

# 防治冠状动脉病变进展的药物

孙宜 张瑞岩

**【摘要】** 冠状动脉病变进展将增加冠状动脉不良事件的风险,是心源性死亡的独立预测因素。他汀类药物、其他降脂药物、抗血小板药物、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物、抗炎药物、纳米转运药物和动脉粥样硬化疫苗等,均可抑制冠状动脉病变进展。该文主要介绍冠状动脉病变进展的药物防治现况。

**【关键词】** 冠状动脉粥样硬化;斑块进展;药物防治

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.05.004

## 1 冠状动脉(冠脉)病变进展的机制

冠脉病变进展可能的机制主要有 3 种:(1)斑块脂质沉积增加。内皮损伤、脂质代谢紊乱、血小板和凝血异常、炎症反应等机制使斑块脂质沉积增加。(2)斑块内滋养血管生成和破裂后导致斑块核心增大。斑块内常出现的病理性新生血管可以促进病变的发展,诱发斑块内出血和斑块破裂及其并发症的发生。(3)不稳定斑块破裂后血栓机化及血管壁修复导致斑块体积增加。血管平滑肌细胞增殖介导了斑块的形成和进展,血管受损后的修复过程,包括平滑肌细胞增殖以及其后的胶原沉积,可造成血管再狭窄<sup>[1]</sup>。

## 2 防治药物

### 2.1 降脂药物

他汀类药物作为临床一线用药,可以稳定并逆转冠脉斑块。著名的 SATURN 研究<sup>[2]</sup>通过血管内超声(IVUS)观察冠脉斑块负荷变化,证实阿托伐他汀(80 mg 每日 1 次)和瑞舒伐他汀(40 mg 每日 1 次)均显著降低了低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,逆转了目标冠脉内的动脉粥样硬化斑块。瑞舒伐他汀较阿托伐他汀似在更大程度上降低了斑块体积百分比(PAV)(-1.22%对-0.99%),但差异无统计学意义( $P=0.17$ )。在降低斑块总体积(TAV)方面,瑞舒伐他汀优于阿托伐他汀(-6.39 mm<sup>3</sup>对-4.42 mm<sup>3</sup>,  $P=0.01$ )。

除了降低血清胆固醇的作用以外,他汀类药物抑制动脉粥样硬化斑块进展还与其抗炎作用有关<sup>[3]</sup>。他汀类药物可以降低 C 反应蛋白(CRP)的

水平,CRP 作为炎性标志物,可以独立预测心血管事件风险<sup>[4]</sup>。有研究显示,动脉粥样硬化斑块逆转程度与 CRP 的相关性要优于与 LDL-C 的相关性<sup>[5]</sup>。他汀类药物还能抑制其他参与炎症反应的分子,如核因子  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )等<sup>[6]</sup>。这些抗炎机制对于防止斑块形成和维持血管内皮正常功能至关重要。然而不同种类的他汀类药物之间,其抗炎作用也不相同。与阿托伐他汀相比,瑞舒伐他汀能更有效地降低冠脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者的 CRP 水平<sup>[7]</sup>。

近年来,人前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9)作为新的降脂靶点开始受到关注。2015 年美国食品和药物管理局批准了 PCSK9 单克隆抗体上市。循环中 LDL 颗粒需要通过肝细胞表面的低密度脂蛋白受体(LDL-R)摄取进入肝细胞内被清除。PCSK9 属于前蛋白转化酶家族中的一员。PCSK9 表达增加可与 LDL-R 受体不可逆性结合,在细胞溶酶体内介导 LDL-R 降解,从而降低肝脏细胞通过 LDL-R 清除 LDL,导致循环中 LDL-C 水平升高<sup>[8]</sup>。

所以 PCSK9 抑制剂通过改善肝脏对 LDL-C 的摄取,使循环中 LDL-C 水平降低。在不能耐受他汀类药物的心血管事件高危患者中,与安慰剂组比较,使用 PCSK9 抑制剂组的 LDL-C 水平下降 70%。在已使用他汀类药物的高危患者中,与安慰剂组比较,PCSK9 抑制剂组的 LDL-C 水平降低 60%<sup>[9]</sup>。GLAGOV 研究<sup>[10]</sup>在全球范围内共纳入 968 例冠脉造影患者,在全部接受他汀类药物基础上,分为 PCSK9 抑制剂 evolocumab 组

(420 mg 每月 1 次, 皮下注射) 和安慰剂组, 76 周后用 IVUS 评估斑块情况。结果提示 evolocumab 组 TAV 的平均下降值明显高于安慰剂组 ( $5.8 \text{ mm}^3$  对  $0.9 \text{ mm}^3$ ), 发生斑块逆转的患者比例也更高 (64.3% 对 47.3%)。针对 PCSK9 抑制剂对心血管事件预后的研究还在进行当中。

烟酸是水溶性 B 族维生素, 具有广谱的调脂作用。有研究证实<sup>[11]</sup>, 在小鼠模型上, 烟酸可以通过抑制炎症细胞因子和血清黏附分子的表达来抑制动脉粥样硬化的进展。烟酸的抗炎作用通过下调 NF- $\kappa$ B 信号通路来实现。目前对烟酸改善动脉粥样硬化的具体分子机制还需进一步研究。

## 2.2 抗血小板类药物

阿司匹林是最常见的抗血小板类药物。阿司匹林作为环氧合酶抑制剂, 在小剂量使用 (75 ~ 100 mg 每日 1 次) 时, 除了抑制血小板聚集和抗血栓作用外, 还可以防止巨噬细胞在动脉粥样硬化病变中形成血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)。TXA<sub>2</sub> 可诱导血管平滑肌细胞增殖并激活炎症反应和内皮细胞<sup>[12]</sup>。

氯吡格雷是目前临床常用的 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂。血管内皮受损时, 循环中血小板被活化, 与白细胞和内皮细胞相互作用, 释放炎症因子。其中糖蛋白 CD62P 是血小板和白细胞相互作用时的重要黏附分子<sup>[13]</sup>。研究证实, 氯吡格雷可以减少 CD62P 的表达, 从而使高敏 C 反应蛋白 (hsCRP)、CD40L、TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子减少, 从而抑制动脉粥样硬化的进展<sup>[14]</sup>。Takeda 等<sup>[15]</sup>观察氯吡格雷对载脂蛋白 E (ApoE) 基因敲除小鼠的影响, 通过比较 CT 血管造影结果, 证实了氯吡格雷能减少动脉粥样硬化斑块的体积, 并增加了富含胶原蛋白的稳定斑块面积。

替格瑞洛是新型的 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂, 有明确的抗血小板作用。临床研究证实替格瑞洛 (90 mg 每日 2 次) 能改善冠心病患者的预后, 特别适合对氯吡格雷低反应的患者<sup>[16]</sup>。研究还发现, 替格瑞洛在小鼠模型上有加强动脉粥样硬化斑块稳定性的作用, 其机制可能是减少斑块内泡沫细胞对氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 的摄取和抑制泡沫细胞凋亡<sup>[17]</sup>。

## 2.3 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)/血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)

ACEI 和 ARB 被证明有助于预防高危患者中冠脉粥样硬化的临床并发症<sup>[18]</sup>。血管紧张素 II 抑

制动脉粥样硬化保护性分子一氧化氮 (NO) 的释放, 引发内皮中的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 氧化酶活性, 从而促进氧化应激和 LDL 过氧化作用。此外, 血管紧张素 II 参与炎症信号通路的激活、炎症细胞向受损内皮中的募集和血管 SMC 的增殖<sup>[19]</sup>。因此, ACEI 和 ARB 通过增加 NO 生物利用度和减少氧化应激来减缓炎症反应过程和动脉粥样硬化的进展。已有临床研究证实, 雷米普利 (5 mg 每日 1 次) 联合替米沙坦 (40 mg 每日 1 次) 可以减少患者颈动脉内膜厚度 (IMT), 从而增加斑块的稳定性<sup>[20]</sup>。

## 2.4 其他抗炎治疗

白三烯是重要的炎症细胞因子, 白三烯信号通道参与传导多个与动脉粥样硬化进展相关的促炎反应, 包括白细胞的趋化和活化, 血管平滑肌细胞的增殖和血管内皮功能障碍<sup>[21]</sup>。白三烯抑制剂目前在临床上被用于哮喘和过敏性鼻炎, 这与促炎生物标志物的减少有关。一项纳入 700 万人的药物流行病学研究显示, 使用半胱氨酸白三烯受体-1 拮抗剂孟鲁司特与心血管疾病总体发生率下降有关; 孟鲁司特降低了所有人群缺血性脑卒中复发的风险, 还降低了男性心肌梗死复发的风险, 但这一现象在女性并未观测到<sup>[22]</sup>。

p38MAPK 信号通路也参与了单核细胞趋化、活化以及血管平滑肌增殖等促炎反应。有研究表明, 在 ApoE 基因敲除小鼠使用 p38 抑制剂后, 斑块中巨噬细胞的吞噬活性降低, 动脉粥样硬化得到逆转<sup>[23]</sup>。在一项纳入 73 例行经皮冠脉介入术 (PCI) 患者的研究中, 与安慰剂组相比, 使用 p38 通路抑制剂 SB-681323 (7.5 mg 每日 1 次) 患者组的平均 hsCRP 水平更低, 恢复正常水平更快<sup>[24]</sup>。这些结果提示 p38 MAPK 信号通路抑制剂可以作为改善冠脉粥样硬化慢性全身炎症反应的可行策略。

## 2.5 纳米转运药物

将药物通过纳米颗粒转运增加了药物的稳定性和水溶性, 使靶点组织的摄取率增加, 同时提高了药物的安全性和有效性<sup>[25]</sup>。有研究通过 HDL-C 纳米颗粒载运他汀类药物, 可以直接靶向运载至动脉粥样硬化斑块内, 直接被巨噬细胞吞噬, 从而抑制了巨噬细胞的增殖, 减少了斑块内的炎症反应, 使斑块逆转<sup>[26]</sup>。阿魏酸酐酯纳米颗粒通过下调巨噬细胞清道夫受体 CD36 的表达, 减少巨噬细胞摄取 ox-LDL 和自由基的生成, 从而抑制动脉粥样硬

化斑块形成<sup>[27]</sup>。经过小分子肽修饰的Ⅳ型胶原蛋白纳米颗粒,在体内特异性靶向转运至斑块损伤处,通过增加纤维帽的保护性胶原层,减少斑块内氧化应激和减轻斑块坏死来改善患病血管<sup>[28]</sup>。

## 2.6 动脉粥样硬化疫苗

免疫应答参与了动脉粥样硬化发展的整个过程,研究者尝试抑制促进动脉粥样硬化的免疫反应,或是激活抗动脉粥样硬化的免疫反应<sup>[29]</sup>。疫苗具有独特的靶向性,可以选择性激发相应的免疫反应。目前正在研究的疫苗主要有胆固醇酯转运蛋白(CETP)疫苗、热休克蛋白(HSP)疫苗和载脂蛋白B100(ApoB100)疫苗<sup>[30]</sup>。但目前实验结果仅证明动脉粥样硬化疫苗策略的可能性,仍需要大量的临床前研究来检验疫苗的安全性和有效性。

总之,冠脉斑块病变进展涉及多种机制,相信随着研究的不断深入,会发现更好的针对动脉粥样硬化的治疗方案。

## 参 考 文 献

- [1] Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995[J]. *Circulation*, 1996, 94(8):2013-2020.
- [2] Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(22):2078-2087.
- [3] Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, et al. The anti-inflammatory effects of statins on coronary artery disease; an updated review of the literature[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2017, 13(3):209-216.
- [4] Ridker PM. The Jupiter trial: results, controversies, and implications for prevention[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009, 2(3):279-285.
- [5] Puri R, Nissen SE, Libby P, et al. C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events after maximally intensive statin therapy[J]. *Circulation*, 2013, 128(22):2395-2403.
- [6] Nakagomi A, Shibui T, Kohashi K, et al. Differential effects of atorvastatin and pitavastatin on inflammation, insulin resistance, and the carotid Intima-Media thickness in patients with dyslipidemia[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(11):1158-1171.
- [7] Khurana S, Gupta S, Bhalla H, et al. Comparison of anti-inflammatory effect of atorvastatin with rosuvastatin in patients of acute coronary syndrome[J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2015, 6(3):130-135.
- [8] Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(11):2995-3005.

- [9] Everett BM, Smith RJ, Hiatt WR. Reducing LDL with PCSK9 inhibitors—the clinical benefit of lipid drugs[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17):1588-1591.
- [10] Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(22):2373-2384.
- [11] Su G, Sun G, Liu H, et al. Niacin suppresses progression of atherosclerosis by inhibiting vascular inflammation and apoptosis of vascular smooth muscle cells[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:4081-4089.
- [12] Capra V, Bäck M, Angiolillo DJ, et al. Impact of vascular thromboxane prostanoid receptor activation on hemostasis, thrombosis, oxidative stress, and inflammation[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(2):126-137.
- [13] Gremmel T, Koppensteiner R, Kaider A, et al. Impact of variables of the P-selectin—P-selectin glycoprotein ligand-1 axis on leukocyte-platelet interactions in cardiovascular disease[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(4):806-812.
- [14] Mezouar S, Darbousset R, Dignat-George F, et al. Inhibition of platelet activation prevents the P-selectin and integrin-dependent accumulation of cancer cell microparticles and reduces tumor growth and metastasis in vivo[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(2):462-475.
- [15] Takeda M, Yamashita T, Shinohara M, et al. Beneficial effect of anti-platelet therapies on atherosclerotic lesion formation assessed by phase-contrast X-ray CT imaging[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2012, 28(5):1181-1191.
- [16] Dobesh PP, Patel M. The Parthenon clinical development program: the role of ticagrelor in patients with atherothrombotic disease[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(4):433-444.
- [17] Preusch MR, Rusnak J, Staudacher K, et al. Ticagrelor promotes atherosclerotic plaque stability in a mouse model of advanced atherosclerosis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10:2691-2699.
- [18] Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(3):145-153.
- [19] Mason RP. Optimal therapeutic strategy for treating patients with hypertension and atherosclerosis: focus on olmesartan medoxomil[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, 7:405-416.
- [20] Zinellu A, Sotgia S, Mangoni AA, et al. Effects of ramipril and telmisartan on plasma concentrations of low molecular weight and protein thiols and carotid intima media thickness in patients with chronic kidney disease[J]. *Dis Markers*, 2016, 2016:1821596.
- [21] Bäck M, Hansson GK. Leukotriene receptors in atherosclerosis[J]. *Ann Med*, 2006, 38(7):493-502.

- management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. Eur Heart J, 2012, 33(21):2719-2747.
- [23] Perera V, Bajorek BV, Matthews S, et al. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation[J]. Age Ageing, 2009, 38(2):156-162.
- [24] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. Europace, 2013, 15(5):625-651.
- [25] Huber CH, Goeber V, Berdat P, et al. Benefits of cardiac surgery in octogenarians—a postoperative quality of life assessment[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2007, 31(6):1099-1105.
- [26] Lee DH, Butth KJ, Martin BJ, et al. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery [J]. Circulation, 2010, 121(8):973-978.
- [27] Green P, Woglom AE, Genereux P, et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2012, 5(9):974-981.
- [28] Morley JE, Vellas B, Van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action[J]. J Am Med Dir Assoc, 2013, 14(6):392-397.
- [29] Slaets JP. Vulnerability in the elderly: frailty[J]. Med Clin North Am, 2006, 90(4):593-601.
- [30] Studenski S, Perera S, Wallace D, et al. Physical performance measures in the clinical setting[J]. J Am Geriatr Soc, 2003, 51(3):314-322.
- [31] Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment [J]. J Am Geriatr Soc, 2004, 52(11):1929-1933.
- [32] Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Validity and reliability of the Edmonton frail scale[J]. Age Ageing, 2006, 35(5):526-529.
- [33] Gobbens RJ, Van Assen MA, Luijkx KG, et al. The predictive validity of the Tilburg Frailty Indicator; disability, health care utilization, and quality of life in a population at risk[J]. Gerontologist, 2012, 52(5):619-631.
- [34] Theou O, Stathokostas L, Roland KP, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review [J]. J Aging Res, 2011, 2011:569194.
- [35] Hanon O, Assayag P, Belmin J, et al. Expert consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2013, 106(5):303-323.

(收稿:2018-03-13 修回:2018-07-24)

(本文编辑:胡晓静)

~~~~~

(上接第 272 页)

- [22] Ingelsson E, Yin L, Bäck M. Nationwide cohort study of the leukotriene receptor antagonist montelukast and incident or recurrent cardiovascular disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(3):702-707.
- [23] Fisk M, Gajendragadkar PR, Mäki-Petäjä KM, et al. Therapeutic potential of p38 MAP kinase inhibition in the management of cardiovascular disease[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2014, 14(3):155-165.
- [24] Sarov-Blat L, Morgan JM, Fernandez P, et al. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase reduces inflammation after coronary vascular injury in humans[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(11):2256-2263.
- [25] Sharma PA, Maheshwari R, Tekade M, et al. Nanomaterial based approaches for the diagnosis and therapy of cardiovascular diseases[J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(30):4465-4478.
- [26] Tang J, Lobatto ME, Hassing L, et al. Inhibiting macrophage proliferation suppresses atherosclerotic plaque inflammation[J]. Sci Adv, 2015, 1(3):e1400223.
- [27] Zhang J, Nie S, Martinez-Zaguilan R, et al. Formulation, characteristics and antiatherogenic bioactivities of CD36-targeted epigallocatechin gallate (EGCG)-loaded nanoparticles[J]. J Nutr Biochem, 2016, 30:14-23.
- [28] Fredman G, Kamaly N, Spolitu S, et al. Targeted nanoparticles containing the proresolving peptide Ac2-26 protect against advanced atherosclerosis in hypercholesterolemic mice [J]. Sci Transl Med, 2015, 7(275):275ra20.
- [29] Kimura T, Tse K, Sette A, et al. Vaccination to modulate atherosclerosis[J]. Autoimmunity, 2015, 48(3):152-160.
- [30] Chyu KY, Dimayuga PC, Shah PK. Vaccine against arteriosclerosis: an update[J]. Ther Adv Vaccines, 2017, 5(2):39-47.

(收稿:2018-05-10 修回:2018-07-08)

(本文编辑:丁媛媛)