

· 综 述 ·

急性冠脉综合征的调脂治疗

叶 平

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是造成致死和致残的严重的心血管事件, 包括急性心肌梗死和不稳定性心绞痛。现已公认, ACS 的基本病理机制是冠状动脉内粥样斑块破裂, 血小板聚集和血栓形成, 致使冠脉闭塞。由于“脂质假说”在发生易损性冠脉病变的病理机制中占有重要地位, 近 10 年来, 一系列大型临床试验旨在验证羟甲基戊二酰辅酶 A (hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A, HMG CoA) 还原酶抑制剂 (他汀类) 预防斑块破裂的有效性, 并且证实他汀类药物可延缓动脉粥样硬化的进展, 稳定斑块, 减少 ACS 的发生。

1 ACS 的病理生理机制

发生 ACS 的患者中大约 56%~95% 是由于冠状动脉内粥样斑块破裂。破裂的粥样硬化斑块有 3 种典型的组织学形态: ① 脂质核心大, 约 90% 的不稳定斑块的脂质核心占斑块横截面积的 40% 以上^[1]; ② 破裂的斑块内巨噬细胞和其他炎性细胞含量多, 其中巨噬细胞含量约为 14%, 相比之下稳定斑块中巨噬细胞含量仅占 3%; ③ 纤维帽薄 (约为 0.13 mm), 而稳定斑块的纤维帽厚 (约为 0.44 mm)^[2]。

研究表明, 炎性细胞介导的动脉粥样硬化病变的发展, 特别是斑块破裂是发生 ACS 的重要机制。粥样斑块纤维帽的断裂引起血栓形成。实际上斑块上的保护性纤维帽并非处于静止状态, 而是不断地进行重塑性变化, 显示明显的代谢活性。间质胶原纤维支持纤维帽的强度, 而由炎性介质控制的胶原合成和分解决定纤维帽中的胶原含量。例如 γ 干扰素可抑制平滑肌细胞合成作为细胞外基质蛋白主要来源的间质胶原, 炎性细胞因子诱导基质金属蛋白酶的表达和激活, 不断降解胶原纤维和其他细胞外基质, 均可降低纤维帽的稳定性^[3,4]。最近的研究发现, 炎性细胞因子还可诱导溶解弹性纤维的

组织蛋白酶 S 和 K 在粥样斑块中的表达, 削弱弹性纤维在稳定纤维帽中的作用^[5]。

斑块中的平滑肌细胞数量也影响细胞外基质的强度, 破裂的斑块最典型的特征是纤维帽中少有平滑肌细胞。炎性因子刺激, 如细胞因子、fas 配体以及在动脉粥样斑块中过量表达的一些因子均有诱导细胞凋亡的作用^[6]。缺乏平滑肌细胞的斑块纤维帽易于断裂。

在较为少见的情况下, 冠状动脉内致命性血栓形成是由于内膜表面的糜烂所致, 但尚未发生纤维帽断裂。炎性细胞因子也可诱导血管内皮细胞发生凋亡, 使内皮细胞不能完整覆盖内皮下易于致栓性基质。另外炎性细胞因子和氧化脂蛋白调节内皮细胞对某些蛋白酶的表达, 包括 I 型基质金属蛋白酶, 并激活 IV 型基质金属蛋白酶 (IV 型胶原酶)^[7]。这些蛋白酶的激活可引起内膜剥脱性损伤, 造成局部的血栓形成。

在局部炎性介质的影响下, 血管痉挛影响动脉血流。在动脉粥样硬化斑块局部的内皮细胞产生一氧化氮减少, 使血管扩张受损。一氧化氮除可扩张血管外, 还有直接的抗炎作用, 刺激核因子 κB 抑制物的产生, 而核因子 κB 正是一种与血管壁细胞及浸润的白细胞的促炎症反应有关的转录因子^[8]。由此说明, 炎症反应在动脉粥样硬化的急性血栓性并发症的病理生理机制中起关键作用, 消除或减少斑块中及血管局部的炎症有利于降低 ACS 的发生。

2 ACS 的近期临床预后

不稳定性冠状动脉病变不仅在基础的病理生理机制方面与稳定性冠状动脉病变不同, 其预后也有明显的不同。瑞典心绞痛阿司匹林试验 (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial, SAPAT) 中, 1 009 例稳定性心绞痛患者接受阿司匹林和 β 受体阻滞剂治疗, 第 1 年随访期的死亡和非致死性心肌梗死的发生率不足 2%^[9]。但是, 不稳定性冠脉疾病达肝素钠 (法安明, dalteparin sodium, Fragmin) 和快速再血管化试验 (Fragmin and Fast Revascularization Dur-

作者单位: 100853 北京, 解放军总医院老年心内科

作者简介: 叶平, 女, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师

通讯作者: 叶平, 电话: 010-66937912

ing Instability in Coronary Artery Disease Trial, FRISC II) 显示, 2 457 例斯堪的纳维亚地区的 ACS 患者在第 1 年随访期中, 死亡或非致死性心肌梗死的发生率为 13%, 是稳定性心绞痛患者的 6 倍^[10]。另外, Chen 等^[11] 在分析英国伦敦 St. George 医院等待接受经皮冠状动脉腔内成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 患者的近期 $[(8 \pm 4)$ 个月] 预后时发现, 95 例不稳定性心绞痛患者中 29 例 (31%) 再次发生急性冠脉事件, 而 200 例稳定性心绞痛患者中仅有 25 例 (13%), 可见 ACS 患者的近期预后不良, 早期的积极治疗可能对 ACS 患者的预后具有举足轻重的影响。

3 ACS 早期他汀类药物的应用

Schwartz 等^[12] 强化降脂降低心肌缺血试验 (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol-lowering, MIRACL) 是首次在 ACS 早期进行的强化降脂治疗的国际性大规模多中心临床试验, 3 086 例 ACS 患者发病后 24~96h 内开始接受阿托伐他汀 (atorvastatin) 每天 80mg 或安慰剂, 共 16 周。结果显示, 阿托伐他汀组较安慰剂组死亡、非致死性心肌梗死、心脏停搏或心绞痛恶化住院的联合终点危险下降 16%, 心绞痛及脑卒中相对危险分别下降 26% 和 50%, 达到统计学意义的显著性。此试验结果填补了在 ACS 早期应用调脂药物对冠心病二级预防的空白。

另外, 较小规模的临床试验, 如急性心肌梗死中普伐他汀 (pravastatin) 与溶栓治疗联合应用, 即普伐他汀土耳其试验, 将 164 例接受溶栓治疗的急性心肌梗死患者分为普伐他汀组 (79 例) 和对照组 (85 例)。结果显示, 在急性心肌梗死早期联合应用普伐他汀和溶栓治疗, 1 个月后血管造影显示, 短期动脉开放与对照组无差异。然而 6 个月时, 普伐他汀组患者动脉血管开放和再狭窄率得到改善, 主要心血管事件的发生也明显减少^[15]。新近还有多项小规模临床试验或非严格选择的某一种他汀类药物早期用于 ACS 患者的临床试验。1995~1998 年瑞典 58 所医院进行的前瞻性队列研究, 将 19 599 例首次急性心肌梗死存活的患者随机分为他汀类药物组 (5 528 例) 和非他汀类药物组 (14 071 例)。他汀类药物组的 1 年死亡率为 4.0% (219 例), 较非他汀类药物组的 9.3% (1 307 例) 降低, 并且在所有年龄、性别、不同临床基线特征、过去史亚组均显示这种死亡率的降低。说明在急性心肌梗死患者早期开始应

用他汀类药物可降低 1 年死亡率, 强调在非选择性急性心肌梗死患者中进行随机他汀类药物试验的重要性^[13]。Walter 等^[14] 观察 1 组因不稳定型心绞痛 (224 例)、急性心肌梗死 (145 例) 或稳定型心绞痛 (335 例) 成功地行冠脉内支架植入术患者, 术后即开始用他汀类药物, 并观察对短期预后的影响。结果表明, 6 个月的随访期中他汀类药物使不稳定型心绞痛患者再次发生冠脉事件数明显减少, 特别是在最初的 4 周内, 不稳定性冠脉病变迅速向稳定性病变转化。

有关 ACS 时早期应用他汀类药物的大型临床试验, 如在澳大利亚正在进行对 10 000 例急性心肌梗死或不稳定型心绞痛患者的 PACT 研究, 症状出现 24h 内, 随机双盲接受普伐他汀治疗, 观察随访期中不良事件等研究终点。另一项国际性研究 (A-to-Z 试验) 由 2 个相连续部分组成: 第一部分是研究 ACS 患者早期使用抗菌药替罗非班 (tirofiban, Ag-grastet) 对 7 天的心血管事件及病死率的影响 (A 期); 第二部分是对符合入选标准的 ACS 患者, 继之接受辛伐他汀 (simvastatin) 长期治疗, 并观察其对心血管死亡、再发梗死、再发 ACS 和脑卒中等主要终点的影响 (Z 期)。这些大型研究将进一步为支持在 ACS 患者早期应用他汀类药物提供证据。

4 他汀类药物影响 ACS 的可能机制

虽然他汀类药物对冠心病的一级和二级预防均产生令人瞩目的效果, 但冠状动脉造影结果却显示, 管腔内径变化甚小。因为冠状动脉造影仅显示管腔狭窄的程度, 并非显示斑块成分和稳定性的信息, 而且临床研究已证明, 多数急性冠脉事件发生于冠脉造影显示只有轻中度狭窄的患者, 说明无临床症状且冠脉造影病变轻微的斑块破裂是引起急性临床事件的主要原因, 他汀类药物稳定斑块的作用主要在于对粥样斑块内结构的影响。

他汀类药物稳定斑块的相关机制可能在于: ① 缩小脂质核心, 他汀类药物通过抑制 HMG-CoA 还原酶和胆固醇的合成, 从而显著降低血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 减少胆固醇在动脉血管壁的沉积, 缩小斑块中的脂质核心, 减轻对纤维帽的张力, 稳定斑块。② 抗炎作用, 他汀类药物可抑制核因子 κ B 在巨噬细胞和血管平滑肌细胞中的活化, 消除巨噬细胞的浸润, 降低新生内膜、中膜炎性介质和炎性细胞因子的水平, 减轻斑块的炎症反应^[16]。临床试

验结果表明,他汀类药物可降低血清 C-反应蛋白等炎症指标,且降低冠状动脉事件最多的受益者是炎症指标最高的人群^[17]。③ 加强纤维帽,他汀类药物减少粥样斑块纤维帽内巨噬细胞和 T 细胞数量,减少基质金属蛋白酶的产生和活化,增加胶原合成从而加强纤维帽,稳定斑块^[18]。④ 抑制血栓形成,他汀类药物降低斑块内和血循环中组织因子的水平,及凝血因子Ⅶ和Ⅹ的结合活性,从而降低血栓形成的易感性,一旦斑块破裂,血栓形成的可能性减少^[18]。⑤ 改善血管内皮功能,对 ACS 患者早期应用他汀类药物治疗即已显示血流依赖性血管扩张功能改善^[19],这与他汀类药物抑制氧化反应,增加内皮一氧化氮合酶活性和一氧化氮的产生有关。此外,他汀类药物还可抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1 和血管细胞粘附分子在内皮细胞的表达^[20],有助于斑块的稳定。

5 非他汀类药物调脂治疗的潜在作用

尽管近年的大规模临床试验已显示,他汀类药物降低 LDL-C,可显著改善患者的临床预后,但大多数不良事件仍发生于他汀类药物治疗 LDL-C 有明显降低的患者。因此将来对冠心病的一级预防和二级预防将强调对心血管疾病其他危险因素的控制。Rubins 等^[21]进行了一项以升高高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 观察心血管事件为终点的退伍军人 HDL-C 干预试验 (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial, VA-HIT),用吉非贝齐 (gemfibrozil) 治疗 HDL-C 水平低下而 LDL-C 正常的冠心病患者。1 年后,虽然治疗组总胆固醇水平仅降低 2.8%, LDL-C 水平未变,但冠心病死亡、非致死性急性心肌梗死联合终点减少 22%。里昂饮食心脏研究 (Lyon Diet Heart Study) 证明,地中海式饮食虽未显著改变 LDL-C 水平,却可减少冠心病的危险性^[22]。说明冠心病患者在未降低 LDL-C 的情况下,升高 HDL-C 同样有显著的临床效益。

吉非贝齐作为贝特类药物之一,是过氧化物增殖物激活型受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR α) 的人工合成的激活剂,可激活 PPAR α 。地中海饮食中富含的多不饱和脂肪酸也可激活 PPAR α 。基础研究显示,PPAR α 作为转录调控因子发挥调控与动脉粥样硬化及斑块稳定有关的基因表达。PPAR α 激活剂可抑制血管内皮细胞在细胞因子,如肿瘤坏死因子 α 诱导下血管细胞粘

附分子的表达^[23],并可抑制组织因子在人类单核细胞中的表达^[24]。由此提示,VA-HIT 和里昂心脏研究中贝特类药物或地中海式饮食对心血管事件的影响可能部分来源于抗炎作用。由于上述作用机制有别于他汀类药物降低 LDL-C,他汀类药物结合地中海式饮食或 PPAR α 激活剂可能会对进一步降低心血管事件的危险性有辅助的作用。

PPAR γ 作为另一类与 PPAR α 密切相关的细胞核受体,具有其独特的配体,调节与动脉粥样硬化及代谢疾病相关的基因表达。PPAR γ 基因突变导致 PPAR γ 功能异常,引起胰岛素抵抗、高血压和血脂异常,组成心血管代谢综合征的临床特点。体外实验显示,PPAR γ 激活剂——噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂 (格列酮类) 可抑制巨噬细胞和平滑肌细胞的致炎作用^[25],呈剂量依赖性降低基质金属蛋白酶的产生及明胶分解活性。然而 PPAR γ 的激活还可增强在单核巨噬细胞上清道夫受体 CD36 的表达^[26]。但是这些体外试验的结果尚不能预测 PPAR γ 的激活在体内的效应。因此,此类新药对心血管病预后的影响有待于在今后临床研究中进一步验证。

总之,ACS 是造成致死和致残的严重心血管病急症,在 ACS 早期应用他汀类药物可显著降低心血管事件的发生率和死亡率,改善临床预后,需引起临床医师高度重视。此外,非他汀类药物对 ACS 的潜在作用值得进一步临床验证。

参考文献

- 1 Davies MJ. The composition of coronary artery plaques. *N Engl J Med*, 1997, 336:1312-1314.
- 2 Felton CV, Crook D, Davies MJ, et al. Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17: 1337-1345.
- 3 Nikkari ST, O'Brien KD, Ferguson M, et al. Interstitial collagenase (MMP-1) expression in human atherosclerosis. *Circulation*, 1995, 92:1393-1398.
- 4 Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation*, 1999, 99:2503-2509.
- 5 Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, et al. Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells. *J Clin Invest*, 1998, 102:576-583.
- 6 Geng Y-J, Henderson L, Levesque E, et al. Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apop-

- tosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17: 2200-2208.
- 7 Mach F, Schonbeck U, Fabunmi RP, et al. T lymphocytes induce endothelial cell matrix metalloproteinase expression by a CD-40L-dependent mechanism: implications for tubule formation. *Am J Pathol*, 1999, 154:229-238.
- 8 Thurgberg B, Collins T. The nuclear factor-kappa B/inhibitor of kappaB autoregulatory system and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 1998, 9:387-396.
- 9 Juul-Møller S, Edvardsson N, Jahrmatz B, et al. for the Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet*, 1992, 340:1421-1425.
- 10 Frangin and Fast Revascularisation During Instability in CAD Trial (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicenter study. *Lancet*, 1999, 354:708-715.
- 11 Chen L, Chester MR, Crook R, et al. Differential progression of complex culprit stenoses in patients with stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1996, 28: 597-603.
- 12 Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285:1711-1718.
- 13 Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA*, 2001, 285:430-436.
- 14 Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, et al. Benefits of immediate initiation of statin therapy following successful coronary stent implantation in patients with stable and unstable angina pectoris and Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2002, 89:1-6.
- 15 Kayikcioglu M. 急性心肌梗死中普伐他汀与溶栓治疗联合应用:普伐他汀土耳其试验. 国外医学心血管疾病分册, 2001, 28:237.
- 16 Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32:2057-2064.
- 17 Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*, 2001, 344:1959-1965.
- 18 Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor *in vivo* and *in vitro*. *Circulation*, 2001, 103:276-283.
- 19 Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of Endothelium) Trial. *Circulation*, 1999, 99:3227-3233.
- 20 Bourcier T, Libby P. HMG-CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20:556-562.
- 21 Rubins HB, Rubins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1999, 341:410-418.
- 22 De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*, 1999, 99:779-785.
- 23 Marx N, Mackman N, Schoenbeck U, et al. PPAR α activators inhibit tissue factor expression and activity in human monocytes. *Circulation*, 2001, 103:213-219.
- 24 Marx N, Sukhova GK, Collins T, et al. PPAR α activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation*, 1999, 99:3125-3131.
- 25 Jiang C, Ting AT, Seed B. PPARgamma agonists inhibit production of monocyte inflammation cytokine. *Nature*, 1998, 391:82-86.
- 26 Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, et al. PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*, 1998, 93:241-252.

(收稿日期:2002-02-10)

(本文编辑 周宇红)