

文章编号: 1672-3384 (2009) -04-0036-04

他汀类药物降脂外作用的研究进展

【作者】 田婷

北京电力医院心内科 (北京 100073)

【摘要】 10年前,《美国心脏病学杂志》主编 Roberts 教授曾把20世纪90年代的他汀类药物和40年代的青霉素相媲美,认为他汀类药物对心血管病的治疗就如同青霉素治疗感染性疾病一样神奇。随着他汀类药物的广泛应用,其强大的降脂外功能逐渐被认识,本文综述他汀类药物降脂外作用的研究进展。

【关键词】 他汀类药物;降脂外作用

【中图分类号】 R972.6

【文献标识码】 A

他汀类药物为胆固醇合成酶系中的限速酶(羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶)抑制剂,可抑制肝脏胆固醇的合成,除具有降低胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇作用外,还具有中度降低甘油三酯和升高高密度脂蛋白胆固醇的作用。10年前,《美国心脏病学杂志》主编 Roberts 教授曾把20世纪90年代的他汀类药物和40年代的青霉素相媲美,认为他汀类药物对心血管病的治疗就如同青霉素治疗感染性疾病一样神奇。随着他汀类药物的广泛应用,其强大的降脂外功能逐渐被认识,下面就他汀类药物降脂外作用的研究进展进行综述。

1 预防和降低心脑血管事件

1.1 冠状动脉事件

降低胆固醇研究的荟萃分析显示,他汀类药物治疗的患者心肌梗死的风险显著低于接受其他类型调脂药物的患者。在 MIRACL 研究^[1]中,他汀类药物可减少急性冠脉缺血后16周的复发性缺血事件。TNT 研究^[2]显示阿托伐他汀80 mg 强化治疗可使合并糖尿病,轻、中度慢性肾脏疾病的冠心病人群主要心血管事件风险降低35%。2008年他汀类药物用于冠心病一级预防的研究——JUPITER 研究^[3],结果显示他汀类药物可以将低密度脂蛋白(LDL)水平不高,但C反应蛋白(CRP)水平升高的“健康人群”的心血管事件和死亡风险显著减少44%。此项研究引起了人们对他们汀类药物治疗人群范围的思考与探讨,也许未来将进一步拓展他汀类药物

用于一级预防的人群。

1.2 脑血管事件

缺血性卒中可以由颅内动脉血栓形成或者心脏栓子、颈动脉或主动脉斑块破裂产生的栓子栓塞引起。与他汀类药物治疗冠状动脉粥样斑块一样,他汀类药物可以预防脑血管斑块破裂,还可以减小梗死面积。在他汀类药物出现之前,通过饮食,应用烟酸、考来替泊、吉非罗齐等降低胆固醇水平都不能减少卒中的发生率。在一些大型临床研究中,他汀类药物治疗可以减少冠心病患者卒中和其他缺血事件的风险。MIRACL 试验^[1]的亚组分析显示,早期使用大剂量他汀类药物可以减少50%的非致死性卒中。TNT 研究的亚组分析也证实阿托伐他汀80 mg·d⁻¹与10 mg·d⁻¹相比,可以使冠心病患者卒中和脑血管事件再进一步下降20%~25%^[4]。对于无冠心病的患者,他汀类药物可以逆转颈动脉内中膜厚度,降低颈动脉内膜对氧化型LDL胆固醇的免疫反应,也就是可以减少颈动脉栓子的形成^[5]。他汀类药物治疗使缺血性卒中发生率的降低是与他汀类药物诱导内皮细胞一氧化氮(NO)表达上调,改善内皮功能和保护血管结构、降低血管炎症反应,增强斑块稳定性等有关。他汀类药物这些有益的作用可以伴随血脂降低而出现,也可以不伴随血脂降低就出现。

1.3 肾脏事件

肾小球损伤启动一些炎症级联反应,包括细

胞事件与血管组织中所见相似。他汀类药物可以抑制这些过程中的关键事件,延缓肌酐升高,改变肾脏疾病的进展。以往的 CARE 研究^[6]和 HPS 研究^[7]均显示,他汀类药物治疗组患者肾小球滤过率估计值(eGFR)下降率明显慢于安慰剂组,血清肌酐升高的程度显著低于安慰剂组。TNT 研究亚组分析显示^[8],使用阿托伐他汀 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗的患者,5 年随访期间不仅肾功能没有降低,而且 eGFR 有显著提高(分别为 5.6% 和 8.4%),且 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗组患者肾小球滤过率改善程度显著高于 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗组。这些研究提示他汀类药物对肾功能有保护作用。

2 改善血管内皮功能

血管内皮细胞是一种重要的自分泌和旁分泌细胞,可以调节血管壁的收缩状态和细胞成分。他汀类药物可以有效地改善内皮功能。急性心肌梗死和不稳定型心绞痛患者给予普伐他汀类药物治疗 6 周后,其内皮依赖性舒张功能即得到明显改善。目前认为他汀类药物改善内皮功能与上调内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS)表达,提高 eNOS 活性,从而促进 NO 生成、降低内皮素-1 的产生有关,这种作用是独立于他汀类药物的降脂作用的。

3 他汀类药物对糖代谢的影响

他汀类药物对糖代谢的影响,众多研究结论不一,提示他汀类药物对糖代谢的影响可能与他汀类药物的结构和理化特性有关。对东苏格兰冠脉预防研究(WOSCOPS)的回顾性分析^[9]显示,普伐他汀 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 可以减少 30% 的新发糖尿病患者。而其他一些研究则报道,辛伐他汀和阿托伐他汀 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗组患者的血糖水平、糖化血红蛋白水平有显著升高,新诊断的糖尿病发生率明显升高,血糖控制情况更差^[10]。JUPITER 研究^[3]中也发现瑞舒伐他汀治疗组新发糖尿病显著高于安慰剂组,而且糖化血红蛋白水平平均值也显著高于安慰剂组。2009 年还有一项研究对 345 417 例患者 2 年的资料进行了分析^[11],结果也显示了他汀类药物治疗组中的糖尿病患者和无糖尿病患者空腹血糖水

平均显著升高,而且在校正年龄、使用阿司匹林、 β 受体阻断剂和血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)之后,空腹血糖的变化在糖尿病和非糖尿病患者中,他汀类药物治疗者与非他汀类药物治疗者仍有显著差异。

虽然他汀类药物可以引起血糖水平升高,但是许多研究已经明确证实,他汀类药物可以改善糖耐量降低、空腹血糖异常和糖尿病患者的预后,减少这些患者心血管病风险,在糖尿病患者的心血管病一级预防和二级预防中都有积极的作用^[12]。有关他汀类药物对血糖的影响还需进一步研究。

4 减少同种异体移植器官的排斥反应

他汀类药物的多效性作用还表现在免疫调节作用,对同种异体移植物的排斥反应有抑制作用。许多早期研究显示,普伐他汀不仅能减少心脏同种异体移植排斥反应相关的血流动力学异常和冠状动脉血管病变,而且能延长 1 年生存率。他汀类药物能抑制单核细胞组织因子表达,减轻移植受体的高凝状态。这种免疫调节作用可以抵抗晚期同种异体移植血管病变。其他报道提示,他汀类药物(普伐他汀)与环孢素有协同作用,可以降低细胞毒性 T 淋巴细胞水平,还可以减少细胞因子的活化(辛伐他汀)^[13]。

5 降压作用

早期研究证实,他汀类药物能够中度降低未接受降压治疗的高血压和高胆固醇血症患者的收缩压和舒张压水平。近年来,动物实验显示^[14],瑞舒伐他汀对高血压鼠具有心血管保护作用,这些作用包括降低动脉压和周围血管阻力。很可能是由于此类药物改善了血管内皮功能所致。瑞舒伐他汀的这些血流动力学作用是独立于它的降脂作用的。此外,他汀类药物还可以改善肺动脉高压。大鼠口服氟伐他汀 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,可以预防缺氧引起的肺动脉高压,阻止其进展。用氟伐他汀喂养大鼠可以预防低氧诱发的大鼠肺内 cGMP 产物的降低,恢复肺动脉内皮依赖的舒张功能^[15]。

6 降低氧化反应和稳定斑块

他汀类药物通过抑制氧化 LDL 摄入巨噬细胞,最终减少泡沫细胞的形成,达到稳定斑块的作用。斑块局部基质金属蛋白酶(MMP)活性高低是衡量斑块稳定性的指标之一,巨噬细胞产生的基质金属蛋白酶能够使斑块的纤维帽变薄变脆。在培养的巨噬细胞中,氟伐他汀能使 MMP-9 活性降低 20%~40%^[16]。

7 降低凝血活性

动脉粥样硬化血栓形成是由血小板及凝血系统参与的。高胆固醇血症、高凝状态与血小板活化有密切关系。高 LDL 水平可以增加血小板的活性和血栓素 A2 (TXA2) 水平。他汀类药物可以降低 TXA2 水平和血小板活性,还可以增加前列环素-TXA2 的拮抗剂的合成。他汀类药物降低动脉粥样硬化血栓形成是通过上调 eNOS 和 NO 水平实现的。他汀类药物可以使高胆固醇血症的患者凝血酶生成正常化,降低血小板的聚集^[1]。

8 对心力衰竭患者的影响

一项对心功能 II、III 级的心力衰竭患者的研究中,将患者随机分配到他汀类药物治疗组和安慰剂组,结果显示,他汀类药物治疗组心功能分级改善 40%,左室射血分数改善 34%~41%。他汀类药物治疗组患者血浆肿瘤坏死因子- α ,白介素-6 和脑钠肽显著降低^[17]。4S 研究显示^[1],辛伐他汀治疗组与对照组相比,心力衰竭发生率下降 20%,对此,有人提出他汀类药物是一种潜在治疗心力衰竭的药物。但是,2007 年美国心脏学会年会上公布的 CORONA 研究^[18],未发现瑞舒伐他汀对慢性心力衰竭本身的治疗效果。随后 2008 年的 GISSI-HF 研究使用瑞舒伐他汀 10 mg·d⁻¹ 治疗 4574 例心力衰竭患者^[19],结果接受他汀类药物治疗组与安慰剂组主要终点无显著性差异(57%:56%),全因死亡也无显著差异(28.8%:28%)。这两项最新的研究让人们再次重新审视他汀类药物在心力衰竭人群中的应用价值。这两项研究发现他汀类药物虽然未能减少主要复合心血管终点或全因死亡,但进一步分析

CORONA 试验复合终点的各亚组,他汀类药物减少了患者与动脉粥样硬化相关的心肌梗死或卒中达 16%,减少了因心血管原因住院的次数,这说明他汀类药物主要是通过降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和稳定粥样硬化斑块起到治疗作用,他汀类药物的主要作用是抗动脉粥样硬化,对与动脉粥样硬化性疾病有关的心力衰竭患者有利。

9 减少炎症反应

炎症细胞在动脉粥样硬化病变的进展中起到关键作用,它们可以改变内皮细胞功能,引起平滑肌细胞增殖、胶原降解和血栓栓塞。炎症标志物,如高敏 C-反应蛋白(hs-CRP),白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等,已经被列为心血管病危险因素。他汀类药物治疗 6 周就可以降低 C-反应蛋白(CRP)水平,这种作用独立于 LDL-C 水平的降低,支持他汀类药物具有抗炎作用。2008 年发表的他汀类药物预防 CRP 升高的男性和女性血管事件的 JUPITER 研究^[3],共入选 17 820 例 hs-CRP > 2.0 mg·L⁻¹,而 LDL-C < 130 mg·dL⁻¹ 的“健康人”,瑞舒伐他汀治疗 12 个月时,hs-CRP 从基线时的 4.2 mg·L⁻¹ 降至 2.2 mg·L⁻¹。他汀类药物可以减少动脉粥样硬化斑块内的炎症细胞数量,降低基质金属蛋白酶活性,降低 hs-CRP (13%~50%)。这些作用是独立于他汀类药物的降脂作用的。

10 减少痴呆症

痴呆症包括阿尔茨海默病,以持续性进行性多种认知功能受损为特点。血管病和多发脑梗死是痴呆的病因之一。他汀类药物可以降低患阿尔茨海默病的危险,可能由于他汀类药物可以减少栓塞和缺血性脑卒中。临床研究显示,用他汀类药物治疗高脂血症的患者患痴呆的相对风险较低。他汀类药物治疗可以使血脂水平正常的 50 岁以上的患者,患痴呆的风险明显降低。一项对 56 000 例患者的横断面分析显示,他汀类药物治疗的患者中证实的或很可能的阿尔茨海默病发生率下降了 60%~73%^[20]。

11 抑制肿瘤细胞

有一些研究观察了他汀类药物对癌症生长的影

响,结果显示他汀类药物对癌症患者有潜在的抗肿瘤作用。有研究报道,他汀类药物能增强人骨肉瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性,能降低瘤细胞生存力、迁移和侵袭性^[21]。他汀类药物能抑制癌细胞增殖,使细胞周期静止在G₁-S相,还能诱导凋亡。此外他汀类药物还能诱导乳腺癌细胞死亡,其机制与他汀类药物促进NO合酶生成,产生更多的NO有关^[22]。2型糖尿病患者服用他汀类药物治疗,可以使患肝细胞癌的风险下降37%^[23]。

【参考文献】

- [1] Laurie GF, Louis L. Statin pleiotropy: fact or fiction? *American Journal of Critical Care*, 2004, 13 (3): 244-249
- [2] James S, John JPK, Vera B, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *JACC*, 2008, 51 (15): 1448-1454
- [3] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195-2207
- [4] David DW, John CL, Philip B, et al. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (Treating to New Targets) study. *JACC*, 2006, 48: 1793-1799
- [5] Pierre A and Andrew MT. Statins for stroke prevention: Disappointment and hope. *Circulation*, 2004, 109: III-44 - III-49
- [6] Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 1605-1613
- [7] Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 2005-2016
- [8] James S, John JP, Vera B, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the treating to new targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2: 1131-1139
- [9] Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2001, 103: 357-362
- [10] Sasaki J, Iwashita M, Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *J Atheroscler Thromb*, 2006, 13: 123-129
- [11] Sukhija R, Prayaga S, Marashdeh M, et al. Effect of statin on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *J Investig Med*, 2009, 57 (3): 495-499
- [12] Heljic B, Veljia-Asimi Z, Kulic M. The statin in prevention of coronary heart diseases in type 2 diabetics. *Bosn J Basic Med Sci*, 2009, 9 (1): 71-76
- [13] Mehra MR, Uber PA, Vivekananthan K, et al. Comparative beneficial effects of simvastatin and pravastatin on cardiac allograft rejection and survival. *JACC*, 2002, 40: 1609-1614
- [14] Susic D, Varagic J, Ahn J, et al. Beneficial pleiotropic vascular effects of rosuvastatin in two hypertensive models. *JACC*, 2003, 42: 1091-1097
- [15] Takahisa M, Kazuya K, Masatashi H, et al. statin protects endothelial nitric oxide synthase activity in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 2335-2342
- [16] Bellosa S, Via D, Canavesi M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18 (11): 1671-1678
- [17] Young Y, Chan A, Liao JK, et al. Long term statin use and psychological well being. *JACC*, 2003, 42: 690-697
- [18] Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *NEJM*, 2007, 357 (22): 2248-2261
- [19] Gissi-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, 372 (9645): 1231-1239
- [20] Jones PH, Kinlay S, Mosca LJ. Statin effects: a broader perspective. *A Focus on Lipid-Lowering Therapy: CME Notes*, 2001, 1 (2): 2-11
- [21] Olivia F, Zahia H, Pierre JM. Statin-induced inhibition of 3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase sensitizes human osteosarcoma cells to anticancer drugs. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325: 595-600
- [22] Srigiridhar K, Carol LW, Balaraman K. Statin-induced breast cancer cell death: role of inducible nitric oxide and arginase-dependent pathways. *Cancer Res*, 2007, 67 (15): 7386-7394
- [23] El-Seraq HB, Johnson ML, Hachem C, et al. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. *Gastroenterology*, 2009, 29. [Epub ahead of print]