

[文章编号] 1007-3949(2008)16-02-0121-04

• 实验研究 •

阿托伐他汀联合非诺贝特治疗混合性高脂血症的疗效 及对肝功能的影响

王建飞¹, 李天德¹, 郑显东²

(1. 中国人民解放军总医院心内科, 北京市 100853; 2. 河北医科大学附属第二医院, 河北省石家庄市 050000)

[关键词] 内科学; 动脉粥样硬化; 高脂蛋白血症 V 型; 降血脂药; 药物疗法, 联合; C 反应蛋白质; 肝功能; 大鼠

[摘要] 目的 探讨阿托伐他汀与非诺贝特联合应用治疗混合性高脂血症的较佳给药剂量及方法, 以及对肝功能和高敏 C 反应蛋白的影响。方法 60 只 Wistar 大鼠随机分为正常对照组、高脂对照组、阿托伐他汀组[1.8 mg/(kg·d)]、顿服组[阿托伐他汀 0.9 mg/(kg·d) + 非诺贝特 18 mg/(kg·d), 顿服]及分服组[阿托伐他汀 0.9 mg/(kg·d) + 非诺贝特 18 mg/(kg·d), 早晚分开服用], 实验过程共 8 周, 复制高脂血症模型 4 周, 用药 4 周。分别检测血脂、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶和高敏 C 反应蛋白。结果 8 周末时, 与高脂对照组比较, 正常对照组及各用药组总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及甘油三酯降低($P < 0.01$), 与高脂对照组及阿托伐他汀组比较, 联合用药组高密度脂蛋白胆固醇水平升高($P < 0.01$), 甘油三酯水平降低($P < 0.01$)。8 周末时, 与正常对照组比较, 高脂组及各用药组 C 反应蛋白水平升高($P < 0.05$); 与阿托伐他汀组比较, 高脂组 C 反应蛋白水平明显升高($P < 0.01$), 联合用药组降低($P < 0.05$)。8 周末时, 与正常组比较, 高脂组及各用药组丙氨酸氨基转移酶及天门冬氨酸氨基转移酶升高($P < 0.01$); 与高脂组比较, 各用药组丙氨酸氨基转移酶及天门冬氨酸氨基转移酶降低($P < 0.05$); 与阿托伐他汀组和分服组比较, 顿服组丙氨酸氨基转移酶及天门冬氨酸氨基转移酶水平升高($P < 0.05$)。结论 阿托伐他汀与非诺贝特联合应用可增强调脂疗效及控制 C 反应蛋白的水平, 较加倍剂量的阿托伐他汀效果更佳; 二者联合应用时应适当减少各自剂量, 早晚分开服用, 在保护高脂血症对肝功能损害的同时减少药物性肝损害。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Efficacy and Safety of Combination Therapy with Atorvastatin and Fenofibrate in Rats with Combined Hyperlipidemia

WANG Jian Fei¹, LI Tian De¹, and ZHENG Xian Dong²

(1. Department of Cardiology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Hyperlipoproteinemia Type V; Antilipemic Agents; Drug Therapy, Combination; C-reactive Protein; Liver Function; Rat

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the efficacy and safety of combination therapy with atorvastatin and fenofibrate in rats with mixed hyperlipidemia. **Methods** 60 Wistar rats were randomized into normal group, control group, atorvastatin group, AFH group and AFF group. The groups were fed with high fatty foods, except Normal group fed with common foods. At the end of the fourth week, Atorvastatin group [Atorvastatin 1.8 mg/(kg·d)], AFH group [Atorvastatin 0.9 mg/(kg·d) + Fenofibrate 18 mg/(kg·d), together], and AFF group [Atorvastatin 0.9 mg/(kg·d) + Fenofibrate 18 mg/(kg·d), respectively] were administered drugs. TC, TG, LDLC, HDLC, ALT, AST and hs-CRP were measured at the end of the fourth and the eighth week.

Results The level of TC, LDLC, TG in normal group, atorvastatin group, AFH group and AFF group were obviously lower than control group ($P < 0.01$); That of HDLC in AFH group and AFF group were higher than atorvastatin group ($P < 0.01$). The level of hsCRP in control group, atorvastatin group, AFH group and AFF group were obviously increased than normal group ($P < 0.05$). Compared with Atorvastatin group, the level of hsCRP in AFH group and AFF group were lower. 3. The level of ALT and AST in control group, atorvastatin group, AFH group and AFF group were obviously higher than normal group ($P < 0.01$). Those in Atorvastatin group and AFF group were lower than Control group ($P < 0.01$) and AFH group ($P < 0.05$).

Conclusions Combination therapy of fenofibrate plus atorvastatin can strengthen the effects on decreasing lipids and the level of hs-CRP. The negative effects of combination therapy are related to the doses of fenofibrate and atorvastatin, so administrating drugs from low doses and at different time are very important to reduce hepatic damage.

[收稿日期] 2007-11-29

[修回日期] 2008-02-01

[作者简介] 王建飞, 博士, 主治医师, 主要从事心力衰竭及冠心病的诊断和治疗, 联系电话为 13126603534, E-mail 为 wjf2005301@yahoo.com.cn. 郑显东, 硕士, 医师, 主要从事脑血管病研究, 联系电话为 0311-66066730. 通讯作者李天德, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心力衰竭及冠心病的诊断和治疗, 联系电话为 010-66936453.

近年来高脂血症呈逐渐上升趋势,他汀类药物虽已经被广泛应用于临床,但并不能完全纠正混合性高脂血症,为了能更有效的使血脂水平达标,降脂药物联合应用将不可避免,本实验以 Wistar 大鼠为研究对象,初步探讨阿托伐他汀与非诺贝特联合应用治疗混合性高脂血症的较佳给药剂量及方法,在达到良好治疗效果的同时最大限度的避免肝功能损害的产生,从而为临床工作中治疗混合性高脂血症,延缓动脉粥样硬化的发生及发展,进一步稳定斑块,控制炎症反应,提供一定的理论基础和依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物和饲料

60 只健康清洁级 Wistar 大鼠,雄性,10 周龄,平均体重为 201.2 ± 7.4 g,购自北京市维通利华实验技术有限公司,实验动物合格证书编号为: SCXK(京)2007-0001。普通饲料和高脂饲料均由北京科奥协力有限公司加工制作,普通饲料配方为大鼠生长繁殖期标准配方,高脂饲料配方为:3%胆固醇,10%猪油,0.2%丙硫氧嘧啶,87.8%基础饲料。合格证书编号: SCXK(京)2005-0007。

1.2 实验药物和试剂

非诺贝特胶囊,由法国利博福尼制药公司生产,批号:H20050004。阿托伐他汀,由北京红惠生物制药股份有限公司赞助。高敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hsCRP)试剂盒,购自美国 Rapid-bio 公司,以双抗夹心法检测(enzyme-link-immunosorbent assay, ELISA),批号:11010505。总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transferase, ALT)在本院生化科由日本日立公司出产的 7600-020 型全自动生化分析仪检测。

1.3 实验方法

60 只 Wistar 大鼠按体重随机分为正常对照组、高脂对照组、阿托伐他汀组、分服组及顿服组,每组 12 只,试验周期为 8 周,于第 4 周末确认已形成混合性高脂血症后用药组开始药物干预。正常对照组为单纯普通饲料喂养,不给予药物干预;高脂对照组为单纯高脂饲料喂养,不给予药物干预;阿托伐他汀组为晚间胃管给予阿托伐他汀 $1.8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$;顿服组为晚间胃管给予阿托伐他汀 $0.9 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ + 非诺贝特 $18 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$;分服组为胃管给予非诺贝特 $18 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,晚间胃管给予阿托伐他汀 $0.9 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。4 周末及 8 周末禁食水 12 h 后,乙醚麻醉,称重,眶后静脉丛采血,离心取上清,检测血脂、AST、ALT 及 hsCRP,大鼠与人之间的药物等效剂量按体型系数公式计算,依据见解放军总医院动物实验指南。在本实验中阿托伐他汀组大鼠用药剂量相当于人服用阿托伐他汀 $20 \text{ mg}/\text{d}$,分服组及顿服组大鼠用药剂量相当于人服用阿托伐他汀 $10 \text{ mg}/\text{d}$,非诺贝特 $200 \text{ mg}/\text{d}$ 。实验结束后,正常对照组、顿服组及分服组各死亡 2 只大鼠(解剖示肺梗死,可能为灌胃时药物误注入气管所致),高脂对照组死亡 4 只大鼠(解剖示 2 只肠梗阻,2 只肺梗死),阿托伐他汀组无大鼠死亡。死亡大鼠均被剔除,其余大鼠列入统计分析范围。

1.4 统计学处理

计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有实验数据均采用 SPSS 12.0 统计软件处理,组间比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 4 周末时各组大鼠血脂水平的变化

高脂对照组、阿托伐他汀组、分服组及顿服组 TC、LDLC、HDLC 和 TG 水平较正常对照组明显升高 ($P < 0.01$; 表 1)。

表 1. 4 周末时各组大鼠血脂水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	TC (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	HDLC (mmol/L)	TG (mmol/L)
正常对照组	10	2.041 ± 0.371	0.283 ± 0.116	1.559 ± 0.203	0.288 ± 0.033
高脂对照组	8	5.570 ± 0.997^a	3.206 ± 0.220^a	2.456 ± 0.511^a	0.806 ± 0.144^a
阿托伐他汀组	12	6.273 ± 1.912^a	3.613 ± 1.016^a	2.519 ± 0.224^a	0.651 ± 0.052^a
分服组	10	6.357 ± 1.924^a	3.868 ± 0.952^a	2.387 ± 0.374^a	0.665 ± 0.100^a
顿服组	10	6.638 ± 1.633^a	3.863 ± 1.116^a	2.717 ± 0.540^a	0.686 ± 0.055^a

a 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较。

2.2 8 周末时各组大鼠血脂水平的变化

与正常对照组比较, 高脂对照组 TC、LDLC 及 TG 水平升高 ($P < 0.01$), 阿托伐他汀组 HDLC、TC、LDLC 及 TG 水平均升高 ($P < 0.01$), 分服组和顿服组 TC、LDCL 及 HDLC 水平升高 ($P < 0.01$ 或 $P <$

0.05), TG 水平无统计学差异; 与高脂对照组比较, 各用药组 TC、LDLC、TG 均降低 ($P < 0.01$), 分服组和顿服组 HDLC 水平升高 ($P < 0.01$); 与阿托伐他汀组比较, 分服组和顿服组 HDLC 水平升高 ($P < 0.01$), TG 及 LDLC 水平降低 ($P < 0.01$; 表 2)。

表 2. 8 周末时各组大鼠血脂水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	TC (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	HDLC (mmol/L)	TG (mmol/L)
正常对照组	10	1.848 ± 0.229	0.273 ± 0.053	1.346 ± 0.100	0.313 ± 0.049
高脂对照组	8	9.529 ± 2.554 ^a	5.561 ± 1.048 ^a	1.512 ± 0.164	1.524 ± 0.138 ^a
阿托伐他汀组	12	3.248 ± 0.615 ^{ac}	1.950 ± 0.276 ^{ac}	1.577 ± 0.112 ^a	0.465 ± 0.052 ^{ac}
分服组	10	3.273 ± 0.976 ^{bc}	1.232 ± 0.368 ^{acd}	1.911 ± 0.135 ^{acd}	0.333 ± 0.077 ^{cd}
顿服组	10	3.399 ± 1.064 ^{bc}	1.372 ± 0.409 ^{acd}	1.922 ± 0.168 ^{acd}	0.366 ± 0.043 ^{cd}

a 为 $P < 0.01$, b 为 $P < 0.05$, 与正常对照组比较; c 为 $P < 0.01$, 与高脂对照组比较; d 为 $P < 0.01$, 与阿托伐他汀组比较。

2.3 各组大鼠 4 周末及 8 周末超敏 C-反应蛋白水平比较

4 周末时与正常对照组比较, 其余各组 hs-CRP 水平升高 ($P < 0.01$)。8 周末时与正常对照组比较, 其余各组 hs-CRP 水平升高 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 与高脂对照组比较, 用药组 hs-CRP 水平降低 ($P < 0.01$); 与阿托伐他汀组比较, 分服组和顿服组 hs-CRP 水平降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 与分服组比较, 顿服组 hs-CRP 水平未产生统计学差异 (表 3)。

2.4 各组大鼠 4 周末及 8 周末丙氨酸氨基转移酶及天门冬氨酸氨基转移酶水平比较

4 周末时, 与正常对照组比较, 其余各组 ALT 及 AST 均升高 ($P < 0.01$)。8 周末时, 与正常对照组比较, 其余各组 ALT 及 AST 升高 ($P < 0.01$); 与高脂对

照组比较, 各用药组 ALT 及 AST 降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 与阿托伐他汀组和分服组比较, 顿服组 ALT 及 AST 水平升高 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$, 表 4)。

表 3. 各组大鼠高敏 C 反应蛋白变化水平 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组 别	只数	4 周	8 周
正常对照组	10	1.253 ± 0.304	1.107 ± 0.130
高脂对照组	8	3.409 ± 0.475 ^a	7.877 ± 2.572 ^a
阿托伐他汀组	12	2.883 ± 0.385 ^a	3.536 ± 0.482 ^{ac}
分服组	10	2.703 ± 0.511 ^a	2.047 ± 0.531 ^{bcd}
顿服组	10	3.264 ± 0.955 ^a	2.469 ± 0.738 ^{bce}

a 为 $P < 0.01$, b 为 $P < 0.05$, 与正常对照组比较; c 为 $P < 0.01$, 与高脂对照组比较; d 为 $P < 0.01$, e 为 $P < 0.05$, 与阿托伐他汀组比较。

表 4. 各组大鼠丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, U/L)

分 组	n	4 周		8 周	
		ALT	AST	ALT	AST
正常对照组	10	38.440 ± 2.887	77.370 ± 6.806	37.950 ± 2.692	71.080 ± 12.454
高脂对照组	8	49.113 ± 3.433 ^a	96.887 ± 4.322 ^a	78.250 ± 3.537 ^a	121.700 ± 7.927 ^a
阿托伐他汀组	12	52.700 ± 8.880 ^a	100.450 ± 15.600 ^a	44.375 ± 4.765 ^{ab}	98.442 ± 7.723 ^{ab}
分服组	10	49.620 ± 4.264 ^a	97.700 ± 3.862 ^a	46.240 ± 2.729 ^{ab}	100.230 ± 4.449 ^{ab}
顿服组	10	47.740 ± 6.543 ^a	96.960 ± 8.642 ^a	53.010 ± 2.237 ^{abce}	110.260 ± 11.977 ^{abdf}

a 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与高脂对照组比较; c 为 $P < 0.01$, d 为 $P < 0.05$, 与阿托伐他汀组比较; e 为 $P < 0.01$, f 为 $P < 0.05$, 与分服组比较。

3 讨论

近年来冠心病的发病率与死亡率正呈明显上升趋势, 控制血脂水平及抑制斑块内的炎症反应, 可以起到明显稳定斑块和预防动脉粥样硬化发生发展的

作用。近年来, 国际上有关血脂防治指南均一致认为除使 LDLC 达标外, 也力争使 TG 和 HDLC 达标, 但我国调查显示, 有动脉粥样硬化疾病的高危人群经单药治疗后 TC、LDLC、TG 三项全部达标者仅为

10.1%^[1]。C反应蛋白是一种非特异性的炎症标志物,而慢性炎症贯穿于动脉粥样硬化脂纹形成到斑块破裂的整个过程,临床研究已经得到证实,在不同类型和不同程度动脉粥样硬化、冠心病中CRP都有一定程度升高,而且血中检测出的C反应蛋白与冠心病的发生呈独立相关^[2]。降脂药物联合应用成为调脂治疗的重要组成部分,2004年发表的美国内科医师协会^[3]和美国糖尿病协会^[4]的降脂指南中,他汀类和贝特类联合应用进行调脂治疗的合法性已获认可,但他汀类和贝特类药物联合应用所带来的严重副作用从一定程度上限制了其在临床上的推广,本实验正是以此为出发点,观察他汀类和贝特类药物联合应用的降脂疗效及对肝谷丙转氨酶、谷草转氨酶的影响,从而为临床医生提供动物试验参考。

本实验中观察到阿托伐他汀联合非诺贝特组显示了优于单独应用加倍剂量的阿托伐他汀的良好降脂效果和抑制hsCRP的产生,分析原因考虑为:他汀类是羟甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,通过抑制该酶而减少体内胆固醇的合成,而且也已经证实他汀类药物还可以通过对Rho信号通路的抑制,激活过氧化体增殖物激活型受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α),上调载脂蛋白A1mRNA的表达,从而能降低TG和提高HDL水平^[5],他汀类药物虽有降低LDLC的作用,但降低TG和提高HDL的作用非常有限,弱于贝特类药物。非诺贝特是PPAR α 的激动剂,PPAR α 被活化后促进脂蛋白脂肪酶、载脂蛋白AI和载脂蛋白AII基因的表达,抑制载脂蛋白CIII的表达,提高脂蛋白脂肪酶的脂解活性,从而降低TG和促进胆固醇的逆向转运,提高HDL水平,而且非诺贝特还能通过对PPAR α 负性调节核因子活性而抑制某些炎症及粘附分子表达,从而产生除降脂作用以外的抗炎和抗动脉粥样硬化作用^[6,7]。另外已有研究报道,非诺贝特还可抑制脂肪组织组织因子的表达,具有抗栓作用,对于高脂血症伴有凝血/纤溶异常的患者,加用非诺贝特获益将会更大^[8]。可见他汀类和贝特类药物联合应用可以进一步提高PPAR α 的活性,增强药物调节hsCRP、LDLC、TG和HDL的作用。

目前他汀类药物和贝特类药物联合应用发生不良反应的机制不清,但药物浓度的异常增高是重要危险因素^[9]。在本实验中也观察到阿托伐他汀联合非诺贝特一起服用组的肝酶较早晚分开服用组升高。分析原因为非诺贝特可直接损伤肝功能,从而

间接导致他汀类药物代谢减慢,药物血浆浓度升高,此外,非诺贝特主要从肾脏排泄,轻度肾功能受损即可使其血药浓度升高,加重肝损害,故他汀类药物与贝特类药物联合应用时应慎重,尽量避免两种药物同时服用,可采取早晚分开服,从小剂量开始,逐渐递增至治疗剂量,并定期监测肝酶的变化,可以较大程度的在保护高脂血症对肝功能损害的同时避免药物性肝损害的产生。

从血脂异常理论和临床治疗学角度,降脂药物联合应用具有如下优点: ①当使用单一降脂药物不能达标时,联合用药可提高血脂水平的达标率; ②联合用药充分发挥药物互补协同作用,有利于全面调节血脂异常; ③减少与增大剂量相关的不良反应。因此,在以他汀类作为大多数血脂异常患者的首选治疗药物的基础上,联合非诺贝特来全面改善血脂异常,避免依赖单纯增大他汀类药物的剂量来提高达标率,不但可以增强应用调脂药物的安全性,而且可以进一步降低心血管病的危险,任景怡等^[10]的辛伐他汀联合非诺贝特的临床研究也观察到了良好的治疗效果,所以他汀类联合非诺贝特,采取分开服用的方法,将是未来严重混合性高脂血症药物治疗的发展趋势。

[参考文献]

- [1] 全国高胆固醇血症控制状况多中心协作组. 高胆固醇血症临床控制状况多中心协作研究达标率及影响因素[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(2): 109-114.
- [2] 纪求尚, 张运, 杨晓静, 等. 急性心肌梗死患者炎症介质的动态变化及意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11(4): 349-351.
- [3] Snow V, Aronson MD, Hornbak ER, et al. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(8): 644-649.
- [4] American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(Suppl 1): S68-S71.
- [5] Martin G, Duez H, Blanquart C, et al. Statin induced inhibition of the Rho signaling pathway activates PPAR α and induces HDL apoA-1 [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(11): 1423-432.
- [6] Marx N, Sukhova GK, Collins T, et al. PPAR α activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells [J]. *Circulation*, 1999, 99(24): 3125-131.
- [7] Staels B, Koenig W, Habib A, et al. Activation of human aortic smooth muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators [J]. *Nature*, 1998, 393(6687): 790-793.
- [8] 李洁琪, 赵水平, 吴洁. 非诺贝特抑制脂肪细胞组织因子表达组织 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(5): 565-567.
- [9] Hodel C. Myopathy and rhabdomyolysis with lipid lowering drugs [J]. *Toxicol Lett*, 2002, 128(1-3): 159-168.
- [10] 任景怡, 陈红, 罗宇. 联合应用辛伐他汀和非诺贝特治疗混合性高脂血症的疗效及安全性观察[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(2): 122-126.

(此文编辑 李小玲)