

- into a nerve graft bridging the respiratory centers to the cervical spinal cord [J]. *J Neurosci Res*, 2002, 70(1): 65-8
- 15 Alilain WJ, Horn KP, Hu H, *et al.* Functional regeneration of respiratory pathways after spinal cord injury [J]. *Nature*, 2011, 475(7355): 196-200
 - 16 Lee H, Mckeeon RJ, Bellamkonda RV. Sustained delivery of thermally-stabilized chABC enhances axonal sprouting and functional recovery after spinal cord injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(8): 3340-3345
 - 17 Gauthier P, Baussart B, Stamegna JC, *et al.* Diaphragm recovery by laryngeal innervation after bilateral phrenicotomy or complete C2 spinal section in rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 24(1): 53-66
 - 18 周许辉. 高位颈髓损伤大鼠呼吸功能重建的研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2003
 - 19 温竣翔, 李昕, 李立钧, 等. 迷走神经移位膈神经重建膈肌功能的可行性 [J]. *脊柱外科杂志*, 2010, 8(1): 56-58
 - 20 Hsu SH, Lee KZ. Effects of serotonergic agents on respiratory recovery after cervical spinal injury [J]. *J Appl Physiol*, 2015, 119(10): 1075-1087
 - 21 Lane MA, White TE, Coutts MA, *et al.* Cervical prephrenic interneurons in the normal and lesioned spinal cord of the adult rat [J]. *J Comp Neurol*, 2008, 511(5): 692-709
 - 22 Alilain WJ, Li X, Horn KP, *et al.* Light-induced rescue of breathing after spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(46): 11862-11870

(收稿日期:2016-04-06)

(修回日期:2016-04-08)

降 LDL-C 的药物策略及最新进展

陈盼盼 江 龙 唐 玲 王 伟 王绿娅

摘 要 动脉粥样硬化 (As) 是冠心病 (CVD) 发生、发展的必备条件, 影响 As 的危险因素主要有高血压、高血脂、高血糖、吸烟、肥胖、家族遗传等, 其中占总胆固醇含量 60%~70% 的 LDL-C 与心血管事件关系最为密切, 因此早期合理干预 LDL-C 对防治冠心病来说意义重大, 目前临床他汀应用最广, 但有关他汀不耐受的问题也正日益得到关注, 因此除他汀类药物之外, 有关非他汀药物及降 LDL-C 新型药物靶点的研究也取得了一定的成果。本文就他汀药物的获益及相关争议的最新研究进展, 非他汀药物的安全性问题, 几种新型降 LDL-C 的药物靶点以及其他降脂途径的研发状况等展开综述。

关键词 动脉粥样硬化 降 LDL-C 药物策略

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.048

随着人们生活方式的改变, 血脂紊乱的人群正日益壮大, 由此导致的动脉粥样硬化性心脑血管疾病也越来越多, 因此加强血脂管理已刻不容缓, 经典的基因研究证实早期暴露在高浓度的 LDL-C 是造成早期动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的元凶, 由此提出了一个“胆固醇暴露年”的概念, 因此在冠心病 (cardiovascular disease, CAD) 高危人群应及早采取降脂措施预防冠心病^[1]。

目前除大力推广的治疗性生活方式 (therapeutic lifestyle changes, TLC) 以外, 他汀在降脂方面的确切疗效早已深入人心, 然而他汀不耐受的问题也促使现代

代医学不断寻找其他降脂药物, 因此, 有关他汀获益及相关争议的研究, 其他降脂药物能否降低血管事件的发生一直是现代医学的研究热点, 许多降 LDL-C 新型靶点的药物研发也正在紧锣密鼓地进行临床试验, 相信不久的将来随着相关临床试验结果的涌现, 将为广大高胆固醇血症和冠心病风险期的患者带来更全面有效的治疗策略。

一、他汀获益及其相关争议的研究概况

1. 他汀治疗所面临的局限: 他汀是胆固醇合成的限速酶—HMG-CoA 还原酶抑制剂, 通过抑制胆固醇的合成来减少内源性胆固醇的产生, 从而起到降低 LDL-C 的作用。有关他汀类药物的 27 个随机试验的荟萃分析结果显示每降低 1mmol/L 的 LDL-C, 冠状动脉事件风险率随之降低 24%^[2]。但临床发现接受降脂治疗的心血管高危患者往往存在 LDL-C 不达标的情况。据 2014 年中国心血管报告显示, 在 2011 年进行的一项研究调查了 12040 例血脂异常患者发现, 心血管分层高危和极高危患者 LDL-C 达标

基金项目: 北京市中医管理局重点学科建设项目; 湖南省 (南华大学) 研究生科研创新基金资助项目 (2016XCX52)

作者单位: 421001 衡阳, 南华大学 (陈盼盼); 100029 首都医科大学附属北京安贞医院、北京市心肺血管疾病研究所 (江龙、唐玲、王伟、王绿娅)

通讯作者: 王绿娅, 研究员, 博士生导师, 电子信箱: wanglvya@163.com

率仅为 19.9% 和 21.1%^[3]。2012 年血脂异常国际研究 - 中国 (DYSIS - China) 显示, 住院患者的他汀类药物治疗率达到 88.9%, 但仍有 38.5% 未达到目标值, 尤其是心血管极高危患者。PROVE - IT 等临床试验都表明随着他汀类药物治疗时间的延长, 其降 LDL - C 的力度逐渐削弱, 即他汀逃逸现象^[4]。此外尚有研究发现, 他汀类药物剂量每增加 1 倍, LDL - C 下降幅度仅增加 5% ~ 6%, 但随着而来的却是他汀剂量相关性的不良反应, 如肌酸激酶和肝酶升高等, 这也一定程度上限制了是他汀的疗效^[5]。

2. 他汀治疗或增加新发糖尿病风险: 他汀与新发糖尿病之间的关系近几年来一直处于争议的风口浪尖, 2012 年美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 以及一些 Meta 分析结果表明, 他汀能升高糖化血红蛋白及空腹血糖, 增加罹患糖尿病风险^[6]。一些大型临床试验包括著名的 JUPITER (瑞舒伐他汀) 和 WOSCOP (普伐他汀) 试验, HPS (辛伐他汀)、ASCOTLIA (阿托伐他汀) 等也均显示出了这一弊端^[2,7,8]。而在此前 JUPITER 的分析结果显示他汀组心血管风险降低了 44%, 同时糖尿病风险却增加了 26%^[8]。以上种种证据表明他汀极有可能增加新发糖尿病风险, 当然从降低血管事件的角度来看治疗那些糖尿病患病风险或高或低的患者其获益远远超过了这些不利影响。实际上, 他汀药物可能有助于阻止那些合并糖尿病患者的微血管病变^[9]。总之, 他汀是否增加糖尿病风险仍需大量临床证据证明。

二、关于非他汀药物单用或联用他汀降低心血管事件的研究概况

批准的用于降 LDL - C 的非他汀药物包括胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸类药物、依折麦布以及 ω - 3 脂肪酸类药物, ω - 3 脂肪酸主要包括 DHA (docosahexaenoic acid) 和 EPA (eicosapentaenoic acid), 一个前瞻性队列研究和试验结果都证实, 250mg/d 的 DHA 或 EPA 能降低 36% 的心血管事件, 跟他汀联合应用也显示了诸多益处^[10]。

贝特类药物能降低甘油三酯达 20% ~ 50%, 能降 LDL - C 最多可达 20%, 单用贝特类药物就能使血管事件降低 10% ~ 15%^[11,12]。一代贝特类药物的毒性使人担忧, 有研究证明吉非罗齐跟他汀类联用明显提高了横纹肌溶解的风险, 然而最新的贝特类药物, 如非诺贝特却没有显示出增加不良反应的风险, 因此有些研究甚至鼓励他汀与此类贝特药物联用来进一步降低 LDL - C 和 TG^[13,14]。

依折麦布作为胆固醇吸收抑制剂, 跟他汀联用能

进一步降低 15% ~ 20% 的 LDL - C, SHRP (study of heart and renal protection) 试验对 9270 例没有心力衰竭或冠脉重建史的肾衰竭患者开展了辛伐他汀加依折麦布对比安慰剂的试验。结果显示, 联用组能显著降低一级终点事件如非致死性心力衰竭或冠脉事件的死亡以及非出血性脑卒中, 并且联用组也并没有显示出增加癌症, 肌溶解或肝功损害的不良反应^[15]。

三、降 LDL - C 的新型药物靶点的研究概况

LDL 是最主要的能携带胆固醇到外周组织并通过 LDL 受体内吞的载体, 是调控血浆 LDL - C 浓度的关键物质, 导致 LDL - C 受体功能缺失的基因缺陷是 FH 最主要的遗传类型, 对于遗传了两个缺陷基因的纯和子 FH, 他们的 LDL - C 通常高于 13mmol/L, 往往在青少年时期就表现出了心力衰竭或脑卒中, 对此类患者美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准了几种新型的降脂药物。

1. 载脂蛋白 B 合成抑制剂 (mipomersen): 这是一种短单链反义寡核苷酸, 跟 0.9% 的生理盐水配合皮下注射, 之后在肝脏发挥作用, 可以在编码载脂蛋白 B - 100 的 mRNA 上结合一个特定的由 20 个碱基组成的序列从而阻断这条 mRNA 的翻译过程, 致使载脂蛋白 B 的合成减少, 从而影响其他脂蛋白的合成^[16]。因此几乎可以降低一切致 As 的不同类型的脂蛋白, 包括 LDL、VLDL、IDL、LPa 等, 也是目前为止首个被批准应用于纯合子 FH 的新药。

针对 FH 患者中开展的关于 mipomersen 的 3 项 III 期试验已经完成, 在实验中, mipomersen 以 20 毫克/周的剂量皮下注射, 结果显示在这些患者中, 每个人的 LDL - C 浓度平均下降值在 25% ~ 35% 左右, 并伴随着甘油三酯和脂蛋白 a 的下降。而那些危险性很高且对他汀不耐受的非 FH 患者则显示单一应用 mipomersen 显著降低了 LDL、APOB、LPa, 但对甘油三酯和 HDL 水平影响不大^[17]。此外 mipomersen 的不良反应通常有注射不良反应和瞬态流感样症状, 并同时伴有转移酶浓度的升高, 因此在有些患者中需严密检测肝功。

2. 微粒体甘油三酯转运蛋白阻滞剂 (洛美他派): 洛美他派是第 2 个被批准应用与纯合子 FH 患者的新药, 是微粒体甘油三酯转运蛋白阻滞剂, 与肝细胞内转移甘油三酯到载脂蛋白 B 以及合成分泌 VLDL 有关, 也能通过定向抑制肝脏 VLDL 的产生而降低循环中的 LDL 浓度^[18]。洛美他派的 III 期试验显示在为期 26 周的试验中洛美他派显著降低了 23 个纯和 FH 患者平均 50% 的 LDL - C 水平^[19,20]。像 mipomersen 一样, 洛美他派也显示出了降低脂蛋白 a

的效应,常见的不良反应包括腹泻、恶心、腹痛。8% 发生肝脂肪堆积,还有 30% 的患者中发现有肝酶的升高。因此,临床上使用洛美他派时必须同样严密监测肝功。

3. 蛋白转化酶 - 枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂的研究进展:除以上两种专门针对纯合子 FH 患者而应用的降 LDL - C 新型药物,能够延长 LDL 受体生命周期的 PCSK9 的抑制剂,为广大高胆固醇血症患者带来了福音,这种由肝细胞分泌的可以结合到 LDL 受体的蛋白质,它可以导致细胞内化和随后 LDL 受体降解,通过抑制 PCSK - 9 可使 LDL 受体生命周期延长,从而加速 LDL - C 的清除速率,目前认为 PCSK9 抑制剂可能成为最有前景的降脂药物。

《新英格兰杂志》报道了关于两种抑制 PCSK9 单克隆抗体 (evolocumab, alirocum) 的安全性和有效性研究结果,显示能比普通降脂药物加强降低 60% 的 LDL - C 水平,这两项研究一共纳入了 6806 例高胆固醇患者,事后分析降低了大约 50% 的心血管事件^[21]。

PCSK - 9 的 II 期试验已经完成,结果显示当单一应用时单克隆抗体靶向 PCSK9 时能引起大幅度的血浆 LDL - C 浓度的降低。尽管这些药物被推荐应用在严重的遗传性高脂血症患者中,然而以大规模试验结果为准的相关资料上显示,PCSK9 抑制剂在临床上完全可以广泛应用,所以不论是在他汀不耐受患者中的单一应用还是作为寻求更大量降低胆固醇的辅助治疗,PCSK9 都是一个不错的选择。

目前为止,对 PCSK9 抑制剂的研究还没有发现很大的不良反应。然而,把 LDL - C 降到极低的浓度是否安全的是临床医师对 PCSK9 抑制剂应用的又一顾虑,在他汀治疗中,有资料显示 LDL - C 浓度连续超过 5 年 $<1.3\text{mmol/L}$,除了观察到稍微增加了糖尿病的患病风险外几乎没有增加其他任何风险。另外 PCSK9 基因无效突变的患者有正常的寿命和生育能力。这些都提示了低浓度的 LDL - C 尚未发现会对人体产生不利影响,虽近几年来但血循环中极低的胆固醇浓度患者认知能力的问题开始引起关注,但总的来说 PCSK9 抑制剂还是值得期待的新型降 LDL - C 的靶向药物。

4. 其他新型靶向药物:除了 PCSK9 抑制剂,其他的新型靶向药物还在接受考验。例如,针对肝 ATP 柠檬酸裂解酶,腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 的新药,其 II 期临床试验中显示在高胆固醇血症患者中 LDL - C 值可降低 27% 而在合并糖尿病患者中降低值达 43%。第 2 个是过氧化物酶体增殖剂受体增量

激动剂 MBX - 8025,显示可以明显改善动脉粥样硬化脂质成分,降低 C 反应蛋白量。

四、降 LDL - C 的其他途径研究进展

1. 关于手术治疗和血浆清除法:部分回肠旁路术在他汀出现以前被证明可以降低 LDL - C。近年以来,有证据显示胃旁路术能够在合并糖尿病的人群中降低血管事件的发生率,虽然这种获益倾向于通过血糖控制而非血脂变化得来^[22]。对于 LDL 受体基因无效突变的纯合子 FH 患者来说,肝脏移植已经成为最有效植入 LDL 受体的方法,但手术治疗势必会造成很大的损伤,还会诱发很多并发症,临床不做首选。

除了手术方法以外,LDL 分离法由于能特异性移除血浆中 LDL 而受到重视,LDL 分离法通常可使血清 TC 降低 60% ~ 70%,使 LDL - C 降低 70% ~ 80%。因为绝大多数 LDL 受体缺陷或者受体缺乏患者都对他汀治疗有抵抗性,所以必须靠 LDL 血浆清除法来降低循环系统中的胆固醇含量。但 LDL 血浆清除法价格昂贵,操作复杂,在国内难以开展。

2. 基因治疗:对于血浆胆固醇水平极高的遗传性高脂血症 (FH) 患者,一般的降脂药物往往控制欠佳,如果基因治疗手法成熟,则会起到一劳永逸的效果。于是针对 FH 患者基因突变所导致的高胆固醇血症,基因治疗无疑是最受关注的疗法之一。基因沉默疗法是目前取得成果最多的疗法,如反义寡核苷酸药物,最具代表性的是 mipomersen,该药已被 USA 批准用于纯和 FH 患者治疗,临床数据显示, mipomersen 可使 LDL - C、非 HDL - C 降低 50% 以上,然而除基因沉默以外利用病毒载体转运达到基因治疗目的的实验也已开展。

转座子真核表达载体疗法目前尚在动物实验开发阶段,其中最为成熟的转座子载体是腺相关病毒载体和睡美人转座子真核表达载体, Turunen 等^[23]利用睡美人转座子真核表达载体将 LDLR 和 VLDLR 受体或 lacZ 受体基因转移至家族性高胆固醇血症 LDLR - / - 小鼠模型的肝脏,评估睡美人转座酶载体降低血脂及抑制动脉粥样硬化进展的可行性。初始即观察到降低了 17% ~ 19% 的血浆胆固醇水平,并较对照组有长达 6 个半月的稳定期。利用此转座子治疗的小鼠在肝脏的脂质积累量略有减少并显著抑制了主动脉粥样硬化。此研究表明, SB 转座子载体对 FH 小鼠安全性和有效性。

AAV 是一种复制缺陷型、非致病性腺相关病毒,拥有长度为 4 ~ 7kb 的单链 DNA。重组 AAV8 由于其较强的嗜肝性被选取用于 FH 基因探索性治疗研究。Kassim 等^[24]在 LDLR - / - 鼠高脂喂养 2 个月后,于

尾部静脉注射 AAV8. TBG. mLDLR 观察 2 个月并同时继续高脂喂养发现,在接受转座子治疗 7 天后,这些基因敲除鼠的平均总胆固醇由 1555mg/dl 下降至 266mg/dl,并于治疗 2 个月末趋于正常水平(67mg/dl),除此外,还观察到主动脉斑块面积减少了 87%。另外值得一提的是 Glybera 即 AAV1-LPLS447X(一种非复制型血清 1 型腺病毒,可用于表达人类 LPL 获得型基因突变 S447X 的载体)基因疗法,在欧洲已被有条件的批准用于脂蛋白脂酶缺乏症,成为首个在西方世界获得批准的基因治疗剂(2012 年)。

五、展 望

血脂异常与 As、血管事件的发生关系密切,尤其是 LDL-C 更是冠心病防治和降脂治疗的首要目标。因此大幅度降低 LDL-C 在逆转 As 及其并发症方面意义深远。临床医师应该在强调患者控制饮食、加强锻炼的情况下,坚持长期综合药物治疗,对单用他汀药物不达标者,还可考虑非他汀药物的补充治疗来达到最大程度的获益。同时还应根据 LDLR 受体情况甄别遗传性高脂血症患者,采用新途径新方法为 FH 患者提供个体化的强化降脂治疗策略。对于症状较轻的杂合型高脂血症患者及其血脂异常的普通人群则应量身定制适宜的药物治疗策略,为患者提供疗效好、价格适宜、不良反应小、依从性高的治疗方案。然而在 LDL-C 的干预方面,比如根据基线 LDL-C 进行降脂干预的必要性,LDL-C 浓度能被安全地降到多低以及是否所有的降脂药物都能降低心血管事件的发生率问题上始终存在着很多争议。但从生物学角度来看,早期降低 LDL-C 很可能最大程度地降低绝对风险。此外药物治疗应该是一个辅助性治疗,不能代替治疗性生活方式(therapeutic lifestyle changes, TLC)的改变所带来的获益,因此还应在年轻人中大力推荐改变饮食和生活习惯的健康计划。

参考文献

- Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions[J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 607-617
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, *et al.* Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2011, 305(24): 2556-2564
- 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2014》概要[J]. *中国循环杂志*, 2015, 7(30): 617-622
- Fotios B, Evangelos L. Attainment of multifactorial treatment targets among the elderly in a lipid clinic[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(3): 239-245
- 孙艺红,胡大一. 如何理解强化剂量他汀的证据和获益[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(11): 899-901
- Aiman U, Najmi A, Khan RA. Statin induced diabetes and its clinical implications[J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2014, 5(3): 181-185
- Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, *et al.* Cardiovascular bene-
- fits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial[J]. *Lancet*, 2012, 380: 565-571
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C reactive protein[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195-2207
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 364: 685-696
- Sperling LS, Nelson JR. History and future of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease[J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(2): 301-311
- Wierzbicki AS. Fibrates in the treatment of cardiovascular risk and atherogenic dyslipidaemia[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2009, 24(4): 372-379
- Jun M, Foote C, Lv J, *et al.* Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2010, 375(9729): 1875-1884
- Foucher C1, Aubonnet P, Reichert P, *et al.* New fixed-dose combinations of fenofibrate/simvastatin therapy significantly improve the lipid profile of high-risk patients with mixed dyslipidemia versus monotherapies. [J]. *Cardiovasc Ther*, 2015, 33(6): 329-337
- Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy[J]. *Atheroscler Suppl*, 2015, 19: 1-12
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (study of heart and renal protection): a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9784): 2181-2192
- Wong E, Goldberg T. Mipomersen (kynamro): a novel antisense oligonucleotide inhibitor for the management of homozygous familial hypercholesterolemia[J]. *P T*, 2014, 39: 119-122
- Visser ME, Akdim F, Tribble DL, *et al.* Effect of apolipoprotein-B synthesis inhibition on liver triglyceride content in patients with familial hypercholesterolemia[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(5): 1057-1062
- Raal FJ. Lomitapide for homozygous familial hypercholesterolemia[J]. *Lancet*, 2013, 381(9860): 7-8
- Neef D, Berthold HK, Gouni-Berthold I. Lomitapide for use in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a narrative review[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 21: 1-9
- Davide N, Angelo B, Cefalù Maurizio R, *et al.* Beyond statins: new lipid lowering strategies to reduce cardiovascular risk[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2014, 16(6): 414
- Susan M. PCSK9 inhibitors reduce cardiovascular events, preliminary data show[J]. *BMJ*, 2015, 350: h1508
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, *et al.* Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(17): 1577-1585
- Turunen TA, Kurkipuro J, Heikura T, *et al.* Sleeping beauty transposon vectors in liver-directed gene delivery of LDLR and VLDLR for gene therapy of familial hypercholesterolemia[J]. *Mol Ther*, 2016, 24(3): 620-635
- Kassim SH, Li H, Bell P, *et al.* Adeno-associated virus serotype 8 gene therapy leads to significant lowering of plasma cholesterol levels in humanized mouse models of homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. *Hum Gene Ther*, 2013, 24(1): 19-26

(收稿日期: 2016-03-24)

(修回日期: 2016-04-13)