

药物性降脂防治动脉粥样硬化的现状

赵 水 平

(中南大学湘雅医学院附属第二医院心内科, 长沙 410011)

赵水平, 男, 教授, 博士研究生导师。中南大学湘雅医学院附属第二医院心血管内科主任。曾留学荷兰莱顿大学医学院心脏科 4 年, 并在该校获博士学位和做博士后研究。主要研究方向是临床血脂学。已发表血脂相关论文 100 余篇, 其中近 30 篇发表在国外医学期刊。主编《临床血脂学》专著, 该书获卫生部科技成果二等奖。获国家自然科学基金课题二项和省部科研课题四项。现带有博士研究生 8 名和硕士研究生 6 名。现任《中华心血管病杂志》、《中华内科杂志》和《中国动脉硬化杂志》等 6 家医学期刊的编委。



动脉粥样硬化是一多危险因素所致的慢性疾病, 其中最主要的致病性危险因素有: 低密度脂蛋白胆固醇 (*LDLC*) 升高、高密度脂蛋白胆固醇 (*HDLC*) 低下、吸烟、高血压和糖尿病^[1]等。血脂代谢异常不仅与动脉粥样硬化的发生、发展密切相关, 而且在急性冠状动脉综合征的发病中也起重要作用。近 30 余年来, 一系列大规模临床试验证实, 药物性降脂治疗是冠心病一级及二级预防的有效措施^[2]。

1 早期的临床试验

从 20 世纪 60 年代起, 多个国家进行了一系列旨在降低总胆固醇以期降低冠心病发生率及死亡率的临床干预试验。试验方法为单独的饮食控制或药物治疗, 亦可两者合用; 可进行单一危险因素如降低血浆总胆固醇 (*TC*) 或多因素干预 (如同时控制血压、戒烟与降低血 *TC* 并纠正其他血脂异常)。试验目的可分为冠心病一级预防和二级预防。一级预防是对尚无动脉粥样硬化临床表现者进行治疗, 以预防冠心病发生; 二级预防是对已明确患有冠心病的患者进行治疗, 防止急性冠状动脉事件 (急性心肌梗死、冠状动脉猝死和不稳定型心绞痛) 发生, 延长患者存活时间, 减低并发症与死亡率。综合分析 20 世纪 90 年代前的降脂治疗结果, 发现降低血浆胆固醇可明显减少冠心病的死亡率和致残率, 但增加了非心血管疾病 (自杀、车祸、癌症等) 的死亡率。近 10 年来, 采用新一类降脂药物如细胞内胆固醇合成限速酶抑制剂 (他汀类降脂药) 所进行的大规模临床试验, 对上述部分结论进行了修正^[2]。

2 新近重大临床研究结果

自 1994 年以来, 有 5 个里程碑意义的大规模临床试验结果相继发表, 证明了降低血浆胆固醇水平对 4 类人群都能产生明显的临床益处: (1) 无冠心病的高胆固醇血症患者。西苏格兰冠心病预防研究 (*WOSCOPS*) 结果表明^[3]: 普伐他汀 (40 mg/d) 治疗组血总胆固醇 (*TC*) 下降 20%, *LDLC* 下降 26%, 甘油三酯 (*TG*) 下降 12%, *HDLC* 升高 5%; 冠心病 (*CHD*) 事件 (非致死性心肌梗塞或 *CHD* 死亡) 的相对危险性减低 31%, 心血管病总死亡率降低 32%, 且治疗组非心血管病事件的死亡率并不增高, 各种原因的总死亡率降低了 22%。(2) 无冠心病而血浆胆固醇水平正常或轻度升高者。空军/得州冠状动脉粥样硬化研究 (*AFCAPS/TexCAPS*) 表明^[4], 洛伐他汀 (20 mg/d) 治疗组 *LDLC* 下降 25%, *HDLC* 上升 6%, *TG* 下降 15%, 首次冠状动脉事件的发生率较对照组下降 37%, 致死性或非致死性心肌梗死, 不稳定型心绞痛的发生率分别下降 40% 和 32%。心血管事件的死亡率下降 25%, 未见创伤、暴力事件等非冠心病死亡率上升, 总死亡率与对照组相比较未见明显差异。(3) 合并高胆固醇血症的冠心病患者。北欧辛伐他汀生存研究 (*4S*) 证实^[5], 辛伐他汀 ($20\sim 40\text{ mg/d}$) 使 *TC*、*LDLC* 与 *TG* 分别下降 25%、35% 和 10%, *HDLC* 上升 8%, 冠心病患者总死亡的相对危险下降 30%, 冠心病死亡的危险性下降 42%。(4) 正常血脂的冠心病患者。包括冠心病事件复发研究 (*CARE*) 和普伐他汀对冠心病的长期干

预(LIPID)。CARE 显示^[6], 普伐他汀(40 mg/d)治疗组致死性 CHD 事件与再发心肌梗死较对照组降低 24%, 脑血管意外事件减少 31%, 而非心血管事件总体死亡率和发生率两组间无显著性差异。LIPID 表明^[7], 普伐他汀(40 mg/d)治疗组 TC 下降 18%, LDLC 下降 25%, HDLC 升高 6%, TG 下降 12%, 冠心病死亡的相对危险下降 24%, 总死亡率的相对危险下降 23%, 并可显著降低脑卒中的发生率, 未见自杀、暴力、恶性肿瘤非冠心病死亡率的上升。这些大规模临床试验的共同特点是: 试验所采用的降脂药物都是他汀类; TC、LDLC 和 TG 都有降低, HDLC 有升高, 其中特别显著的是 LDLC 有大幅度的降低; 冠心病死亡率和致残率明显降低, 尤其是总体死亡率显著降低; 非心血管病死亡率(如癌症、自杀等)并未增加。这些研究充分肯定了应用他汀类药物进行降脂治疗的临床益处, 并明确了他汀类降脂药物长期应用有良好的安全性。基于目前的临床试验证据, 已达成的公认是, 他汀类降脂药是目前唯一能降低冠心病患者死亡率和致残率的降脂药物^[2,8]。

3 胆固醇降低的程度

循证医学告诉我们, 降脂治疗要达到防治冠心病的目的, 一定要使胆固醇有较大幅度的降低。曾有学者提出, 就冠心病的防治而言, 胆固醇降得越低越好。但这并不是说, 为了获得最大的益处, 应将胆固醇降低至零。因为胆固醇具有明确的生理功能, 是人体必需物质。提出降胆固醇越低越好的观点是基于下列三点考虑: (1) 在一定范围内, 胆固醇降低幅度愈大, 则临床所获益处会增大; (2) 现有的药物不可能使胆固醇降至极低; (3) 目前大多数冠心病患者并没有得到充分的降胆固醇治疗^[9]。

当前的多数指南都主张将冠心病患者的 LDLC 降至 2.6 mmol/L (100 mg/dL) 作为目标值, 但仍有不少学者提倡更积极的降脂治疗。初步的临床研究表明, LDLC 降得更低, 临床上可获得更大的益处。冠状动脉搭桥术后试验(Post-CABG)是首次比较了一般降脂与积极降脂临床疗效^[10]。积极降脂治疗者服用洛伐他汀 40~80 mg/d, 必要时加用消胆胺, 以使 LDLC 降至 1.6~2.5 mmol/L; 一般降脂治疗者服洛伐他汀 2.5 或 5 mg/d, 必要时加用消胆胺, 使 LDLC 降至 3.4~3.6 mmol/L。追踪观察 7.5 年, 积极降脂治疗者的血管再建术减少 30%, 联合终点减少 24%。该研究结果支持积极降脂治疗, 使

LDLC 降至 2 mmol/L 左右。在 AVERT 研究^[11]中, 观察到对于适合于进行经皮冠状动脉成形术(PTCA)的稳定型心绞痛患者, 应用大剂量的阿伐他汀治疗, 使 LDLC 降到 2 mmol/L (77 mg/dL), 在 1 年半的追踪观察中, 发现积极降脂能明显减少心肌缺血事件发生率, 其疗效与 PTCA 基本相当甚或更好。进一步的研究正在探讨使 LDLC 降至 1.5 mmol/L 能否获更多的益处。然而, 现阶段有一点已很肯定, 积极降低 LDLC 对于冠心病的防治是至关重要的。有人^[12]全面系统地复习了胆固醇与冠心病相关研究的文献后, 推测 TC < 4.14 mmol/L (相当于 LDLC < 2.0 mmol/L) 可能很少发生冠心病。其依据是, 在日本于 1960 和 1970 年间, 尽管高血压很常见, 普遍吸烟, 人群平均 TC 为 4.14 mmol/L (160 mg/dL), 冠心病发病率非常低。因此, 提出 TC < 4.14 mmol/L (< 160 mg/dL) 是一个很值得研究的目标值。

4 贝特类药物在冠心病防治中的地位

贝特类也是目前常用的降脂药物, 这类药物降低甘油三酯和升高 HDLC 都明显, 同时也有轻度的降 TC 作用。已有多项临床试验对该类药物的冠心病防治效果进行研究, 其中较有影响的除了 20 世纪 80 年代的赫尔辛基心脏研究外(该试验观察到, 吉非贝齐降低甘油三酯水平 43%, 也降低冠心病事件发生率), 尚有: (1) 苯扎贝特冠状动脉粥样硬化干预试验(BECAIT)^[13]。证实苯扎贝特在显著降低甘油三酯水平后, 能够减慢局限性冠状动脉粥样硬化的进程, 尤其是基础狭窄 < 50% 的轻到中度的动脉粥样硬化病灶, 并降低心肌梗死后存活的年轻患者冠心病事件的发生率。(2) 血脂冠状动脉造影试验(LOCAT)是一个更大规模的随机、双盲和安慰剂对照的临床试验^[14], 结果表明吉非罗齐能延缓 372 名冠状动脉搭桥术后患者 32 个月内冠状动脉粥样硬化的进展, 并且有效抑制旁路移植血管的动脉粥样硬化病变的形成。(3) 退伍军人管理局 HDLC 干预试验(VAHIT)^[15]。是以低 HDLC 水平为主要血脂异常的冠心病患者为研究对象, 其目的是观察应用药物升高 HDLC 和降低 TG 是否能减少冠心病事件的发生率。2531 例受试者均为男性, 平均年龄 64 岁, 平均 TC 为 4.5 mmol/L (LDLC 2.9 mmol/L), TG 为 1.8 mmol/L, HDLC 为 0.8 mmol/L。采用随机、双盲、安慰剂对照试验方法, 治疗组服用吉非贝齐(1200 mg/d), 追踪观察 5 年。结果发现, 吉非贝齐治

疗后 TG 降低 31%, HDLC 升高 6%, LDLC 无明显变化; 非致死性心肌梗死或冠心病死亡(一级终点)发生的相对危险率下降 22%; 同时伴中风发生的危险性下降; 但死亡的危险性下降(11%)无显著性意义; 无自杀、癌症死亡的危险性增加。(4) 苯扎贝特心肌梗死预防研究^[16]也是一项随机、双盲、安慰剂对照的冠心病二级预防试验。观察苯扎贝特缓释制剂(400 mg/d)对致死性和非致死性心肌梗死/猝死(一级终点)发生率的作用。受试者为 3 090 例冠心病患者, TC 为 4.7~6.5 mmol/L, HDLC \leq 1.18 mmol/L, TG \leq 1.8 mmol/L, LDLC \leq 4.7 mmol/L。苯扎贝特治疗后, TG 降低 21%, TC 降低 4%, LDLC 降低 6%, HDLC 升高 18%。平均随访 6.2 年后, 致死性和非致死性心肌梗死/猝死(一级终点)相对危险性降低 9%, 但无统计学意义。与安慰剂组比较, 苯扎贝特组的总死亡率下降(10%)、非心脏性死亡率、中风发生率均无明显差别。但是, 亚组分析表明, 基线 TG > 2.25 mmol/L 者, 一级终点的相对危险性降低 40%。(5) 加拿大/芬兰动脉粥样硬化干预研究^[17]。是观察降脂治疗对 Ⅱ型糖尿病患者粥样硬化狭窄性冠状动脉管腔的作用。受试者为 418 例 Ⅱ型糖尿病, 血浆 LDLC 3.5~4.5 mmol/L, TG \leq 5.2 mmol/L。这是一项双盲、随机、多中心、安慰剂对照研究, 治疗组服用微粒化非诺贝特(200 mg/d), 采用定量冠状动脉造影方法分析治疗前后冠状动脉管腔的变化, 追踪观察 3 年。2000 年 6 月底在斯德哥尔摩国际动脉粥样硬化学术研讨会上, Steiner 等报告了该研究的初步结果。经过平均 38 个月的观察, 共有 384 例受试者的资料完整。结果发现, 非诺贝特组 TC 下降 10%, LDLC 下降 5%, TG 下降 29%, HDLC 升高 8%; 定量冠状动脉造影显示, 与治疗前比较, 冠状动脉管腔变化在非诺贝特组管腔为 -0.05 mm, 在安慰剂组为 -0.10 mm, 两组间比较差异有显著性意义($P=0.029$)。非诺贝特组事件发生率下降 23%, 但与安慰剂组比较无显著性差异, 两组间死亡率亦无差异。该项研究虽然证实了应用微粒化非诺贝特治疗可延缓冠状动脉粥样硬化狭窄的进展, 但干预组与安慰剂组的管腔差值仅为 0.05 mm, 与设计时的预测差值(0.15 mm)相差较大。从上述已发表的有关贝特类降脂药的临床试验结果表明, 这类药物能明显地降低甘油三酯、升高 HDLC 浓度, 延缓冠状动脉粥样硬化病变的进展, 降低冠心病事件发生的危险性。但是, 至今尚无一项临床研究提示, 贝特类药物能降低冠心病死亡率和总死亡率, 与此相关的临床试验正在进行中。

5 降脂药物联合应用

对于冠心病患者目前主张应用积极进行降脂治疗, 并应使其胆固醇下降达到目标值。但是, 对相当多的病人来说, 服用单一的降脂药物, 难以达到预期的目标值。此外, 新近的研究结果表明, 在降低胆固醇的基础上, 同时升高 HDLC 和降低甘油三酯, 还可获得更进一步的临床益处。为了达到使血脂能有显著地下降的目的, 联合应用降脂药物应是需要考虑的临床问题。然而, 在临床上, 医生首要考虑的是药物的安全性。从降脂的角度来考虑, 他汀类与贝特类联合应用, 常能达到最佳的降脂效果。但是, 早期的文献报道, 这两类药物合用后, 病人发生肌病的可能性会明显增加。有研究表明, 氟伐他汀(来适可) 20~80 mg/d 与贝特类药物(吉非贝齐、苯扎贝特)、烟酸、树脂类等联合应用时, 任一药物的药代动力学均无变化, 无患者发生肌病, 肝功能亦无临床意义的改变。而降脂药物联合应用可获得更显著的降脂效果。Farner 等^[18]报道西立伐他汀 0.3 mg/d 与苯扎贝特 400 mg/d 或与非诺贝特 200 mg/d 联合应用, 结果使 LDLC 降低 40%~42%, TG 降低 37%~44%, HDLC 升高 12%~33%。两药合用安全性好, 无明显不良反应发生。

参考文献

- [1] Grundy SC. Primary prevention of coronary heart disease. Integrating risk assessment with intervention [J]. *Circulation*, 1999, **100**: 988-998
- [2] Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**: 187-195
- [3] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 1995, **333**: 1301-307
- [4] Downs JR, Clearfield M, Wies S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCaps. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study [J]. *JAMA*, 1998, **299**: 1615-621
- [5] The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [J]. *Lancet*, 1994, **344**: 1383-389
- [6] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels [J]. *N Engl J Med*, 1996, **335**: 1001-009
- [7] The Long-Term Intervention with Pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad

- range of initial cholesterol levels [J]. *N Engl J Med*, 1998, **339**: 1 349– 357
- [8] LaRosa JC, He J, Vupputuri HS. Effect of statin on risk of coronary disease: A meta- analysis of randomized controlled trials [J]. *JAMA*, 1999, **282**: 2 340– 346
- [9] Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assement project [J]. *Arch Intern Med*, 2000, **160**: 459– 467
- [10] Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, et al. Long- term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low- density linonrotein cholestol levels and low dose anticoagulation in the most coronary artery bypass graft trial [J]. *Circulation*, 2000, **102**: 157– 165
- [11] Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. For the Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. Aggressive lipid- low- erin therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, **341**: 70– 76
- [12] Steinberg D, Gotto AM. Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels. Fifty years from bench to bedside [J]. *JAMA*, 1999, **282**: 2 043– 050
- [13] Ruotolo G, Ericsson CG, Tettamanti C, et al. Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **32**: 1 648– 656
- [14] Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, et al, for the Lipid Coronary Angiography Trail (LOCAT) Study Group. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein- graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol [J]. *Circulation*, 1997, **96**: 2 137– 143
- [15] Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high- density lipoprotein cholesterol [J]. *N Engl J Med*, 1999, **341**: 410– 418
- [16] The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with cornary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study [J]. *Circulation*, 2000, **102**: 21– 27
- [17] Steiner G, for the DAIS Project Group. The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS): a study conducted in co- operation with the world Health Organisation [J]. *Diabetologia*, 1996, **39**: 1 655 – 661
- [18] Farnier M, Esper R. Efficacy and safety of cerivastatin/ bezafibrate and cerivastatin/ fenofibrate combination therapies [J]. *Atherosclerosis*, 2000, **151**: 36
- (此文 2000- 12- 11 收到, 2001- 03- 01 修回)
- (此文编辑 胡必利)