

他汀类药物在家族性高胆固醇血症治疗中的应用

廉馨¹综述; 王绿娅², 尹卫东¹审校

(1. 南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001; 2. 北京市心肺血管疾病研究所动脉粥样硬化研究室, 北京市 100029)

[关键词] 药理学; 他汀类药物的作用; 综述; 家族性高胆固醇血症

[摘要] 家族性高胆固醇血症是一类有严重脂质代谢紊乱的常染色体显性遗传性疾病。目前临床上对家族性高胆固醇血症患者采取以他汀类药物为主的综合性治疗, 预防早发性冠心病的发生。本文主要综述家族性高胆固醇血症的临床特点及他汀类药物在治疗家族性高胆固醇血症中的应用, 提出他汀类药物为主的综合性治疗是目前治疗家族性高胆固醇血症切实有效的首选方案。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)临床上表现为血浆总胆固醇(total cholesterol, TC), 尤其是低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平明显增高、皮肤肌腱黄色瘤和早发冠心病。FH 主要以杂合子为多见, 患病率约为 1/500^[1], 纯合子极为罕见, 其患病率仅为百万分之一。一般情况下, 杂合子患者血浆 TC 在 6.5 ~ 9.1 mmol/L 之间, LDLC 常超过 6.1 mmol/L。纯合子患者 TC 一般在 18 mmol/L 以上。FH 患者在长期高血脂作用下, 可发生血管舒张功能下降, 动脉内膜增厚, 主动脉、冠状动脉等出现明显的动脉粥样硬化斑块, 由于脂质沉积形成角膜弓、皮肤肌腱黄色瘤等。腱黄色瘤多见于足跟、肘、膝、手背肌腱, 足趾部、眼睑内眦部等处, 系由胆固醇积聚于间质间隙和组织巨噬细胞内而引起各部位肌腱出现的结节性肿胀。较其他类型的高脂血症而言, FH 患者出现心血管疾病的临床表现更严重、更多样, 其危害性也更大。

1 他汀类药物对家族性高胆固醇血症的作用及机制

早期加强对 FH 高危人群的干预是预防心血管病发生的有效途径。应用适当的药物配合饮食降脂治疗, 使患者的血脂水平得到有效控制, 能降低 As 的发病率, 延缓其进程, 改善预后。

1.1 降低低密度脂蛋白和残粒脂蛋白胆固醇

残粒样蛋白胆固醇(remnant lipoproteins, RLP-C)水平升高在动脉粥样硬化的进程中起重要作用。FH 患者的 RLP-C 水平显著升高, 可能系 LDL-R 功能障碍所致, 是致动脉粥样硬化的重要血脂成分, 也是判断患者是否需要进一步治疗的指标之一^[2]。2002 年荷兰著名的“FH 他汀研究中先证者与亲属验证”(the examination of probands and relatives in statin studies

with familial hypercholesterolemia, ExPRESS FH) 研究组对 36 个门诊收集到的 237 名 FH 患者进行为期两年的辛伐他汀治疗(80 mg/d), 实验前所有患者的 TC、LDLC 和 RLP-C 的基础水平均显著增高, 给予辛伐他汀实验后, TC、LDLC 水平下降, RLP-C 下降约 49%^[3]。上述实验结果充分说明辛伐他汀对 FH 患者的治疗是积极有效的。

1.2 改善血管内皮功能

血浆中的胆固醇水平升高能明显损害血管内皮功能, 他汀类药物通过降低血浆胆固醇可逆转内皮功能不良^[4]; 亦有研究发现应用他汀类药物实验后, 患者内皮功能的恢复在血浆胆固醇水平显著降低之前, 提示他汀类药物可能通过其他途径影响血管内皮功能^[5]。研究发现他汀类药物可上调内皮源性 NO 合成酶(endothelial NO synthase, eNOS)的表达, 并提高具有血管舒张功能的 NO 的生物利用度^[6,7], 同时抑制强血管收缩剂内皮素 1(endothelin 1)的表达^[8,9], 调节血管壁的舒张功能。

测量肱动脉血管反应性舒张(flow-mediated dilation, FMD)是反映内皮功能的一项重要指标。荷兰 Emma Children's Hospital 选取了 69 名儿童, 包括 50 名 9 至 18 岁的 FH 患者和 19 名正常的健康儿童进行实验观察^[8]。将 FH 患者随机分为两组, 分别给予辛伐他汀和安慰剂治疗 28 周。于实验前和治疗 28 周后测定肱动脉 FMD 水平。结果发现, 实验前患者肱动脉 FMD 的基础水平较正常组明显受损($P < 0.024$), 经过 28 周的实验后, 辛伐他汀组的 FMD 提高了 $3.9\% \pm 4.3\%$, 与安慰剂组的 $1.2\% \pm 3.9\%$ 比较有差异显著性($P < 0.05$), 同时血浆 TC 和 LDLC 水平明显下降, 肱动脉 FMD 的改变与 TC 和 LDLC 的变化呈负相关。结果提示: 短时间的他汀类药物治疗即可使内皮功能得到明显的改善, 因此早期给予 FH 患者适当的他汀类药物, 可有效地改善内皮功能, 逆转动脉粥样硬化的发展进程。

1.3 治疗血管炎症

炎症和免疫学机制与动脉粥样硬化的相关性日益明确。在动脉粥样硬化的发病过程中, 有多种炎症因子参与, 免疫反应贯穿始终。新近研究表明, 可溶性 CD40 配体(soluble CD40 ligand, sCD40L)是动脉粥样硬化发病过程中一个关键

[收稿日期] 2005-03-25 [修回日期] 2006-02-24

[基金项目] 北京市自然科学基金(7032012), 首都医科大学基础临床合作基金(02JL19)

[作者简介] 廉馨, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化病理生理学。通讯作者王绿娅, 研究员, 硕士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化病理生理学, E-mail 为 wangluya@sina.com。

性因子。目前认为他汀类药物是一种免疫调节剂,而其与sCD40L之间的相互关系尚未明确。在随机、双盲的ASAP实验(Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression trial)中,110名FH患者随机分为阿托伐他汀组($n=57$)和辛伐他汀组($n=53$),分别给予阿托伐他汀80mg/d或辛伐他汀40mg/d治疗,持续两年。结果发现:(1)FH患者血清中sCD40L的基础水平较对照组显著增高约27倍;(2)他汀类药物可显著降低血清中sCD40L的水平约40%;(3)两组患者sCD40L水平均降低,但与胆固醇水平降低的程度无相关性。结果提示他汀类药物可以下调FH患者增强的CD40L-CD40间的相互作用及由此引起的免疫反应,可能与延缓动脉粥样硬化的进程有关^[10]。

1.4 降低脂蛋白(a)

脂蛋白(a) [lipoprotein(a)] 的脂质成分与LDL相似,都存在载脂蛋白B100,区别在于脂蛋白(a)有一半的载脂蛋白(a)。血浆中脂蛋白(a)的浓度变异很大,可从1mg/L到1g/L,非洲人种的血浆脂蛋白(a)浓度是白种人的三倍。脂蛋白(a)与动脉粥样硬化的发生发展相关。首先,它可以与中膜中多种组织基质成分相互作用,易于被氧化修饰;其次,它可以抑制纤溶酶介导的转化生长因子(transforming growth factor β , TGF β)活化,促进平滑肌细胞的增殖和动脉粥样硬化斑块的发展;第三,由于载脂蛋白(a)与纤溶酶原的结构类似,脂蛋白(a)可能干预溶栓过程。脂蛋白(a)升高导致心血管疾病发生的危险性增高。2003年,荷兰ASAP(Effects of atorvastatin versus simvastatin on atherosclerosis progression)试验观察了325名杂合子FH患者服用他汀类药物后脂蛋白(a)的变化。将患者分成阿托伐他汀组和辛伐他汀组,实验前脂蛋白(a)浓度分别为327mg/L和531mg/L ($P<0.05$)。经过一年试验后,阿托伐他汀组脂蛋白(a)降至243mg/L ($P<0.001$),两年后降至263mg/L ($P<0.001$)。辛伐他汀组一年后降至437mg/L ($P<0.001$),两年后降至417mg/L ($P<0.001$)。两组治疗一年后脂蛋白(a)下降差别有统计学意义($P<0.01$),治疗两年后差别无统计学意义($P>0.05$)。结果发现脂蛋白(a)的基线水平与心血管事件的发生不相关,与LDLC及中膜厚度也不相关。治疗一年或两年后脂蛋白(a)浓度的改变与中膜厚度的改变不相关^[3]。

2 他汀类药物对家族性高胆固醇血症儿童的疗效

2002年对7个国家9~18岁的173例FH杂合子儿童和青少年(包括男98例,女75例)进行了一项国际性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的研究,是迄今为止在儿童中进行的规模最大的降低胆固醇的研究。在4周饮食或安慰剂冲刷期后,随机分为辛伐他汀或安慰剂组,辛伐他汀的剂量从最初的10mg/d逐渐增至40mg/d。48周后,病人胆固醇水平显著下降,其中LDLC下降41%,TC降低31%;载脂蛋白B下降34%。TG下降9%。血浆中肾上腺、性腺、脑下垂体等激素水平未受到明显影响。提示FH儿童采用辛伐他汀40mg/d治疗效果良好,而且对儿童生长发育无明显影响,有很好的安全性和耐受性^[5]。

2003年芬兰赫尔辛基大学对普伐他汀应用于FH儿童的药代动力学和药效动力学进行了研究。20名4.9~15.6岁的杂合子FH患者服用普伐他汀10mg,10h后测定血药浓度。患者继续口服普伐他汀10mg/d,8周后测定血药浓度及用药安全性指标。结果平均血药浓度峰值C_{max}为15.7 μ g/L(1.6~55.0 μ g/L),达到C_{max}的平均时间为1.6h(0.85~4.2h)。药时曲线为5.7~58.9 μ g/(h·L)[平均26.6 μ g/(h·L)]。经过8周的实验后血清总胆固醇下降18% ($P<0.001$),LDLC下降21% ($P<0.001$),TG下降18% ($P>0.05$),HDL升高8% ($P>0.05$)。短期内未发现明显的副作用,血清中谷丙转氨酶、肌酸激酶和肌酐无明显上升。普伐他汀在FH儿童中的药代动力学和药效动力学与成人相似,短期内使用10mg/d的普伐他汀对FH有中等疗效及良好的耐受性,但仍需更多的实验证实在儿童中长期使用的安全性与有效性^[5]。

3 影响他汀类疗效的因素

他汀类是FH治疗的一类非常有效的药物,但研究表明个体间对药物的反应性差异较大,可能与患者的基线血脂水平、LDL-R突变类型等多种因素有关。

3.1 患者基线血脂水平

荷兰Express FH研究组研究典型FH患者的血浆TG和HDL水平,评估经过一年的他汀类药物实验后,不同血脂基线水平对药物反应性的差别。经过严格的血脂测定选取了508名FH患者,平均LDLC水平8.37 \pm 2.12mmol/L。经过6周的冲刷期,所有的病人开始服用辛伐他汀80mg/d。结果发现LDLC的下降与患者LDLC的基线水平相关。观察到约30%患者TG基线水平增高,15%的患者HDL基线水平下降,用药后,这些脂蛋白的改变也与其基线水平相关。基线水平增高的TG下降近40.7%,基线水平正常的下降22.2%。低水平的HDL用药后平均升高29.1%,而正常者升高11.4%。研究者认为血脂紊乱严重的FH患者对大剂量辛伐他汀的治疗反应性更强,实验后血脂的改善更为显著,有理由认为FH患者对他汀类药物治疗的反应性与患者的基线血脂水平有关^[11]。南非的一项研究中FH患者用高剂量阿托伐他汀、辛伐他汀或普伐他汀治疗,结果也支持基线胆固醇水平较高的患者用他汀类药物进行治疗可取得较好的疗效。

3.2 患者低密度脂蛋白受体基因突变类型

低密度脂蛋白受体(LDLR)基因突变的类型是否影响他汀降低胆固醇疗效有一定的争议。1999年,英国伦敦大学观察了109名杂合子FH患者性别、LDLR缺陷类型在他汀类药物(辛伐他汀)降低LDLC水平中的影响。86名有跟腱黄色瘤(tendon xanthomata, TX⁺)确诊为FH的患者与无跟腱黄色瘤(TX⁻)“可疑FH”的患者比较,LDLC水平显著增高(8.14 \pm 0.19比6.81 \pm 0.25, $P=0.001$)。应用辛伐他汀10、20或40mg/d,LDLC水平显著下降29%、39%和49%,所有剂量组TX⁺患者的LDLC水平显著高于TX⁻组,且下降至4.9或4.1mmol/L以下的人数较少($P<0.05$ 所有剂量组)。TX⁺组男

性、女性以及不同载脂蛋白 E 基因型的患者对治疗的反应性相似。“可疑 FH”组先证者中仅 3 例发现突变(检出率 13%, 1 例 LDLR 突变, 2 例载脂蛋白 B 突变)，“确诊 FH”组有 28 例发现突变(检出率 37%)，检出率显著高于 TX⁻ 组 ($P = 0.02$)。未检出突变的 TX⁺ 患者实验后 LDLC 水平下降低于 4.9 和 4.1 mmol/L 的比携带 LDLR 突变者多, 这个差别在使用 10 mg/d 剂量达到 4.9 mmol/L 临界值时, 在统计学上接近具有差异显著性(41% 比 13%, $P = 0.058$)。其中 14 例被认为携带较严重突变类型的与 15 例携带较轻微突变类型的患者相比, 在应用他汀类各种剂量组达到 4.9 或 4.1 mmol/L 的人数少, 在采用 40 mg/d 剂量组差异有显著性 ($P = 0.018$)。虽然 FH 的分子缺陷类型对短期的临床治疗的影响意义可能不大, 而携带某些严重突变类型的患者可能需要更强有力的降脂治疗以达到 LDLC 的预期控制标准, 降低 CHD 的危险性^[12]。

分析南欧不同突变类型 FH 患者对辛伐他汀治疗反应性有无差别。2002 年, Real 等进行了一项随机无对照的临床实验研究, 从 30 个 FH 家庭中随机选取了来自 8 个家庭的 27 名经遗传学诊断为 FH 的患者(男性 11 例, 女性 16 例), 服用辛伐他汀 20 mg/d, 服药前后测定血脂等各项临床指标。结果发现携带无效突变 null mutations (FH Valencia 1 and 2) 的 FH 患者对辛伐他汀治疗的反应性较差。血浆 LDLC 水平下降幅度显著低于缺失突变组(defective mutations) (32.6% 比 42.8%, $P = 0.03$), 且 HDLC 的基线水平及实验后水平均较低。得出结论, 基因的突变类型可以预计南欧 FH 患者对他汀类药物治疗的反应性^[13]。

2002 年, 加拿大对 63 名 FH 杂合子青少年进行了一项随机、双盲、安慰剂对照的临床实验研究, 观察了遗传因素对 FH 患者辛伐他汀治疗反应性的影响。患者按照 LDLR 突变类型分组, 实验组 47 名, 对照组 17 名。经过 6 周 20 mg/d 辛伐他汀的治疗, 受体缺失型(receptor-negative mutation, $n = 33$) LDLC 下降 39%, 受体缺陷型(receptor-defective mutation group, $n = 14$) 下降 31% ($P = 0.01$)。多元回归分析显示仅受体缺失型对辛伐他汀治疗降低 LDLC 反应性与载脂蛋白 E 多态性相关, 与辛伐他汀使用剂量无关, 而受体缺陷型反应性的差别 51% 是由于使用辛伐他汀剂量不同而产生 ($P = 0.0028$) 的, 说明 LDLR 突变类型与 FH 患者对他汀类药物治疗反应性有关。

4 与其他药物的联合使用

对于严重的纯合 FH 患者, 任何一种降脂药物单独治疗均难以达到理想的调脂效果。临床上常采用他汀类药物与其他药物联合使用, 使 TC 和 LDLC 水平得到最佳控制。

4.1 胆酸螯合剂类

常见药物有考来烯胺、考来替泊、地维烯胺等。其降血脂机制是阻止胆酸或胆固醇从肠道吸收, 在肠道与胆汁酸形成络合物随粪便排出。一方面肝中胆汁酸减少可激活 7 α 羟化酶, 促进肝中胆固醇向胆汁酸转化; 另一方面药物与胆汁酸络合, 影响胆固醇吸收。使肝中胆固醇水平下降, 促进肝

细胞表面 LDLR 表达增加, 导致血浆 LDLC 和 TC 水平降低; 此外 HMG-Co A 还原酶活性增强, 使肝脏胆固醇合成增多。因此, 本类药物与 HMG-CoA 还原酶抑制剂合用, 降脂作用增强。在对 FH 患者的治疗中, 当单用他汀类药物达最大剂量仍无法达到 LDLC 降低目标时, 常合用此类药物, 以达到理想的降脂目标。

4.2 普罗布考

普罗布考又名丙丁酚, 其调节血脂的机制, 至今未能阐明。是一种强烈的抗氧化剂, 有利于抑制 As 的形成与发展, 能使患者血浆 TC 降低 25%, LDLC 降低 10% ~ 15%, 与他汀类药物联合使用效果较好。

对于药物治疗效果不佳的患者, 采用血浆置换法直接去除 LDL 也是一种有效的方法, 但此类方法还有待改进: 一是提高血液相容性, 尽量减少并发症; 二是解决合成短肽在载体上固定时的空间构象问题; 三是通过分析抗原决定簇的三维结构, 人工合成来模拟这样的抗原决定簇; 四是解决合成短肽的消毒和储存稳定性差的问题。随着目前人类基因组学的研究进展, 人们已经把从根本上治疗原发性高脂血症的希望寄托在基因治疗上, 基因治疗有望从根本上解决患者遗传缺陷, 但是, 基因疗法由于技术、价格及操作等方面的因素, 目前还无法普及, 所以血液净化法这一方法还将作为治疗原发性高脂血症的主要手段。

5 展望

家族性高胆固醇血症(FH)是动脉硬化性心血管疾病的重要危险因素, 高发病率与相关疾病的高死亡率严重威胁着人类的健康。如何对高危人群实施有效的治疗至关重要。他汀类药物是一类新型的降脂药, 其良好的降脂效果与对心血管系统多方面的保护作用, 已经成为治疗 FH 的首选药物, 为人类征服 FH 开辟了一个可靠的途径。

[参考文献]

- [1] Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia [M]. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle L. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 1 981-030
- [2] de Sauvage Nolting PR, Twickler MB, Dallinger-Thie GM, Buima RJ, Hutten BA, Kastelein JJ. Examination of Proband and Relatives in Statin Studies with Familial Hypercholesterolemia (ExPRESS) Study Group. Elevated remnant-like particles in heterozygous familial hypercholesterolemia and response to statin therapy [J]. *Circulation*, 2002, **106** (7): 788-792
- [3] van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD, de Boo TH, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH. Long term statin treatment reduces lipoprotein(a) concentration in heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Heart*, 2003, **89**: 893-896
- [4] Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans [J]. *Circulation*, 1997, **95** (1): 76-82
- [5] Mia Hedman, MB, Pertti J, Neuvonen, MD, Mikko Neuvonen, MSc, Marjatta Antikainen, MD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin in children with familial hypercholesterolemia. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, **74**: 178-185
- [6] Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals [J]. *Nat Med*, 2000, **6**: 1 004-010
- [7] Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, Yamashita T, Azumi H, Yasuhara M, et

- al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits [J]. *Atherosclerosis*, 2001, **154** (1): 87-96
- [8] Essig M, Nguyen G, Prie D, Escoubet B, Sraer JD, Friedlander G. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins [J]. *Circ Res*, 1998, **83**: 683-690
- [9] Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, Sanchez-Pascuala R, Hernandez G, Diaz C, Lamas S. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells [J]. *J Clin Invest*, 1998, **101**: 711-719
- [10] Semb AG, van Wissen S, Ueland T, Smilde T, Waehre T, Tripp MD. Raised serum levels of soluble CD40 ligand in patients with familial hypercholesterolemia: downregulatory effect of statin therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41** (2): 275-279
- [11] de Sauvage Nolting PR, Buirma RJ, Hutten BA, Kastelein JJ. The Dutch EXPRESS investigators Group. Baseline lipid values partly determine the response to high-dose simvastatin in patients with familial hypercholesterolemia. The examination of probands and relatives in Statin studies with familial hypercholesterolemia (ExPRESS FH). *Atherosclerosis*, 2002, **164** (2): 347-54
- [12] Heath KE, Gudnason V, Humphries SE, Seed M. The type of mutation in the low density lipoprotein receptor gene influences the cholesterol-lowering response of the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1999, **143** (1): 41-54
- [13] Real JT, Chaves FJ, Civera M. Influence of FH Valencia 1 and 2 mutations of the LDL receptor gene on the response to simvastatin in subjects with molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. *Med Clin (Barc)*, 2001, **116** (3): 81-5
- (此文编辑 胡必利)