善 HDL 将带来的益处。

CHD 的发生急性冠状动脉事件的新概念是由于冠状动脉斑块破裂引起堵塞性血栓形成^[7]。针对 As 病变区域发生斑块破裂的观念转变,在二级预防中强调将治疗冠状动脉狭窄导致心绞痛转移到预防斑块破裂造成心肌梗死。事实上,近年的临床系列研究发现降低 LDL 在非常高危的病人中主要作用是在固定病变处起预防斑块破裂和防止血栓形成,当然戒烟对斑块的稳定也有益。许多研究集中在 As 改变动脉壁的生物行为,发现了稳定斑块与内皮功能改善,减低巨噬细胞的激活等有关。新的治疗方式是降低巨噬细胞活性从而稳定斑块和减少血栓形成。二级预防的基本目的是预防急性血栓形成事件;戒烟和降低 LDL 是根本性的第一步。

执行二级预防对医生和病人两方面教育均十分重要,要克服治疗的惰性,使预防对象达到长期的依从,以未来几十年明显地降低冠状动脉事件的死亡率作为目标。显然,早期诊断 CHD 以提供二级预防的时间机会对病人是如此重要;对存在心绞痛警告症状者能否早期确诊 CHD,以较大程度地减少心肌梗死发病和冠状动脉死亡率。同时,需要认真评估预防性内科治疗与血管成形术在处理心绞痛和其它类型慢性心肌缺血的相对好处;积极的内科处理可取代许多病人对介入性治疗的需要。新的防治观点是除了对比研究不同的新处理方式的效果外,还要观察其预后的差异。

2.2 控制胆固醇的一级预防

尽管二级预防确实延长了病人生命,但并未减少 CHD 病人的数量,在普通人群中 CHD 的绝对发病率上升,减少 CHD 的发病只能依靠一级预防。一级预防应对人群作危险性分层:高度危险人群、中度危险人群和终身预防人群。高度危险人群是指那些具有绝对危险因素尚未发生症状性 CHD 者;中度危险人群是指那些具有较高危险因素,但短期内不会演变

成 CHD 者; 终身预防人群则是指其余大多数无危险因子的人群。把消灭 CHD 作为一个主要健康问题, 需要在一级预防上形成一个有效而可行的防治策略^[11, 13]。

2.2.1 高危人群的一级预防

高危人群指 LDL 明显增高或 LDL 中度增高且伴有其它多个 CHD 危险因子者。一般认为二级预防与高危人群的一级预防无清晰分界, 但对已患 CHD 者则清楚表明他们是未来 CHD 事件的非常高危者, 需积极地干预其危险因子, 药物治疗是完全正确的。亦有一些具有高危因子而不表现为临床 CHD 病人, 首次发病即为心肌梗死者, 这说明明确的危险因子对特定的个体很难有一个界限。因此, 降低危险因子的治疗程度不可能象二级预防那样标准化。有些危险因子, 如戒烟、降血压可很快实施, 而临床的实际问题是原有的降胆固醇药对以后危险的减少有无帮助? 近期的他汀类药物的一级预防降低 LDL 显著减少高危人群的危险, 证明是安全有效的。高危人群的一级预防的有效性调查取决于高危人群的不同亚群。在糖尿病合并高 LDL 者应用降 LDL 治疗对逆转 As 病变, 稳定斑块起重要作用。同样在高龄的高危对象中, 其 CHD 随年龄增加绝对危险上升, 因此提出对老年人口促使斑块稳定防止血栓形成的必要性。

2.2.2 中度危险人群的一级预防

这部分人数远超过高度危险人群, 这些人由于血清胆固醇增高, 被认为具有较高相对危险因子。他们大多系青年或中年人, 不论男女, 不具有其它 CHD 危险因子, 一般不在 10 年内发展成为 CHD。换言之, 中度危险人群以后罹患 CHD 的危险增加, 这是由于其胆固醇水平相对较高, 比那些低危险者容易发展成为 CHD, 他们即使有病变也不属晚期, 不存在斑块破裂那种紧迫威胁。对这部分人一级预防是减慢 As 的进程, 而不是稳定晚期斑块^[13]。

对其预防的重点是早期检测出增高的胆固醇加以适当警告, 通过改变生活习惯, 非药物治疗, 包括限制胆固醇、饱和脂肪酸大量摄入, 增加活动量, 控制体重来控制胆固醇水平。Law 等^[14]认为从 40 岁前开始降低胆固醇 10% 可以降低 CHD 危险 50%, 并可受益终身; 从 50 岁开始降低胆固醇 10% 则减少 CHD 危险 39%; 从 60 岁开始同样降低胆固醇 10% 只减少 CHD 危险 27%。

绝经期后妇女血清胆固醇升高属中度危险范畴^[15]。对绝经期后血清胆固醇增高者均适用非药物治疗(减少胆固醇和饱和脂肪酸摄入, 减肥和增加活动量)。对绝经期后使用雌激素替代疗法是否对 CHD 显著有效并安全, 有无其它并发症尚需进一步论证。近期资料有利于妇女绝经期后高脂血症使用雌激素替代治疗^[16]。此外, 大量摄入水果和新鲜蔬菜被广泛提倡用以减少 CHD 和癌症的危险, 但尚未能为临床和流行病学资料证实。一些抗氧化的维生素(vitamine C, vitamine E)使用支持了氧化修饰的 LDL 促进动脉壁 As 发展的理论, 因为抗氧化剂治疗可以保护对抗 LDL 氧化, 但缺乏大系列临床研究来证实添加抗氧化剂治疗的益处。同样还有使用叶酸来减少另一个假定的 As 因子同型半胱氨酸增加之说。

是否将小剂量安全的药物用于那些轻度胆固醇增高的中度危险者, 其中干预胆固醇和胆酸吸收的药物特别有吸引力。亦有少数研究人员甚至在那些中度危险者试用小剂量他汀类药物。

2.2.3 一般人群的终身预防

如果对 As 的预防从儿童、青少年和年青的成人开始, CHD 可能在下个世纪的中期逐渐从老年人中消失, 但这可能只是一个良好的愿望而已。尸解资料显示, As 开始于青少年, 加速发展于年青的成人^[17]。这些研究证明早期 As 形成是高度依赖于那些已知的危险因子。因此, 终身预防的目的就是预防危险因子的形成。重点在避免青少年养成吸烟的习惯, 注意培养现代健康生活方式(如控制体重, 减少胆固醇和饱和脂肪酸摄入, 规则锻炼等)是基本的预防代谢性危险因子的手段。同时重视血清胆固醇是 CHD 危险因子的主要指标, 强调改变生活习惯, 终身保持血清胆固醇在相对较低的水平。

3 重视代谢综合征的研究

由于生活习惯的改变; 过量摄食富含胆固醇及饱和脂肪酸的食物, 活动减少, 使肥胖症越来越常见。肥胖症和缺乏活动与多个代谢危险因子相伴。CHD 的两个主要代谢病因是高胆固醇血症和代谢综合征^[18]。代谢综合征是一级代谢危险因子, 包括正常胆固醇的异常脂蛋白血症(如高甘油三酯、小颗粒 LDL 和低 HDL)、高血压、糖耐量异常与高凝状态。肥胖症与缺乏活动尚与胰岛素抵抗密切相关, 而胰岛素抵抗又与代谢综合征相关联。代谢综合征应作为 CHD 一个主要原因加以重视, 新的行为方式, 涉及饮食和活动习惯是未来研究的重点。同样, 通过药理学策略对代谢危险因子的研究也十分重要, 发展新的药物来缓解代谢综合征需要从代谢调控的基因结构来加以重视。人类基因组计划将提供常见代谢性危险因子研究的更多基本信息^[19]。

参考文献

- [1] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the scandinavian simvastatin survival study (4S) [J]. *Lancet*, 1994, **344**: 1 383- 389
- [2] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. west of scotland coronary prevention study group [J]. *N Engl J Med*, 1995, **333**: 1 301- 307
- [3] Gotto AM Jr. Air force/texas coronary atherosclerosis prevention study (AFCAPS/TexCAPS). Presented at the 70th American Heart Association Scientific Sessions, Orlando, Florida, November 12, 1997
- [4] Scott MG. Cholesterol and coronary heart disease -the 21th century [J]. *Arch Intern Med*, 1997, **157**: 1 177- 184
- [5] Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia [M]. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 7th ed. New York, NY: McGrawHill Book Co; 1995, 1981- 2030

- [6] Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis [J]. *Science*, 1986, **232**: 34– 47
- [7] Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndrome: implications for plaque rupture [J]. *Circulation*, 1994, **90**: 775– 778
- [8] Jones PH, Kafonek S, Lauroral I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin with that of lovastatin, pravastatin, simvastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia: The CURVES Study [J]. *Am J Cardiol*, 1998, **81**: 582– 587
- [9] Stein EA, Jane M, Laskarewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia [J]. *Am J Cardiol*, 1998, **81**(4A): 66B– 69B
- [10] 杨志明, 肖传实, 边云飞, 等. 辛伐他汀对冠心病患者低密度脂蛋白氧化修饰及血小板活化状态的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7**(2): 161– 163
- [11] National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel ②) [J]. *Circulation*, 1994, **89**: 1 329– 445
- [12] The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low density lipoprotein cholesterol levels and low dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous vein coronary-artery bypass graft [J]. *N Engl J Med*, 1997, **336**: 153– 162
- [13] Robenfire M, Coletti AT, Mosca L. Treatment strategies for management of serum lipids: Lessons learned from lipid metabolism, recent clinical trials, and experience with the HMG CoA reductase inhibitors [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 1998, **41**: 95– 116
- [14] Law MR, Wald NJ, Wu T, et al. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study [J]. *BMJ*, 1994, **308**: 367– 373
- [15] Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 1996, **335**: 453– 461
- [16] Finnegan LP. The NIH women's initiative: its evolution and expected contributions to women's health [J]. *Am J Prev Med*, 1996, **12**: 292– 293
- [17] PDAY Research Group. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking: a preliminary report from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) research group [J]. *JAMA*, 1990, **264**: 3 018– 024
- [18] Grudy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome [J]. *Circulation*, 1997, **95**: 1– 4
- [19] Guyer MS, Collins FS. How is the human genome project doing, and what have we learned so far [J]? *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**: 10 841– 848
- (此文 1999– 05– 04 收到, 2000– 02– 12 修回)
- (此文编辑 胡必利)