

• 新药介绍 •

新型降血脂药 ——HMG CoA还原酶抑制剂

浙江省药品质量监测站(浙江省杭州市, 310012) 孟庆梅

浙江省奉化市人民医院(315500) 刘静鸣

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(HMGCoARI)作为全新开发思路而研制的降血脂药,近年来在国外发展较快。1987、1988、1989年已分别在日、美等国上市了乐瓦停(Lovastatin, LOV)⁽¹⁾、塞瓦停(Simavastatin, SIM)⁽²⁾、帕瓦停(Pravastatin, PRA)。据称后者将成为日本销量最大的药品。欧洲诸国也有部分产品相继面世。

一、人体内胆固醇(CH)的来源和开发HMGCoARI的思路

体内CH主要从两个途径获得:其一是从食物中吸收,其摄入量因食物中CH含量不同而异,在体内以原型及代谢物胆汁酸盐由胆排泄,胆汁酸的生成、排泄和肠肝循环影响体内CH的水平。其二是在体内生化合成,约占血清总胆固醇(TC)的70~80%,并受乳糜微粒降解后残余物及高密度脂蛋白(HDL、)低密度脂蛋白(LDL)反馈抑制调控。⁽³⁾可见,抑制CH的生化合成是降低TC水平的有效途径。

生化合成CH需经20多个步骤三个阶段。第一阶段是将乙酰CoA转变为硫酯中间产物HMG CoA,第二阶段使HMG CoA变为鲨烯,第三阶段则是鲨烯环化生成CH。其中第二阶段的第一步:HMG CoA→甲羟

戊酸,生化合成约有三分之二需经此步骤,这步反应需要内质网的HMG CoA还原酶催化,后者是整个合成的限速酶,抑制此酶活性可望抑制大部分内源性CH的生成。这就是HMGCoARI作为降血脂药的开发思路。

二、HMGCoARI的来源及作用机理

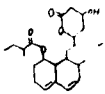
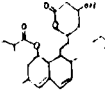
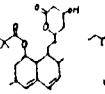
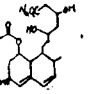
1976年日本三共公司的Endo等从Penicillium Citrium的代谢物中发现了强酶抑制作用的活性物质Mevastatin(亦即Compactin)^(4,5),首先应用于临床。1979年该公司又用此为原料对放线菌Streptomyces Carboxophilus进行微生物转化开发了PRA,作用更强,并具有选择性。

美Merck公司1980年从土壤曲霉Aspergillus Terrus培养液中分离得类似物LOV,活性比Mevastatin强约1倍,已在欧美广泛应用。对LOV的丁酰氧基2位上甲基化,得半合成物SIM,后者的活性约是Compactin的6倍。

上述药物的化学结构如表1^[6,7]。

由表可见LOV、SIM、PRA的3, 6-二羟基庚酸部分与HMG CoA的3-羟-3-甲戊二酰部分相似,不仅对酶的亲和力较大,而且专属性强,能竞争抑制还原酶,从而使CH合成减少;另外,细胞内CH的浓度降低,反馈刺激了细胞表面的低密度脂蛋白(LDL)受体⁽⁸⁾。使受体合成增加,加速

表1 HMG-CoA及其还原酶抑制剂

名称	HMG CoA	Meva- statin	Lova- statin	Simva- statin	Prava- statin
化学 结构					
别名		Compac- tin	Mevino- lin	Synvi- nolin Zocor	Eptastatin Mevalotin
商品名			Mevacor	Zocord	Pravachol
代号			MK-803	MK-337	CS-514, SQ-31000

LDL进入细胞内降解、清除，循环中LDL水平降低⁽⁹⁾；HMGCoARI还使与LDL负性相关的HDL水平增高^(10,11)，最终缓解了高脂血症。

HMGCoARI对血清中胆汁酸的水平影响不大⁽¹²⁾。

三、药动学

LOV、SIM是以非活性的环状内酯型应用，脂溶性较高，易于吸收。入肝后转化为活性代谢物：3-羧酸型和6-羟衍生物等。动物实验证实，该类药首过效应明显，进入循环量很少，而且多与血浆蛋白结合。代谢物主要经胆排泄，少数(<10%)经肾排泄。初步推测作用部位是肝及小肠⁽¹³⁾。

四、临床应用

1. 家族性高胆固醇血症(FH) FH发病率较高，在欧、美、日均约为0.2%，发病机制是CH生物合成反馈抑制调节缺陷。HMGCoARI对受体缺乏的杂合子FH效果显著，且与剂量有关。有报道LOV 20 mg bid降LDL-CH约25~30%，40 mg bid则降35~40%^(14,15)；联合用药尤其与胆汁酸络合剂合用效果更好，但必须控制剂量。据Weisweiler报道，给10名FH男性患者用SIM 40 mg/日，12周，血中TC、LDL-CH、阿朴脂蛋白各降35、44.3、38.8%，后加用降脂2号树脂15 g/日，12周，三者又

分别降至46.7、56.8和50.8%，单用SIM，其中2人的LDL-CH降至4 mmol/L，合用后有7人恢复到此水平，推断部分重症FH成年患者的高LDL-CH水平有可能因此而恢复正常⁽¹⁶⁾。但偶见用LOV 20~80 mg/日，未明显改变TC水平的报道⁽¹⁷⁾。Grundy提出对纯合子FH的“受体—阴性”(即LDL受体基因不正常)该类药无效；对“受体—不足”(即LDL受体缺乏或缺陷)只适度有效。

2. 家族性异常β-脂蛋白血症：HMG-CoARI能显著降β极低密度脂蛋白(β-VLDL)水平⁽¹⁸⁾。

3. 非FH性高脂血症：Itskovitz等给30名患者，口服LOV 20~80 mg/日，6月，1个月后，29例血清TC、LDL-CH、阿朴脂蛋白B-I降低，1例无效，并发现LOV对大多数患者有较好耐受性。Saku等用低剂量的SIM(2.5~5 mg/日)29例，考察8个月，TC、LDL-CH分别下降18%、24%，用药4个月后TC、LDL-CH、阿朴脂蛋白已降至17%、24%和23%，但8个月后甘油三酯明显降低，HDL-CH升高。显然，即使低剂量的SIM也能改善高脂血症，并提高HDL和抗粥样硬化脂蛋白的水平⁽¹⁰⁾。

4. 继发性高脂血症：对糖尿病性、肾性异常高脂血症，HMGCoARI有效⁽¹⁹⁻²¹⁾。荷兰学者Rabeink等对10名持续性肾病综合征患者使用SIM效果比目前常用的消胆胺明显，SIM 20 mg bid，4周，TC、LDL-CH各降36、39%，消胆胺8 g bid只降8、19%。

五、不良反应

一般较轻。Tobert等应用LOV 744例，平均2.6年后有16例(占2.2%)因药物副作用中断治疗。其中10例无症状性肝转氨酶升高，2例出现皮疹，2例胃肠等反应，1例肌病，1例失眠⁽²²⁾。Sharfer等发现51例接受LOV治疗的患者中，9例睡眠缩短约3小时；而33例接受PRA治疗的患者，无此现

象发生⁽²³⁾。

引人注目的是：1. LOV 加二甲苯氧庚酸等出现横纹肌溶解，急性肾衰 1 例，通过血液透析治疗 3 个月后肾功能部分恢复⁽²⁴⁾。2. LOV 加 Lisinopril。治疗慢性糖尿病 I 型的高血压、高血脂患者 1 例，出现明显的相互作用——高血钾症（血钾达 8.4 mmol/L）⁽¹³⁾。3. 给犬应用特大剂量的 LOV 引起白内障，应用 PRA 则发现有致癌可能，但临床应用尚未见此类报道⁽²⁵⁾。

综上所述，联合用药能增强其作用，但药物的相互作用引起毒副作用出现的频度与强度也相应增加，尤其是对有高血钾倾向的患者，合用血管紧张素转移酶抑制剂宜慎重，而对其诱发的肌病有报道可用 CoQ₁₀ 缓解⁽²⁶⁾，同时，临床应用期间，有必要定期进行肝功能、晶状体浊度、肌酸激酶等项检查。HMGCoARI 作为一种新的酶抑制剂，国内还是空白，国外应用于临床为时也不长，该类药物的低毒高效是目前应用的降血脂药所不能替代的，但过强的药效能否导致人体必需的 CH 不足？值得引起医药界同仁重视。

参 考 文 献

- [1] 廖清江：药学进展 1989，13(3):44
- [2] 廖清江：药学进展 1990，14(2):98
- [3] R 蒙哥马利等著：生物化学 人民卫生出版社 1998，517—527
- [4] Endo A. et al: J. Antibiot (TOKY), 1976, 73:1346
- [5] Endo A et al: Febs. Lett., 1976, 72:323
- [6] 吴葆杰等：山东医药工业 1990，9(1):33—36

- [7] 陆宋良：中国临床药理学杂志，1990，6(3):151—157
- [8] Ma. PTS et al: Proc. Natl Acad Sci USA 1986，83:8370
- [9] Kouanen PT: Proc. Natl. Acad Sci USA 1981，78:1194
- [10] Grundy SM: Engl. J. Med. 1988，319:24
- [11] Saku K. et al: Clin. Ther. 1989，11:247—357
- [12] Van Buuren HR et al: N. Engl. J. Med. 1988，319:1223
- [13] Tsujitarty et al: Atherosclerosis 1979，32:307
- [14] Illingworth DR et al: J. Clin. Invest. 1984，74:1922
- [15] Have RJ et al: Ann. Intern. Med. 1987，107:609
- [16] Weisweoler D: Curr. Ther. Res. 1988，44:802—806
- [17] Berg K et al: Lancet 1989，2:812
- [18] East C A et al: Metabolism 1986，35:97
- [19] Yoshino G et al: diabetes Res. Clin. Proct. 1986，2:179
- [20] Garg A et al: N. Engl. J. Med. 1988，318:81
- [21] Vega GL et al: Kidney Int. 1988，33:1160
- [22] Tobert JA et al: N. Engl. J. Med. 1988，319:1222
- [23] Sharfer EJ: N. Engl. J. Med. 1988，319:1222
- [24] Marasis GE et al: Ann. Intern. Med. 1990，112:228—230
- [25] Edelman S et al: N. Engl. J. Med. 1989，320:1219—1220
- [26] Walravens PT et al: Lancet 1989，2:1097—1098