

血脂领域的新进展*

耿慧¹ 刘梅林¹

[摘要] 血脂异常是心脑血管疾病重要的危险因素。近年来,血脂领域相关研究促进了心血管病防治理念的更新。新的研究表明,PCSK9单克隆抗体未来有可能成为血脂,尤其是家族性高胆固醇血症治疗的新突破;烟酸类药物联合他汀类药物缺乏更多心血管保护作用;他汀类药物的安全性以及在特殊人群中的应用引起更多关注。本文对血脂领域的国际大规模临床试验结果及相关进展进行回顾。

[关键词] 调脂治疗;PCSK9;烟酸;他汀;安全性;临床试验

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.02.003

[中图分类号] R589.2 [文献标志码] A

Update on the management of dyslipidemia

GENG Hui LIU Meilin

(Department of Geriatrics, First Hospital, Peking University, Beijing, 100034, China)

Corresponding author: LIU Meilin, E-mail: meilinliu@yahoo.com

Summary Dyslipidemia is an important risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease. New researches on management of dyslipidemia promote updates in prevention and treatment of cardiovascular disease. Recent studies show that pharmacologic inhibition of PCSK9 might be a promising therapeutic area in lowering LDL cholesterol levels, especially in patients with familial hypercholesterolemia. Extended-release niacin with laropiprant offered no benefits beyond statin therapy alone in reducing the risk of major vascular events. Safety and application in specific population of statin therapy have been addressed to more attention. This review focus on recent clinical trials and management of dyslipidemia.

Key words dyslipidemia; PCSK9; niacin; statins; safety; clinical trials

低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和总胆固醇(TC)水平升高是心脑血管疾病的独立危险因素,他汀类药物控制血脂异常能够抑制动脉粥样硬化发生、发展并显著降低心血管病的患病率、总死亡率及心血管事件的发生率。近年来,血脂领域尤其是他汀类药物相关的研究促进了心血管病防治理念的不断更新,现对近期血脂领域主要研究进展进行回顾。

1 PCSK9单克隆抗体研究进展

2011年ESC/EAS血脂异常指南建议心血管病极高危患者将LDL-C水平降至 <1.8 mmol/L (70 mg/dl)。然而,对家族性高胆固醇血症患者,即使给予强效他汀并增大使用剂量,亦难以达标。同时,大剂量他汀的不良反应增加。因此,对不能耐受他汀或者他汀治疗不能达标的患者,临床上需要更安全 and 强效的降LDL-C药物。经过10年的研发,一类全新的降低LDL-C药物人类前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)抑制剂在2012年取得重要进展。

Stein等^[1]进行的I期临床研究显示,使用人的PCSK9单克隆抗体显著降低LDL-C水平。之

后的II期临床试验通过对77例杂合子家族性高胆固醇血症患者进行多中心随机对照研究,结果表明,在已接受高剂量他汀类药物单药治疗或联合依折麦布治疗的杂合子家族性高胆固醇血症患者中,PCSK9单克隆抗体REGN727具有很好的耐受性,并能进一步降低LDL-C水平^[2]。MENDEL^[3]、GAUSS^[4]、LAPLACE-TIMI 57^[5]、RUTHERFORD^[6]随机对照II期临床研究分别显示,对于高胆固醇血症、他汀类药物不耐受、已使用常规剂量他汀类药物治疗而LDL-C水平仍高于2.2 mmol/L,以及家族性高胆固醇血症患者,PCSK9单克隆抗体AMG-145均能显著降低LDL-C水平。RN-316研究通过对135例已经服用大剂量他汀类药物的患者进行随机对照试验,结果显示PCSK9单克隆抗体RN-316能进一步降低LDL-C水平。目前,正在进行的III期临床试验ODYSSEY研究,入选了近18000例近期发生急性冠状动脉综合征(ACS)但LDL-C水平未达标的患者,旨在检测SAR236553/REGN727联合大剂量他汀类药物在降低心血管事件方面的临床意义。

2 烟酸类药物联合他汀类药物缺乏更多心血管保护作用

烟酸是水溶性B族维生素,在控制胆固醇治疗

* 基金项目:国家科技支撑计划项目(No:2012BAI37B05)

¹ 北京大学第一医院老年内科(北京,100034)

通信作者:刘梅林, E-mail: meilinliu@yahoo.com

中已使用 40 年。近期公布的烟酸大型临床试验结果,将会对烟酸类药物在心血管病防治中的地位产生较大影响。

AIM-HIGH 研究^[7]通过对 1 718 例服用烟酸与 1 696 例对照患者进行随机对照临床试验,结果显示,烟酸缓释制剂虽然提高了 HDL-C 水平、降低 TG 水平,但并未减少心脏病发作、中风或其他的心血管事件。

HPS2-THRIVE 研究通过对 25 673 例高危心血管病患者进行随机对照临床试验,结果显示,经过近 4 年的随访,烟酸/拉罗匹仑复方缓释剂联合他汀类药物治疗并没有比单用他汀类药物治疗更多降低冠心病死亡、非致死性心脏事件发作、卒中或冠状动脉(冠脉)血运重建的风险^[8]。在烟酸/拉罗匹仑复方缓释剂组中,皮肤损害(瘙痒、皮疹、潮红等)、消化道不良反应、肝损害、肌病、糖尿病、感染等不良反应的发生率显著增加,其中的 1 万余例中国患者出现心肌病的风险高于欧洲患者 4 倍之多^[8]。拉罗匹仑(可减少潮红前列腺素 D2 受体拮抗剂)对血栓形成和动脉粥样硬化的影响尽管尚难明确评估,但已引起关注^[9]。

目前,有关 HDL 的研究未显示良好前景,寻找进一步降低心血管事件风险的降脂药物任重道远。

3 他汀类药物的安全性

大量研究奠定了他汀类药物在心血管疾病防治中不可动摇的地位,但他汀类药物的安全性一直为临床医师所重视。USAGE 研究^[10]对 8 918 例最近使用他汀类药物的患者进行相关数据统计,提示他汀类药物的不良反应,如肌痛、肌无力等,是患者停药的首要原因。一项前瞻性队列研究^[11]通过对英国 364 家门诊共计 220 万 35~84 岁患者临床数据进行分析,根据年龄、BMI、吸烟情况、血压、糖尿病等相关因素建立 4 个他汀类药物常见不良反应的预测模型,即 QStatin 风险评分系统,通过将年龄、性别、BMI、胆固醇/HDL 比值、收缩压,以及是否存在糖尿病、规律服用阿司匹林、血压控制不良、心脑血管疾病、早发心脏病家族史、直系亲属糖尿病家族史、类风湿关节病、慢性肾脏病、心房颤动(房颤)等心律失常、充血性心功能不全、甲状腺功能低下、肝功能不全和吸烟情况 12 项危险因素输入计算软件得出风险评分(<http://www.qinter-vention.org>)。该研究证实 QStatin 风险评分能够独立有效预测 5 年他汀发生急性肾功能衰竭、白内障、肌病的发生风险,而对 5 年肝功能障碍发生风险的预测价值较低。

基于近年来他汀类药物安全性相关研究结果以及全面综合分析,美国食品药品监督管理局(FDA)对他汀类药物说明书进行了修订,内容包括:①监测肝酶:删除了服用他汀类药物的患者需

要常规定期肝酶监测的内容;②不良事件:他汀类药物可导致认知功能减退,与新发糖尿病、糖化血红蛋白和(或)空腹血糖水平升高存在较为明确的相关性;③药物相互作用:他汀类与 HIV 或 HCV 蛋白酶抑制剂之间存在相互作用,增加肌肉损伤(肌病)的风险。在相应他汀类药物说明书中增加了药物相互作用、禁忌证和剂量限制的信息^[12-13]。

他汀类药物是否影响认知功能存在争议。一项社区研究选取 3 334 例 ≥ 65 岁无痴呆或明显脑血管疾病的老年人群为研究对象,受试者分为长期服用、间歇服用和完全不服用他汀类药物 3 组^[14]。在 7 年的研究中,每年对研究对象进行认知功能测试,结果显示他汀类药物导致老年人群认知能力轻微下降。然而,新近一项包含 40 000 余例患者的荟萃分析结果并不支持他汀类药物治疗对认知存在负面影响^[15]。同时,多于 468 个 II 期或 III 期的随机临床试验中,没有一个临床项目报道了认知方面的不良事件^[15]。

4 ACS 患者的他汀治疗

基于 ARMYDA^[16]、NAPLES^[17] 研究证据支持 PCI 术前强化他汀治疗能改善早期血流动力学并减少 1 个月内心血管事件发生率,2012 年 ECS 急性 STEMI 指南^[18] 建议,应在 ACS 患者入院后尽早启动和强化他汀类药物治疗,LDL-C 目标值应 $< 1.8 \text{ mmol/L}$ (70 mg/dl)。同时放宽了他汀类治疗适应人群,包括高血压合并糖尿病、慢性肾脏病、非心源性卒中等。在使用他汀类药物血脂不能达标时,应考虑合用胆酸螯合剂、烟酸类药物等治疗。2013 年 ACCF/AHA STEMI 指南建议,对于所有 STEMI 患者,若无禁忌,应启动或继续使用大剂量他汀强化治疗(推荐等级 I,证据水平 B),并在 24 h 内评估 STEMI 患者空腹血脂水平(推荐等级 II a,证据水平 C)。

5 一级预防及血管事件低风险人群的他汀类药物治疗

他汀类药物可通过降低高危人群 LDL-C 水平以降低心脑血管事件风险,但其对低风险人群的获益尚存在争议。约翰霍普金斯大学心脏病防治中心 Blumenthal 等^[19] 建议,他汀类药物对于饮食、运动等生活习惯不良的潜在冠心病危险人群存在保护作用,应在心肌梗死等事件发生前使用。但是,旧金山大学 Redberg 等^[20] 提出荟萃分析结果,未证明他汀类药物降低“健康但心血管病风险高”患者的死亡率,而应关注导致认知功能异常和糖尿病等不良作用,建议健康男性应通过改善生活方式来减少心血管事件风险,不应通过服用他汀类药物进行一级预防。Joshua^[21] 则认为 Redberg 对引用的荟萃分析数据的理解存在错误,荟萃分析的结果提示他汀类药物降低死亡率。

一项胆固醇治疗试验(CTT)的荟萃分析^[22]显示,他汀减少20%的主要心血管事件,即使5年冠心病风险<10%的群体,他汀依然有明显获益。部分学者认为他汀类药物对于冠心病低危人群一级预防的作用需要更为全面合理的危险评估系统以及相关研究的进一步探索。

6 特殊人群的他汀类药物治疗

6.1 肿瘤患者

与以往他汀类药物可能会增加肿瘤风险的观念不同,近期 Bojesen 等^[23]对1995—2007年所有被诊断为癌症的丹麦人群进行随访发现,与从未服用过他汀药物的患者相比,13种癌症患者服用他汀类药物后均观察到有癌症相关死亡率的下降,推测其原因可能与特定胆固醇的减少抑制癌症生长和转移所必需的细胞增殖相关。此外,有研究发现,他汀类药物在使用具有心脏毒性化疗药物过程中能起到保护作用,并能降低心脏移植术后患者8年内癌症发病率^[21-25]。同期,相关研究亦提示他汀类药物或可延缓乳腺癌患者的生存期,并降低致命性前列腺癌的风险^[26]。他汀类药物与肿瘤的关系有待进一步研究。

6.2 女性患者

新近一项研究^[27]对150 000例50~70岁的非糖尿病的女性进行平均6~7年的随访,发现服用他汀类药物的妇女每14人中有1人患有糖尿病,比未服用他汀的妇女高48%;而过去主要针对男性群体的研究表明,服用他汀类药物的人群中糖尿病的发生率增加了10%~12%。

Gutierrez 等^[28]的荟萃分析对他汀类药物与心血管事件二级预防的11项随机双盲对照研究进行分析,包括43 193例病例,结果提示女性使用他汀类药物预防心血管事件的效果与男性相当,而预防脑卒中及全因死亡的效果要弱于男性。

6.3 PCI手术的慢性肾脏病患者

一项随机对照研究^[29]发现,使用造影剂前24 h内口服大剂量他汀可降低慢性肾脏病患者急性肾损伤风险。PRATO-ACS研究^[30]通过对504例非ST段抬高ACS患者进行随机、对照、前瞻性研究发现,在标准治疗(水化和N-乙酰半胱氨酸)基础上,早期使用大剂量瑞舒伐他汀可有效预防对比剂诱发的急性肾损伤,改善短期临床转归。

7 血脂检测或不需空腹

目前指南建议应空腹超过8 h后才检测血脂,但最新来自加拿大的一项研究对2011年为期6个月的209 180例实验室数据进行横断面分析,包括空腹持续时间(以小时计)和血脂结果。研究发现不同空腹时间的患者TC和HDL-C水平的变异<2%,LDL-C水平的变异<10%,TG水平的变异<20%。提示常规空腹血脂检查不一定必要。近年,餐后血脂的研究引起更多关注。

8 非 HDL-C 与他汀类药物疗效评估

根据国际指南建议,LDL-C是调脂的首要目标,是他汀类药物降脂和调整降脂药物剂量的首要参考指标;非HDL-C和apoB是调脂治疗的次要目标。Boekholdt 等^[31]荟萃了8项1994—2008年他汀类药物的随机对照临床研究,共计62 154例患者。分析发现,LDL-C、非HDL-C和apoB与主要心血管事件(MACE)均存在关联,其中非HDL-C最为显著。因此,提出非HDL-C可能比LDL-C更适合用于监测他汀类药物治疗的疗效,应该给予更多的关注。

参考文献

- [1] STEIN E A, MELLIS S, YANCOPOULOS G S, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1108—1118.
- [2] STEIN E A, GIPE D, BERGERON J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380: 29—36.
- [3] KOREN M J, SCOTT R, KIM J B, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study[J]. *Lancet*, 2012, 380: 1995—2006.
- [4] SULLIVAN D, OLSSON A G, SCOTT R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in Statin-Intolerant Patients—The GAUSS Randomized Trial [J]. *JAMA*, 2012, 308: E1—E10.
- [5] GIUGLIANO R P, DESAI N R, KOHLI P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): A randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study [J]. *Lancet*, 2012, 380: 2007—2017.
- [6] RAAL F, SCOTT R, SOMARATNE R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial [J]. *Circulation*, 2012, 126: 2408—2417.
- [7] The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 2255—2267.
- [8] HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE ran-

- domized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant; trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment [J]. *Eur Heart J*,2013,doi:10.1093/eurheartj/eh055.
- [9] LANDMESSER U. The difficult search for a 'partner' of statins in lipid-targeted prevention of vascular events: the re-emergence and fall of niacin [J]. *Eur Heart J*,2013,doi:10.1093/eurheartj/eh064.
- [10] COHEN J D, BRINTON E A, ITO M K, et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10, 138 current and former statin users [J]. *J Clin Lipidol*,2012,6:208-215.
- [11] COLLINS G S, ALTMAN D G. Predicting the adverse risk of Statin treatment: an independent and external validation of Qstatin risk scores in the UK [J]. *Heart*,2012,98:1091-1097.
- [12] ATHYROS V G, TZIOMALOS K, GOSSIOS T D, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis [J]. *Lancet*, 2010,376:1916-1922.
- [13] RIDKER P M, PRADHAN A, MACFADYEN J G, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial [J]. *Lancet*,2012,380:565-571.
- [14] BERNICK C, KATZ R, SMITH N L, et al. Statins and cognitive function in the elderly: the Cardiovascular Health Study [J]. *Neurology*,2005,65:1388-1394.
- [15] OTT B, Daiello L, Springate B, et al. Do statin drugs impair cognition? A systematic review and meta-analysis [J]. *AAIC*,2013,9(Suppl):P666-666.
- [16] DI SCIASCIO G, PATTI G, PASCERI V, et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: title and subtitle break. results of the ARMYDA-RECAPTURE (atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty) randomized trial [J]. *J Am Coll Cardiol*,2009,54:558-565.
- [17] BRIGUORI C, VISCONTI G, FOCACCIO A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: title and subtitle break. impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009,54:2157-2163.
- [18] Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*,2012,33:2569-2619.
- [19] BLAHA M J, NASIR K, BLUMENTHAL R S. Statin therapy for healthy men identified as "increased risk" [J]. *JAMA*,2012,307:1489-1490.
- [20] REDBERG R F, KATZ M H. Healthy men should not take statins [J]. *JAMA*,2012,307:1491-1492.
- [21] BECKMAN J A. Use of statins in healthy men [J]. *JAMA*,2012,308:666-667.
- [22] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, MIHAYLOVA B, EMBERSON J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials [J]. *Lancet*,2012,380:581-590.
- [23] NIELSEN S F, NORDESTGAARD B G, and BOJESSEN S E. Statin use and reduced cancer-related mortality [J]. *N Engl J Med*,2012,367:1792-802.
- [24] LENIHAN D J. Statins in preparation for chemotherapy: "do these medications help your fitness for battle" [J]. *J Am Coll Cardiol*,2012,60:2391-2392.
- [25] FROHLICH G M, RUFIBACH K, ENSELEIT F, et al. Statins and the risk of cancer after heart transplantation [J]. *Circulation*,2012,126:440-447.
- [26] MARCELLA S W, DAVID A, OHMAN-STRICKLAND P A, et al. Statin use and fatal prostate cancer: A matched case-control study [J]. *Cancer*,2012, 118:4046-4052.
- [27] CULVER A L, OCKENE I S, BALASUBRAMANIAN R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the women's health initiative [J]. *Arch Intern Med*,2012,172:144-152.
- [28] GUTIERREZ J, RAMIREZ G, RUNDEK T, et al. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events; A Sex-Based Meta-analysis [J]. *Arch Intern Med*,2012,172:909-919.
- [29] QUINTAVALLE C, FIORE D, DE MICCO F, et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury [J]. *Circulation*, 2012,126:3008-3016.
- [30] LEONCINI M, TOSO A, MAIOLI M, et al. Early high-dose rosuvastatin for Contrast-Induced Nephropathy Prevention in Acute Coronary Syndrome: The PRATO-ACS (protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome) study [C]. *J Am Coll Cardiol*, 2013,doi:10.1016/j.jacc.2013.04.105.
- [31] BOEKHOLDT S M, ARSENAULT B J, MORA S. Association of LDL cholesterol, non-HDL Cholesterol, and apolipoprotein B Levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins [J]. *JAMA*,2012,307:1302-1309.

(收稿日期:2013-04-07 修回日期:2013-08-29)