

# 他汀类药物在心力衰竭中的应用

阚 通 陈 亮 秦永文

**【摘要】** 他汀类药物应用于心力衰竭患者,具有改善左心室舒张功能、抑制心室重构和改善心肌收缩力的作用。该文结合他汀类药物的作用机制,总结他汀类药物在心力衰竭治疗中的应用进展。

**【关键词】** 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂;炎症反应;心力衰竭;舒张功能  
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.06.006

1980 年,3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂首次应用于临床治疗<sup>[1]</sup>。大规模临床试验和荟萃分析结果均表明,他汀类药物在冠心病的一级和二级预防中可带来显著获益,已被广泛应用于血脂异常和冠心病患者的治疗<sup>[2]</sup>。他汀类药物除了调脂之外还具有多重保护机制<sup>[3]</sup>。

对缺血性和非缺血性心力衰竭(心衰)患者的非随机观察研究和回顾性研究均表明,他汀类药物能够改善心衰患者的预后<sup>[4-5]</sup>。然而,也有研究对他汀类药物在心衰中的作用提出了质疑。由于心衰的病理生理机制复杂,以及他汀类药物在体内作用途径和机制多样,结合既往研究结果,并不能否认他汀类药物在心衰治疗中的作用。本文结合他汀类药物的作用机制,介绍他汀类药物在心衰治疗中的应用进展。

## 1 他汀类药物作用机制

### 1.1 降脂机制

他汀类药物通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶 HMG-CoA 还原酶,阻断细胞内甲羟戊酸代谢途径,使细胞内胆固醇合成减少,反馈性刺激细胞膜表面低密度脂蛋白受体,使其数量和活性增加,使血清胆固醇清除增加,进而降低血清低密度脂蛋白。

### 1.2 抗炎机制

他汀类药物有强效的抗炎作用<sup>[6]</sup>。炎症和心衰发病之间有广泛联系,促炎细胞因子可导致心肌收缩功能不全、心肌肥厚、影响细胞外基质等<sup>[7]</sup>。阿托伐

他汀通过抑制细胞外信号调节激酶(extracellular-signal-regulated kinase, ERK)磷酸化,降低 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)4 的 mRNA 水平,间接抑制核因子  $\alpha$ - $\kappa$ B 的激活<sup>[8]</sup>。氧化的低密度脂蛋白可引发炎症级联反应,他汀类药物通过其自由基清除活性及金属离子的螯合能力来抑制低密度脂蛋白氧化<sup>[9]</sup>。抑制可溶性相关脂蛋白磷脂酶 A2 的活性也是他汀类药物的重要抗炎机制<sup>[10]</sup>。他汀类药物还可通过 ERK5 活化途径,抑制肿瘤坏死因子诱导的炎症<sup>[11]</sup>。

### 1.3 保护内皮细胞

内皮功能障碍与心衰的发病机制相关,并能促进左心室重构,增加心衰患者的后负荷。研究表明,他汀类药物可改善心血管疾病患者的血管内皮功能。他汀类药物可通过多种机制上调内皮型一氧化氮合酶(eNOS),而内皮衍生的一氧化氮是内皮细胞功能的重要决定因素<sup>[12]</sup>。内皮细胞层的完整性也依赖于氧化状态,抑制还原型辅酶 II 氧化酶的活性是他汀类药物的经典效果。

### 1.4 抗心肌肥厚机制

压力超负荷所致的心肌肥厚与心衰不良预后显著相关,并会进一步促进充血性心衰的进展。对高血压大鼠的研究显示,辛伐他汀可通过激活 RhoA/Ras-ERK 信号通路减轻高血压诱发的心肌肥厚<sup>[13]</sup>。在新生大鼠心肌中,瑞舒伐他汀可抑制去甲肾上腺素诱导的心肌肥厚<sup>[14]</sup>。

## 2 他汀类药物在心衰治疗中的作用

### 2.1 他汀类药物与左心室舒张功能

他汀类药物可影响左心室舒张功能。辛伐他汀能够减少心肌纤维化和血管再生,改善高胆固醇血症诱发的舒张功能障碍<sup>[15]</sup>。在左心室肥厚的高

血压大鼠中,瑞舒伐他汀治疗可减轻左心室僵硬<sup>[16]</sup>。在血管紧张素 II 诱导的舒张功能不全的高血压小鼠中,普伐他汀能够改善舒张功能,下调胶原蛋白 I、转化生长因子- $\beta$ 、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)-2、MMP-3、心房利钠肽、肿瘤坏死因子  $\alpha$  和 Rho 激酶 1 基因的表达,同时上调 eNOS 基因表达<sup>[17]</sup>。

## 2.2 他汀类药物与心室重构

MMP 在各种原因引起的心室重构中具有重要作用。他汀类药物通过抑制小 GTP 酶调节内皮细胞和巨噬细胞等来源的 MMP 活性。阿托伐他汀抑制转化生长因子- $\beta$ 1 或血管紧张素 II,降低胶原合成,并抑制  $\alpha$ 1-溶胶原及纤维化肽结缔组织生长因子 4 基因表达,其抗纤维化作用可能有助于抑制心室重构。

## 2.3 他汀类药物与心肌收缩

对新生大鼠心室肌细胞的研究表明,他汀类药物通过诱导肌浆网钙离子-三磷酸腺苷( $\text{Ca}^{2+}$ -ATP)酶、兰尼碱受体 2 基因表达来改善心脏功能<sup>[18]</sup>。在高胆固醇血症和心脏收缩和舒张功能障碍的患者中,瑞舒伐他汀能够改善心脏收缩功能<sup>[19]</sup>。由于临床研究证据较少,还不能明确他汀类药物对心肌收缩功能的临床影响。

## 3 他汀类药物在心衰中的循证医学证据

### 3.1 他汀类药物与舒张性心衰

射血分数保留的舒张性心衰和收缩功能不全的心衰的预后均较差<sup>[20]</sup>。Jassal 等<sup>[21]</sup>将 168 例轻度至中度无症状主动脉瓣狭窄患者随机分为 2 组,接受瑞舒伐他汀或安慰剂治疗,瑞舒伐他汀治疗没有延缓舒张功能不全的进展。Bauersachs 等<sup>[22]</sup>将 24 例肥厚型心肌病患随机分为 2 组,接受阿托伐他汀 80 mg/d 或安慰剂治疗 9 个月,结果显示,阿托伐他汀治疗对患者左心室质量或舒张功能指标没有影响。

### 3.2 他汀类药物与射血分数降低心衰

对 202 例经皮冠状动脉介入治疗后的缺血性心衰患者的前瞻性随访研究显示,辛伐他汀可改善左室收缩功能,降低死亡和再狭窄率<sup>[23]</sup>。对 38 例收缩性心衰患者随访 3 年显示,阿托伐他汀治疗可降低患者血浆 B 型利钠肽水平和改善心功能<sup>[24]</sup>。GISSI-HF 试验将 4 574 例心衰患者随机分为瑞舒伐他汀组和安慰剂组,结果显示,两组患者的心源性死亡、首次因任何原因、心血管原因或心衰住院

的联合终点均无统计学差异<sup>[25]</sup>。CORONA 试验将 5 011 例心衰患者随机分为瑞舒伐他汀组和安慰剂组,瑞舒伐他汀并没有降低患者心源性死亡和心血管事件发生率<sup>[26]</sup>。上述两个大型随机对照试验中瑞舒伐他汀对心衰的疗效令人失望,最近的指南也未推荐他汀类药物应用于心衰的治疗<sup>[4]</sup>。有实验表明他汀类药物虽对心衰患者的全因或心源性死亡率没有影响,但能显著降低因心衰恶化导致的住院率,并提高患者射血分数<sup>[27]</sup>。

## 4 小结

他汀类药物具有降脂、抗炎、保护内皮细胞和抗心肌肥厚等多种作用机制。部分研究表明,他汀类药物可改善心衰患者的预后。虽然 GISSI-HF 试验和 CORONA 试验未证实他汀类药物在心衰的治疗中可带来显著获益,但证实了他汀类药物治疗的安全性良好,并且可减少心衰患者的住院率。他汀类药物在心衰中的应用有待进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2007,14 Suppl 2:S1-S113.
- [2] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators[J]. N Engl J Med, 1996,335(14):1001-1009.
- [3] Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, et al. Predictive value of biomarkers in patients with heart failure[J]. Curr Med Chem, 2012,19(16):2534-2547.
- [4] Sola S, Mir MQ, Lerakis S, et al. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2006,47(2):332-337.
- [5] Vrtovec B, Okrajsek R, Golcink A, et al. Atorvastatin therapy may reduce the incidence of sudden cardiac death in patients with advanced chronic heart failure[J]. J Card Fail, 2008,14(2):140-144.
- [6] Tousoulis D, Antoniadou C, Katsi V, et al. The impact of early administration of low-dose atorvastatin treatment on inflammatory process, in patients with unstable angina and low cholesterol level[J]. Int J Cardiol, 2006,109(1):48-52.
- [7] Oikonomou E, Tousoulis D, Siasos G, et al. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches [J]. Hellenic J Cardiol, 2011,52(1):30-40.

- [8] Wang Y, Zhang MX, Meng X, et al. Atorvastatin suppresses LPS-induced rapid upregulation of Toll-like receptor 4 and its signaling pathway in endothelial cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300 (5): H1743-H1752.
- [9] Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation [J]. *Atherosclerosis*, 1998,138(2):271-280.
- [10] Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005,25(5):923-931.
- [11] Wu K, Tian S, Zhou H, et al. Statins protect human endothelial cells from TNF-induced inflammation via ERK5 activation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85 (12): 1753-1760.
- [12] Briasoulis A, Tousoulis D, Androulakis ES, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis: focus on novel therapeutic approaches [J]. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2012,7(1):21-32.
- [13] Takayama N, Kai H, Kudo H, et al. Simvastatin prevents large blood pressure variability induced aggravation of cardiac hypertrophy in hypertensive rats by inhibiting RhoA/Ras-ERK pathways[J]. *Hypertens Res*, 2011,34(3):341-347.
- [14] Choi EY, Chang W, Lim S, et al. Rosuvastatin inhibits norepinephrine-induced cardiac hypertrophy via suppression of Gh[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010,627(1-3):56-62.
- [15] Mannheim D, Herrmann J, Bonetti PO, et al. Simvastatin preserves diastolic function in experimental hypercholesterolemia independently of its lipid lowering effect [J]. *Atherosclerosis*, 2011,216(2):283-291.
- [16] Chang SA, Kim YJ, Lee HW, et al. Effect of rosuvastatin on cardiac remodeling, function, and progression to heart failure in hypertensive heart with established left ventricular hypertrophy[J]. *Hypertension*, 2009,54(3):591-597.
- [17] Xu Z, Okamoto H, Akino M, et al. Pravastatin attenuates left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in angiotensin II-induced hypertensive mice[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008,51(1):62-70.
- [18] Zheng X, Hu SJ. Effects of simvastatin on cardiac performance and expression of sarcoplasmic reticular calcium regulatory proteins in rat heart [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005,26(6):696-704.
- [19] Talini E, Di BV, Bianchi C, et al. Early impairment of left ventricular function in hypercholesterolemia and its reversibility after short term treatment with rosuvastatin A preliminary echocardiographic study [J]. *Atherosclerosis*, 2008,197(1):346-354.
- [20] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012,14(8):803-869.
- [21] Jassal DS, Bhagirath KM, Karlstedt E, et al. Evaluating the effectiveness of rosuvastatin in preventing the progression of diastolic dysfunction in aortic stenosis: A substudy of the aortic stenosis progression observation measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) study [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2011,9(1):5.
- [22] Bauersachs J, Stork S, Kung M, et al. HMG CoA reductase inhibition and left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy: a randomized placebo-controlled pilot study [J]. *Eur J Clin Invest*, 2007,37(11):852-859.
- [23] Hong YJ, Jeong MH, Hyun DW, et al. Prognostic significance of simvastatin therapy in patients with ischemic heart failure who underwent percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2005,95(5):619-622.
- [24] Yamada T, Node K, Mine T, et al. Long-term effect of atorvastatin on neurohumoral activation and cardiac function in patients with chronic heart failure: a prospective randomized controlled study[J]. *Am Heart J*, 2007,153(6): 1055. e1-e8.
- [25] Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2008,372(9645):1231-1239.
- [26] Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2007,357(22):2248-2261
- [27] Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, et al. Dose-dependent effects of short term atorvastatin treatment on arterial wall properties and on indices of left ventricular remodeling in ischemic heart failure[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227 (2): 367-372.

(收稿:2015-06-10 修回:2015-09-25)

(本文编辑:梁英超)