

文章编号: 1672-3384(2005)-04-0029-03

## 他汀类药物的抗心律失常作用

【作者】 赵秀丽 武峰

首都医科大学附属北京同仁医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R972.6;R541.7

【文献标识码】 B

随着临床药理学的研究进展,发现许多非抗心律失常药物具有抗心律失常的作用,且已被临床实践所证实。以往曾有许多非抗心律失常药物用于心律失常的治疗,如硫酸镁治疗房扑、房颤、室上速、室速等,辅酶 Q<sub>10</sub>用于房早、室早,ATP用于阵发性室上速,烟酰胺用于病窦、房室传导阻滞,小檗碱用于房早、室早、室上速等。最新临床证据显示,他汀类药物具有抗心律失常作用,其具体机制尚不明确,现将他汀类药物应用于心血管疾病的新进展及其在抗心律失常方面的应用进行综述。

### 1 他汀类药物用于心血管疾病治疗方面的进展

#### 1.1 抑制炎症反应

大量证据表明,心血管疾病,特别是动脉粥样硬化过程是一种炎症反应过程。临床观察发现,他汀类药物在抗动脉粥样硬化的同时还具有较强的抗炎作用。最近的研究显示,他汀类药物治疗能迅速降低血清 C-反应蛋白(CRP)水平<sup>[1,2]</sup>。同时发现他汀类药物与 CRP 降低之间没有明确的剂量-反应关系,CRP 降低与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低幅度之间也无相关性,提示他汀类药物的抗炎症效应并不完全依赖于其调脂作用。

#### 1.2 稳定冠状动脉粥样硬化斑块

动脉粥样硬化斑块的破裂是造成冠心病事件的主要原因,稳定粥样硬化斑块,防止斑块破裂,具有重要的临床意义。脂质的沉积,巨噬细胞、淋巴细胞浸润增多,胶原纤维和平滑肌细胞减少,基质金属蛋白酶(MMPs)增加,是动脉粥样硬化斑块不稳定的内在特征。研究表明,阿托伐他汀、氟伐他汀和普伐他汀均可抑制氧化修饰,防止巨噬细胞

的激活,抑制泡沫细胞的形成,稳定粥样硬化斑块,因而减少斑块的破裂,防止急性冠脉事件的发生<sup>[3]</sup>。

#### 1.3 抗血栓形成

脂质斑块破裂诱发急性血栓形成,是急性冠脉事件发生的主要原因。当斑块破裂时暴露出内膜下胶原纤维,激活由组织因子介导的外源性凝血途径,导致急性血栓形成。而他汀类药物可抑制人体巨噬细胞组织因子的表达,从而抑制外源性凝血过程<sup>[4]</sup>。研究表明,氟伐他汀和辛伐他汀可降低血小板活性,减少血栓素的生成,恢复血小板对内源性抗聚集物质的敏感性,对冠心病的临床治疗和预防心脏事件的发生有重要意义<sup>[5]</sup>。

#### 1.4 对血管紧张素(AT<sub>1</sub>)受体的影响

AT<sub>1</sub>受体介导肾素-血管紧张素系统的许多生化作用,包括血管收缩、细胞生长、水和电解质的内环境稳定及交感神经激活等。研究显示,他汀类药物可直接下调血管平滑肌 AT<sub>1</sub>受体的表达,降低其密度<sup>[3]</sup>。实验室证据表明他汀类药物可抑制脉管和心肌的肾素-血管紧张素系统<sup>[6]</sup>,也能直接抑制血管紧张素 II 所导致的心肌细胞肥大<sup>[7]</sup>,显示他汀类药物可通过抑制组织肾素-血管紧张素系统在心血管疾病治疗中发挥有益作用。

#### 1.5 用于急性冠脉综合征(ACS)

他汀类药物的调脂效益以及多方面的血管壁保护作用(包括改善内皮功能、降低血栓形成倾向和减轻炎症反应等),使之有可能在相对较短的时间内减慢或阻断急性冠状动脉病变的病理生理过程,从而发挥最大效益,降低早期死亡率。国内研究发

现, ACS 病人早期应用阿托伐他汀治疗, 住院期间治疗组心绞痛发作、心衰、心律失常的发生均较对照组显著降低 ( $P < 0.05$ )<sup>[9]</sup>。MIRACL 试验资料显示, 3 086 例不稳定型心绞痛 (UAP) 和无 Q 波心肌梗死 (NQMI) 患者在 24 ~ 96h 内服用阿托伐他汀 (80mg/d) 或安慰剂, 随访 16 周后, 治疗组主要终点事件危险减少 16% ( $P = 0.048$ )<sup>[8]</sup>。多项临床调研均证实, 早期应用他汀类药物能改善 ACS 的预后。

## 2 他汀类药物在抗心律失常方面的应用

### 2.1 预防冠脉缺血所致心律失常<sup>[10]</sup>

最近 Chen J 等人检测了亲水性他汀类药物普伐他汀对缺血再灌注致小鼠心律失常模型的作用, 并同时测量血清胆固醇水平。小鼠在口服普伐他汀、氟伐他汀或安慰剂 22d 后, 麻醉并进行 5min 缺血及 10min 的再灌注处理, 结果发现, 长期给予普伐他汀显著降低了缺血导致室速 (VT) 的发生率, 使其由 70% (对照组) 降至 9%, 同时也降低了再灌注导致的致死性室颤 (VF) 的发生率, 使其由 90% (对照组) 降至 20%, 且 3 组小鼠血压、心率、QT 间期及血清胆固醇水平无显著差异。研究表明, 通过长期口服亲水性他汀类药物普伐他汀, 在不依赖其降低胆固醇作用时可防止小鼠因冠脉缺血再灌注而诱发室性心律失常, 这可看作普伐他汀在降低心血管疾病死亡率上一个新的有益作用。

### 2.2 对冠心病患者 QT 离散度的影响<sup>[11]</sup>

心肌缺血导致心室肌不应期改变, 心肌复极不稳定, 体表心电图标准 12 导联 QT 间期出现差异, 即 QT 离散度增加, 易导致心律失常。国内研究显示, 使用辛伐他汀调脂后, 老年冠心病 (CHD) 患者的 QT 离散度减少, 表明冠脉灌注改善, 心肌复极稳定性增加, 因此有利于老年 CHD 患者的预后, 减少心律失常的发生率, 而且未出现明显副作用, 说明小剂量辛伐他汀对老年 CHD 患者的近期疗效较好且安全。

### 2.3 对急性心肌梗死心室晚电位的作用<sup>[14]</sup>

Kayikcioglu M 等人最近发现, 早期使用普伐他汀可降低急性心肌梗死患者溶栓治疗后心室晚电位的发生率, 同时发现, 他汀类药物可减少住院患者室性心律失常的发生率。他汀类药物的这些有益作用可解释为通过早期稳定斑块或调节内皮细胞和血小板功能来预防心肌缺血事件的发作。

### 2.4 预防房颤 (AF) 发生

BLATT 在美国心脏病学会 (ACC) 52 届年会上报告, 449 例无 AF 病史的稳定型冠心病患者, 约 60% 定期或间断地接受他汀类药物治疗, 7 年内共有 52 例 (12%) 发生 AF, 其中接受他汀类药物治疗者 AF 发生率远低于未接受治疗者。亚组分析提示, 用他汀类药物治疗, 无论是有无高血压、男性或女性以及各年龄段患者均可显著受益, 但其机制尚不明<sup>[12]</sup>。Siu CW 等最近调查了他汀类药物预防 AF 患者心律失常复发的作用, 大规模回顾性调查显示, 使用他汀类药物与 AF 成功复律后心律失常复发危险性降低显著相关<sup>[13]</sup>。

上述资料表明, 他汀类药物不仅是一种强效降脂药, 伴随其多种药理作用的发现, 其在心血管疾病治疗中的临床适应证得到充分拓展, 特别是其抗心律失常的作用亦逐渐受到重视, 但尚需进一步深入研究来探讨其具体作用机制。

## 【参考文献】

- [1] Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 103 (9): 1191 ~ 1193
- [2] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005 Jan 6; 352 (1): 29 ~ 38
- [3] 冯胜民, 史美甫. 他汀类药物非降脂作用临床研究进展. *中国药业* 2001; 10 (12): 1 ~ 3
- [4] Diomedes L, Albani D, Sottocorno M, et al. In Vivo Antiinflammatory Effect of Statins is Mediated by Nonsterol Mevalonate Products. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2001; 21: 1327 ~ 1332
- [5] Aviram M, Hussein O, Mira R. Interaction of platelets, macrophage and lipoproteins in hypercholesterolemia: Antiatherogenic

- effects of HMG - CoA reductase inhibitor therapy. J Cardivasc Pharmacol ,1998 ,31 :39 ~ 45
- [ 6 ] Shunji Hayashidani ,Hiroyuki Tsutsui ,Tetsuya Shiomi ,et al. Fluvastatin ,a 3 - Hydroxy - 3 - Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor ,Attenuates Left Ventricular Remodeling and Failure After Experimental Myocardial Infarction. Circulation , 2002 ,105 :868 ~ 873
- [ 7 ] Takemoto M ,Grimm M ,Takemoto Y ,et al. HMG - CoA reductase inhibitors attenuate angiotensin - II induced cardiac hypertrophy. Circulation ,2000 ,102( suppl. 2 ) :S133
- [ 8 ] Schwartz G G ,Olsson A G ,Ezekowitz M D ,et al. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemia events in acute coronary syndrome ,The MIRACL Study ,A randomized clinical trial. JAMA , 2001 ,285( 3 ) :1771 ~ 1778
- [ 9 ] 曾群英 ,高修仁 ,许庆 ,等. 急性冠状动脉综合征早期应用阿托伐他汀治疗的作用和安全性的临床研究. 中西医结合心脑血管病杂志 ,2004 ,2( 4 ) :234 ~ 237
- [ 10 ] 陈定 ,孔繁荣 ,赵坚 ,等. 辛伐他汀对老年冠心病患者 QT 离散度的影响. 实用老年医学 ,2000 ,14( 3 ) :163 ~ 165
- [ 11 ] Chen J ,Nagasawa ,Zhu BM ,et al. Pravastatin prevents arrhythmias induced by coronary artery ischemia/reperfusion in anesthetized normocholesterolemic rats. Journal of pharmacological sciences ,2003 Sep ,93( 1 ) :87 ~ 94
- [ 12 ] 胡大一. 美国心脏病学院第 52 届科学年会热点荟萃. 中华心血管病杂志 ,2003 ,31( 9 ) :708 ~ 710
- [ 13 ] Siu CW ,Lau CP ,Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. American Journal of Cardiology , 2003 Dec ,92( 11 ) :1343 ~ 1345
- [ 14 ] Kayikcioglu M ,Can L ,Evrengul H ,et al. The effect of statin therapy on ventricular late potentials in acute myocardial infarction. International Journal of Cardiology ,2003 Jul ,90( 1 ) :63 ~ 72

文章编号 :1672 - 3384( 2005 ) - 04 - 0031 - 06

## 己酮可可碱治疗炎性关节病的机制和前景展望

【作者】 张莉芸

解放军总医院 ( 北京 100853 )

【中图分类号】 R593 ;R96

【文献标识码】 B

炎性关节病是各种非化脓性炎症性关节炎的总称,常见的有类风湿关节炎 ( RA )、强直性脊柱炎 ( AS )、反应性关节炎、银屑病关节炎、炎性肠病性关节炎等,其中后几种疾病属于脊柱关节病 ( SpA ) 的范畴。炎性关节病患病率高,由于缺乏特异治疗,致畸致残率很高,严重影响了患者的生活质量,给社会和家庭带来了沉重的经济负担。近年来对炎性关节病的治疗研究已成为热点,其中靶向 TNF 的生物制剂可溶性肿瘤坏死因子 ( TNF ) 受体融合蛋白和抗 TNF 单克隆抗体在治疗 RA、克罗恩病 ( CD ) 以及包括 AS 在内的多种 SpA 取得了令人瞩目的疗效,但生物制剂价格昂贵,有一定副作用,

并非所有的炎性关节病患者都适用。己酮可可碱 ( pentoxifylline , PTX ) 是一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂,主要作用是改善外周血管疾病患者的组织供氧能力,近年研究发现该药物具有选择性抗炎和免疫调节作用,可抑制 TNF 的表达,被称作 TNF 抑制剂<sup>[1]</sup>。随着抗 TNF 生物制剂在多种炎性关节病的研究并显示戏剧性的疗效,PTX 作为具有独特免疫抑制作用的药物,理应备受关注。本文就 PTX 的抗炎免疫调节作用机制、在炎性关节病动物模型及临床应用中的研究进行综述。

### 1 PTX 概述

PTX, 即 1 - ( 5 - 氧己基 ) - 3 , 7 - 二甲基黄