

- trate, metronidazole, and tetracycline given for *Helicobacter pylori* eradication. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 60 (4): 374-377
- [20] Bhargava V, Lenfant B, Perret C, et al. Lack of effect of food on the bioavailability of a new ketolide antibacterial, telithromycin. *Scand J Infect Dis*, 2002, 34 (11): 823-826
- [21] Amsden CW, Whitaker AM, Johnson PW. Lack of bioequivalence of levofloxacin when coadministered with a mineral-fortified breakfast of juice and cereal. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43 (9): 990-995
- [22] Allen A, Bygate E, Clark D, et al. The effect of food on the bioavailability of oral gemifloxacin in healthy volunteers. *Int J Antimicrob Agents*, 2000, 16 (1): 45-50
- [23] Perez-Guzman C, Vargas MH, Quinonez F, et al. A cholesterol-rich diet accelerates bacteriologic sterilization in pulmonary tuberculosis. *Chest*, 2005, 127 (2): 643-651
- [24] Courtney R, Wexler D, Radwanski E, et al. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57 (2): 218-222

文章编号: 1672-3384 (2007) -03-0049-06

血脂调节药物治疗效果比较

现有的血脂调节药物有他汀类、贝特类、依折麦布和烟酸, 它们通过不同的机制发挥作用, 为医生提供了多途径治疗患者的机会。临床试验证明, 这些药物单用或联用可降低动脉粥样硬化疾病发生和发展的风险, 在一级预防和二级预防中均应使用。本篇将讨论调脂药物作用机制, 综述同一类调脂药物之间的服用剂量和药动学差别, 评估潜在的药物相互作用, 并回顾特定生理环境下支持使用某调脂药物的临床试验证据。

1 他汀类 (statins)

临床使用的他汀类调脂药物有: 洛伐他汀 (lovastatin)、辛伐他汀 (simvastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin)、普伐他汀 (pravastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、西立伐他汀 (cerivastatin) 及罗苏伐他汀 (rosuvastatin)。历史上曾将其分类为真菌代谢物 (即天然他汀类: 洛伐他汀、辛伐他汀) 和合成他汀类 (阿托伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀以及罗苏伐他汀) 或者亲脂性他汀 (洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀) 和亲水性他汀 (普伐他汀、罗苏伐他汀), 其中西立伐他汀现已撤市。

3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶是胆固醇合成的限速酶, 他汀类药物是

HMG-CoA 还原酶的抑制剂, 抑制胆固醇的合成, 使低密度脂蛋白 (LDL) 受体向上调节从而降低 LDL-C 水平, 是治疗异常脂血症以减少心血管危险的最常用药物。除调脂作用外, 据报道他汀类药物还具有抗氧化、抗炎、抗增殖、血管扩张、抗血栓形成和斑块稳定等作用。而所有的细胞都有甲羟戊酸盐途径, 都会受到他汀类药物治疗的影响。此途径除生成胆固醇外, 还有长醇 (dolichols), 在脂蛋白合成、辅酶 Q 及异戊烯化合物活动中起着主要作用, 所以他汀类的作用不只限于心血管系统治疗, 也有临床试验支持他汀广泛的基因多效性会影响治疗结果。

所有大型试验证实他汀类药物通过降低 LDL-C 水平降低冠心病 (CHD) 事件风险, 但是他汀类对甘油三酯 (TG) 及高密度脂蛋白 (HDL) 的作用也有助于降低 CHD 事件危险。临床试验 (如 4S、AF-CAPS/TEXCAPS) 证明急性冠脉事件与 ApoB (或 ApoB/ApoA1) 成正相关, 与 LDL 相比, ApoB 是急性冠脉事件更好的预测指标, 而 ApoB/ApoA1 则是急性冠脉事件最佳全面预测指标。ApoB 包含在 LDL、中间密度脂蛋白 (IDL) 和极低密度脂蛋白 (VLDL) 中, 提示他汀类对甘油三酯 (包含 IDL 和 VLDL) 的

影响会有改变事件危险的作用，也支持了提高 HDL (包含 ApoA1 的颗粒) 有助于降低事件危险。

表 1 列出了他汀类药物的药动学资料，表 2 列出了与他汀类相关的重要的药物相互作用。总之，通过 CYP3A4 代谢的他汀类（洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀）可发生广泛的药物相互作用，如临床试验证实了伍用经 CYP3A4 代谢的两药物导致彼此的血药浓度都提高。

1.1 与他汀相关的典型药物相互作用

1.1.1 强效 CYP3A4 抑制剂 红霉素是常用的 CYP3A4 抑制剂，它单用可引起 QT 延长，已有很多洛伐他汀与红霉素联用时发生横纹肌溶解的病历报告，当有心律失常病史的患者联用一种经 CYP3A4 代谢的他汀类药物与红霉素时应特别谨慎。如果需要短期使用大环内酯类抗生素，对于正在使

用一种经 CYP3A4 代谢的他汀类药物的患者，最安全的策略就是在使用抗生素治疗期间暂停他汀治疗，而如需较长时间使用抗生素，可用不显著影响 CYP3A4 途径的阿奇霉素。酮康唑和伊曲康唑会有类似的药物相互作用，已有一些有关这类抗真菌药与洛伐他汀联用时发生肌病的报道，如需联用可选择抑制 CYP3A4 的氟康唑。

抗抑郁药氟西汀、氟伏沙明、奈法唑酮和舍曲林也抑制经 CYP3A4 代谢的他汀类药物，应谨慎与之使用。已有奈法唑酮联用辛伐他汀引起肌病的报道，如需联用可选择抑制 CYP3A4 途径的抗抑郁药物如帕罗西汀和文拉法辛。

蛋白酶抑制剂（茚地那韦、奈非那韦、利托那韦、沙喹那韦）抑制 CYP3A4 代谢且引起异常脂血症，应谨慎与经 CYP3A4 代谢的他汀类药物联用。

表 1 他汀类药物在健康志愿者中的药动学比较

变量	阿托伐他汀	氟伐他汀	洛伐他汀	辛伐他汀	普伐他汀	罗苏伐他汀
前药	-	-	+	+	-	-
亲脂性 (logP)	4.06	3.24	4.30	4.68	-0.23	-/33
与 P-糖蛋白转运蛋白的亲合力	+	-	+	+	+	-
Tmax (h)	1.0~2.0	0.5~1.0	2.0~4.0	1.3~3.0	1.0~1.5	3.0~5.0
吸收 (%)	30	98	30~31	60~80	34	40~60
肝首过代谢 (%)	20~30	40~70	40~70	50~80	50~70	50~70
生物利用度 (%)	12~14	29	<5	<5	18	20
蛋白结合 (%)	>98	>98	>95	95	43~54	88
主要代谢酶	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	CYP3A4	有酶及无酶	最小量 CYP
全身活性代谢物 (n)	+	-	+	+	-	最小量
肾排泄 (%)	≤2	<6	≥10	13	20	10
T1/2 (h)	14~15	3.0	2.0	1.4~3.0	2.0	20

表 2 临床与他汀相关的药物相互作用

药物	阿托伐他汀	氟伐他汀	洛伐他汀	辛伐他汀	普伐他汀	罗苏伐他汀
唑类抗真菌药	+	-	+	+	-	-
钙通道阻滞剂 (地尔硫革 维拉帕米)	-	-	+	+	-	-
环孢菌素	+	-	+	+	+	+
红霉素	+	-	+	+	-	-
吉非贝齐	NA*	-	+	+	+	+
非诺贝特	NA*	NA*	NA*	-	-	-
HIV 蛋白酶抑制剂	+	-	+	+	-	-
华法林	+	+	+	+	+	+

* NA: 未获得资料

在有充分的临床数据之前,普伐他汀、罗苏伐他汀和氟伐他汀是正接受蛋白酶抑制剂治疗的患者开始他汀类治疗的优选药,而茚地那韦抑制 CYP3A4 作用弱,可考虑用于正在接受经 CYP3A4 代谢的他汀类药物治疗,需开始使用蛋白酶抑制剂治疗的患者。

1.1.2 钙通道阻滞剂 钙通道阻滞剂是 CYP3A4 作用的底物,因而是 CYP3A4 代谢的弱抑制剂(米非地尔除外,已撤出市场)。普伐他汀不影响地尔硫草的药动学,辛伐他汀伍用地尔硫草会引起彼此的血药浓度上升,但也仅仅是药动学改变,还未有证据表明有临床意义。4S 和心脏保护等研究表明经 CYP3A4 代谢的他汀类药物与钙通道阻滞剂及其他为 CYP3A4 底物的药物伍用是安全的,不增加肌病的发生率。

1.1.3 结合雌激素 结合雌激素亦通过 CYP3A4 代谢,但与经 CYP3A4 代谢的他汀类药物联用和肌病发生率上升没有相关性,然而当多个 CYP3A4 药物与一个经 CYP3A4 代谢的他汀类药物同用时应谨慎。如 1 例接受地尔硫草、激素替代治疗和氟西汀治疗的老年妇女如果开始辛伐他汀或阿托伐他汀治疗或提高其剂量时会增加肌病的风险。

1.1.4 葡萄柚汁 葡萄柚汁抑制肠道 CYP3A4,而似乎对肝 CYP3A4 作用极微小。据报道葡萄柚汁(至少 200mL)可提高许多 CYP3A4 底物药的血药浓度,显著提高辛伐他汀以及钙通道阻滞剂非洛地平的血浓度。尽管缺乏葡萄柚汁与经 CYP3A4 代谢的他汀类药物联用引起肌病的公开报道,还是建议联用时错开 2h。

1.1.5 华法林 各种他汀与华法林可竞争蛋白结合而影响华法林水平,在美国医师案头参考(PDR)中,所有他汀均被列为可影响华法林治疗患者国际标准化比值(international normalized ratio, INR)的药。但在先前的临床课题中,阿托伐他汀并未显著影响患者的凝血酶原时间,至今还没有相互作用的正式临床试验报道。

1.1.6 环孢素 环孢素为 CYP3A4 抑制剂。经 CYP3A4 代谢的他汀类药物会显著提高环孢素水平,而环孢素似能显著提高所有他汀(包括普伐他汀和

罗苏伐他汀)的生物利用度(AUC),而其不只是通过 CYP3A4 途径的作用机制,已有体外研究证明。已有他汀与环孢素联用引起肌病的多例报道,且临床试验还表明普伐他汀也应谨慎用于环孢素治疗的患者。氟伐他汀主要通过 CYP2C9 代谢,肾移植术后环孢菌素和氟伐他汀联用的安全性已有临床试验(ALERT 等)证实,无发生肌病、肌炎或横纹肌溶解的报道。

1.1.7 贝特类 他汀与吉非贝齐和非诺贝特间相互作用有显著差异。吉非贝齐与他汀竞争尿苷二磷酸糖苷酰基转移酶(UGT1A1, UGT1A3)而抑制他汀的葡萄糖醛酸化,非诺贝特的这种抑制作用相对要弱。吉非贝齐使所有被评价的他汀类药物(阿托伐他汀还未被评价)的 AUC 提高了,而非诺贝特并不显著提高辛伐他汀、普伐他汀或罗苏伐他汀的 AUC。

1.2 他汀类药物的评价

表 3 列出了他汀类药物的适应证。而结合临床试验(如 AFCAPS/TextCAPS、WOSCOPS、4S、LIPID、CARE、HPS、ASCOT-LLA)的数据综合可对各个他汀类药物做出如下评价:

1.2.1 洛伐他汀 为前体药,亲脂性,经 CYP3A4 代谢, $t_{1/2}$ 短。速释制剂应随餐服用,而缓释制剂(Altacor)可不随餐服用。它可使 LDL 降低约 40%,有利于冠脉事件的初级预防(AFCAPS/TextCAPS 试验)。

1.2.2 普伐他汀 为亲水性, $t_{1/2}$ 短。不受食物摄取的影响。10~80mg 剂量的普伐他汀可使 LDL 降低 25%~40%。已在高危初级预防(WOSCOPS 试验)、冠脉疾病患者(CARE 和 LIPID 试验)及老年人中(PROSPER 试验)显示出对心血管有益。

1.2.3 辛伐他汀 为前体药,亲脂性,经 CYP3A4 代谢, $t_{1/2}$ 短。服用不必考虑食物影响。5~80mg 剂量可使 LDL 降低 25%~50%,是惟一显示总死亡率下降的药物(4S、HPS 试验)。与强效 CYP3A4 抑制剂、吉非贝齐或环孢素同用时,剂量不应超过 10mg/d;与维拉帕米或胺碘酮同用时,剂量不应超过 20mg/d;而对于高危患者来说包括糖尿病患者,

表3 FDA 批准的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的适应证

适应证	阿托伐他汀 (立普妥)	氟伐他汀 (来适可 XL)	洛伐他汀 (Altacor, 美降之)	辛伐他汀 (舒降之)	普伐他汀 (普拉固)	罗苏伐他汀 (Crestor)
原发性高胆固醇血症	√*	√*	√*	√*	√*	√*
混合异常脂血症	√+	√+		√+	√+	√+
高甘油三酯血症	√#			√#	√#	√#
原发性异常 β 脂蛋白血症	√\$			√\$	√\$	
纯合性家族性高脂血症	√			√		√
初级预防, 冠脉事件			√		√	
次级预防, 心血管事件		√	√	√	√	

*: 包括杂合性家族性与非家族性高胆固醇血症; +: 包括 Fredrickson II a 和 II b 型; #: 包括 Fredrickson IV 型; \$: 包括 Fredrickson III 型

不管其基线 LDL 水平如何, 辛伐他汀起始剂量是 40mg, 这在他汀类药物中是独有的情况。

1.2.4 氟伐他汀 经 CYP2C9 代谢、 $t_{1/2}$ 短。80mg 剂量的氟伐他汀 (XL) 使 LDL 降低约 35%, 这与 10mg 阿托伐他汀或 20mg 辛伐他汀疗效相似但花费较低。除氟康唑 (CYP2C9 抑制剂) 和华法林外, 氟伐他汀几无显著的药物相互作用。氟伐他汀是惟一不受吉非贝齐影响的他汀药, 很可能合用安全。ALERT 试验证明了接受环孢素治疗的肾移植患者可以选用他汀类中的氟伐他汀。

1.2.5 阿托伐他汀 为亲脂性、经 CYP3A4 代谢, $t_{1/2}$ 长。10~80mg 剂量使 LDL 降低 38%~55%。它在临床试验中肌病的发生率极低。但 80mg 剂量会有 2.5% 的肝酶 3 倍于正常高限的发生率, 这在他汀类药物中是最高的, 而其他剂量时只有 0.5% 的发生率。ASCOT 试验显示了其 10mg 剂量对高血压患者的效果, CARDS 试验证明了其对糖尿病患者的效果。

1.2.6 罗苏伐他汀 为 FDA 新批准的他汀类药物, 亲水性、 $t_{1/2}$ 长。批准剂量 5~40mg。罗苏伐他汀的疗效优于其他他汀类。与阿托伐他汀相比, 同等剂量的罗苏伐他汀可使 LDL 再降低约 8%, 且比双倍剂量的阿托伐他汀更有效, 高剂量时会使 HDL 值升高比阿托伐他汀略多一些。起始剂量 5~20mg, 通常是 10mg。5mg 剂量用于正在服用有潜在相互作用的药物如吉非贝齐和环孢菌素或有中至重度的肾损害患者。20mg 剂量应用于需将 LDL 降低 50% 以上的高危患者。而增至 40mg 剂量只限于使用 20mg 剂量仍

未达标的患者。5~10mg 剂量的安全性在肝功能异常和肌病发生率方面与其他他汀相似, 40mg 剂量的蛋白尿发生似与其他他汀无显著差别。临床中曾使用 80mg 剂量引起急性肾衰及严重肌病的发生而中断了研究。罗苏伐他汀通常起始剂量就有很好疗效, 不会为达 NCEP ATP III (美国国家胆固醇教育计划成人治疗组 III) 的靶标而需作更频繁的剂量调节。

2 依折麦布 (ezetimibe)

依折麦布是新一类胆固醇吸收抑制剂的调脂药物。它作用于小肠刷状缘, 选择性地抑制胆固醇从肠腔吸收进入肠细胞, 但它不影响甘油三酯、脂肪酸、胆酸或脂溶性维生素包括维生素 A、D、E 和 α 及 β 胡萝卜素的吸收。动物实验显示依折麦布减少胆固醇由肠向肝的输送, 减少肝胆固醇贮存, 上调肝细胞膜上的 LDL-C 受体, 增加胆固醇从血液的清除。

口服给药后, 依折麦布迅速在肠葡萄糖醛酸化并经过肝肠循环, 反复将药物释放到作用位点并使全身暴露最小。其葡萄糖醛化物比母体化合物作用更强。由于肝肠循环, 其半衰期长达 22h, 只需每天 1 次给药, 给药时间不影响其活性, 食物也不影响其 AUC。

依折麦布和经 CYP1A2、2D6、2C8、2C9 或 3A4 代谢的药物不发生相互作用, 其潜在的药物相互作用低。当它和咖啡因、右美沙芬、咪唑啉仑、甲苯磺丁脲、抗酸剂、西咪替丁、口服避孕药、华法林、地高辛或格列吡嗪联用时未观察到有临床意义的相互作用。重要的是, 依折麦布和他汀类包括

洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀或氟伐他汀不发生相互作用。伍用非诺贝特 (200mg qd) 可使依折麦布的 C_{max} 及 AUC 增加, 但无临床意义, 而且依折麦布 (10mg qd) 对非诺贝特的药动学影响不显著。因此, 依折麦布是用于高胆固醇血症联合治疗的理想药物。

依折麦布单一治疗可有效降低高胆固醇血症患者的 LDL-C。2 个随机安慰剂对照的 3 期临床试验中, 经 12 周依折麦布 (10mg qd) 治疗后, 与安慰剂相比, 使得 LDL-C 分别降低了 17.7% 和 18.2% ($P < 0.01$), 使 HDL-C 分别增加了 1.3% 和 1.0%, 而安慰剂使 HDL-C 分别降低了 1.6% 和 1.3% ($P < 0.01$)。

对原发性高胆固醇血症患者伍用依折麦布与他汀治疗的随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究, 在某个阶段, 将 LDL-C 水平在 145mg/dL (3.35mmol/L) 和 250mg/dL (6.48mmol/L) 之间及甘油三酯 ≤ 350 mg/dL (3.99mmol/L) 的患者随机分为单用依折麦布、单用他汀、依折麦布+他汀或安慰剂的日常治疗达 12 周。其中, 依折麦布以 10mg qd 服用, 阿托伐他汀和辛伐他汀以 10mg、20mg、40mg 或 80mg 服用, 洛伐他汀及普伐他汀以 10mg、20mg 或 40mg 服用。结果依折麦布伍用他汀在降低 LDL-C 方面比单用他汀疗效高, 并在伍用他汀的各剂量组同样有效, 10mg/d 依折麦布与最低剂量他汀伍用的疗效相当于使用最高剂量他汀的单一治疗, 而且依折麦布伍用他汀在提高 HDL-C (除外依折麦布+普伐他汀)、降低甘油三酯和 ApoB 的疗效也高于他汀单一治疗。还有试验证实他汀伍用依折麦布比伍用安慰剂显著降低 C-反应蛋白, 且理论上依折麦布抑制植物甾醇的吸收从而减少心血管危险。总之, 研究表明, 小剂量他汀伍用依折麦布可以提高疗效及安全性, 降低高剂量他汀所致肝功能异常及肌病的发生率, 而且两者伍用不受年龄、性别、种族或冠心病危险度的影响, 可广泛用于异常脂血症的治疗。

3 贝特类 (fibrates)

世界流行病学研究试验证实了血清 HDL-C 低和 TG 水平高都是冠状动脉疾病 (CAD) 的独立危

险因素。HDL-C 每下降 20mg/dL, CAD 的危险上升 50%, 且随着 TG 升高, CAD 的危险也在上升。相反, 血 HDL-C 每升高 1mg/dL, 男性和女性发生 CAD 的危险分别降低大约 2% 和 3%。高 HDL-C 水平起到重要的抗动脉粥样硬化的有益作用可能是通过驱动胆固醇的逆向转运 (RCT)。

贝特类药物是过氧化物化酶体增殖物激活型 α 受体 (PPAR- α) 的激动剂, 通过激活可显著影响 HDL 和 TG 的代谢从而发挥调脂作用, 并且可降低血管炎症。它通过刺激 ApoA I 和 APOpoA II 的肝表达而提高血清 HDL-C 水平, 它通过抑制 ApoC III 的表达而刺激脂蛋白脂酶的表达, 从而促使 VLDL 和乳糜微粒中的 TG 代谢。另外, PPAR- α 的激活还可降低炎症因子 (C 反应蛋白等), 从而更好发挥有益的心血管效果。在高胰岛素血症胰岛素抵抗的患者中经常可以看到高 TG 和低 HDL-C 水平及其显著的 CAD 的危险性, 故美国糖尿病协会规定 2 型糖尿病的最适 HDL-C > 40 mg/dL, TG < 150 mg/dL。

贝特类药物的临床试验均试图证明其在降低心血管病的发生率和死亡率及降低动脉粥样疾病发展方面的疗效, 而同时也证实了在一级和二级预防中, 当试图降低急性心脑血管事件的危险时, 提高 HDL 及降低 TG 的重要性。在 VA-HIT 研究中, CAD 男性患者, 平均 LDL 111mg/dL, 平均 HDL 31mg/dL, 平均 TG 161mg/dL, 给以吉非贝齐 (600mg bid po) 或安慰剂治疗, 经 5 年的随访, 结果治疗组使 HDL 上升 6%、TG 下降 31%, LDL 无变化, 使得全因死亡率和非致命心梗的复合终点下降了 22% ($P = 0.006$), 中风及短暂性缺血发作 (TIA) 的危险分别下降 31% ($P = 0.036$) 和 59% ($P < 0.001$), 需行颈动脉内膜切除术下降 65% ($P < 0.001$), 在治疗 6~12 个月内明显有脑血管事件危险下降的趋势; 而入选 VA-HIT 临床试验中伴有糖尿病的患者获益最多, 即使联合终点下降 32% ($P = 0.004$)、冠状动脉疾病 (CHD) 死亡下降 41% ($P = 0.02$)、中风下降 40% ($P = 0.046$), 吉非贝齐对高胰岛素血症患者的效益是随着胰岛素抵抗程

度加重而增加的。在 LOCAT (吉非贝齐: 600mg bid po)、BECAIT (苯扎贝特: 200mg tid po) 和 DAIS (微粉化非诺贝特: 200mg/d) 等与安慰剂对照的血管造影术研究中, 治疗的结果在提高 HDL、降低 TG 时显示出血管斑块形成速度降低或减少血管腔径变小等有益作用。

如果患者基线 LDL<130mg/dL 且有高 TG 血症, 而 HDL 低或不低, 就适合使用贝特类治疗。贝特类也可用于仅低 HDL 的情况。如果基线 LDL>130mg/dL, 应开始用他汀治疗, 然后才考虑加用其他调脂药。患有异常脂血症的患者, 常常有必要使用他汀类和贝特类联合治疗以使脂谱的各个组分都达到 NCEP 的靶标, 虽然当前还没有临床试验结果证实这种联用优于单用他汀或贝特类, 但已有小型、短期研究证实他汀联用贝特会使 LDL 和 TG 再降低而 HDL 上升。在开始治疗时, 高 TG 血症的患者可能会有低到正常的 LDL 水平, 然而, 由于贝特类刺激 VLDL 向 LDL 的转化, TG 水平降低, 而 LDL 会升高, 有时还相当大, 此时, 加入他汀或胆固醇吸收抑制剂可能会非常必要。加入他汀会增加毒性危险, 应避免他汀与吉非贝齐联用, 因吉非贝齐抑制他汀的葡萄糖醛酸化, 从而减少他汀的消除而提高肝毒性和骨骼肌毒性包括横纹肌溶解。相对而言, 非诺贝特不影响他汀的代谢而较适合与他汀联用, 且会使血清 LDL 进一步下降, 还降低各种炎性介质如 CRP 等的表达, 适当提高同型半胱氨酸浓度。

4 烟酸 (niacin)

烟酸通过多种机制积极影响脂蛋白代谢。烟酸不刺激肝生物合成 HDL, 它可阻断肝细胞对 HDL 颗粒的摄取及分解代谢, 而对胆固醇酯输送到肝无不利影响。烟酸首先增加包含 ApoA I 而不含 ApoA II (LP-A I) 组分的脂蛋白 HDL 血浓度, 而这会促进胆固醇的逆向转运 (RCT)。烟酸降低肝 VLDL 和 TG 的分泌的机制是通过: ①抑制脂酶活性而减少脂肪酸由脂肪组织进入肝脏; ②抑制甘油二酯酰基转移酶而抑制肝 TG 形成。烟酸可能通过增加 ApoB100 的分解代谢而降低 LDL 水平, 通过提高大

的、漂浮型 LDL 的浓度而降低小的、致密型 LDL 的浓度改变 LDL 颗粒大小的分布, 而小的、致密型的 LDL 更具有动脉粥样硬化作用。烟酸还可减少有促凝血作用和 LDL 中也有高度动脉粥样硬化作用的脂蛋白 LP (a) 的生物合成。结果, 烟酸对脂谱的所有组分都产生有益的影响。此外, 烟酸制剂可降低血纤维蛋白原水平及凝血酶原片段 1+2, 升高血同型半胱氨酸, 并且随剂量增大有降低 CRP 的趋势。

烟酸制剂有速释烟酸及缓释制剂 niaspan, niaspan 使烟酸吸收超过大约 8h, 就寝时服用 niaspan 可抑制夜间血 TG 的上升。当使用烟酸 3g/d 时, 速释烟酸可降低 LDL 20%、TG 32%、LP (a) 28% 和增加 HDL 30%。速释烟酸与吉非贝齐联用可使 HDL 增加高达 45%。他汀与烟酸联用可产生相加作用, 使 LDL 和 TG 再度降低且升高 HDL。缓释烟酸 niaspan (375~2000) mg/d 单用治疗在剂量为 2000mg/d 时降低 LDL 17%、TG 35%、LP (a) 24%, 升高 HDL 26%。虽然迄今还没有试验评价烟酸在初级预防中单独治疗对减少冠脉发病率及死亡率的疗效, 但已有临床试验 (如 FATS、CLAS、HATS 等) 评价了烟酸单用或伍用考来替泊、烟酸伍用辛伐他汀、烟酸伍用氯贝丁酯等联合治疗对心血管的有益作用, 同时提示对于低 HDL 的患者使用烟酸+辛伐他汀治疗时似应禁止联用抗氧化剂 (如含维生素 E、C, β -胡萝卜素及硒等), 否则减弱治疗效果。

烟酸会明显引起潮红, 并可与胃溃疡、恶心、胃气胀、瘙痒和黑棘皮病相关联, 尤其当剂量超过 2g/d 时, 有显著的肝毒性危险。烟酸会引起血糖轻度升高。阿司匹林等水杨酸制剂可预防潮红发作。niaspan 比起速释制剂可减少潮红, 在就寝时服用可在睡眠中度过潮红症状, 比起速释制剂相对减少产生肝毒性及肌病的危险, 但 niaspan 会增加血尿酸浓度从而加剧痛风突发的危险性。

注: 文献出处 Davidson MH, Toth PP. Comparative Effects of Lipid-Lowering Therapies. Progress in Cardiovascular Diseases, 2004, 47 (2): 73-104

(中国中医科学院广安门医院 谢燕霞编译 陆丽珠审校)