

综述

瑞舒伐他汀在心血管疾病中的应用进展

刘阳春综述, 李浪审校

摘要 研究表明, 瑞舒伐他汀不仅具有强效降脂这一调脂效益, 尚具有逆转斑块、抗炎、抗氧化、改善血管内皮功能及免疫调节等多方面作用。作为一个强有力的他汀类药物, 瑞舒伐他汀在防治心血管疾病方面体现了巨大潜力。本文就瑞舒伐他汀在心血管疾病中的应用进展做一综述。

关键词 瑞舒伐他汀; 心血管疾病

瑞舒伐他汀是一种选择性 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 通过抑制 HMG-CoA 还原酶, 减少肝细胞合成及储存胆固醇, 从而降低血中总胆固醇 (TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平。研究证实, 瑞舒伐他汀是一种亲水性他汀类药物^[1], 与其他他汀类药物相比, 其对肝脏 HMG-CoA 还原酶选择性和竞争性抑制作用更强, 因而具有更强大的调脂作用^[2,3]。吴章英等^[4]亦发现在治疗原发性高胆固醇血症方面, 瑞舒伐他汀每天 5 mg 或 10 mg 剂量的降血脂疗效优于阿托伐他汀每天 10 mg 剂量, 且安全性相当。在代谢方面, 瑞舒伐他汀大部分以原型经肾和肠道代谢, 少部分经细胞色素 P450 同工酶 2C9 和 2C19 途径代谢, 因此在与其它常用心血管药物联用时, 药物间的相互作用亦是最小的^[5]。在安全性和耐受性方面, 瑞舒伐他汀与目前上市的其他他汀类药物相似^[6]。除强效调脂作用外, 瑞舒伐他汀尚具有抗炎、抗氧化、逆转斑块等功能^[7]。作为一种强效他汀类药物, 瑞舒伐他汀在防治心血管疾病中的应用愈来愈广泛, 本文就其应用进展做一综述。

1 瑞舒伐他汀与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (AS) 是一种慢性、进行性疾病, 主要累及中等以上的肌性动脉, 表现为动脉管壁增厚变硬、失去弹性和管腔缩小, 是严重危害人类生命健康的主要疾病之一。2006 年的 ASTEROID 研究证实瑞舒伐他汀能使冠状动脉 (冠脉) 粥样硬化斑块逆转^[8]。在该研究中, 507 例冠心病患者接受瑞舒伐他汀 40mg/d 治疗并行血管内超声检查 (IVUS), 其中 349 例患者治疗 2 年后复查 IVUS, 结果显示, 所有患者冠脉粥样硬化斑块发生了不同程度的消退, 并且这种强化治疗方案具有良好耐受性。2009 年的 COSMOS 研究探讨了低剂量瑞舒伐他汀 (最大剂量 <20 mg) 对冠心病患者冠脉粥样硬化斑块的影响, 结果显示低剂量瑞舒伐他汀亦可达到逆转粥样硬化斑块的效果^[9], 且 COSMOS 研究所使用的剂量更符合亚洲人群对

瑞舒伐他汀的代谢特点^[10]。对于已行经皮冠脉介入治疗 (PCI) 的急性冠脉综合征 (ACS) 患者, 在给予瑞舒伐他汀治疗 6 个月后并行 IVUS 检查, 结果显示瑞舒伐他汀不仅可降低患者体内 LDL-C 水平, 斑块负荷量及脂质体积亦有所下降^[11]。研究还发现, 瑞舒伐他汀在降低 LDL-C 和 C-反应蛋白 (CRP) 的同时, 还可升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平, 从而促进动脉粥样硬化斑块的消退^[8,9]。

颈动脉作为 AS 的好发部位之一, 由于位置表浅, 易于探索, 可作为反映全身 AS 的“窗口”, 临床上可用 B 型超声测定颈动脉内膜/中层厚度 (cIMT) 以评估颈动脉粥样硬化病变程度。研究证实, 较高的 cIMT 比值提示存在心血管疾病的危险因素, 并与远期心脑血管事件相关^[12,13]。METEOR 研究发现, 对于存在亚临床动脉粥样硬化的中年人, 在接受为期 2 年的瑞舒伐他汀 (40 mg/d) 治疗后, 与安慰剂组相比, 瑞舒伐他汀治疗组最大 cIMT 进展速率明显减慢^[14]。ORION 研究亦证实瑞舒伐他汀可减小脂质坏死核的面积, 进而减小患者发生 ACS 的风险^[15]。

2 瑞舒伐他汀与心肌缺血再灌注损伤

急性心肌梗死 (AMI) 主要是由冠脉内粥样斑块破裂引发血栓形成所致, 可造成严重不良后果, 及时给予再灌注治疗是治疗急性心肌梗死的首要目标。然而, 心肌血供中断后一定时间内恢复血供会引起潜在的不可逆的组织损伤, 即心肌缺血再灌注损伤 (IRI)^[16]。研究证实, 炎症反应, 包括免疫细胞的活化聚集、促炎因子及趋化因子的大量释放等在 IRI 中起重要作用^[17,18]。他汀类药物, 除具有调脂作用外, 尚具有抗炎、改善内皮细胞功能及调节免疫等多效性, 在防治 IRI 中具有重大意义^[19,20]。调节 T 淋巴细胞 (Tregs) 作为一种具有抗炎作用的淋巴细胞, 可通过抑制免疫细胞 (如中性粒细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞等) 引起的免疫炎症反应, 在 IRI 中起重要保护作用^[21]。Ke 等^[22]证实瑞舒伐他汀预处理可明显减轻炎症反应, 改善缺血再灌注后心肌损伤, 并认为瑞舒伐他汀的这种心肌保护作用与 Tregs 细胞介导的负性炎

症调控作用有关。Bulhak 等^[23]在缺血再灌注猪动物模型中,给予瑞舒伐他汀(80 mg/d 或 160 mg/d)预处理,结果显示与对照组相比,瑞舒伐他汀预处理可明显改善心功能,减小心肌梗死面积,并证实瑞舒伐他汀的这种心脏保护效应可能是通过促进血管内皮细胞高表达一氧化氮合酶(NOS),引起一氧化氮(NO)生成增多,从而减小冠脉阻力,增加血流量。

3 瑞舒伐他汀与急性冠状动脉综合征

瑞舒伐他汀除具有强效降脂作用外,其所具有的非降脂作用,包括抗炎、抗氧化、免疫调节等亦受到越来越多的关注,且在冠心病的防治中占有重要地位。Link 等^[24]探讨了瑞舒伐他汀对肌钙蛋白阳性 ACS 患者的影响,结果发现与安慰剂组相比,瑞舒伐他汀组治疗 72 h 后其血浆中肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)及 CRP 等炎症因子水平显著下降,提示瑞舒伐他汀可能通过抑制冠脉粥样硬化病变的炎症反应从而起到稳定斑块,防止斑块破裂及血栓形成的作用。CD4+CD28-T 淋巴细胞作为一种细胞毒性 T 淋巴细胞,可浸入动脉粥样斑块内,通过分泌干扰素(IFN)- γ 和溶细胞蛋白而导致斑块不稳定进一步引起 ACS^[25,26]。Sato 等^[27]通过分离出 ACS 患者的 CD4+T 淋巴细胞,发现 ACS 患者的 CD4+T 淋巴细胞较之对照组更易引起内皮细胞凋亡,而体外给予瑞舒伐他汀后可明显减少由 CD4+T 淋巴细胞介导的内皮细胞凋亡,提示早期应用瑞舒伐他汀可能通过抑制动脉粥样硬化斑块内 CD4+T 淋巴细胞介导的内皮细胞损伤而防治不良心血管事件的发生。Link 等^[28]给予肌钙蛋白阳性的 ACS 患者瑞舒伐他汀(20 mg/d)治疗 6 周后发现,治疗组 CD4+CD28-T 淋巴细胞数量较之对照组明显减少,IFN- γ 水平亦明显下降,提示瑞舒伐他汀所具有的抗炎及免疫调节作用对于防治心血管疾病的发生具有重要作用。

4 瑞舒伐他汀与冠状动脉介入治疗

PCI 是目前治疗 ACS 的有效方法,但 PCI 术后心肌损伤和支架内再狭窄又是影响其远期疗效的主要问题,而炎症反应在这过程中起着重要作用。Azar 等^[29]研究发现 PCI 术后 48 h,高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)浓度较术前升高了 211%,证实 PCI 术在一定程度上触发了体内的二次炎症反应。瑞舒伐他汀除具有调脂作用外,尚具有抗炎、改善内皮细胞功能等功能,在防治 PCI 术后心肌损伤及远期支架内再狭窄具有可观前景。对于拟行 PCI 的 ACS 患者,术前 2~4 h 给予瑞舒伐他汀 20 mg 可明显减轻术后心肌损伤的发生,hs-CRP 及 IL-6 水平亦有所下降,提示瑞舒伐他汀所具有的抗炎作用在防治 PCI 术后心肌损伤方面具有重要作用^[30]。Luo 等^[31]亦证实瑞舒伐他汀可通过抗炎作用而起到心肌保护作用。在该研究中,对拟行 PCI 的 ACS 患者,术前给予大剂量瑞舒伐他汀治疗(术前 12 h 给予 20 mg+术前 2 h 给予 20 mg),结果显示瑞舒伐他汀可明显降低术后炎症因子基质金属蛋白酶 9(MMP-9)和血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)水平,术后心血管事件和心肌损伤的发生率亦有所下降。

5 瑞舒伐他汀与心力衰竭

他汀类药物对心力衰竭的疗效研究较多,但结果却存在较大差异。部分研究认为他汀类药物可起到抗心力衰竭的作用,使心力衰竭患者临床获益^[32,33]。Zaca 等^[34]通过切取心

力衰竭犬左心室心肌组织并予瑞舒伐他汀处理 3 个月,结果显示与对照组相比,瑞舒伐他汀可降低张力蛋白同源物、磷脂酰肌醇-3 激酶及 IL-6 表达水平,而血管内皮生长因子(VEGF)及纤维母细胞生长因子(FGF)水平有所升高,提示瑞舒伐他汀可能通过上述作用起到改善左心室功能及心肌重构的效应。Qiu 等^[35]亦发现对于合并高血压的心力衰竭大鼠,瑞舒伐他汀处理组可改善大鼠的心力衰竭症状并证实此效应可能是通过抑制 PKC α/β 2 信号通路实现的。然而,GISSI-HF 研究结果显示瑞舒伐他汀并不能改善心力衰竭患者的临床预后。在该研究中,4 574 例心功能 II-IV 级的心力衰竭患者随机接受瑞舒伐他汀 10 mg/d 或安慰剂治疗,随访 4 年后,结果显示瑞舒伐他汀并不能改善心力衰竭患者的临床预后^[36]。2009 年的 CORONA 研究亦得出了类似的结论,与安慰剂组相比,虽然瑞舒伐他汀治疗组可减少因心血管原因需住院的发生率,但并未明显减少死亡、非致死性心肌梗死或卒中这一联合终点的发生率^[37]。对于他汀类药物在心力衰竭中不确定的疗效,我们期待开展更多临床大规模研究以阐明他汀类药物对心力衰竭患者的临床效应及其机制。但不管怎样,瑞舒伐他汀都可通过干预心力衰竭患者的易患因素和防止冠心病恶化而起到预防心力衰竭的作用。

6 展望

综上所述,瑞舒伐他汀作为一种强有力的他汀类药物,除具有强效调脂作用外,尚具有抗炎、抗氧化、改善内皮细胞功能,逆转动脉粥样硬化斑块及调节免疫等功能。与同类其他他汀类药物相比,瑞舒伐他汀具有更强的调脂作用,并且耐受性良好,在防治动脉粥样硬化斑块、心肌缺血再灌注损伤、急性冠脉综合征及经皮冠状动脉介入治疗中具有重要意义。其在心力衰竭中的效应及实现各项作用的具体机制有待进一步研究。总之,瑞舒伐他汀在心血管疾病治疗中的效果已得到肯定,并有望成为防治心血管疾病更有价值的新选择。

参考文献

- [1] McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atheroscler Suppl*, 2003, 4: 9-14.
- [2] Kapur NK. Rosuvastatin: a highly potent statin for the prevention and management of coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2007, 5: 161-175.
- [3] McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*, 2003, 19: 689-698.
- [4] 吴章英,陈君柱,杨侃,等.瑞舒伐他汀钙治疗原发性高胆固醇血症量效关系和安全性研究. *中国循环杂志*, 2010, 25: 181-184.
- [5] Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2010, 10: 11-28.
- [6] Brewer HB, Jr. Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol*, 2003, 92: 23K-9K.
- [7] Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. An overview of the extra-lipid effects of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2008, 13: 157-174.
- [8] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity

- statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 2006, 295: 1556–1565.
- [9] Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, et al. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J*, 2009, 73: 2110–2117.
- [10] Lee E, Ryan S, Birmingham B, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78: 330–341.
- [11] Otagiri K, Tsutsui H, Kumazaki S, et al. Early intervention with rosuvastatin decreases the lipid components of the plaque in acute coronary syndrome: analysis using integrated backscatter IVUS (ELAN study). *Circ J*, 2011, 75: 633–641.
- [12] Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, 1997, 96: 1432–1437.
- [13] Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*, 1998, 128: 262–269.
- [14] Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *J Am Med Assoc*, 2007, 297: 1344–1353.
- [15] Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J*, 2008, 155: 584 e1–8.
- [16] Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol*, 1986, 250: G749–753.
- [17] Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 2004, 61: 481–497.
- [18] Frangiannis NG. The role of the chemokines in myocardial ischemia and reperfusion. *Curr Vasc Pharmacol*, 2004, 2: 163–174.
- [19] Wassmann S, Faul A, Hennen B, et al. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circ Res*, 2003, 93: e98–103.
- [20] Peng X, Jin J, Giri S, et al. Immunomodulatory effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitors, potential therapy for relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2006, 178: 130–139.
- [21] Arias-Diaz J, Idefonso JA, Muñoz JJ, et al. Both tacrolimus and sirolimus decrease Th1/Th2 ratio, and increase regulatory T lymphocytes in the liver after ischemia/reperfusion. *Lab Invest*, 2009, 89: 433–445.
- [22] Ke D, Fang J, Fan L, et al. Regulatory T cells contribute to rosuvastatin-induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury. *Coron Artery Dis*, 2013, 24: 334–341.
- [23] Bulhak AA, Gourine AV, Gonon AT, et al. Oral pre-treatment with rosuvastatin protects porcine myocardium from ischaemia/reperfusion injury via a mechanism related to nitric oxide but not to serum cholesterol level. *Acta Physiol Scand*, 2005, 183: 151–159.
- [24] Link A, Ayadhi T, Bohm M, et al. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*, 2006, 27: 2945–2955.
- [25] Weyand CM, Brandes JC, Schmidt D, et al. Functional properties of CD4+ CD28- T cells in the aging immune system. *Mech Ageing Dev*, 1998, 102: 131–147.
- [26] Vallejo AN, Weyand CM, Goronzy JJ. T-cell senescence: a culprit of immune abnormalities in chronic inflammation and persistent infection. *Trends Mol Med*, 2004, 10: 119–124.
- [27] Sato K, Nuki T, Gomita K, et al. Statins reduce endothelial cell apoptosis via inhibition of TRAIL expression on activated CD4 T cells in acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*, 2010, 213: 33–39.
- [28] Link A, Selejan S, Hewera L, et al. Rosuvastatin induces apoptosis in CD4(+)CD28 (null) T cells in patients with acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100: 147–158.
- [29] Azar RR, Sarkis A, Salameh E, et al. Percutaneous coronary intervention increases leptin and decreases adiponectin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65: 712–716.
- [30] Wang Z, Dai H, Xing M, et al. Effect of a Single High Loading Dose of Rosuvastatin on Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013, 18: 327–333.
- [31] Luo J, Li J, Shen X, et al. The effects and mechanisms of high loading dose rosuvastatin therapy before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*, 2012, 167: 2350–2353.
- [32] Udell JA, Ray JG. Primary and secondary prevention of heart failure with statins. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2006, 4: 917–926.
- [33] Sola S, Mir MQ, Lerakis S, et al. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 332–337.
- [34] Zaca V, Mishra S, Gupta RC, et al. Pleiotropic effects of long-term monotherapy with rosuvastatin in dogs with moderate heart failure. *Cardiology*, 2012, 123: 160–167.
- [35] Qiu Z, Zhang W, Fan F, et al. Rosuvastatin-attenuated heart failure in aged spontaneously hypertensive rats via PKCalpha/beta2 signal pathway. *J Cell Mol Med*, 2012, 16: 3052–3061.
- [36] Gissi HFI, Tavazzi L, Maggioni AP, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, 372: 1231–1239.
- [37] Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2248–2261.

(收稿日期:2013-10-28)

(助理编辑:曹洪红)