

治疗混合性高脂血症药物的研究进展

刘海利¹, 李秋津², 肖学风^{1*}, 王磊¹, 赵庆海¹, 张子健¹

1 天津中医药大学, 天津 300193;

2 天津大学医院, 天津 200072

摘要 混合型高脂血症是相当常见且比较难治的一种脂代谢异常类疾病, 通过参阅、归纳、总结近年来的相关文献, 对混合型高脂血症的药物治疗进展进行综述, 为其进一步的临床治疗提供理论和经验上的参考。

关键词 混合型高脂血症; 降脂药; 药物治疗

中图分类号: R972.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2010)06-0457-04

Progress in studies on drugs used in treatment of mixed hyperlipidemia

LIU Hai-li¹, LI Qiu-jin², XIAO Xue-feng¹, WANG Lei¹, ZHAO Qing-hai¹, ZHANG Zi-jian¹

1 Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2 The Hospital of Tianjin University, Tianjin 300193, China

Abstract Mixed hyperlipidemia is a common disease of abnormal lipid metabolism and hard to be treated. Now the pertinent literatures have been read and summarized and the research results about the progress in the drugs used in the treatment of mixed hyperlipidemia have been reviewed so as to provide the theory and experience reference for further clinic treatment.

Key words mixed hyperlipidemia; lipid lowering agents; drug treatment

随着人们生活水平的日益提高, 高脂血症(hyperlipidemia)的发病率在逐年增加。高脂血症是脂代谢紊乱的标志, 也是动脉粥样硬化、心脏病、脑卒中和脂肪肝的主要危害因素之一。临床上可将高脂血症简单地分为以下4类: (1) 高胆固醇血症; (2) 高三酰甘油血症; (3) 混合性高脂血症, 即血清胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)水平均增高; (4) 低高密度脂蛋白血症, 即血清高密度脂蛋白(HDL-C)水平减低^[1]。

其中, 高胆固醇血症和高三酰甘油血症最常见; 此外, TC和TG均增高的混合性高脂血症也不少见。既往对其治疗效果欠佳, 常成为脂质异常治疗上的难点。现就近年来在混合性高脂血症方面的一些药物治疗新进展予以总结。

1 西药联合药物治疗混合性高脂血症

1.1 他汀类与贝特类联合使用

联合用药(drug combination)是指在疾病的治

疗过程中, 同时使用两种或两种以上的药物。联合用药的指征主要有: ①单用一种药物不能很好地控制疾病, 为了增加药物的疗效而采用联合用药, 多采用有协同作用的药物联合; ②为了减轻药物的毒副作用。

他汀类与贝特类联合使用是混合性高脂血症首选的一种治疗方案。他汀类降脂药是一种乙酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂, 其作用机制是抑制体内胆固醇的合成酶, 即HMG-CoA还原酶, 从而限制TC的合成, 并能增加肝脏低密度脂蛋白(LDL-C)受体合成。他汀类药物主要降低TC和LDL-C水平, 轻度升高HDL-C, 但对降低TG的作用较弱。现有多种他汀类药物, 包括洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀, 以及以洛伐他汀为主要成分的血脂康等。贝特类降脂药的作用机制是激活过氧化物酶激活型增殖受体(PPAR), 增强脂蛋白酶的作用, 使血中富含TG的

收稿日期: 2010-04-22

基金项目: 国家自然科学基金“基于代谢组学的三维模式研究血脂灵片降脂作用的物质基础及作用机制”(30973932)

作者简介: 刘海利(1984—), 女, 河北人, 天津中医药大学研究生; 研究方向: 中药学。E-mail: haili_wch@126.com Tel: (0)15122093395

* 通讯作者 肖学风(1966—), 女, 天津人, 天津中医药大学中药学院副教授, E-mail: kai1219@163.com

乳糜微粒 (CM) 和极低密度脂蛋白 (VLDL) 加速降解。此类药物主要降低血中 TG 水平, 并能升高 HDL-C, 对轻、中度升高的 LDL-C 也有降低作用。常用的有非诺贝特 (力平脂)、苯扎贝特 (必降脂)、吉非齐 (诺衡) 等^[2]。他汀类单一治疗, 降 TC 疗效大多明显, 但对部分混合性高脂血症病人降 TG 疗效可能欠佳, 尤其当 TG 较高时, 常不能使其达标。贝特类单一治疗对部分混合性高脂血症病人降 TG 明显, 但降 TC 可能不明显, 甚至有时可表现为增高。因此, 对于难治性混合性高脂血症进行联合用药。张林虎等^[3]将 60 例原发混合性高脂血症病人, 随机分为 2 组, 辛伐他汀治疗组 (单药组) 30 例, 睡前服用辛伐他汀 10 mg; 辛伐他汀联合非诺贝特治疗组 (联合组) 30 例, 睡前服用 10 mg 辛伐他汀和早午各 100 mg 非诺贝特。2 组均治疗 8 周, 观察调脂疗效和不良反应。治疗后 2 组各项血脂指标与治疗前比, 除单药组 TG、HDL-C 与治疗前相近外, 其余各指标均有显著改善 ($P < 0.01$), 且以联合组改善最明显, TC 从 (7.01 ± 0.33) mmol/L 降至 (4.91 ± 0.32) mmol/L, LDL-C 从 (4.32 ± 0.39) mmol/L 降至 (2.63 ± 0.32) mmol/L; TG 从 (3.62 ± 0.36) mmol/L 降至 (1.52 ± 0.22) mmol/L; HDL-C 从 (0.89 ± 0.03) mmol/L 升至 (1.14 ± 0.04) mmol/L。联合组 TC、LDL-C、TG 的达标率分别为 50.0%、53.3%、56.7%, 3 项全部达标者占 46.7%, 明显高于单药组 ($P < 0.05$)。其治疗总有效率明显高于单药组。2 组不良反应轻微。何志强等^[4]也报道了辛伐他汀 (10 mg/d) 联合非诺贝特 (200 mg/d) 对混合性高脂血症病人的调脂作用优于辛伐他汀 (10 mg/d) 单药治疗, 且具有良好的安全性。

另有临床应用报道了不同剂型的非诺贝特联合辛伐他汀对混合性高脂血症的治疗效果, 如微粒化非诺贝特^[5]和非诺贝特缓释胶囊^[6]等。因为他汀类特有的肌溶解和肝毒性等严重毒副作用呈剂量依赖性, 特别是与影响细胞色素 P450 同工酶尤其是 3A4 活性的药物合用, 可能会增强其毒性。故在用量和联合用药方面应该慎重。同时要向病人进行相关知识教育, 加强监测力度及早发现及时处理。小剂量辛伐他汀和小剂量非诺贝特联用近期即可获得满意的全面调脂疗效且安全, 不良反应少, 值得临床使用。

1.2 贝特类与烟酸类联合使用

烟酸类降脂药能增强脂蛋白酶的作用, 降低血

中游离脂肪酸水平, 同时还能抑制 cAMP 形成, 降低三酰甘油酶的活性, 可使血中 TG 水平减少, 也有降低 TC 及升高 HDL-C 的作用。常用药物有烟酸及阿昔莫斯 (acipimox), 氧甲吡嗪。但烟酸不能用于慢性肝病和严重痛风的病人^[2]。

骆雷鸣等^[7]报道 20 mg 辛伐他汀与 500 mg 阿昔莫司合用治疗老年混合性高脂血症, 降低 TC 和 LDL-C 的同时, 对降低 TG、升高 HDL-C 起增效作用。这可能与阿昔莫司的药理作用有关, 且与辛伐他汀合用, 既能使 TC、LDL-C 达标, 又能显著地降低 TG、升高 HDL-C, 起到了协同和互补的作用, 尤其适合混合性高脂血症中 TG 较高的病人, 且联合用药组调脂显效, 有效率较高。2 组病人的不良反应相似, 均较轻微和少见, 停药后均恢复正常。因此辛伐他汀、阿昔莫司联合用药有较高的安全性。但本研究样本量小, 随访时间短, 故联合用药的长期效果和安全性尚待进一步观察。李云飞等^[8]报道阿托伐他汀 10 mg/d + 烟酸缓释片 500 mg/d, 对照组单用阿托伐他汀 10 mg/d, 疗程 3 个月, 治疗老年混合性高脂血症较单用阿托伐他汀更有效、调脂更全面, 且具有良好的安全性和耐受性。另有赵进等^[9]报道口服烟酸缓释片 500 mg/d, 辛伐他汀 20 mg/d, 疗程均 12 周, 可改善混合性高脂血症的冠心病及高危患者的血脂异常, 使高敏 C 反应蛋白降低。

1.3 其他联合使用

1.3.1 他汀类与鱼油类

鱼油类降脂药含有多价不饱和脂肪酸 (22-碳 6-烯酸等), 可以降低 TG, 升高 HDL-C, 但对 TC 水平的影响尚难确定。这种联合较为安全有效。

1.3.2 胆酸螯合剂与烟酸类的联合使用

胆酸螯合剂 (树脂类) 通过阻止胆酸或胆固醇从肠道吸收, 促使其随粪便排出, 促进胆固醇降解, 并能增加肝脏 LDL 受体合成。此类药物可使 LDL-C 及 TC 水平降低, HDL-C 轻度升高, 但不能降低 TG。常用药物有考来烯胺 (消胆胺) 及考来替泊 (降胆宁) 等。

1.3.3 贝特类与胆酸螯合剂的联合使用等。

1.4 联合用药注意^[10]

1.4.1 掌握适应症

只适用于混合性高脂血症病人; 早发动脉粥样硬化的高危病人; 无肾功能不全者。

1.4.2 在用药过程中密切监测可能发生的不良反应

早期发现可逆转的肝功能损害,密切注意肌痛、乏力、CK增高;肌痛一般为可逆性,属II型肌肉纤维非特异性退行性病变。很少有坏死纤维和炎症,及时发现及时停药,可很快恢复。

1.4.3 警惕药物相互作用

特别当同时服用也经CYP450 3A4代谢的药物,如免疫抑制剂(环孢素);抗生素(红霉素)等。应密切注意,加强监测,及时采取措施。

1.4.4 调整给药时间

为避免可能的药物相互作用,可错开服药时间。如他汀类一般晚上服,贝特类可早上服。

2 其他方案治疗混合性高脂血症

混合性高脂血症,是临床较常见的高脂血症类型,降低血脂水平有助于防止动脉硬化和心脑血管病的发生和发展,目前普遍应用他汀类和贝特类西药治疗,但因二者联合应用不良反应相对较多,且停药后易于反弹,影响临床应用。所以近年发展了非联合药物治疗,特别是传统药物新剂型和中药及其制剂治疗混合性高脂血症。

2.1 传统药物新剂型

传统的烟酸制剂存在较多的不良反应,如肝损害及皮肤潮红、胃肠不适等,患者耐受性较差,严重限制了它在临床中的使用。烟酸经口吸收后,在体内经酰胺化途径和共轭途径两种方式进行代谢。酰胺化途径容量较小、亲和力较高,与烟酸的肝毒性有关;共轭途径是形成烟尿酸以原形由肾脏排泄,此途径容量大、亲和力较低,发生在酰胺化途径饱和后,该途径导致前列腺素介导的扩血管作用,与潮红及胃肠道反应的发生有关^[11]。传统短效烟酸制剂服用后30~60 min达到血药峰浓度,由于在短期内大量吸收,酰胺化途径迅速饱和,大部分由共轭途径进行代谢,故肝毒性小,而皮肤潮红等不良反应多见;而长效制剂溶解释放时间多长于12 h,大多经酰胺化途径代谢,故肝脏毒性大,而潮红不良反应较少发生。

赵进等^[12]研究使用的烟酸缓释制剂溶解时间为8~12 h,能使2种代谢途径趋于平衡,故肝脏毒性及皮肤潮红的发生率及程度均显著减低。其中没有出现肝脏损害的病例,没有肌痛、肌溶解现象,发生潮红及胃肠反应的比例也不高,显示出较高的安全性及耐受性。烟酸缓释片有较全面的调脂作用,

能更有效地改善血脂异常,提高达标率,且长期用药安全,有较好的耐受性,可以作为治疗混合性高脂血症的有效药物推广应用。

2.2 中药及其制剂

刘浩山等^[13]通过将120例患者随机分为观察组和对照组各60例,对照组服用辛伐他汀20 mg,每天一次;观察组采用自拟汤剂:黄芪30 g、泽泻15 g、薏苡仁20 g、茯苓15 g、苍术15 g、半夏10 g、丹参30 g、山楂30 g、三七10 g。辨证加减,湿热重者去苍术加茵陈、虎杖;肝肾阴虚者加枸杞子、何首乌;脾肾阳虚者加附子、干姜;肝气郁结者加柴胡、郁金。1剂/d,水煎服,分早、晚温服。治疗前后(2月)比较2组患者血脂参数变化、疗效评价及主要不良反应。本研究中药辩证施治混合性高脂血症,能显著降低TC、TG,作用优于常规剂量辛伐他汀,观察还发现服药后血糖、血压均有不同程度的下降趋势,无辛伐他汀片长期服用对肝肾功能的不良反应。因此选用中药疗效确切,价格便宜,不良反应少,对于年龄偏大,肾功能基础差,经济条件受限的患者,更是最佳选择,值得临床推广使用。

许兴涛等^[14]报道的脑脉泰胶囊为纯中药制剂,由红参、何首乌、三七、丹参、红花、当归、山楂、银杏、石菖蒲、葛根等组成。方中红参益气扶正,补元气,助血行,“见肝治脾”,与何首乌合用补肝肾、益精血为治病求本之药。三七益气活血,化淤通脉;丹参、红花、当归活血化淤。山楂活血、除湿、化痰;银杏叶化淤、通脉、祛浊。石菖蒲豁痰开窍;葛根升清降浊。诸药合用正气复,淤血化,痰浊清,膏脂可降,符合中医治疗混合性高脂血症以补益肝肾,活血化淤,利湿祛痰为主^[15]的原则。方中当归所含的不饱和油酸,亚油酸;红参内含的黄酮类,何首乌中所含的大黄酚等均有明显的降脂作用。脑脉泰对TC和TG均有降低作用,适用于混合性高脂血症患者,并有一定程度的升高HDL-C的作用,且疗效稳定,不易反弹,停药后仍有一定的降脂作用,未发现明显的不良反应,在治疗混合性高脂血症方面值得进一步研究。

石家庄以岭药业股份有限公司生产的通心络胶囊,具有益气活血、通络止痛的功效,并通过调理内皮素而降低TC、TG,升高HDL-C而达到调理血脂的作用,从而降低心脑血管疾病的并发症与

死亡率。吴荣深等^[16]观察通心络胶囊对临床混合性高脂血症的疗效,用其治疗混合性高脂血症患者 40 例,停用其它降血脂药物 1 月,每次服用通心络胶囊 3 粒,每日 4 次,连服 1 月为 1 个疗程。结果总有效率 52.5%。服药后 TC、TG、LDL-C 水平降低, HDL-C 水平升高。证实通心络胶囊可作为临床治疗混合性高脂血症的有效药物,在临床中值得推广应用。

另外,有报道通过降脂通络软胶囊与力平之、立普妥对比,发现降脂通络软胶囊具有全面调脂的作用,其降低 TC、LDL-C 强度与力平之相似,同时降低 TG,升高 HDL-C 的作用强于立普妥。在治疗过程中未发现不良反应,无一例出现谷氨酸丙氨酸氨基转移酶(GPT)、谷草转氨酶(GOT)升高,而在治疗前升高的 GPT、GOT 在治疗后反而下降,显示了其独特的对肝脏的保护作用。由于降脂通络软胶囊明确的调脂作用,并有独特的保肝效果,使得临床医生在对混合性高脂血症特别是合并肝功能异常的患者治疗中多了一个选择^[17]。

3 结语

混合性高脂血症相当常见且比较难治,虽然他汀类药物加到最大剂量时可明显降低 TC 与 TG 水平,但安全性较差,通常应考虑联合用药。但并非任何药物都可以联合应用,如他汀类与烟酸、贝特类药物联合应用时易引发危及生命的横纹肌溶解症,所以上述药物应尽量避免联合应用。必须联合应用时,应从较小剂量开始,并不断归纳总结临床应用经验,同时尽可能研究新的药物,其中中药多成分、多靶点和作用的多样性特点,使其在治疗混合性高脂血症上有很大的开发应用前景,值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] 吴永江. 血脂异常的分型及治疗[J]. 人民军医, 2005, 48 (9): 542-544.
- [2] 张利璧, 冯玉宝. 血脂异常治疗新进展[J]. 中国误诊学杂志, 2005, 5 (15): 2824-2825.
- [3] 张林虎, 张虹, 张变花, 等. 辛伐他汀和非诺贝特联合应用于混合型高脂血症的近期疗效和安全性观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4 (4): 300-302.
- [4] 何志强, 古丽仙. 辛伐他汀联合非诺贝特治疗混合性高脂血症 42 例疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2005, 33 (4): 431-433.
- [5] 许承荣, 周进辉. 非诺贝特微粒化胶囊联合辛伐他汀对混合型高脂血症的治疗[J]. 心血管康复医学杂志, 2010, 19 (1): 78-80.
- [6] 权薇薇, 戚文航, 何汝敏. 非诺贝特微丸缓释胶囊与辛伐他汀治疗混合型高脂血症的比较[J]. 中国新药于临床杂志, 2002, 21 (9): 553-555.
- [7] 骆雷鸣, 叶平, 朱启伟, 等. 辛伐他汀联合阿昔莫司治疗混合型高脂血症的疗效与安全性研究[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9 (3): 158-161.
- [8] 李云飞, 孙艳霞. 阿托伐他汀和烟酸缓释片联用治疗老年混合型高脂血症疗效观察[J]. 中华保健医学杂志, 2008, 10 (2): 126-127.
- [9] 赵进, 陈思伟, 吴同果. 烟酸缓释片联用辛伐他汀对混合型高脂血症的疗效[J]. 岭南心血管病杂志, 2008, 14 (3): 177-180.
- [10] 何国权. 高脂血症的中药治疗[J]. 河南中医, 2004, 24 (3): 59-60.
- [11] Cefali E A, Simmons P D, Stanek E J, *et al.* Improved Control of niacin induced flushing using an optimized once-daily extended-release niacin formulation [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2006, 44 (12): 633.
- [12] 赵进, 韦建瑞, 吴同果. 烟酸缓释片治疗混合性高脂血症的疗效[J]. 广州医学, 2008, 29 (8): 1402-1403.
- [13] 刘浩山. 中药治疗混合性高脂血症疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2008, 2 (9): 88-89.
- [14] 许兴涛, 韩冠先, 连华敏. 脑脉泰胶囊治疗混合型高脂血症 100 例临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28 (4): 295-297.
- [15] 游凯. 混合型高脂血症治疗新见识[J]. 当代医学, 2001, 7 (6): 18-21.
- [16] 吴荣深. 通心络胶囊治疗混合型高脂血症 40 例疗效观察[J]. 成都医药, 2003, 29 (4): 201-202.
- [17] 郑小蓉, 林金秀. 阿托伐他汀、非诺贝特、降脂通络软胶囊对混合型高脂血症患者血脂水平及肝功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7 (3): 259-261.