

越低越好, 越快越好? ——他汀类药物强化降脂利弊谈

陈保生, 李德岭, 任渝棠

(中国医学科学院 中国协和医科大学, 基础医学院生物化学与分子生物学系
医学分子生物学国家重点实验室, 北京市 100005)

[作者简介] 陈保生, 教授, 博士研究生导师, 主要从事血浆脂蛋白和载脂蛋白的结构与功能及其与动脉粥样硬化关系的研究。内容包括高密度脂蛋白结构及其抗动脉粥样硬化机理的研究, 脂代谢中主要活性蛋白的结构和功能研究, 载脂蛋白 A5 与高甘油三酯血症的关系研究, 载脂蛋白 A5 对脂蛋白脂肪酶的作用及其活性中心研究, 载脂蛋白 A1 突变体的结构与功能研究, 载脂蛋白基因多态性与心血管病关系研究等。已承担和正在承担的国家科研任务有: 国家九七三项目“心血管疾病发病机理的基础研究”; 攀登计划“肿瘤和心血管病发病机理的研究”心血管病分题; 国家八六三计划课题一项; 国家七五和八五心血管疾病的有关课题及多项国家自然科学基金课题。应邀参加过在美国、日本、以色列、加拿大、德国、法国、意大利和瑞典等国举行的国际学术会议。曾获得国家科技进步二等奖和三等奖各一次、卫生部科技成果一等奖和二等奖各一次, 以及光华基金会三等奖。2000~2005 年发表论文 30 余篇。现为中国分子生物学与生物化学学会脂蛋白专业委员会副主任委员和蛋白质专业委员会常务委员、卫生部地方病专家委员会委员、《中国动脉硬化杂志》副主编。通讯地址是北京东单三条五号, 联系电话为 010-65296413, 传真 65240529, E-mail 为 bschen@ibms.pumc.edu.cn 或 capogene@yahoo.com。



[关键词] 内科学; 他汀类药物; 心血管疾病; 降低胆固醇的副作用

[摘要] 他汀类药物作为胆固醇合成途径的抑制剂, 在降低血脂和心血管事件发生率方面有着非常重要的作用。循证医学研究发现他汀类强化降脂需要一个更加优化的质量控制标准, 这个标准不应该是短期的将低密度脂蛋白胆固醇降得越低越好。相反一味的强化降脂将对病人带来副作用, 这些副作用可能是致命的。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

近 30 年来, 关于心血管疾病和胆固醇的关系, 以及他汀类药物作为一线药物作用的各项临床研究方兴未艾, 推动着临床实践的发展。为了提高对高脂血症有关危险的认识和理解, 帮助和指导医师减少此类心血管的危险, 1988 年国家胆固醇教育项目(NCEP) 的成人治疗组(ATP) 颁布了第一套指南。其后 ATP ①报告融合了血管造影试验结果和大组荟萃分析, 于 1993 年出台为医生提供临床治疗的建议。ATP ②主张所有确诊患有冠心病的病人应将低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 降低至 100 mg/dL 水平。2001 年发布的 NCEP ATP ③指南扩展了 ATP ②中的许多原则, 并创立了一个冠心病等危症。2004 年新修订的 NCEP ATP ④指南报告, 建议对高危患者进行强化血脂治疗, 提出对非常高危患者 LDLC 的目标值为 70 mg/dL^[1]。目前绝大多数学者认为, 对于高危和中等高危患者应考虑积极强化降脂, 按照 NCEP ATP ④对心血管危险程度的分级, 高危患者指已知冠心病或脑血管疾病, 糖尿病或者两个以上心血管病危险因素(10 年冠心病危险性大于 20%); 中等高危患者指有两个以上冠心病危险因素(10 年内冠心病危险性 10%~20%)。

现在临床上对于极高风险的患者, 使用他汀类药物, 将

LDLC 至少降低 30%~40%, 强效降低 LDLC 到 70 mg/dL 以下, 所以伴随着 40 mg/d 甚至 80 mg/d 的他汀类药物的使用。然而, 我们在承认他汀类降脂效果的同时, 也应该注意到其某些问题。

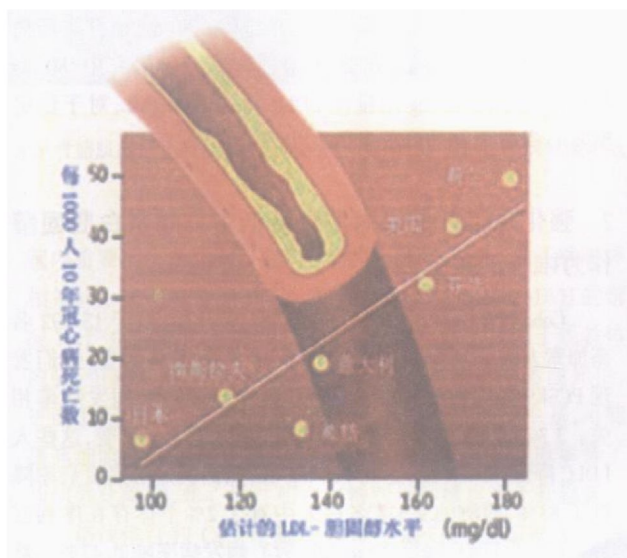


图 1. 高胆固醇和心血管疾病高发病率

如图 1 所示, 在 12 763 位来自 7 个国家的男性中进行的随访 10 年的调查确实发现随着 LDLC 水平的增加, 冠心病发生率直线上升。然而, 如果假设 LDLC 与心血管事件完全符合线性关系, LDLC 降到 50 mg/dL 时事件即将近乎为 0, 然而事实并非如此。

对于冠心病患者, 5 年服用降胆固醇他汀类药物, 心脏病发生率仅仅降低 40%, 而 LDLC 已经降到了 80 mg/dL, 这样的结果是让人失望的^[2]。我们应该寻求其中的道理。

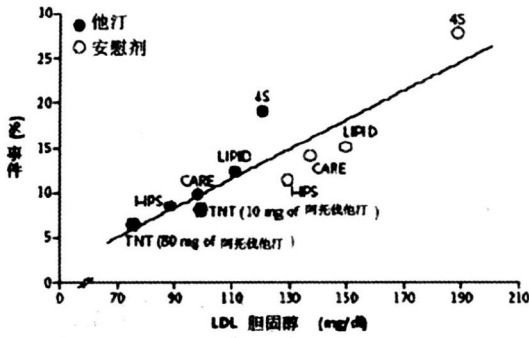


图 2. 5 个关于他汀类药物与心血管事件发生率的关系

1 他汀类药物在降低低密度脂蛋白胆固醇和心血管事件发生率方面功不可没

图 2 以图形的形式概括了 5 个关于他汀类药物的经典临床试验结果。HPS 涉及到心脏保护研究; CARE 研究胆固醇和再发事件的关系; LIPID 研究在缺血性疾病中长期给予普伐他汀干预的效果; 4S 是关于辛伐他汀在挪威的研究^[3]。这四个研究都是他汀类药物和安慰剂相比^[3]。TNT 研究关于阿托伐他汀 10 mg 和 80 mg 的区别, 即拉开了强化降脂的研究序幕^[4]。流行病学调查表明, LDLC 是冠心病的强有力的危险因素。这里提到的 5 个经典的临床试验也证实了 LDLC 是冠心病的独立预测因素, 使用他汀类药物能够降低 LDLC, 从而降低冠心病的危险。80 mg 他汀类药物作为强化降脂的用量, 在 2005 年进行的 TNT 研究中, 80 mg 阿托伐他汀比 10 mg 用量使 LDLC 降到 77 mg/dL, 对于稳定型冠心病有更好的降低事件发生率的效果。

2 强化降脂只是以短期降低低密度脂蛋白胆固醇作为唯一的指标么?

Cohen 和 Hobbs 及其同事从 1987 年开始, 对于 15 792 名高加索人和非洲裔美国人进行了 15 年的追踪调查, 他们发现 PCSK9 基因的突变体和 LDLC 含量以及冠心病发病率相关。3 363 名黑人中有 2.6% 存在该基因的无义突变, 这些人 LDLC 降低 40 mg/dL, 达到 100 mg/dL, 然而其冠心病发病率降低了 88%。检测的 9 524 名白人中有 3.2% 个体存在序列变异, 导致了 LDLC 降低 20 mg/dL, 冠心病发病率降低 47%。然而, 应用他汀类药物降低 LDLC 达 40 mg/dL, 冠心病的发病率只降低了 23%^[4]。所以, 他们提出通过降低 LDLC 来降低心

血管疾病发病率, 我们不仅要考虑到“多低”的问题, 同时也要考虑到“多长久”的问题, 即我们应该在青年粥样硬化开始发展时就要降低 LDLC。因为通过后续小鼠的相关研究, 他们提出 PCSK9 直接介导 LDL 受体的降解, 该突变个体一生均存在低 LDLC, 所以比存在危险因素后再使用他汀类药物降脂在降低心血管发病率方面更有效^[5]。从图 1 中可以看到, 日本的 LDLC 水平较低, 心血管事件发生率也较低, 这可能和其低脂类、尤其是饱和脂类的摄入有关, 同样地也因其能够长时间保持低 LDLC 的水平^[6]。此外, 著名的心脏保护研究(HPS)是迄今为止全球规模最大的降脂研究项目, 是动脉粥样硬化领域的一个具有里程碑意义的多中心、双盲、随机、安慰剂对照的临床研究。其研究延续 5 年时间, 采用 40 mg 的辛伐他汀治疗的第一年中, 未发现任何降低心血管事件发生率的现象^[7]。这也说明了何时开始降脂、降脂维持时间的长短也是我们必须关注的问题。

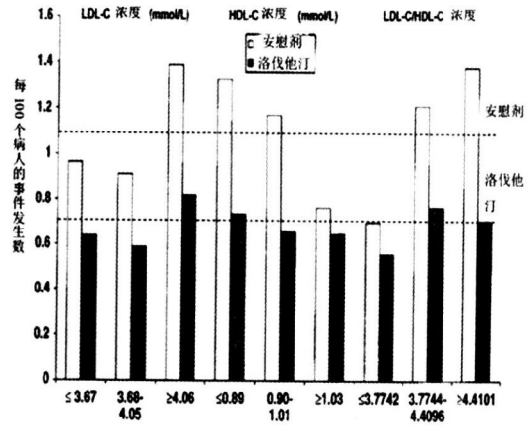


图 3. 安慰剂组和他汀处理组事件发生率与低密度脂蛋白、高密度脂蛋白和二者比值的关系

Gotto 等^[8]在空军/德克萨斯州冠脉粥样硬化预防研究 (AFCAPS/TexCAPS) 后提出对于首发急性冠脉事件, LDLC 不是最有效的预示他汀类药物处理过程中事件发生率的指标 (如图 3 所示), LDLC 水平从 3.68~ 4.05 mmol/L 降到 3.67 mmol/L 以下, 安慰剂组和他汀处理组都反而对应着更高的事件发生率; 然而, 若以载脂蛋白 B 的含量作为横坐标, 随着其含量的降低, 急性冠脉事件的发生率也随之持续降低, 在安慰剂组和他汀处理组中都有这样的现象发生 (图 4)。类似地, 载脂蛋白 A1 在安慰剂组和他汀处理组中和事件发生率都表现负相关; 二者的比值在安慰剂组也能很好预测事件发生率。由此我们可以看到, 在预测首发急性冠脉事件上, LDL 似乎不能够在很大范围内预测事件发生率, 尤其在 LDL 水平比较低的范围内。这似乎又关系到 LDLC 和冠心病风险之间的关系到底是越低越好的直线模型还是效益递减的曲线模型^[8], 2003 年世界医学急需解决的十大难题之一的人体最低生理需要量的 LDLC 到底是多少等问题。然而, 真实的数据已经证明载脂蛋白 B 和其与载脂蛋白 A1 的比值更

能预测首发急性冠脉事件风险性。然而,大量关于 LDLC 的研究和指南及其在临床实践中的普遍应用,使得更有预测性的脂类标记物很能立足^[9]。

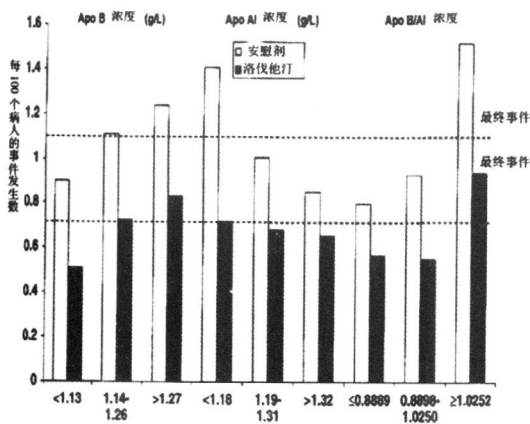


图 4. 安慰剂组和他汀处理组事件发生率与载脂蛋白 B、载脂蛋白 A1 和载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 的关系。

3 强化降脂所带来的问题有所显现

Stone 等^[9]在 2005 年首次进行在正常日常活动或者监督运动时,对稳定性冠脉综合征病人的心肌缺血方面的强化降脂和中度降脂的效果比较。结果发现应用阿托伐他汀强化降脂,使 LDLC 降到 80 mg/dL,相比于通过饮食和中等降脂控制 LDLC 水平在 120 mg/dL,在运动性缺血,缺血发生的运动

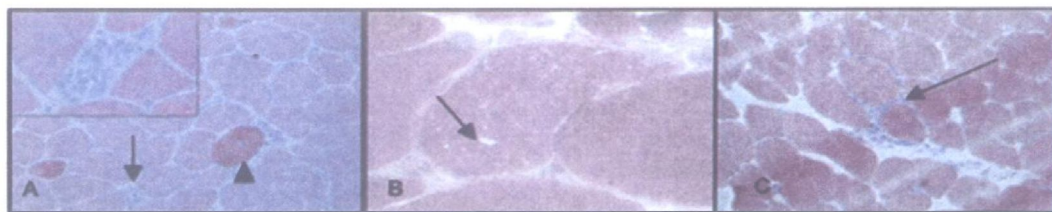


图 5. 服用他汀类 3 个月至 2 年的患者骨骼肌溶解病理切片
A 示骨骼肌胞质嗜酸性增强,提示坏死或凋亡; B 示骨骼肌纤维出现空泡化; C 示骨骼肌纤维周围发现炎细胞浸润。

那么他汀类产生这些毒副作用的机制是什么? 2006 年 Toxology 发表的一篇关于他汀毒理作用的研究引起了我们的注意。文章指出他汀能够导致细胞线粒体通透性异位 MPT (membrane potential transition), 进而发展为线粒体损伤, 导致细胞凋亡和坏死(图 2)。他汀导致线粒体损伤是一个复杂的过程,可能和他汀诱发自由基损伤有关。高脂血症模型的小鼠中,发现胆固醇经 de novo 途径合成增加,大量消耗 NADPH。在利用他汀强化降脂过程中,可能胆固醇 de novo 合成途径代偿性增加, NADPH 进一步下降。由于他汀是 HMG-CoA 还原酶抑制剂,在抑制胆固醇合成的同时,也抑制了具有相同生化合成途径的泛醌 Q 的合成,而泛醌 Q 是细

胞内重要的抗氧化剂。还有文献指出,他汀能够激活线粒体相关的一氧化氮合酶 NOS。在缺乏还原性底物 NADPH 的情况下,产生超氧自由基,而非 NO。超氧自由基作用于线粒体内膜,引起氧化性损伤(表 1),导致线粒体内膜通透性异位,进而引起细胞坏死和凋亡。细胞内大量产生的自由基,可能提高细胞基因的突变率,进而导致肿瘤的发生。这就解释了为何强化降脂,非心源性死亡率特别是肿瘤也有上升趋势^[11]。

4 关于他汀类药物的副作用

一味强调他汀强效降脂的效果,忽略用药安全性是非常危险的。1%~3% 的患者在服药最初的三个月内出现了一定程度的肝脏损害,循环血中转氨酶升高,甚至超过正常上限好几倍。心血管病患者往往会同时服用其他药物,由于肝脏本身受到他汀损害,将导致其他药物的代谢缓慢而在体内蓄积,产生毒副作用。更严重的是,0.5% 的患者会出现横纹肌急性组织破坏(图 1),伴血红蛋白尿,最终发展为致命的肾脏衰竭。虽然我们看到他汀毒副作用发生的几率比较小,但是在整个人群中看来,受到他汀强效降脂副作用伤害的人数并不会少,这个问题是广泛大量使用他汀强效降脂所必须考虑的。

A 示骨骼肌胞质嗜酸性增强,提示坏死或凋亡; B 示骨骼肌纤维出现空泡化; C 示骨骼肌纤维周围发现炎细胞浸润。

胞内重要的抗氧化剂。还有文献指出,他汀能够激活线粒体相关的一氧化氮合酶 NOS。在缺乏还原性底物 NADPH 的情况下,产生超氧自由基,而非 NO。超氧自由基作用于线粒体内膜,引起氧化性损伤(表 1),导致线粒体内膜通透性异位,进而引起细胞坏死和凋亡。细胞内大量产生的自由基,可能提高细胞基因的突变率,进而导致肿瘤的发生。这就解释了为何强化降脂,非心源性死亡率特别是肿瘤也有上升趋势。

洛伐他汀和 Ca^{2+} 促进线粒体膜蛋白巯基的氧化, ADP 和 DIT(二硫苏糖醇)能够抑制此过程。

实验发现,在使用他汀类的同时,合用环磷酰胺, ADP, 过氧化氢酶, EGTA, 二硫苏糖醇能够显著抑制他汀诱导 MPT

的作用(表 1)。其中过氧化氢酶和二硫苏糖醇能够清除 NOS 产生的自由基,而 EGTA 能够螯合钙离子,稳定线粒体内膜。还发现了亲水性强的他汀如普伐他汀和弗伐他汀导致的线粒体通透性异位作用,明显弱于亲脂性较强的洛伐他汀和辛伐他汀。

表 1. 测定他汀类导致线粒体膜氧化性损伤的实验结果

实验项目	-SH($\mu\text{mol/g}$)
100 μmol EGTA	46 \pm 0.7
空白	40 \pm 0.5
40 μmol 洛伐他汀	18 \pm 0.2
40 μmol 洛伐他汀+ 0.5 mmol DTT	44 \pm 0.4
40 μmol 洛伐他汀+ 0.5 mmol ADP	38 \pm 0.6
40 μmol 洛伐他汀+ 0.1 μmol 环磷酰胺	19 \pm 0.4

以内膜蛋白游离 SH 基团为指标,可见使用洛伐他汀后,游离 SH 基团含量显著下降。然而再加用 0.5 mmol DTT 后,内膜蛋白受到保护^[12]。

基于上述实验结果,我们对于长期使用他汀强效降脂的患者提出了以下建议:

第一、尽量服用亲水性他汀类药物,如普伐他汀和弗伐他汀,副作用发生概率和程度均弱于亲脂性他汀,这在临床对比用药实验中得到证实^[2]。

第二、在服用他汀类药的同时,同时补充抗氧化剂如维生素 C,维生素 E,泛醌等等,抵御他汀导致的线粒体内膜氧化性损伤,降低毒副作用的发生。这点需要在临床实验中得到循证医学的支持。

第三、定期检查肝功能和肌肉功能,预防毒副作用发生。

•读者•作者•编者•

关于 E-mail 投稿的要求及注意事项

本刊编辑部

由于网络的发展,E-mail 投稿已成为越来越多的期刊编辑部采用,我刊也不例外。与传统信函邮寄投稿相比较,E-mail 投稿具有快捷、方便、直观等特点,且费用低廉。然而,在接受 E-mail 投稿过程中我们发现,稿件文本不一,格式各异。有些甚至直接将文章放在书写窗口内,经过传输,文章早已面目全非,又没有纸打印稿作对照,不知文章里写了些什么,尤其是当今计算机病毒肆虐,新的病毒层出不穷,一不小心染上病毒,整个文件就要被删除。为规范 E-mail 投稿,确保其安全性,我刊特作如下规定:

- 1、E-mail 投稿时,必须把文章作为附件发送,严禁将文章放在 E-mail 书写窗口内。
- 2、附件中的文章应为 Word 格式。书写时,进入 Word 界面后,应首先进入页面设置窗口设置页面,参数如下: 纸型为 A4; ④页边距上为 2.0 mm,下为 2.0 mm,左为 2.2 mm,右为 2.0 mm; ④文档网格为每行 45 个汉字,每页 40 行; 字体为中文宋体、常规、五号。然后点击选择其它参数,如“单倍行距”、“两端对齐”、“页面显示”等。
- 3、插图粘贴于正文相应位置中,表格直接在正文中绘制;标题与注释直接写于正文相应位置,严禁以文本框形式插入。
- 4、E-mail 投稿时,科研基金资助项目批准书的复印件和单位介绍信这两件不要扫描放入 E-mail 内,请另用信函形式邮寄编辑部,以方便存档。
- 5、请在 E-mail 附件内写明联系方式。
- 6、我刊的 E-mail 投稿地址为 dmzjb@163.net 或 dmzjb@163.com,二者选一即可。

[参考文献]

- [1] Grundy SM, Cleeman JI, Bairey N, Brewer HB, Clark LT, Humminghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel $\text{\textcircled{R}}$ guidelines [J]. *Circulation*, 2004, **110**: 227-239
- [2] Brown MS, Goldstein JL. Lowering LDL—not only how low, but how long [J]? *Science*, 2006, **311** (5768): 1721-723
- [3] John C. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, **352** (14): 1425-435
- [4] Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease [1]. *N Engl J Med*, 2006, **353**: 1264-272
- [5] Larking PW. Cancer and low levels of plasma cholesterol: the relevance of cholesterol precursors and products to incidence of cancer [J]. *Prev Med*, 1999, **29**: 383-390
- [6] Heart Protection Study Collaborative Group (HPS2). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2002, **360**: 7-22
- [7] Gotto AM. Evolving concepts of dyslipidemia, atherosclerosis, and cardiovascular disease the Louis F. Bishop Lecture [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **46** (7): 1219-224
- [8] Gotto AM. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the air force/texas coronary atherosclerosis prevention study (AFCAPS/TexCAPS) [J]. *Circulation*, 2000, **101**: 477-484
- [9] Stone PH. Effect of intensive lipid lowering, with or without antioxidant vitamins, compared with moderate lipid lowering on myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2005, **111**: 1747-755
- [10] LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Fruchart JC, Gotto AM, et al. Critical appraisal: intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, **352**: 1425-435
- [11] Alzira A, Siqueira Carvalho, rsula Waleska Poti Lima, Raul Alberto Valiente. Statin and fibrate associated myopathy—study of eight patients [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2004, **62** (2A): 257-261
- [12] Velho JA. Statins induce calcium dependent mitochondrial permeability transition [J]. *Toxicology*, 2006, **219**: 124-132

(此文编辑 胡必利)