

文章编号:1672-3384(2005)-03-0001-04

## 他汀类调脂药的药理学基础

【作者】 金有豫

首都医科大学 (北京 100054)

【中图分类号】 R972.6;R962

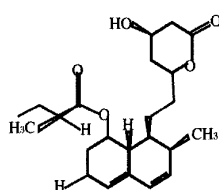
【文献标识码】 B

20 世纪 80 年代他汀类药物的问世,开创了调血脂治疗的新纪元。血脂增高是心血管疾病的元凶,他汀类药物能有效地防治心血管疾病,特别是对冠心病的一、二级预防,提供了有效的药物。

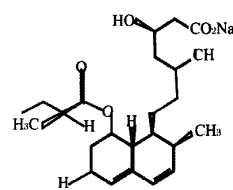
自他汀类药物问世以来,至今已开发和广泛使用的约有 6 种药物。关于他汀类药物及其各种药物的系统药理学在多种专业著作(例如古德曼·吉尔曼的《治疗学的药理学基础》一书)中已有详细论述,可供学习和参考。本文仅从他汀类药物的发现和发展、化学结构、调血脂的主要作用机制以及药代动力学的基础知识等方面来加强对于他汀类药物及其特点的理解和认识,俾能合理用药。

### 1 从他汀类药物的发现和发展了解其化学结构上的特点

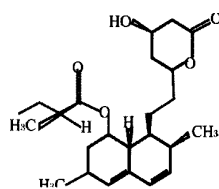
1976 年在日本于桔青霉 (*penicillium citrinum*) 的培养物中首次提取出来自天然的美伐他汀 (mevastatin),它具有与羟甲戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme, HMG-CoA) 的基本结构相似的羟甲戊二酸的活性结构。这是非常重要的发现,为他汀类药物的发展奠定了基础。可惜的是美伐他汀尚未被深入研究就夭折了。随后,1983 年在日本又将美伐他汀的基本结构进行修饰(羟基化和内酯开环),获得了从天然产品半合成的普伐他汀 (pravastatin)。在此期间,1980 年在美国则自土曲霉 (*aspergillus terreus*) 的培养物中提取出来自天然的洛伐他汀 (lovastatin),进行了化学结构的研究,它是美伐他汀的一甲基衍生物。其后,又将洛伐他汀经酶降解,获得了美伐他汀的二甲基衍生物



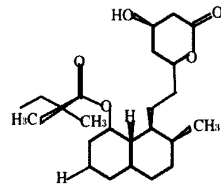
美伐他汀



普伐他汀

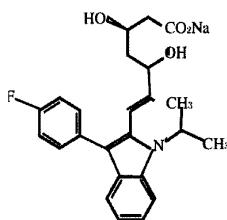


洛伐他汀

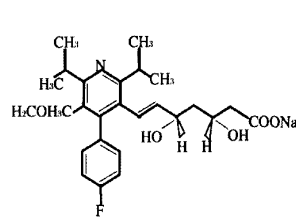


辛伐他汀

物辛伐他汀 (simvastatin), 于 1988 年上市, 它仍属于从天然产品半合成的他汀类药物。在研究了他汀类药物的化学结构和效应的关系后, 于 20 世纪 90 年代先后合成了作用更强的全合成的氟伐他汀 (fluvastatin, 1994) 和阿托伐他汀 (atorvastatin, 1997), 它们都具有羟甲戊二酸的活性结构, 只是存在形式不同, 能形成 HMG-CoA 中间产物类似的结构庚酸侧链。调脂作用强大、服用剂量仅  $\mu\text{g}$  级的西立伐他汀 (cerivastatin), 因与贝特类降脂药合用造成横纹肌溶解而导致死亡的严重不良反应事件频频发生, 我国及其他一些国家已停止使用。



氟伐他汀



西立伐他汀

新的他汀类药物还有罗伐他汀 (rosuvastatin) 已进入Ⅲ期临床试验,其降脂作用强大,超过所有其他他汀类药物,号称“超级他汀”。日本研制的伊伐他汀 (itavastatin) 也是一种高效降脂药,尚未上市。

综上所述,我们可以得到的概念是:①洛伐他汀是从霉菌培养物中分离出来的;普伐他汀和辛伐他汀是洛伐他汀的化学结构的改进。②他汀类药物结构中都有羟甲戊二酸的活性结构,只是存在形式不同。③洛伐他汀和辛伐他汀是非活性的内酯形式药物。④洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀的结构和相对分子量十分相近。

2 从他汀类药物的基本化学结构了解其调脂作用机制并推及各种药物的作用特点

他汀类药物的调脂作用主要是通过抑制肝脏合成胆固醇而产生的,此外还有次要的非抑制合成的作用。要深入了解其作用机制,就先从体内胆固醇的情况说起。

血清中的胆固醇主要有两种来源途径:一是从食物(如动物的内脏、蛋黄、奶油及肉类等)中摄取,称为外源性胆固醇;二是在人体内合成,称为内源性胆固醇,占体内总胆固醇的 2/3。其合成是乙酰盐经辅酶 A (CoA) 转移酶形成乙酰辅酶 A (乙酰 - CoA) 和乙酰乙酰辅酶 A;继而在 HMG - CoA 合成酶的催化下形成 HMG - CoA;HMG - CoA 在 HMG - CoA 还原酶的催化下,形成了羟甲戊酸 (MVA);MVA 再经过几个步骤就合成为胆固醇。胆固醇的合成步骤很复杂,我们需要理解的重要步骤是 MVA 的形成以及 HMG - CoA 还原酶是体内胆固醇合成的限速酶。因此,在图 1 中只简单地提出这一步骤的反应。要特别注意 HMG - CoA 的化学结构中的“羟甲戊二酰”与前面提到的他汀类药物均含有的“羟甲戊二酸”(有的存在形式不同)的活性结构的问题。

他汀类药物的调脂作用机制就在于这种化学结构上的相似之处,它在 MVA 的形成过程中与 HMG - CoA 竞争 HMG - CoA 还原酶,影响胆固醇的合成而发挥调脂效应,即选择性抑制肝脏中的 HMG - CoA 还

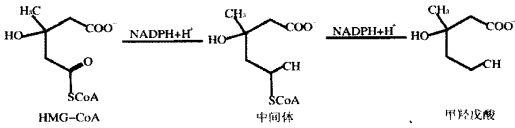


图 1 羟甲戊二酰辅酶 A (3 - hydroxy - 3 - methyl - glutaryl coenzyme, HMG - CoA)

原酶是其主要目标。这就不难理解为什么他汀类药物称为“HMG - CoA 还原酶选择性抑制剂”了。而有些他汀类药物(如洛伐他汀和辛伐他汀是非活性的内酯结构)的化学结构中的羟甲戊二酸的活性结构虽存在的形式不同,但在体内可以形成羟甲戊二酸的活性结构而同样发挥作用(见图 2 和下文)。

各种药物的化学结构不同,其降脂作用的强弱也有差异,现有的经体内、外研究所表明的结果如表 1 所示;其相应的临床等效剂量见表 2。

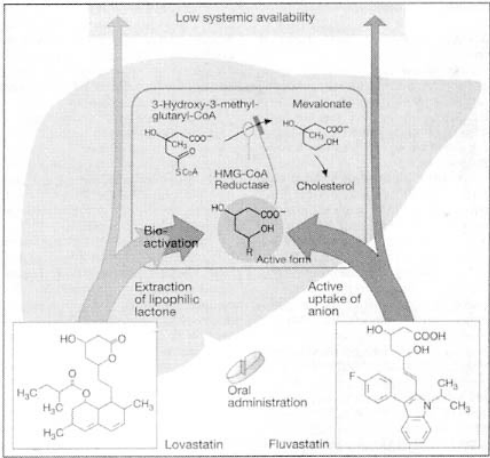


图 2 以洛伐他汀和氟伐他汀为代表,图示其进入肝脏的形式

表 1 几种他汀类药物的抑制 HMG - CoA 还原酶的参数

药名	还原酶参数		
	Ki (mol/L)	IC <sub>50</sub> (mol/L)	ED <sub>50</sub> *
西立伐他汀	1.3 × 10 <sup>-9</sup>	1.1 × 10 <sup>-9</sup>	0.002
洛伐他汀	150 × 10 <sup>-9</sup>	77 × 10 <sup>-9</sup>	0.2 ~ 0.3
普伐他汀		176 × 10 <sup>-9</sup>	
辛伐他汀		66 × 10 <sup>-9</sup>	

注: \*:抑制肝合成胆固醇的 ED<sub>50</sub> (动物实验,口服,mg/kg)。

表2 各种他汀类药物不同程度降低 LDL-C 基线所需的剂量

药物	不同程度降低 LDL-C 基线所需的剂量 (mg)					
	20% ~ 25%	26% ~ 30%	31% ~ 35%	36% ~ 40%	41% ~ 50%	51% ~ 55%
阿托伐他汀	-	-	10	20	40	80
西立伐他汀	0.2	0.3	0.4	0.8		
氟伐他汀	20	40	80			
洛伐他汀	10	20	40	80		
普伐他汀	10	20	40			
辛伐他汀	-	10	20	40	80	

表3 他汀类药物与化学结构、理化性质有关的一些特点

药物	化学结构特点	亲脂性或亲水性	口服吸收的特点	被肝摄取和被肝细胞浓集的特点	在肝中被代谢特点
普伐它汀	内酯开环化合物	亲水性强	吸收剂量的 34%	通过载体进入肝细胞, 受 $NA^{+}$ 非依赖性胆汁酸转移体所控制	硫酸化
洛伐他汀	含内酯	亲脂性强	吸收剂量的 31%, 有首过效应, 代谢成有效的活性开环羟基酸形式	经被动扩散通过肝细胞膜; 在门静脉血中被肝摄取和集中	CYP3A4
辛伐他汀	同上	同上	吸收更完全 (80% ~ 85%)	同上	CYP3A4
阿托伐他汀	无需代谢转化就具有药理活性; 含有氟苯环和氮杂环	比辛伐他汀亲水性增加, 亲脂性降低	>70%	通过载体进入	CYP3A4
氟伐他汀	同上	同上	几乎完全被吸收 (98%); 经首过代谢大部分转变成无活性代谢物	经被动扩散通过肝细胞膜	CYP2C9
西立伐他汀	同上	同上	>60%	通过载体进入肝细胞	CYP2C8, CYP3A4

综合作用和体内过程的特点, 临床推荐的使 LDL-C 降低 25% 的每日剂量 (等效剂量): 西立伐他汀为 0.3mg; 阿托伐他汀为 10mg; 辛伐他汀为 20mg; 普伐他汀为 40mg; 洛伐他汀为 40mg; 氟伐他汀为 80mg。

3 从他汀类药物的基本化学结构了解其理化性质, 并推及各药的作用和体内过程的特点

从药物代谢动力学的基本理论——药物转运和转化谈起。

3.1 药物转运是药物的跨生物膜 (细胞膜) 过程, 它包括药物的吸收、分布和排泄等体内过程。它分为被动转运和主动转运两种方式。在被动转运方面, 脂溶 (或亲脂) 性的药物易于转运, 而水溶 (亲水) 性的药物则不容易转运, 因此, 他汀类药物的各个经被动转运的药物的化学结构 (如内酯结构具有亲脂性) 就会影响其口服后从消化道的吸收和进入肝细胞的量。在主动转运方面, 药物的转运需要有载体的协助, 如普伐他汀具有活性的开放酸盐结构 (亲水性), 且经主动转运, 与其亲脂性无关。表 3 综合了它们在这方面的特点。

3.2 药物的转化又称药物代谢。药物在体内可被肝代谢成为有活性的化合物 (活化), 也可能被细胞色素 P450 (CYP) 酶系统代谢成无活性的代谢产物 (灭活)。含内酯环的他汀类药物在肝脏被活化; 而有些他汀类药物可被细胞色素 P450 (CYP) 酶系统的不同酶灭活。各种药物的特点见表 3。

这一转化的特点除了与药物的作用维持时间有关以外, 还与他汀类药物的药物相互作用、可使其血药浓度增高以致发生严重的不良反应有关。例如将可被细胞色素 P450 (CYP) 酶系统灭活的他汀类药物与能抑制细胞色素 P450 (CYP) 酶系统的药物合用, 可引起横纹肌溶解的严重的不良反应 (详见下文)。

4 从代谢了解药物的相互作用和不能合用的药物

他汀类药物的药物相互作用多属于药物代谢性的相互影响, 已于上节详述, 现将具体的药物列于表 4, 供参考。

5 从他汀类药物的横纹肌溶解作用的作用机制了解用药注意事项

表4 他汀类药物的药物代谢性相互作用

药物类别	具体药物	与他汀类的药物合用	影响他汀类药物的血浆浓度	原因
肝药酶(CYP3A4)抑制药	红霉素、克拉霉素、环孢素、西咪替丁、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、司氟沙星、氟西汀、维拉帕米、他克莫司、地拉韦啉、利托那韦、奈法唑酮、葡萄柚汁	洛伐他汀,辛伐他汀,阿托伐他汀,西立伐他汀	升高	CYP3A4 被抑制
肝药酶(CYP3A4)诱导药	巴比妥类、卡马西平、苯妥英、地塞米松、奈夫西林、灰黄霉素、利福平、曲格列酮、扑米酮	洛伐他汀,辛伐他汀,阿托伐他汀,西立伐他汀	降低	CYP3A4 被增强
肝药酶(CYP2C9)抑制药	胺碘酮、西咪替丁、复方新诺明、氟西汀、利福布丁、氟伏沙明、异烟肼、伊曲康唑、酮康唑、甲硝唑、磺吡酮、噻氯匹定、扎鲁司特	氟伐他汀	升高	CYP2C9 被抑制
肝药酶(CYP2C9)诱导药	巴比妥类、卡马西平、苯妥英、扑米酮、利福平、乙醇	氟伐他汀	降低	CYP2C9 被增强

他汀类药物的不良反应中,值得注意的是其对肌肉的副作用,特别是其重要的肌溶作用。他汀类药物所致肌病包括肌痛〔肌肉疼痛或无力,无肌酸激酶(CK)升高〕、肌炎(有肌肉症状,伴有CK升高)。他汀类药物引起的严重肌炎(肌肉酸痛或无力,伴有CK升高超过正常上限10倍)在应用单一他汀类药物治疗时极少发生,常发生在与其他药物合用时,如发生后不终止治疗则可导致横纹肌溶解、肌红蛋白尿或急性肾坏死。因此,对于他汀类药所致的横纹肌溶解,重在预防。如果对其发生机制(虽然尚未完全阐明)有所了解,就可采取更有针对性的预防措施。

目前关于他汀类药所致的横纹肌溶解机制的说法很多,现仅介绍与其防治关系较密切的两个机制。

5.1 在作用上,与胆固醇的合成及其在体内的作用有关

5.1.1 他汀类药物主要是通过抑制胆固醇合成,可使羟甲戊二酸盐缺乏,因此胞膜不稳定,增加细胞毒性。

5.1.2 他汀类药物抑制胆固醇的合成,导致需要用羟甲戊二酸盐合成的辅酶Q10(Co-Q10)缺乏,这就会引起线粒体(它是线粒体呼吸链中的重要组成部分)功能紊乱,能量产生受到抑制,导致细胞能量耗竭,最终引起横纹肌溶解。体外研究和临床试验

显示,补充Co-Q10可使肌病症状得以改善,均支持这一理论。

5.1.3 胆固醇合成的中间代谢产物法呢醇(farnesol)及牻牛儿酯牻牛儿糖(geranylgeraniol)的合成减少。它们是DNA合成的起始机制和细胞生长所必需的。因此,这两种物质合成减少可影响到某些重要蛋白的合成。

5.2 在血药浓度上与细胞色素P450(CYP)酶系统对他汀类药物的代谢有关

如前所述,细胞色素P450(CYP)酶系统的CYP3A4代谢洛伐他汀、辛伐他汀、阿伐他汀和西立伐他汀;CYP2C9代谢洛伐他汀;西立伐他汀还经CYP2C8代谢。如果同时应用相应的CYP酶抑制药,则可增加他汀类药物的血药浓度,增加肌毒性。普伐他汀(不经CYP系统代谢)和氟伐他汀(不经CYP3A4代谢)的肌毒性相对较低。

综上所述,由于他汀类药物主要是通过抑制胆固醇合成而发生横纹肌溶解,而作用又与血药浓度密切相关,因此,在长期应用他汀类药物时,除严格控制药物的剂量和注意观察外,应特别注意其药物代谢性药物相互作用和药物作用性药物相互作用问题,后者是指与同样具有肌毒性作用的贝特类调血脂药物之间的药物相互作用,以防止横纹肌溶解的发生。

更 正

2005年第1期杂志,P44表1中环孢素和地高辛的治疗浓度范围、中毒浓度的单位应为ng/mL。