

# 他汀类药物在慢性充血性心力衰竭中的应用

梁建文, 伍贵富

(深圳市第四人民医院 福田医院心血管内科, 广东深圳 518000)

**关键词:**心力衰竭, 充血性; 脂蛋白类; 胆固醇; 他汀类药物;

**中图分类号:** R541.6+1

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1007-9688(2013)00-0014-03

**专家简介:**伍贵富,男,医学博士,博士生导师,教授,主任医师。研究方向为冠心病、心血管辅助循环。

在美国,20岁以上人群中估计有570万人患有慢性充血性心力衰竭(chronic heart failure, CHF),其中,大约50%心力衰竭(HF)的患者在确诊后5年内死亡<sup>[1]</sup>。

目前,针对降低低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)治疗CHF,尤其是非缺血性心力衰竭的影响仍存在争论。一些学者认为,虽然他汀类药物没有降低总病死率,但其能通过降低LDL来改善缺血性心脏衰竭患者的预后;而另一些学者认为,他汀类药物治疗过多地降低LDL水平可能使CHF患者预后恶化。围绕以上争论,笔者结合现有的临床和实验室证据探讨在CHF患者中,他汀类药物介导的LDL水平降低带来的内毒素水平升高及辅酶Q10水平降低的病理生理学机制,并通过分析瑞舒伐他汀的多中心试验(CORONA)和瑞舒伐他汀对心力衰竭影响的研究(GISSI-HF)两项临床试验进一步阐述他汀类药物对CHF患者的作用。

他汀类药物是3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,因其降低LDL水平的作用,在心血管疾病中已被使用多年<sup>[2,3]</sup>,其作用机制除降低血浆胆固醇水平外还包括抗炎、抗氧化、抗动脉粥样斑块形成及稳定斑块等<sup>[4]</sup>。瑞舒伐他汀对C反应蛋白升高人群的预防作用(JUPITER)试验已证明他汀类药物有降脂外的独立抗炎作用<sup>[5]</sup>。炎症细胞因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-1, IL-6, 肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )促进CHF和心肌病进展<sup>[6]</sup>,促进左心室重构和左心功能不全的恶化<sup>[7]</sup>。炎症细胞因子扮演的这种“心脏衰竭的炎症指标”角色可作为心力衰竭预后和治疗的参考<sup>[8]</sup>,由此可见,他汀类药物抗

炎及抗粥样硬化的作用为其治疗心力衰竭提供了理论依据。非酒精性脂肪肝作为代谢综合征,与慢性炎症和早期动脉粥样硬化相关,因此,应充分重视他汀类药物介导的肝损害在心力衰竭患者,尤其是CHF经常伴随的充血性肝损害患者中的应用<sup>[9]</sup>。

## 1 他汀类药物副作用的理论学说

### 1.1 内毒素-脂蛋白假说

内毒素-脂蛋白假说由Rauchhaus等<sup>[10]</sup>提出,根据该假说,他汀类药物增加CHF患者病死率与过低的LDL胆固醇(LDL-C)水平不能有效结合由胃肠道系统吸收的血清脂蛋白结合脂多糖(也被称为内毒素)有关:内毒素经肠道吸收后引起级联事件,如肠系膜静脉淤血、肠道壁水肿、肠道细菌易位等,内毒素释放到血液循环则引起免疫系统激活,从而升高血浆炎症细胞因子水平,使心力衰竭恶化<sup>[11]</sup>。其中,TNF- $\alpha$ 是CHF预后不良的主要炎症细胞因子,其水平升高往往伴随着内毒素水平升高,而内毒素可增加血浆LDL颗粒的间隙,进一步降低血浆LDL水平,更重要的是,TNF- $\alpha$ 可能诱导LDL成分的改变,从而增加动脉粥样硬化的发生,这些变化包括:(1)减小LDL粒径,增加小而密LDL颗粒的比例。(2)增加分泌型磷脂酶A2的浓度。分泌型磷脂酶A2的同工酶通过修饰脂蛋白、促氧化等促进动脉粥样硬化的进展,而抑制该酶活性能显著降低小颗粒LDL水平,稳定粥样硬化斑块<sup>[12]</sup>。(3)增加LDL鞘脂的含量,包括鞘磷脂和神经酰胺。

由此可见,低胆固醇水平导致炎症细胞因子的浓度增加,这反过来又进一步降低胆固醇水平,该恶性循环促进动脉粥样硬化的进展。同时,TNF- $\alpha$ 也降低高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)水平。在中国,目前尚未观察到无外周水肿

的 CHF 患者的内毒素或 TNF- $\alpha$  水平明显升高, 这些患者在经过利尿剂治疗后, 血浆内毒素水平有降低, 但 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平并无改变<sup>[13-15]</sup>, 该假说的证据尚不充分。

## 1.2 辅酶 Q10 水平降低

辅酶 Q10 (CoQ10) 是线粒体氧化生成 ATP 过程中必不可少的酶, 对于有高能量需求的细胞 (如心肌细胞), 辅酶 Q10 不足的影响是非常明显的, 因此, 增加辅酶 Q10 可以改善细胞生物能量代谢, 起预防和治疗作用。同时, 辅酶 Q10 具有抗氧化, 清除自由基和扩张微血管的作用; 可通过抑制 LDL 的氧化延缓动脉粥样硬化的进展, 减少炎症细胞因子产生和降低血液黏稠度, 这些改变在 CHF 和冠状动脉疾病 (CAD) 患者中可以起到积极作用。CHF 的特点是往往处于能源枯竭状态而内源性辅酶 Q10 水平很低。在使用他汀类药物时, 因其可阻断甲羟戊酸合成, 从而抑制辅酶 Q10 的合成, 导致细胞抗氧化能力降低<sup>[16]</sup>。近年的研究发现辅酶 Q10 水平是 CHF 病死率的独立预测因素, 关于其在心血管疾病中的作用的深入研究正在进行中<sup>[17]</sup>。

## 2 近期有关心力衰竭的临床实验

目前已完成的研究, 包括两个大型的临床试验 GISSI-HF 和 CORONA, 以及一些早期的较小规模的研究表明, 他汀类药物可能对 CHF 患者预后不利, 甚至在某些情况下有潜在危害。这可能是因为其大幅降低 CHF 患者的总胆固醇水平, 对衰竭心脏不利, 或者 CHF 同时合并其他疾病等。

### 2.1 瑞舒伐他汀的多中心试验

CORONA 研究<sup>[18]</sup>的结果在 2007 年美国心脏协会 (AHA) 年会上公布, 这是第一项关于他汀类药物治疗心力衰竭的大型临床试验。该试验从 19 个欧洲国家的 371 个中心随机选择 5 011 例 60 岁以上, 纽约心功能分级 (NYHA) II ~ III 级的缺血性收缩期心力衰竭患者, 其中 2 514 例分入瑞舒伐他汀 10 mg 组, 2 497 例分入安慰剂组, 中位随访时间 32.8 个月。两组患者均有较高的高血压、糖尿病及慢性肾脏疾病患病率, 而且在给予规范的抗心力衰竭治疗同时根据患者情况适当加用抗血小板抗凝治疗。

试验首要复合终点: 主要心血管事件所致的死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中。二级终点包括任何原因的死亡、任何冠状动脉事件、心血

管死亡以及住院次数。

试验结果: 到随访结束时, 与安慰剂组相比, 瑞舒伐他汀组的 LDL 水平显著下降 (组间差异 45%,  $P < 0.001$ ), 高敏 C-反应蛋白水平亦显著下降 (组间差异 37.1%,  $P < 0.001$ )。随访结束时, 瑞舒伐他汀组和安慰剂组分别有 692 例和 732 例发生主要终点事件 (风险比 0.92, 95% 可信区间 0.83~1.02,  $P = 0.12$ ), 两组分别有 728 例和 759 例患者死亡 (风险比 0.95, 95% 可信区间 0.86~1.05,  $P = 0.31$ )。两组间冠状动脉事件和心血管死亡差异无统计学意义, 在预设的二级终点中, 瑞舒伐他汀组因心血管病住院次数 (2 193 次) 显著少于安慰剂组 (2 564 次) ( $P < 0.001$ )。瑞舒伐他汀组肌肉相关事件和其他不良反应无明显增多。

结论: 瑞舒伐他汀治疗不能减少老年收缩期心力衰竭患者的主要终点事件或全因病死率, 但可以减少心血管病住院次数, 未增加不良反应的发生率。

### 2.2 瑞舒伐他汀对心力衰竭影响的研究

瑞舒伐他汀对心力衰竭影响的研究<sup>[19,20]</sup>的结果在 2008 年欧洲心脏病学会 (ESC) 年会上公布, 这是一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心研究, 共入组了来自意大利 326 个心血管中心和 31 个国内医疗中心的慢性心力衰竭患者 (纽约心功能分级 II ~ IV 级) 4 574 例, 分成瑞舒伐他汀 10 mg/d 组 2 285 例和安慰剂组 2 289 例, 两组均接受心力衰竭优化治疗, 平均年龄 68 岁, 心力衰竭病因以缺血性心脏病为首 (40%)。

研究的首要终点: 全因死亡时间, 死亡或因心血管原因入院时间。研究结果: 随访 3.9 年, 两组的首要终点差异无统计学意义 (57% vs. 56%,  $P > 0.05$ ), 两组的全因病死率差异亦无统计学意义 (28.8% vs. 28%,  $P > 0.05$ ), 不良反应发生率相似。结论: 治疗组低密度脂蛋白胆固醇和 C-反应蛋白水平明显下降, 但未能转化为临床获益, 瑞舒伐他汀对缺血性或非缺血性慢性心力衰竭均无效。

在 CORONA 研究中, 瑞舒伐他汀组因心血管原因住院的例数较少, 笔者认为很可能是由于其对急性冠脉综合征的预防作用, 如前所述, 炎症细胞因子已被证明可促进心力衰竭进展, 瑞舒伐他汀组住院数减少可能与其抗炎作用相关。另外, 他汀类药物可通过改变细胞内 GTP 酶的分布增加一氧化氮的生成, 改善内皮功能。其他可能的解释包括: 他汀类药物介导的微血管功能改善, 他汀类

药物介导直接或间接的心肌细胞的功能改善等。

CORONA 和 GISSI-HF 试验均使用瑞舒伐他汀 10 mg/d, 尽管瑞舒伐他汀能有效降低 LDL 和 C-反应蛋白, 并增加 HDL 水平, 但并没有减少总病死率或心血管原因病死率, 究其原因, 笔者认为, 可能与他汀类药物过多降低 LDL 水平导致的内毒素水平升高而辅酶 Q10 水平降低有关。需要注意的是, 辅酶 Q10 并不是心力衰竭预后的独立因素, 尽管瑞舒伐他汀确实降低了辅酶 Q10 水平, 但是即使低基线水平的辅酶 Q10 患者使用瑞舒伐他汀治疗却与患者心力衰竭的恶化无关。

综合分析两项临床试验, 笔者认为, 有一些因素可能会影响试验结果: (1) 他汀类药物降低大、小颗粒的 LDL 总量, 更趋向于提高小颗粒 LDL 比例, 但是, 有研究报道, 瑞舒伐他汀较安慰剂和阿托伐他汀更能有效地降低小颗粒 LDL 水平, 升高大颗粒 LDL 水平, 这可以解释为什么 GISSI-HF 试验 n-3 PUFA 亚组的病死率下降<sup>[19]</sup>。必须强调的是, 不能单纯根据他汀类药物可能介导小颗粒 LDL 比例增加, 从而否定他汀类药物通过降低总 LDL 水平达到减少主要心血管事件发生率的事实。(2) 研究只入选纽约心功能分级 II~IV 级患者, 而已衰竭的心脏不太可能对他汀类药物的抗缺血作用反应迅速。这两项研究存在一些共同的缺陷: 没有入选左心室功能保留的患者; 患者年龄偏大, 心力衰竭程度较重以致他汀类药物不能有效地改善粥样硬化状况; CORONA 试验入选的全部是冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 患者, 而 GISSI-HF 入选的患者中只有 40% 是冠心病患者, 复合终点只能说明他汀类药物没有减少心力衰竭患者的心肌缺血事件, 而他汀类药物的多效性并未影响心力衰竭的进展; 两组患者的女性比例偏少 (GISSI-HF 22.6%, CORONA 24%)<sup>[18, 19]</sup> 等等。

虽然这两项研究并没有证明他汀类药物对非缺血性心力衰竭有益。但是, 在缺血性心力衰竭患者中他汀类药物作用又如何呢? 对于这部分患者, CORONA 试验表明, 该类物质减少主要心血管事件的发生率和住院次数, 因此, 给这部分尤其是心力衰竭不严重而且胆固醇水平增高的患者加用他汀类药物应该是可行的。由此又衍生出一系列临床问题: 如因为冠心病已经进行他汀类药物治疗但现在新发的心力衰竭怎么治疗? 对于这部分患者, 笔者认为, 按照血脂治疗指南, 还是需要继续他汀类药物治疗; 另外, 已经发生心力衰竭而且已

经在用他汀类药物治疗的患者怎么处理? 应该停用吗? 尽管该类药物的耐受性良好, 可是这两项研究已经表明他汀类药物对心力衰竭预后无明显改善, 笔者认为从经济效益角度, 可以考虑停药, 但在作出停药决定前, 应结合患者的 LDL 水平及心功能情况具体判断; 还有, 保留左心室功能的心力衰竭患者是否适用他汀类药物治疗? 上述两项研究并未就此设立亚组分析, 有待今后研究进一步探索。而在遇到该类患者时, 笔者认为应该结合患者情况综合考虑是否应用他汀类治疗。

#### 参考文献:

- [1] ROGER V L, GO A S, LLOYD-JONES D M, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2012, 125(1): e2-e220.
- [2] SACKS F M, PFEFFER M A, MOYE L A, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(14): 1001-1009.
- [3] SHEPHERD J, COBBE S M, FORD I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(20): 1301-1307.
- [4] FONAROW G C. Randomized clinical outcome trials of statins in heart failure[J]. *Heart Fail Clin*, 2008, 4(2): 225-229.
- [5] RIDKER P M, DANIELSON E, FONSECA F A, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2195-2207.
- [6] LEVINE B, KALMAN J, MAYER L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(4): 236-241.
- [7] TORRE-AMIONE G, KAPADIA S, LEE J, et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart[J]. *Circulation*, 1996, 93(4): 704-711.
- [8] SETA Y, SHAN K, BOZKURT B, et al. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis[J]. *J Card Fail*, 1996, 2(3): 243-249.
- [9] TARANTINO G, CONCA P, BASILE V, et al. A prospective study of acute drug-induced liver injury in patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatol Res*, 2007, 37(6): 410-415.
- [10] RAUCHHAUS M, COATS A J, ANKER S D. The endotoxin-lipoprotein hypothesis[J]. *Lancet*, 2000, 356(9233): 930-933.
- [11] RAUCHHAUS M, DOEHNER W, FRANCIS D P, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with

(下转第 23 页)

- conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension; the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9153): 611-616.
- [23] SWEDBERG K, KJEKSHUS J, SNAPINN S, et al. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten years follow-up of CONSENSUS I[J]. *Eur Heart J*, 1999, 20(2): 136-139.
- [24] Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group[J]. *JAMA*, 1991, 265(24): 3255-3264.
- [25] STAESSEN J A, FAGARD R, THIJS L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators [J]. *Lancet*, 1997, 350(9080): 757-764.
- [26] ZENG F, PATEL B V, ANDREWS L, et al. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens [J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(12): 2877-2887.
- [27] MOURAD J J, WAEBER B, ZANNAD F, et al. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension; a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach[J]. *J Hypertens*, 2004, 22(12): 2379-2386.
- [28] DAHLÖF B, SEVER P S, POULTER N R, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366(9489): 895-906.
- [29] JAMERSON K, WEBER M A, BAKRIS G L, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23): 2417-2428.

(收稿日期:2012-10-11)



(上接第 16 页)

- chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2000, 102(25): 3060-3067.
- [12] ROSENSON R S, ELLIOTT M, STASIV Y, et al. Randomized trial of an inhibitor of secretory phospholipase A2 on atherogenic lipoprotein subclasses in statin-treated patients with coronary heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(8): 999-1005.
- [13] ANKER S D, EGERER K R, VOLK H D, et al. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 1997, 79(10): 1426-1430.
- [14] NIEBAUER J, VOLK H D, KEMP M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure; a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 1999, 353(9167): 1838-1842.
- [15] TORRE-AMIONE G, KAPADIA S, BENEDICT C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction; a report from the Studies on Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27(5): 1201-1206.
- [16] CRANE F L. Biochemical functions of coenzyme Q10[J]. *J Am Coll Nutr*, 2001, 20(6): 591-598.
- [17] MOLYNEUX S L, FLORKOWSKI C M, GEORGE P M, et al. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(18): 1435-1441.
- [18] KJEKSHUS J, APETREI E, BARRIOS V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(22): 2248-2261.
- [19] GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9645): 1223-1230.
- [20] GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9645): 1231-1239.

(收稿日期:2012-12-17)