

文章编号: 1672-3384 (2008) -06-0014-03

冠心病调脂治疗新动向

【作者】 赵旺 赵水平

中南大学湘雅二医院心血管内科 (长沙 410011)

【中图分类号】 R972.6; R541.4

【文献标识码】 B

血脂异常是冠心病发生的致病性危险因素。调脂治疗已成为冠心病防治的一项重要措施。从20世纪60年代开始,世界范围内进行了许多有关调脂治疗防治冠心病的研究,初步的结果表明,血浆胆固醇降低1%,冠心病事件发生的危险性可降低2%。1994年,第一个应用强效降脂药他汀类药物进行的临床试验即北欧辛伐他汀生存研究(4S)结果发表,证实辛伐他汀长期治疗能显著降低冠心病患者的总死亡率、非致死性心肌梗死和心血管死亡率,而未增加非心血管死亡率,从而拉开了“他汀革命”的序幕。随后的许多试验反复证明,降低胆固醇,尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),可使初发或再发心肌梗死率下降三分之一。

由此人们提出了新的问题:我们能不能做得更好?尤其是对于高危人群(冠心病及其等危症)或极高危患者(包括急性冠脉综合征、糖尿病合并心肌梗死、心肌梗死合并代谢综合征等),LDL-C降得越低是否越好?使用大剂量他汀类药物是否安全?此外,对于其他的血脂异常如高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)低下、甘油三酯升高等也需要积极治疗吗?这些均是当前调脂治疗领域探讨的新动向。

影响当前调脂治疗策略的相关研究

冠心病的主要病理进程为动脉粥样硬化(AS),其发病机制十分复杂,而脂蛋白滞留-应答学说则逐步得到大家的公认^[1]。目前认为,AS的发生起始于含apoB脂蛋白滞留粘附于血管内皮下层。在细胞外基质分子作用下,含apoB脂蛋白

(主要为低密度脂蛋白)发生氧化修饰,刺激来源于血液循环中的单核细胞,转化为巨噬细胞,巨噬细胞大量吞噬氧化修饰后的LDL,转化为泡沫细胞;以非适应性炎症反应为主的局部生物学反应继发于LDL滞留之后,进一步促进了脂蛋白的滞留和病变进展,从而导致动脉粥样斑块的形成^[2]。脂蛋白浸入和滞留于血管内皮很大程度上取决于血浆中LDL-C水平,也受甘油三酯、HDL-C浓度的影响。运用一切干预手段,调整血浆中血脂各组份水平,可能会获得更为有效的预防和治疗冠心病的临床效果,这就是目前调脂治疗发展新动向的理论基础。

有两种因基因突变所产生的典型现象支持降低胆固醇在冠心病防治的重要地位的观点。其一是遗传形式的家族性高胆固醇血症(FH),尤其是纯合子型FH患者,即使无其他任何危险因素,可在10~30岁间发生严重的动脉粥样硬化和早发性冠心病,甚至死于急性心肌梗死。其二是新近发现另一种基因(即PSK9)无效突变患者,大约从出生起,其LDL-C水平就低于正常人平均水平约28%左右,这一降幅同冠心病患者持续服5年用他汀类药物治疗所降低的LDL水平类似(25%~35%),PSK9无效突变者发生冠心病心血管事件的几率较普通人群降低88%左右。

近年来有关炎症与动脉粥样硬化的研究较多,许多结果均支持抗炎治疗可能会是冠心病治疗的新措施的观点。同时研究发现,当冠心病患者体内胆固醇水平下降后,其血管损伤部位的炎症进程和损伤范围也随之减缓、停滞甚至恢复^[3]。这

表示,大部分发生于血管损伤时炎症反应,其实是高胆固醇血症导致的下游应答。

有研究显示,早在青少年时期,冠心病就开始形成了,尽早积极地进行调脂治疗是十分必要的,而多项针对青少年的调脂治疗研究所表现出来的良好疗效和很小的副作用,也提示尽早积极的进行调脂治疗是安全、有效的^[4]。

2 强化调脂治疗

对合适血脂水平的认识,是一不断变化的过程。20世纪40年代,多数临床实验室确定血浆总胆固醇(TC)的正常参考值 $<7.2\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($280\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)。到本世纪初美国国家胆固醇教育规划(NCEP)发布的成人治疗组第三次报告(ATP III)中,认定 $\text{TC}<5.2\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($200\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)才是合适的浓度,并推荐对于心血管高危患者应将LDL-C降至 $2.6\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($100\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)以下。后来ATP III补充报告和英国国立卫生研究所(NIH)制定的指南,均建议将LDL-C降至低于 $1.8\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($70\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)^[5,6]。人们已经达成了对血脂水平的共识:防治心血管疾病,LDL-C“越低越好”^[14-21]。

系统分析显示,把LDL-C强化降低到 $1.03\sim 1.55\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($40\sim 60\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$),甚至可以获得更多的疗效。经过2年他汀类药物治疗使 $\text{LDL-C}<1.03\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($40\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$),可以进一步降低患者死亡率。多项研究已经证实,能有效降低LDL-C水平的他汀类药物可以减少冠心病发病风险30%^[7]。这些结论都支持冠心病患者应强化他汀治疗^[3]。但由于医生对他汀类药物的安全性以及强化调脂治疗作用理解不足,LDL-C水平目标一般很难实现。

另一方面,即使我们实施了强化调脂,并达到了理想的LDL-C目标水平,也只能减少约30%的心血管事件,仍然还残留70%的心血管事件风险不能控制。同时血脂异常的表现形式十分复杂,如可表现为高甘油三酯和高LDL-C水平,低HDL-

C水平,并出现小而密LDL,而混合性高脂血症患者的冠心病风险显著增高,这说明,血脂中的其他非LDL成分,也可能对冠心病产生影响。所以,目前既要强化降低LDL-C治疗,也需要针对其他血脂成分进行干预。

3 全面调脂治疗

在冠心病发病过程中,HDL和LDL起着完全不同的作用。许多研究表明,随着HDL-C水平升高,达到甚至超过正常水平,都能减少冠心病风险。针对心血管高危患者,使用药物升高HDL-C水平有可能获得预期的临床疗效。最近研究试验显示^[8],当LDL-C/HDL-C大于1.5时,冠状动脉超声检测显示动脉狭窄逐渐加重,反之则减轻。所以,当冠心病患者HDL-C为 $1.29\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($50\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)时,应把LDL-C降至 $1.94\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($75\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)。而HDL-C为 $0.78\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($30\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)时,则应相应地将LDL-C降到 $1.16\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($45\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)。总之,升高HDL-C和降低LDL-C都能相应地减少冠心病风险。

烟酸和贝特类药物可显著升高HDL-C水平,但即使两药联合应用,亦仅能将HDL水平升高30%左右。胆固醇酯转运蛋白(CETP)为一种肝脏合成的血浆糖蛋白,在循环中大部与HDL结合。主要功能是在甘油三酯交换时,介导胆固醇酯从HDL转运至极低密度脂蛋白(VLDL)和LDL。此外,CETP还可促进HDL2向HDL3转化,促进胆固醇逆转运。当CETP受到抑制时,HDL-C浓度升高。由于第一个CETP抑制剂(Torcetrapib)的临床试验失败,这类药物能否用于冠心病治疗还存在争议。但是,增加人体内胆固醇逆转运能力的干预措施,将会成为今后血脂治疗领域的关注热点^[9]。

另外,多项动物和人体试验证实^[10],通过调整HDL蛋白apo A-I或其类似物,也有一定治疗冠心病的疗效。其机制是通过给予胆固醇逆转运的HDL基质,或给予能生成HDL的HDL蛋白

apo A-I 以及其类似物的基础材料, 升高 HDL。静脉注射重组的 HDL, 使兔子的动脉粥样硬化(包括主动脉)在 90d 后平均减少 38.5% ~ 17.8%, 证实通过给予 HDL 可以迅速和直接地逆转动脉粥样硬化。注射 apo A-I 变异体 (apo A-I Milano), 患者体内冠状动脉损伤范围在 5 周后平均减少了 1.06%, 说明其同样具有减缓动脉粥样硬化功能。

不仅降低 LDL-C 水平和升高 HDL-C 水平能减少冠心病风险, 降低甘油三酯水平也能达到相同的疗效。升高 HDL-C 水平和降低甘油三酯水平最有效的两类药物分别是烟酸和贝特类药物。冠心病药物项目 (CDP) 是第一个大规模、双盲、安慰剂对照的预防心脏病的临床试验。给予高甘油三酯血症心脏病患者不同的药物治疗, 包括烟酸、雌激素、D-甲状腺素、氯贝丁酯等, 雌激素和 D-甲状腺素在试验中表现出严重的不良反应, 被迫提前终止; 氯贝丁酯则无明显疗效; 服用烟酸的患者心脏病症状明显减轻, 其血浆中甘油三酯和胆固醇水平分别减少 19.4% 和 9.6%。此试验随访 15 年后, 服用烟酸患者的死亡率也明显降低。烟酸不会导致严重的肝功能损害、肝硬化, 也不会恶化糖尿病, 安全性好。烟酸和贝特类药物主要是通过调整血浆中甘油三酯、HDL 和小而密 LDL 水平来预防冠心病。这两类药物单独应用或与其他降低 LDL-C 药物联合应用, 能改善所有血脂组成成分。

综上所述, 甘油三酯、HDL 等非 LDL 的血脂成分与冠心病风险独立相关, 它们都应当作为治疗靶点来考虑, 特别是在冠心病已经发病的情况下^[11]。而烟酸或贝特类药物, 应作为他汀类药物治疗的有益补充, 用于治疗冠心病高危人群, 即使他们的 HDL 水平高于正常水平。

调脂药物治疗只是预防冠心病的一个方面, 凭调脂药物治疗, 只能降低一部分心血管事件。为了达到更好的疗效, 我们有必要联合应用其他药物来治疗和预防冠心病, 如抗炎药物、抗血栓

药物等等。另一方面, 生活方式和饮食习惯的改善则更为重要。简而言之, 运用多种药物和手段来调脂治疗, 更容易达成治疗目标。

【参考文献】

- [1] Williams KJ, Tabas I. The response - to - retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterios - cler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15: 551-561
- [2] Williams KJ, Feig JE, Fisher EA. Rapid regression of atherosclerosis: insights from the clinical and experimental literature. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008, 5 (2): 91-102
- [3] Steinberg D, Glass CK, Witztum JL. Evidence Mandating Earlier and More Aggressive Treatment of Hypercholesterolemia. *Circulation*, 2008, 118: 672-677
- [4] Rodenburg J, Visser MN, Wiegman A, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation*, 2007, 116: 664-668
- [5] Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285: 2486-2497
- [6] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 2004, 110: 227-239
- [7] Leeper NJ, Ardehali R, deGoma EM, et al. Statin use in patients with extremely low low - density lipoprotein levels is associated with improved survival. *Circulation*, 2007, 116: 613-618
- [8] Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, et al. Statins, high - density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*, 2007, 297: 499-508
- [9] Choi BG, Vilahur G, Yadegar D, et al. The role of high - density lipoprotein cholesterol in the prevention and possible treatment of cardiovascular diseases. *Curr Mol Med*, 2006, 6: 571-587
- [10] Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, et al. Apolipoprotein A - I mimetic peptides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 1325-1331
- [11] Knopp RH, Paramsothy P, Atkinson B, et al. Comprehensive Lipid Management Versus Aggressive Low - Density Lipoprotein Lowering to Reduce Cardiovascular Risk. *Am J Cardiol*, 2008, 101 [suppl.]: S48B - S57B