

文章编号: 1672-3384 (2004) -01-0001-06

调脂靶点扩展到低 HDL - C

——论贝特类在糖尿病和代谢综合征治疗中的作用

【作者】 徐成斌

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R589. 2; R972. 6

【文献标识码】 B

近几十年来,冠心病与动脉粥样硬化防治,从血脂谱异常来看,重点放在低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。从他汀类问世,多项大规模临床试验如冠心病一二级预防的4S, CARE、LIPID、WOSCOPS、TexCAPS/AirFCAP及一二级预防的HPS等充分显示了降低LDL-C对冠心病发病率及死亡率的影响。大体来说,降低LDL-C 30%,可使冠心病发病率、心血管事件下降30%,死亡率亦有20%的下降。其意义是里程碑性的。但是从流行病学研究发现,仍有2/3的冠心病患者LDL-C已达到现在血脂防治指南的标准,仍发生冠心病及冠心病事件。其因素尽管是多种多样的(因为导致冠心病及动脉粥样硬化,不仅由于血脂异常,尚有高血压、糖尿病及吸烟等因素),但是从血脂谱角度考虑动脉粥样硬化患者的高LDL-C是一个方面,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)对抗不足,是另一个重要方面。迄今对这方面研究远远不如对LDL-C为靶点的研究,不论临床试验、药物研究都相差很大。近年来从血脂谱角度,对LDL-C研究的同时已将靶点扩展到对HDL-C的研究。从调脂治疗防治冠心病及动脉粥样硬化角度,亦将靶点疾病从冠心病扩展到糖尿病、代谢综合征与其他疾病。

1 现行治疗指南相关信息

2000年美国国家胆固醇教育计划(NCEP, ATP III)相关信息^[1,2]: ①糖尿病、冠心病(CHD)等高危病; ②Framingham 10年CHD危险性预测明确有多种危险因素的患者,给予强化治疗; ③多代谢

危险因素(代谢综合征)。国际专家组推荐: HDL-C目标水平 $>40\text{mg/dL}$ (1mmol/L)。

美国成年糖尿病人血脂异常治疗指南(ADA)^[3~6]: ①升高HDL-C与降低LDL-C同样重要; ②HDL-C $>40\text{mg/dL}$ (1mmol/L)应该作为CHD患者和CHD高危患者的治疗目标; ③应该鼓励患者积极进行治疗性生活改变,以便达到HDL-C治疗目标; ④建议把贝特类药物用于HDL-C水平降低、LDL-C正常或轻度升高的患者; ⑤该指南适用于无需使用他汀类药物或正在接受他汀类药物治疗的患者。

为什么重视HDL-C的治疗,可能源于近年对它研究的进展。

HDL-C为非均匀脂蛋白,通常密度大($>1.063\text{g/mL}$),颗粒小(stoke'直径 $5\sim17\text{nm}$)。大部分HDL颗粒含有载脂蛋白A-1(apoA-1)。由于脂质含量、载脂蛋白、酶及脂质转运蛋白(LTP)的差异, HDL有多种亚型,各亚型形状、密度、大小、电荷及抗原性不同。超速离心密度区分为两种最常见的亚型,即HDL₂及HDL₃。大约5%~15%人血浆中HDL的电泳泳动度在pre- β 。pre- β HDL颗粒与 α -HDL显著不同,其颗粒小,呈盘状,含apoA-1或者无载脂蛋白,或者与鞘磷脂及胆碱磷脂结合。这与富含脂质的 α -HDL不同,贫脂pre- β HDL颗粒在血管内增加,因此这些颗粒发挥抗粥样硬化的活性。

观察性研究证据充分证明, HDL-C低下为冠心病独立危险因素,动物实验模型及基因研究提供

重要证据证明了 HDL 低下与动脉粥样硬化进展的因果关系。

目前认为 HDL 抗动脉粥样硬化的保护功能包括参与胆固醇逆转, 保护内皮功能及抑制氧化应激。

从实验室研究结果来看, 低 HDL 胆固醇血症是冠心病的强有力的预测指标。多项实验证明 HDL 对动脉血管壁有直接保护作用。从代谢角度来看, HDL 颗粒能够诱导胆固醇从细胞中清除, 包括动脉粥样硬化斑块中的胆固醇。apo A -1 是 HDL 中主要蛋白质, 可以激活贮存在巨嗜细胞内的胆固醇活性, 导致动脉粥样硬化主要类型细胞中的胆固醇含量减少。至少两个特异的受体参与介导这一保护作用。给大鼠静脉输注 HDL 可预防动脉粥样硬化, 对小鼠诱导和表达人类 apo A -1 基因, 能够刺激已经存在的动脉粥样硬化斑块消退。HDL 可以将胆固醇运送到肝脏清除, 这功能称为“逆向胆固醇转运”。给高胆固醇血症患者静脉输注重组人类 apo A -1 形式的 HDL, 使得净胆固醇从体内排出, 直接表现为刺激了逆向胆固醇转运。HDL 还有其他的功能, 起到进一步保护机体免受冠心病侵害的作用, 例如抗炎和抗氧化作用。

流行病学和临床研究表明, HDL 具有直接的抗动脉粥样硬化的潜能, 升高 HDL 的临床益处似乎不是继发于其他心血管危险因素改善, 评价 HDL 胆固醇作为防治冠心病的靶目标是客观公正的。Framingham 研究看到 HDL 胆固醇和 CHD 发病率之间的关系。不论男性还是女性, 低 HDL 胆固醇都预示着冠心病, 但是女性相关性强于男性。4 项大规模前瞻性流行病学研究的荟萃分析明确了 HDL 胆固醇水平的差异和冠心病危险性变化之间的相关性: HDL 胆固醇每升高 1mg/dL (0.026mmol/L) 相当于男性发生冠心病事件独立相对危险性下降 2%, 女性下降 3%。换句话说, 无论 LDL 胆固醇和甘油三酯水平如何, HDL 水平降低都会导致冠心病危险性的增加, 不论是糖尿病患者还是非糖尿病患者, 不论男性女性, 也不论有无冠心病。美国 National Health and Nutrition Examination Survey III (1988 ~ 1991) 发现, 大约 35% 男性和 15% 女性 HDL 胆固醇水平 <

40mg/dL (< 1mmol/L), 而发生冠心病的患者中 HDL 胆固醇水平 <40mg/dL 者占很大比例。在 Framingham 心脏研究中, 57% 发生冠心病的男性其 HDL 胆固醇水平 <40mg/dL; 在 CARE (Cholesterol and Recurrent Events) 研究中, 40% 发生心肌梗死的女性其 HDL 胆固醇水平 <40mg/dL。这些研究结果都可以表明 HDL - C 低下是冠心病的独立危险因素之一。HDL - C 每下降 1mg/dL, 冠心病发生率便增加 3% ~ 4%。有证据显示, 与单纯 LDL - C 数值相比, 总胆固醇 (TC 或 LDL - C) 与 HDL - C 的比值为预测冠心病危险更好的指标。所以, 国际专家组推荐, ①HDL - C 目标水平 >40mg/dL (1mmol/L); ②升高 HDL - C 与降低 LDL - C 同样重要; ③HDL - C \geq 40mg/dL (\geq 1mmol/L) 应该作为 CHD 患者和 CHD 高危患者的治疗目标。

冠心病患者 HDL - C 低下时应予以纠正。HDL - C 低下常与高甘油三酯 (TG) 同时存在, 高 TG 促进小而密 sLDL - C 的形成, 加重动脉粥样硬化, 所以冠心病患者高 TG 血症 [> 2.26 mmol/L (200mg/dL)], 应给予调脂药治疗使之降低。HDL - C 低下、高 TG、sLDL - C 升高的脂质三联征也称为致动脉粥样硬化特征性血脂谱。

2 致动脉粥样硬化性血脂异常的临床特征及流行病学特征

致动脉粥样硬化血脂异常特征性血脂谱表现为三联征, 即低 HDL - C; 高 TG; 小而密 LDL 颗粒增多。致动脉粥样硬化性血脂异常常见于 2 型糖尿病和代谢综合征。致动脉粥样硬化性血脂异常经常与促血栓和促炎症状态相关, 所以糖尿病、代谢综合征为发生动脉粥样硬化性血管病、冠心病的危险人群。许多低 HDL 胆固醇血症的患者同时有很高的 TG 水平以及富含 TG 的致动脉硬化脂蛋白残基 [来自乳糜微粒和极低密度脂蛋白 (VLDLs) 的水平升高]。PROCAM 研究显示这些脂蛋白颗粒具有较高的危险性, 这种危险性主要是针对糖尿病及代谢综合征患者而言。ATP III 根据充分事实已明确提出糖尿病为冠心病的高危病

变。代谢综合征表现为腹型肥胖、胰岛素抵抗的患病率高,后者的特点是空腹高血糖和高胰岛素水平。VLDL产生增加以及VLDL分解受损与高TG和低HDL水平是联系在一起的,高TG浓度可以预测动脉粥样硬化的乳糜微粒和VLDL残基水平增高。胰岛素抵抗可以增加VLDL的产生。

2型糖尿病患者易发生致动脉粥样硬化性血脂异常,这是由于2型糖尿病患者肝脏合成VLDL的来源明显增多。胰岛素抵抗时横纹肌摄取游离脂肪酸(FFA)减少,而到肝脏的FFA增多。尤其是中心性肥胖的人,脂肪组织数量增多,在胰岛素不足或抵抗时,分解脂肪组织的肝脂酶(HL)被激活,脂肪组织释放TG及FFA增多,肝脏合成VLDL增多,同时由于血中脂蛋白脂酶(LPL)活性的降低,使血中富含TG脂蛋白(包括乳糜微粒)清除也有所减少,因此可发生严重的高TG血症。HDL-C低下的原因,系由于富含TG的脂蛋白经胆固醇酯转运蛋白(CETP)与HDL颗粒中胆固醇交换而降低HDL。HDL-C水平降低与冠心病及心血管事件发生率增高密切相关,提示HDL在延缓动脉粥样硬化的发生及冠心病进展方面具有重要作用。HDL-C的这种保护作用是通过多种机制来实现的:通过转运抗氧化酶包括paraoxonase和血小板活化因子乙酰水解酶,HDL可防止LDL被氧化,减少粘附分子表达,从而防止动脉粥样硬化斑的形成;HDL还可增加已有的粥样硬化斑块的稳定性,防止其扩大,并逐步介导胆固醇逆向转运,防止粥样斑块的破裂。因此,糖尿病患者血脂异常,HDL-C低下,就明显减弱或失去了其抗动脉粥样硬化的保护作用。患糖尿病时,血中LDL浓度常显著升高,且其LDL性质发生改变,出现密度较小的LDL,即sLDL,此种sLDL易于被氧化,进入动脉壁,滞留时间长,较非sLDL更易于导致动脉粥样硬化。

有多项危险因素(如胰岛素抵抗、高血压、高血糖、高血脂、高凝血症、肥胖等)聚集的“代谢综合征”,常出现显著的高TG血症,其发生致动脉粥样硬化性血脂谱异常的机理与糖尿病相似。

我国是2型糖尿病的高发国家,目前全国约有3 000多万病人,2型糖尿病常易伴心血管合并症。据统计,75%~80%的2型糖尿病患者死于心血管合并症,糖尿病患者患冠心病的危险性是非糖尿病人群的2~4倍。一项在芬兰进行的研究显示,临床上无冠心病病史的糖尿病患者的预后类似于临床有冠心病而无糖尿病病史的患者。糖尿病患者首次心肌梗死后1年的死亡率远高于非糖尿病患者。

根据美国ATPⅢ代谢综合征的定义(2001),有下列3项或3项以上时可作出代谢综合征的诊断:腹型肥胖:男性腰围>102cm,女性>88cm或>95cm(中国人男性腰围>90cm或>95cm,女性腰围>85cm或>90cm);血浆TG>1.6mmol/L,HDL-C男性<1.0mmol/L,女性<1.25mmol/L,血压≥130/85mmHg;空腹血糖≥110mg/dL。NHANESⅢ的2002年最新资料显示,美国成人中代谢综合征的发病率约为23.7%。已知代谢综合征的发病率有全球性增加的趋势,有些地方达到流行的程度。

致病基因的发生率不明,但有证据提示,约20%~30%白种人、可能50%以上亚洲人在遗传学上处于危险边缘,如体重稍再增加就可能发展为代谢综合征。上海一组人群调查显示,中国人经年龄校正的代谢综合征发病率为17%,据此推算中国人现有患者约数千万。

发生代谢综合征与动脉粥样硬化可能的机制:①血脂异常:高TG,低HDL-C,高sLDL;②胰岛素抵抗,对动脉壁有直接作用,炎性物质参与;③高血压,但不一定是主要因素;④动脉壁易感性增加,原因未知。

所以将调脂治疗作为防治冠心病及动脉粥样硬化的靶点疾病从冠心病扩展到糖尿病、代谢综合征,具有十分重要的意义^[3~5]。

3 贝特类药物是针对脂质三联征,治疗糖尿病、代谢综合征、血脂异常的调脂药物

贝特类(或纤维酸衍生物)作为降脂药物在临床应用已有40多年,在HMG-CoA还原酶抑制剂

(他汀类)使用之前,已经有大量的患者进入不同的安慰剂对照的临床研究中,以确定贝特类药物对降低主要冠心病事件的作用。贝特类药物在降低冠心病事件发生所起的作用给人的印象总体来说不如他汀类,他汀类主要降低 LDL-C,降低幅度以及一致性均强于贝特类,但对于伴有血脂异常的 2 型糖尿病和(或)代谢综合征的患者,贝特类药物能够取得最大的收益。

贝特类是过氧化物增殖物激活受体(PPAR α)激动剂,目前世界范围内已有多种不同的化合物。主要作用于肝脏、心脏、肌肉以及动脉壁的一些细胞的核受体,促进各种基因的表达,调节脂蛋白代谢关键酶的合成。使用贝特类药物对于脂蛋白代谢可以产生多种有益作用,从而减少动脉硬化和心血管疾病的发生。贝特类的作用以及潜在的临床益处首先与贝特类对 HDL 的作用有关,支持观点是 HDL 为胆固醇逆向转运载体。在这一过程中, HDL 将胆固醇从动脉壁的巨噬细胞转运到肝脏,分泌入胆汁中,已证实贝特类药物可使每个主要步骤的作用增加。将胆固醇从周围组织输入到 HDL 的是 PPAR α 反应性膜转运体 ABCA1, ABCA1 使 ATP 结合水化,驱动胆固醇从周围组织输入到 HDL。尽管其他一些药物也能够增加血中 HDL-C 的水平,但它们只增加 HDL-C 的含量,不能增加 HDL 的动力学作用,而只有贝特类药物的这种动力学的作用方能起到心脏保护作用。HDL 抗氧化活性很大程度上归功于二乙基对硝基苯磷酸酯酶,这个酶随着 HDL 转运,能够促进脂质过氧化物的代谢。贝特类第二个主要作用是通过降低空腹和餐后富含 TG 的脂蛋白水平来减少心血管事件的发生。贝特类增加肝脏来源的 LPL 的表达,催化 TG 水解,使较大的富含 TG 颗粒的乳糜微粒和 VLDL 转化为较小的更易被肝脏摄取且富含 TG 的颗粒。贝特类药物小能够降低肝脏 apoC III 的合成,减少 apoC III 抑制 LPL 对 TG 的分解作用以及肝脏对脂肪残基的摄取。在 LPL 介导的脂肪溶解以及富含 TG 颗粒变小的过程中,将有更多的 HDL 从小的载脂蛋白(主要是 apoC III)转化而来,富含

TG 的颗粒收缩,产生大量磷脂进入到 HDL 贮存池中。最后,贝特类药物介导的降低血浆 TG 水平,就会使血浆中 LDL 分布形式发生改变,从小而密的 LDL 颗粒转化成为较大的、密度松的、不易被氧化的 LDL 颗粒。贝特类药物可治疗与糖尿病和(或)胰岛素抵抗相关的血脂、脂蛋白代谢以及血管生物学改变。

贝特类药物可有效改善常见于糖尿病或代谢综合征的血脂改变,如 HDL 水平较低、TG 水平较高和 sLDL-C 水平升高。能够降低炎症标志物高敏的 C 反应蛋白(hsCRP)、IL-6 的水平升高和血浆酶原激活物抑制剂 I(PAI-I),升高组织型血浆酶原激活剂水平,也升高纤维溶解活性。还能够降低胰岛素抵抗,改善内皮-依赖性血管舒张功能。VA-HIT 研究中,5 年内中风的发病率和第一位的主要冠心病事件一样,糖尿病组(10.5%)显著高于非糖尿病组(4.0%)($P < 0.001$)。采用吉非罗齐治疗,糖尿病组患者中风的预防作用(相对危险性下降 37%, $P = 0.055$)远大于非糖尿病患者(相对危险性下降 10%, $P = 0.67$)。几项临床试验显示,在 VA-HIT 研究中,吉非罗齐治疗对 LDL-C 没有明显改变,而使 HDL-C 升高 6%、TG 下降 31%。吉非罗齐治疗使冠心病事件下降 22%,有统计学意义。Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) 研究为期 6 年,包括 3 122 例以色列受试者,其中男性占 92%,女性占 8%,均有冠心病史和低血浆 HDL-C 水平,研究目的是确定贝特类药物苯扎贝特(400mg/d)能否降低新发心肌梗死和冠心病死亡率。与 VA-HIT 研究不同,这项研究中患者 LDL-C 不仅不降低,反而有中等程度升高,均值为 149mg/dL(使用胰岛素或空腹血糖超过 160mg/dL 的糖尿病患者除外)。在 BIP 研究中,苯扎贝特对冠心病事件的降低程度相对较小(7%)且不具统计学意义,尽管苯扎贝特能够显著升高 HDL-C(达到 18%)和降低 TG 水平(达到 21%)。

4 如何治疗低 HDL 胆固醇血症

饮食过量、肥胖、体力活动少,都会造成 HDL

胆固醇水平降低。吸烟可抑制 HDL 胆固醇水平,戒烟是预防冠心病重要的生活方式干预措施之一。规律的有氧运动,如跑步或强化训练,能够增加 HDL 胆固醇水平。超重患者减轻体重可增加 HDL 胆固醇的含量。尽管低脂肪、高碳水化合物饮食可以降低 LDL 胆固醇的水平,但它也降低 HDL 胆固醇的水平,并增加 TG 的水平。高膳食纤维能够降低高 TG 血症,但是没有升高 HDL 胆固醇效应。贝特类、烟酸或他汀类药物的调血脂治疗都可以增加 HDL 胆固醇和降低 TG 的水平,每种药物的作用机制各不相同。他汀类药物降低了血浆胆固醇酯转移蛋白的活性,将胆固醇酯从 HDL 转移到 VLDL,这一作用对动脉粥样硬化的影响尚不清楚。较为清楚的与动脉粥样硬化相关的是他汀类药物增加人类血浆中的 apoA - I 水平。很难确定他汀类药物治疗的临床益处有多少应归因于 HDL - C 增加。LDL 胆固醇降低是减少冠心病事件的主要原因。尽管 HDL 胆固醇和 apoA - I 轻度升高可以解释少部分冠心病事件的下降,但是只有一个是有统计学意义的(11% ~ 12%)。LIPID 研究采用普伐他汀,4S 研究采用辛伐他汀,观察到相似的结果。CARE 和 WOSCOPS 研究显示 HDL 的变化和心血管事件减少无关。AFCAPS/TEXCAPS 研究采用洛伐他汀,结果表明 apoA - I 的增加而非 HDL 胆固醇的增加与心血管事件发生减少有关。

贝特类药物激活过氧化体增殖物激活受体(一种核转录蛋白),从而产生一系列相关代谢作用。激活逆向胆固醇转运的研究最清楚。这些作用包括增加肝脏产生 HDL 胆固醇、通过转运子 ABC - A1 和受体 SRB - 1 增加富含胆固醇的巨嗜细胞清除胆固醇、增加 SRB - 1 将胆固醇从 HDL 摄取到肝脏。非诺贝特升高 HDL 是通过增加肝脏 apoA - I 和 apoA - II 的合成来实现。非诺贝特加速富含 TG 的脂蛋白的降解,这些血浆中脂肪分解的相关产物、apoA - I、apoA - II、磷脂和胆固醇将合成 HDL。如此多的作用有助于解释为什么 Helsinki 心脏研究中非诺贝特诱导的 HDL 胆固醇的合成增加与冠心病事件减少的相关性明显强于消胆胺或他汀类导致的 HDL

的增加。吉非罗齐治疗导致 HDL 胆固醇每升高 1%,冠心病事件减少 3%,同比的辛伐他汀只下降 1%。

已知烟酸也能显著升高 HDL 胆固醇,呈剂量依赖性。烟酸升高 HDL 胆固醇是通过减少 apoA - I 的分解代谢,不增加胆固醇从 HDL 向肝脏转运,目前尚不知道逆向胆固醇转运功能是否受到影响。烟酸不能增加 HDL 的合成,但是在辛伐他汀和烟酸联合治疗过程中,HDL 水平和改善冠状动脉硬化和减少冠心病事件发生是相关的^[7~11]。

5 结论

已有充分证据证实 HDL 胆固醇对冠心病危险性的重要性。升高降低的 HDL 胆固醇水平和降低 LDL 胆固醇,对预防冠心病同样重要,应重视 HDL 胆固醇的作用,并将其视为干预的目标。

因此有学者建议:①HDL 胆固醇 $\geq 40\text{mg/dL}$ 作为已有心血管疾病的患者以及那些没有心血管疾病临床表现但已是高危患者的治疗目标,尤其是 2 型糖尿病患者或代谢综合征的患者,特别是腹型肥胖同时空腹高胰岛素血症的患者。②应鼓励进行生活方式的改变,包括戒烟、减轻体重、增加不饱和脂肪摄入,而不是单纯低脂肪、规律运动,以达到升高 HDL 胆固醇的目标。③考虑给予低 HDL 胆固醇、低危 LDL 胆固醇患者贝特类药物治疗。低危 LDL 胆固醇定义为 LDL 胆固醇水平低于现有临床指南所推荐的药物治疗界限(如美国国家胆固醇教育计划 2 级预防 $< 130\text{mg/dL}$,中国 $< 120\text{mg/dL}$),适当的患者也可考虑烟酸治疗。④这也适用于那些不需要他汀类药物降低胆固醇的患者和应用他汀类药物治疗的患者,但在并用时需注意副作用,谨慎地从小剂量开始用药,并密切观察,或停用他汀类后再用贝特类更安全些。

【参考文献】

[1] From the Harvard School of Public, Boston, Massachusetts. Manuscript received January 14, 2002; revised manuscript received and acceptor March 14, 2002

Address for reprints: Frank M. Sacads, MD, Harvard School of Public Health, 665 Huntington Ave, Boston, Massachusetts

02115. E-mail: fsacks@hsph. Harvard. edu
- [2] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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). FAMA 2001, 285: 2486 ~ 2497
- [3] Knop RB, Retzlaff, Aikawa, Ketatl. Management of Patients with Diabetic Hyperlipidemia, Am J Cardiol, 2003, 91 (suppl): 24 ~ 28
- [4] Peter WF Wilson, Scott M Rrundy, The Metabolic Syndrome Practicat Guide to Origins and Treatment, Part I, Circulation 2003, 108: 1422 ~ 1425
- [5] Myredach P, Daniel. Rader. The METABOLIC syndrome More Than the Sum of Its Part, Circulation, 2003, 108: 1546 ~ 1551
- [6] American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes, Diabetes Care, 2001, 24: Supple (S 58 ~ S61)
- [7] Fruchart JC, Duriez P, S, Staels B. Peroxisome proliferator - activator recptoralpha activators regulsate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis, Curr Opin Lipidol, 1999, 10: 245 ~ 257
- [8] Pineda Torra I, Chinetti G, Duval C, et al. Peroxisome proliferator - activatee receptors: from transcriptional control to clinical practice. Curr Opin Lipidol, 2001, 12: 245 ~ 254
- [9] Vu - Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, et al. Fibrater increase human apolipoprotein A - II expression through activation of peroxisome prolixferator - activater receptor, J Clin Invest, 1995, 96: 741 ~ 750
- [10] Schoonjans K, Staels B, Deeb S, et al. Fibrater and fatty acids induce lipoprotein lipase gene expression via the peroxisome prolixferator activated receptors. Cirulation, 1995, 92/8 (Suppl 1): 1 ~ 495
- Chinetti G, Lestavel S, Bocher B, et al. PPAR - a and PPAR - g activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1

文章编号: 1672 - 3384 (2004) - 01 - 0006 - 05

展望血管紧张素 II 受体拮抗剂

【作者】 朱文玲

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R972. 4

【文献标识码】 B

血管紧张素 II 通过 AT_1 受体在血管、心脏、肾脏和肾上腺产生各种病理作用, 如直接引起血管收缩、水盐潴留以及交感神经激活导致高血压, 血压升高又进一步增强 AT_1 受体的活性而促使靶器官损伤, 如心肌和血管肥厚, 同时损伤内皮功能, 加重血管收缩, 产生动脉粥样硬化, 并增加血栓形成危险, 导致心肌梗死或卒中。最终, 许多存活的心肌梗死患者将面临发生心力衰竭的危险。早期临床干预的目的在于抑制血管紧张素 II 在心血管疾病所有环节中的不良作用。血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 阻断肾素 - 血管紧张素系统 (RAS), 在降

低心血管病死亡率方面显示了重要的作用。最近问世的 AT_1 受体拮抗剂 (ARB) 由于其更完全地阻断血管紧张素 II 的不良作用从而发挥了进一步阻断 RAS 潜在的不良作用。 AT_1 受体拮抗剂作为有效的降压药应用于临床, 与安慰剂有相同的耐受性, 并且病人在接受治疗中有更好的依从性。最近的临床试验证明 AT_1 受体拮抗剂对 2 型糖尿病肾病有很好的肾脏保护作用。

应用 ACEI 或 AT_1 受体拮抗剂阻断 RAS 已成为我们每天的临床实践。临床证明 ACEI 已成功地用于治疗心血管疾病, 在降低存活的心肌梗死和心力衰