

ENHANCE研究: 我们对脂质代谢的认识又获得了什么

程 远 植

(武汉亚洲心脏病医院心内科, 湖北省武汉市 430022)

[关键词] ENHANCE研究; 依折麦布 ASAP研究; 动脉粥样硬化; 脂质斑块

[摘要] ENHANCE研究对 720例患者随机分为 2组: 363例患者被指定为辛伐他汀组, 357例患者为辛伐他汀-依折麦布组, 观察了两组颈动脉、颈动脉窦、颈内动脉和股动脉平均内膜中膜厚度, 及在心血管临床事件的发生率。在 ENHANCE研究中, 被寄予厚望的 Vytorin(依折麦布/辛伐他汀)未能延缓家族性高胆固醇血症患者动脉中脂质斑块的生长, 心血管临床事件的发生率没有差异。文章初步分析了 ENHANCE研究为什么会出现这样的结果, 以及作为临床医生现在如何面对依折麦布的问题。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

在 ENHANCE研究中, 被寄予厚望的 Vytorin(依折麦布/辛伐他汀)未能延缓家族性高胆固醇血症患者动脉中脂质斑块的生长。在刚结束的 2008年 ACC年会上, ENHANCE研究正式公布, 文章同时发表在新英格兰医学杂志上^[1]。他汀在动脉粥样硬化防治中的地位毋庸置疑, 但是人们从未停止对新靶点、新治疗的探索。令人遗憾的是, 从 Torcetrap到依折麦布, 这些新的治疗手段都没有经得住“循证”的考验, 但人们不应只是肤浅的了解循证医学的简单结论, 我们在扼腕之余理智思考, 这个研究为什么会出现这样的结果? 我们对脂质代谢的认识又获得了什么?

1 ENHANCE研究简介

ENHANCE研究中共 720例患者被随机分为 2组: 363例患者被指定为辛伐他汀组, 357例患者为辛伐他汀-依折麦布组。两组之间低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)基础水平差异无显著性 ($P = 0.85$), 大约 81% 入选患者之前已经在接受他汀类药物治疗, 两组之间平均颈动脉内膜中膜厚度 (intima-media thickness, MT)测量基础值相似。

主要测定结果平均颈动脉 MT从基础值到研究终点的变化为辛伐他汀组 $5.8 \pm 3.7 \mu\text{m}$, 而辛伐他汀-依折麦布组 $11.1 \pm 3.8 \mu\text{m}$ ($P = 0.29$)。以 $MT > 1.3 \text{ mm}$ 确定新斑块形成, 在辛伐他汀组患者为 2.8% (9/320), 而辛伐他汀-依折麦布组为 4.7% (15/322) ($P = 0.20$)。治疗组之间在一般颈动脉、颈动脉球、颈内动脉和股动脉平均 MT或平均颈动脉和股动脉 MT值的平均数没有发现显著性差异。

辛伐他汀组和辛伐他汀-依折麦布组在心血管临床事件的发生率 [心血管死亡 (0.3%比 0.6%)、非致命性心肌梗死 (0.6%比 0.8%)、非致命性卒中 (0.3%比 0.3%)以及需

要再血管化治疗 (1.4%比 1.7%)]上差异无显著性 (所有 P 值均 > 0.05)。治疗 24个月时, 平均 LDL水平在辛伐他汀组减少为 192.7 mg/dL ($1 \text{ mg/dL} = 0.0555 \text{ mmol/L}$), 减少 39%, 在辛伐他汀-依折麦布组减少为 141.3 mg/dL , 减少 56% ($P < 0.01$)。

两组之间治疗相关不良事件总体发生率基本相似: 血清转氨酶连续升高大于或等于正常上限的 3倍 (2.2%比 2.8%), 肌酸磷酸激酶升高大于或等于正常上限的 10倍 (2.2%比 1.1%), 以及肌酸磷酸激酶升高大于或等于正常上限的 10倍且伴有肌肉症状 (0.3%比 0.6%) (所有 P 值均 > 0.05)。两组均无横纹肌溶解症病例报道。

2 ENHANCE研究为什么会出现这样的结果

ENHANCE研究对象属于低危人群, 因而限制了两组之间数据对比的价值。有人可能说, 在此研究之前的 ASAP研究 [the Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP) trial]^[2], 在 325例家族性高胆固醇血症比较 80 mg阿托伐他汀和 40 mg辛伐他汀对颈动脉 MT的影响取得了一个阳性结果。但是仔细分析这两个研究的对象, 有两个方面存在较大差异。第一, 在 ENHANCE研究中, 患者颈动脉 MT基线是 0.695 mm , 在 ASAP的研究中是 0.925 mm 。第二, 在 ENHANCE研究患者, 大多确定有一个较长的和更强化他汀类治疗史, 比 ASAP研究的入选患者早用 6年。

从 ENHANCE研究我们能否得出结论, 依折麦布加上大剂量他汀能有效降低 LDLC, 但不能降低临床心血管事件? 不能如此简单的推论。第一, 颈动脉 MT改变是临床心血管事件的一个有效替代指标吗? 在至今为止的 34个颈动脉 MT与冠状动脉造影证实冠状动脉粥样硬化的相关研究中, 只有 30个显示轻度的正相关。至少有 15个调脂治疗测量颈动脉 MT改变的临床研究, 其中有 7个研究比较了各种已知能降低心血管事件的他汀与安慰剂或低剂量他汀治疗结果, 大剂量他汀能延缓或甚至逆转动脉粥样硬化斑块和

[收稿日期] 2008-06-11

[修回日期] 2009-02-25

[作者简介] 程远植, 主任医师, 教授, 主要研究方向为冠心病及其危险因素、动脉粥样硬化等, E-mail为 yzchengyaxi@126.com。

MT, 但没有一个研究能在 2 年或少于 2 年能降低临床心血管事件。这种结果可能因为在试验的前 1~2 年临床获益还没有表现出来^[3]。第二, ENHANCE 研究 81% 的患者在此之前 10~20 年接受了他汀、树脂、依折麦布或这些药物联合强化治疗, 这种有利于斑块稳定的长期强化治疗, 使得研究中的潜在获益将被减弱。大的脂质斑块池和巨噬泡沫细胞增多都高度预测致死性心肌梗死中斑块破裂的部位和可能性^[4]。一种新的假说认为调脂治疗耗竭斑块中脂质, 使斑块稳定并减少临床事件^[5]。在 ENHANCE 研究中, 颈动脉 MT 基线平均是 0.695 mm, 远比 ASAP 研究的入选患者要薄。ENHANCE 研究支持这种假说。第三, 在 ENHANCE 研究中, 两组高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol HDLC) 和甘油三酯 (triglyceride TG) 没有差异, 依折麦布缺乏有效改善 HDLC 和 TG 可能是一个重要的原因。第四, 因研究对象为家族性高胆固醇血症患者, 经洗脱期后 LDL > 210 mg/dL, 虽然在辛伐他汀-依折麦布组和辛伐他汀组 LDL 有显著下降, 但是仍然不够, 辛伐他汀-依折麦布组平均 LDL 水平为 141 mg/dL, 远未达到延缓或逆转斑块的低水平, 因此, 颈动脉 MT 并无显著降低。第五, 虽然在辛伐他汀-依折麦布组 LDL 有显著下降, 而颈动脉 MT 并无显著降低, 是否能说依折麦布加上他汀对临床心血管事件减少就完全无效呢? 要回答这个问题需要等待目前正在进行中的那些大型临床研究的结果^[6-7]。

3 目前如何认识依折麦布

作为临床医生现在如何面对依折麦布的问题, 正如 2008 年 1 月 15 日 ACC 关于依折麦布的声明中提到的^[8]: 如果能耐受首先使用他汀加上已在临床显示上能获益的药物如烟酸、贝特类、胆酸多价螯合剂, 使 LDL 和 HDLC [或总胆固醇 (total cholesterol TC) 与 HDLC 比值] 达到目标值; ④

已经使用上面提到的药物, 仍然未能达标者, 可考虑使用依折麦布; ⑤等待进一步的研究。

循证医学是从理论到实践的“试金石”。从 Torcetrop 到依折麦布, 这些新的治疗手段都没有经得住“循证”的考验, 我们应该充分应用已被证实有效而安全的治疗手段。积极地探索, 努力尝试而不断地前进, 人们探索脂质代谢的研究不会停止。

[参考文献]

- [1] Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESC, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2008; **358**: 1431-443.
- [2] Smilde TJ, van Walsen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective randomized double-blind trial [J]. *Lancet*, 2001; **357**: 577-581.
- [3] Zhao X-Q, Yuan C, Hatsukami TS, et al. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI: a case-control study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001; **21**: 1623-629.
- [4] Felton CV, Crook D, Davies MJ, et al. Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; **17**: 1337-345.
- [5] Brown BG, Zhao X-Q, Sacco DE, et al. Lipid-lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease [J]. *Circulation*, 1993; **87**: 1781-791.
- [6] Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of MPROVE-IT (MProved Reduction of Outcomes: Vitorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes [J]. *Am Heart J*, 2008; **56**: 826-832.
- [7] Devine PJ, Turco MA, Taylor AJ, et al. Design and rationale of the ARBITER 6 trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) -6HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis (HALTS) [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2007; **21**: 221-225.
- [8] American College of Cardiology statement on ENHANCE trial [EB/OL]. [2008-1-15]. <http://www.acc.org/enhance.htm>.

(此文编辑 许雪梅)