

他汀类药物在心功能衰竭治疗中的作用

丁昱珺 综述, 刘建平 审校

(上海交通大学医学院附属仁济医院心内科, 上海市 200127)

[关键词] 内科学; 心功能衰竭; 他汀类药物; 治疗作用; 综述

[摘要] 已有一系列研究提示他汀类药物可以通过减少冠状动脉事件发生率、抑制炎症因子的分泌、逆转心室重构、改善内皮功能等途径降低心功能衰竭患者的病死率及再发生率, 对急性心肌梗死后患者心功能衰竭的发生也有一定的预防作用, 并且提示这些作用的有效性并不依赖于他汀类药物对血脂的降低, 即有降脂以外的作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

心功能衰竭是由于心脏器质性或功能性疾病损害心室充盈和泵血功能而引起的一多相综合征(heterogenous syndrome), 常是所有不同病因器质性心脏病的主要并发症。如今, 心功能衰竭的发生率和患病率有逐步增长的趋势。并且, 虽然近几年对其治疗措施日新月异, 治疗模式已转为对心肌细胞的长期修复性策略; 但至今心功能衰竭的诊断一旦确立, 根据心功能衰竭程度, 患者存活时间平均为6个月~5年左右。他汀类药物自20世纪80年代晚期开始应用于临床以来, 已成为调脂治疗的“里程碑”药物。近年来随着一系列临床应用和研究的深入, 人们发现他汀类药物除具有调脂作用外, 还有重要的独立于调脂的多重作用; 并且近期发现其可通过减少冠状动脉事件发生率、抑制炎症因子的分泌、逆转心室重构、改善内皮功能等途径降低心功能衰竭患者的病死率及再发生率, 而且对急性心肌梗死后患者心功能衰竭的发生也有一定的预防作用。本文现就他汀类药物在心功能衰竭治疗中的作用作一综述。

1 他汀类药物治疗慢性心功能衰竭的可能机制

1.1 减少冠状动脉事件发生率

流行病学证实冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)是心功能衰竭的主要病因之一。左心室功能障碍研究(studies of left ventricular dysfunction, SOLVD)显示心肌梗死和不稳定型心绞痛均可增加患者病死率及因心功能衰竭住院率, 特别是在心肌梗死患者其一年内因心功能衰竭住院的危险性从8.6%增加到20.5%。而他汀类药物对于CAD二级预防作用在胆固醇心血管事件复发研究(cholesterol and recurrent events, CARE)、普伐他汀对缺血性疾病长期干预研究(the long-term intervention with pravastatin in ischemic disease, LIPID)、4S(scandinavian simvastatin survival study)等多个大规模临床试验中都得到验证, 其可通过延缓CAD的发生来减缓

慢性心功能衰竭的发生发展。并且, 在CARE研究中发现普伐他汀(pravastatin)可降低左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 40% 患者冠状动脉事件发生率(23%比28%)。这表明他汀类药物降低冠状动脉事件的有效性在心功能衰竭患者中一样有效。且近期有资料显示^[1], 他汀类药物减少冠状动脉事件发生率的机制除与其对血脂调节作用外, 有可能与其对血栓—纤溶系统的影响也有关。

1.2 抑制炎症因子, 调节免疫作用

心功能衰竭患者特别是症状较重者循环中很多炎症因子都有所增高。炎症因子对心脏细胞有直接毒性作用, 并可进一步激活神经内分泌系统而致心功能恶化。Sola等^[2]在研究了446名LVEF ≤ 35%的心功能衰竭患者后提示他汀类药物可降低C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)(11.2 mg/L比14.7 mg/L, $P = 0.01$)、白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)(133 ng/L比173 ng/L, $P = 0.01$)及肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)受体($P = 0.01$)。而Mozaffarian等^[3]及Conraads等^[4]也得到了相似的结果, 并提示该结果在缺血性及非缺血性心功能衰竭患者中无统计学差异。还有研究表明^[5]他汀类药物的这种炎症因子抑制作用在其与维生素E(vitamin E, VitE)合用后有协同作用。但近期有一项试验^[6]提示使用阿托伐他汀(atorvastatin)(80 mg/d)治疗12周后他汀类药物组的多项炎症因子指标与对照组相比反而有所提高, 表明他汀类药物对炎症因子的作用可能与其使用剂量和使用时间存在相关性, 这需要更进一步的大规模临床试验验证。

1.3 改善心室重塑

心功能衰竭发生发展的基本机制是心室重塑。从心脏起始损伤到无症状性心室功能失常再到充血性心功能衰竭, 心室重塑是必不可少的一步。有多种机制参与了心室重塑, 有研究^[7]证实衰竭心肌核因子 κB 持续活化, TNF- α 过度表达和明胶分解活性增强是导致心肌梗死后心室重塑和心功能衰竭的重要机制之一。一项对照试验^[8]显示, 对急性心肌梗死后患者用他汀类短期治疗4周, 与对照组相比左心室收缩末期容积减少(12.1 ± 9.9 mL比 39.9 ± 35.7 mL, $P < 0.05$), 提示他汀类药物改善心室重塑的有效性。而Li等^[9]通过对

[收稿日期] 2006-06-19

[修回日期] 2006-10-28

[作者简介] 丁昱珺, 硕士研究生, 研究方向为冠心病的诊治, E-mail为wldlys@hotmail.com。刘建平, 博士, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 主要从事冠心病的介入治疗及血管成形术后狭窄机制的研究, E-mail为JPL@medmail.com.cn。

心肌梗死后大鼠模型试验也提示,对炎症因子的抑制作用在他汀类改善心室重塑起重要作用。

1.4 对神经内分泌的影响

血管紧张素 ② 在心力衰竭的发生发展中起重要作用早已得到证实;并且近年来还发现心力衰竭时尚有几种利尿肽水平都是增高的,如 B 型钠尿肽对临床病情的评估具有重要价值^[10,11]。动物试验^[12]已证明他汀类药物可以通过控制血管紧张素 ② 机制而达到改善心力衰竭兔模型心室重构的目的。近期研究^[13]显示他汀类药物对血管紧张素 ② 的影响可能与其抑制细胞周期蛋白 D1 及 Rho 激酶,进而阻断 Rho 系统,而达到减缓血管紧张素 ② 对心肌的损伤作用有关。还有研究^[14]提示他汀类药物可以通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogenactivated protein kinase, MAPK) 的激活和胶原分子 1 的表达对血管紧张素 ② 进行调控;并且这种作用与匹格列酮有交互作用。

1.5 调节内皮功能

已有多项试验证实他汀类药物对内皮功能有所改善,但具体机制还未明了。Landmesser 等^[15]在研究了 20 名慢性心力衰竭患者后提示辛伐他汀 (simvastatin) 可能是通过降低氧化反应来改善内皮功能的,并且这种作用并不依赖于其对低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 的降低。而一项包括 24 名美国纽约心脏学会 (New York Heart Association Classes, NYHA) 心力衰竭 II~III 级及 LVEF < 40% 的心力衰竭患者的试验^[16]中也证实阿托伐他汀对内皮功能的改善作用并不依赖于 LDLC 的降低 ($P = 0.084$),但有可能与其对辅酶 Q10 水平的降低有关 ($P = 0.011$);且该试验还提示阿托伐他汀可提高内皮依赖性前向血流量。还有动物实验^[17]显示他汀类可能是通过提高一氧化氮生物效率及抑制血小板激动剂的过度表达来改善内皮功能的。

1.6 对心律失常发生的影响

心律失常为诱发心力衰竭及导致病情恶化的常见病因。Vitovec 等^[18]发现阿托伐他汀可通过提高心率变异性 (heart rate variability, HRV)、降低 QT 间期变异性及缩短 QT 间期时程而降低心力衰竭患者发生心律失常的危险性。而 Katircibasi 等^[19]提示他汀类药物对心力衰竭患者心率恢复 (heart rate recovery, HRR) 有明显作用;而以前大规模试验 Cole 已证实 HRR 是冠心病患者一个重要病死率预测因子。

2 他汀类药物治疗慢性心力衰竭的有益证据

2.1 对心力衰竭患者伴射血分数减低的治疗

对 PRAISE 研究的亚组分析^[20]显示对 LVEF < 30% 和 NYHA 分级 III~IV 级的患者,在校正年龄、性别、糖尿病、吸烟、心力衰竭病因等因素后,在其它药物基础上联合他汀类药物治疗可使病死率下降 62%,其相关性在 95% 可信区间为 0.23~0.65。Horwich 等^[21]在研究 551 名射血分数减低的心力衰竭患者后提示他汀类药物治疗对患者生存率改善有益。而一项包括了 446 名 LVEF < 35% 患者的前瞻性试验^[2]提示他汀类药物在降低这一类患者病死率的同时还可降低心脏病事件的再发生率。而 Wojnicz 等^[22]在一项包括

了 74 名扩张型心肌病所致的有症状性心力衰竭患者的临床试验后提示他汀类治疗可提高这些患者的 LVEF (提高率 > 5%),并可改善他们的 NYHA 分级 ($P = 0.004$)。以上研究都显示他汀类药物对心力衰竭患者伴有射血分数减低者治疗的有效性。

2.2 对心力衰竭患者伴射血分数正常的治疗

目前几乎没有什么临床试验指导心力衰竭伴射血分数正常范围患者 (舒张功能不全) 的治疗。美国 Wake Forest 大学医学院的 Fukuta 等^[23]在 Circulation 杂志上发表初步研究报告,提示他汀类药物对射血分数正常的心力衰竭患者也是有效的。他们研究了 137 名 LVEF $\geq 50\%$ 的心力衰竭患者,显示他汀类药物治疗可提高患者的生存率 (0.64 比 0.07, $P = 0.006$)。但是对于这部分患者的治疗还需要进一步的临床试验研究。

2.3 对老年心力衰竭患者的治疗

流行病学调查显示心力衰竭新病例年发生率 45 岁以下为 1/1000,而 65 岁以上增至 10/1000;并有调查报告指出目前心力衰竭的发病率逐年增加与人口老龄化有一定相关性。以上都提示老年人为心力衰竭的主要发病人群。而 VALLANT 研究^[24]发现有部分老年患者特别是伴有急性心肌梗死后左室功能障碍者在经过常规治疗 (包括血管紧张素转化酶抑制剂, β 受体阻滞剂等) 后仍有较高的病死率及心脏病事件再发生率,提示他汀类药物与其它治疗联合使用在老年心力衰竭患者治疗中的重要性。而 Foody 等^[25]在对 61 939 名老年心力衰竭患者 (年龄 > 65 岁) 进行回顾性研究后也发现他汀类药物可改善老年心力衰竭患者的长期生存率。

2.4 对急性心肌梗死后患者心力衰竭发生率的预防作用

急性心肌梗死后心肌细胞的损伤是心力衰竭发生的重要始发因素之一。一项包括 486 名急性心肌梗死后患者的前瞻性研究^[26]发现,随访 24 个月后,与对照组 ($n = 245$) 相比,他汀治疗组 ($n = 241$) 患者的慢性心力衰竭及有症状的心肌缺血性事件发生率降低 ($P = 0.0154$ 及 $P = 0.0264$)。

2.5 对伴低密度脂蛋白胆固醇低的心力衰竭患者的作用

Rauchhaus 等^[27]研究发现,心力衰竭患者 LDLC 水平很低时其病死率反而增加。同样, Bleske 等^[28]研究也并未显示他汀类药物对不伴高浓度 LDLC 水平心力衰竭患者的益处。这提示 LDLC 水平过分降低对心力衰竭的潜在不利。近期一项包括 133 名心力衰竭患者的回顾性分析^[29]发现,低血脂水平是不伴 CAD 心力衰竭患者的危险预后因素,但在伴有 CAD 的患者则相反。需要行进一步的关于他汀类药物在伴有低 LDLC 的心力衰竭患者中的临床意义的研究,特别是针对于那一部分既往无 CAD 史的患者。

3 他汀类药物在慢性心力衰竭治疗中的前景

以上多项研究都提示他汀类药物在慢性心力衰竭治疗中是有益的。但目前临床上对慢性心力衰竭的治疗他汀类药物使用的并不广,如 Foody 等^[25]发现只有 16% 的患者接受了他汀类治疗。并且在大规模 ($n = 28\ 828$) 回顾性

队列研究^[30]中提示他汀类药物可降低慢性心功能衰竭患者的病死率,但并未显示出在伴有CAD及卒中患者中的优越性。所以,如何正确评价他汀类药物在心功能衰竭治疗中的实际意义,需要大规模、前瞻性、随机临床试验的结果。目前正在进行的有罗苏伐他汀在多个国家心功能衰竭中的对照试验(controlled rosuvastatin multinational study in heart failure, CORONA)及GISSI心功能衰竭研究(GISSI heart failure, GISSI-HF)。前者是一个随机化、安慰剂对照、双盲的多中心试验,以心血管事件的发生和存活率为目标,进行为期5年的随访,以评估小剂量罗苏伐他汀在慢性心功能衰竭中的作用。GISSI-HF试验^[31]比较了罗苏伐他汀与安慰剂以及1 g/d多不饱和脂肪酸及安慰剂在慢性心功能衰竭患者心血管事件发生率和病死率上的差异。也许,这两个试验的结果能更好地帮助我们对他汀类药物在慢性心功能衰竭患者的治疗中作出一个合理的评估。

[参考文献]

- [1] Tousoulis D, Bosinakou E, Kotsopoulou M, Autoniades C, Katsi V, Stefanadis C. Effects of early administration of atorvastatin treatment on thrombotic process in normocholesterolemic patients with unstable angina [J]. *Int J Cardiol*, 2006, **106** (3): 333-339
- [2] Sola S, Mir MQ, Rajagopalan S, Helmy T, Tandon N, Khan BV. Statin therapy is associated with improved cardiovascular outcomes and levels of inflammatory markers in patients with heart failure [J]. *J Card Fail*, 2005, **11** (8): 607-618
- [3] Mozaffarian D, Minami E, Letterer RA, Lawler RL, McDonald GB, Levy WC. The effect of atorvastatin (10 mg) on systemic inflammatory in heart failure [J]. *J Am Cardiol*, 2005, **96** (12): 1 699-704
- [4] Conraads VM, Bosmans JM, Schuerwegh AJ, DeClerck LS, Bridts CH, Wuyts FL, et al. Effect of short-term treatment with pravastatin on cytokines and cytokine receptors in patients with chronic heart failure due to ischemic and nonischemic disease [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, **24** (8): 1 114-120
- [5] Tousoulis D, Antoniadou C, Vassiliadou C, Toutouza M, Pitsavos C, Tentolouris C, et al. Effect of combined administration of low dose atorvastatin and vitamin E on inflammatory markers and endothelial function in patients with heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, **7** (7): 1 126-132
- [6] Bleske BE, Nicklas JM, Bard RL, Brook RD, Gurbel PA, Bliden KP, et al. Neutral effect on markers of heart failure, inflammation, endothelial activation and function, and vagal tone after high-dose HMG-CoA reductase inhibition in non-diabetic patients with non-ischemic cardiomyopathy and average low-density lipoprotein level [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **47** (2): 342-344
- [7] 谢萍,徐义先,祝善俊,杨铮,高志凌. 肿瘤坏死因子- α 介导大鼠心肌梗死后心功能变化的机制[J]. *中国动脉粥样硬化杂志*, 2004, **12** (6): 662-664
- [8] Ohara Y, Hiasa Y, Hosokawa S, Miyazaki S, Ogura R, Miyajima H. Impact of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on left ventricular remodeling in patients with acute anterior myocardial infarction after primary coronary angioplasty [J]. *Int heart J*, 2005, **46** (6): 987-995
- [9] Li TS, Takahashi M, Suzuki R, Kobayashi T, Ito H, Mikano A, et al. Pravastatin improves remodeling and cardiac function after myocardial infarction by an anti-inflammatory mechanism rather than by the induction of angiogenesis [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, **8** (16): 2 217-225
- [10] 赵季红,陈少伯,柴小红,陈炳伟,姜铁民,岳继华. 冠心病心绞痛患者血浆B型钠尿肽的临床意义[J]. *中国动脉粥样硬化杂志*, 2005, **13** (5): 642-643
- [11] 赵瑞英,韦铁民,曾春来,刘羽中,李珊. 急性心肌梗死患者B型钠尿肽的变化[J]. *中国动脉粥样硬化杂志*, 2005, **13** (2): 223-224
- [12] Gao L, Wang W, Li YL, Schultz HD, Liu D, Cornish KG, et al. Simvastatin therapy normalizes sympathetic neural control in experimental heart failure: role of angiotensin II type I receptors and NAD(P) oxidase [J]. *Circulation*, 2005, **112** (12): 1 763-770
- [13] Morikawa-Futatsuki K, Adachi S, Maejima Y, Tamamori-Adachi M, Suzuki JJ, Kitajima S. HMG-CoA reductase inhibitor fluvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac hypertrophy via Rho kinase and inhibition of cyclin D1 [J]. *Life Sci*, 2006, **79** (14): 1 380-390
- [14] Chen J, Mehta JL. Angiotensin II-mediated oxidative stress and procollagen I expression in cardiac fibroblasts: blockade by pravastatin and pioglitazone [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, **291** (4): H1 738-745
- [15] Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, Kirchhoff N, Schulz S, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans [J]. *Circulation*, 2005, **111** (18): 2 356-363
- [16] Strey CH, Young JM, Molyneux SL, George PM, Florkowski CM, Scott RS, et al. Endothelial ameliorating effects of statin therapy and coenzyme Q10 reductions in chronic heart failure [J]. *Atherosclerosis*, 2005, **179** (1): 201-206
- [17] Schafer A, Fraccardolo D, Eigenthaler M, Tas P, Firschild A, Frantz S, et al. Rosuvastatin reduces platelet activation in heart failure: role of NO bioavailability [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25** (5): 1 071-077
- [18] Vitovec B, Okrajsek R, Golcink A, Ferjan M, Starc V, Radovancevic B, et al. Atorvastatin therapy increase heart rate variability, decrease QT variability, and shortens QT interval duration in patients with advanced chronic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2005, **11** (9): 684-690
- [19] Katicicbasi MT, Canatir T, Kocum HT, Erol T, Tekin G, Demircan S, et al. Decreased heart rate recovery in patients with heart failure [J]. *J Heart*, 2005, **46** (5): 845-854
- [20] Mozaffarian D, Nye R, Levy W. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure [J]. *J Am Cardiol*, 2004, **93** (9): 1 124-129
- [21] Horwich TB, Machell WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and nonischemic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **43** (4): 642-648
- [22] Wojnicz R, Wilczek K, Nowalany-Kozielecka E, Szygalski-Jurkiewicz B, Nowak J, Polonski L, et al. Usefulness of atorvastatin in patients with heart failure due to inflammatory dilated cardiomyopathy and elevated cholesterol levels [J]. *J Am Cardiol*, 2006, **97** (6): 899-904
- [23] Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report [J]. *Circulation*, 2005, **112** (3): 300-302
- [24] White HD, Aylward PE, Huang Z, Dalby AJ, Weaver WD, Barvik S, et al. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALLANT) [J]. *Circulation*, 2005, **112** (22): 3 391-399
- [25] Foody JM, Shah R, Galusha D, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM, et al. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure [J]. *Circulation*, 2006, **113** (8): 1 086-092
- [26] Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, Shimomura H, Kimura K, Ogata Y, et al. Effects of statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese [J]. *J Am Cardiol*, 2006, **97** (8): 1 165-171
- [27] Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **42** (11): 1 933-940
- [28] Bleske BE, Nicklas JM, Bard RL, Brook RD, Gurbel PA, Bliden KP, et al. Neutral effect on markers of heart failure, inflammation, endothelial activation and function, and vagal tone after high-dose HMG-CoA reductase inhibition in non-diabetic patients with non-ischemic cardiomyopathy and average low-density lipoprotein level [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **47** (2): 338-341
- [29] Sakatani T, Shirayama T, Suzuki T, Yamamoto T, Mani H, Kawasaki T, et al. The association between cholesterol and mortality in heart failure: comparison between patients with and without coronary artery disease [J]. *Int Heart J*, 2005, **46** (4): 619-629
- [30] Ray JG, Cong Y, Sykora K, Tu JU. Statin use and survival outcomes in elderly patients with heart failure [J]. *Arch Intern Med*, 2005, **165** (1): 62-67
- [31] Tavazzi L, Tognoni G, Franzos MC, Latini R, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic angiotensin heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, **6** (5): 635-641

(此文编辑 许雪梅)