

秋水仙碱在心血管疾病中的应用进展

赵梦华, 石建平 综述, 要跟东 审校

(邯郸市中心医院心内科, 河北 邯郸 056001)

【摘要】 秋水仙碱是一至今仍在使用的天然、古老的药物, 传统上其是治疗痛风的主要药物, 同时也是心包炎的二线治疗药物以及家族性地中海热和 Behcets 病的基础用药。虽然其作用机制并不涉及花生四烯酸途径, 而是通过与微管蛋白相结合从而抑制微管聚合, 但仍常被归类为抗炎药物。最近的研究表明秋水仙碱可用于治疗多种心血管疾病, 并证明了其有效性, 本文对有关此方面的研究进展予以综述。

【关键词】 秋水仙碱; 心血管疾病; 治疗

【中图分类号】 R54 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)05-0692-04

Progress of colchicine in treating cardiovascular diseases. ZHAO Meng-hua, SHI Jian-ping, YAO Gen-dong. Department of Cardiology, Central Hospital of Handan, Handan 056001, Hebei, CHINA

【Abstract】 Colchicine, a natural and ancient drug still used today, is traditionally considered as the staple therapy for gout and a second-line treatment for pericarditis, as well as a basic part of familial Mediterranean fever and Behcet's disease management. It is commonly classified as an anti-inflammatory agent, although its mechanism of action does not involve the arachidonic acid pathway affected. Colchicine inhibits microtubule polymerization by binding to tubulin. Recent studies suggest that colchicine may prove to be useful in a much wider spectrum of cardiovascular diseases than previously suspected. In this review we examine what is currently known about the promising role of colchicine in cardiovascular medicine.

【Key words】 Colchicine; Cardiovascular disease; Treatment

通讯作者: 赵梦华。E-mail: hdzmh1958@163.com

tor that regulates serum triglyceride levels [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 424(4): 786-792.

[3] Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, et al. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3 [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2012, 109(48): 19751-19756.

[4] Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic beta cell proliferation [J]. *Cell*, 2013, 153(4): 747-758.

[5] Talchai C, Xuan S, Lin HV, et al. Pancreatic beta cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic beta cell failure [J]. *Cell*, 2012, 150(6): 1223-1234.

[6] Teodoro JS, Gomes AP, Varela AT, et al. Uncovering the beginning of diabetes: the cellular redox status and oxidative stress as starting players in hyperglycemic damage [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 376(1-2): 103-110.

[7] Biddinger SB, Hernandez-Ono A, Rask-Madsen C, et al. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis [J]. *Cell Metab*, 2008, 7(2): 125-134.

[8] Zhang R, Abou-Samra AB. Emerging roles of Lipasin as a critical lipid regulator [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 432(3): 401-405.

[9] Fu Z, Berhane F, Fite A, et al. Elevated circulating lipasin/Betatrophin in human type 2 diabetes and obesity [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5013.

[10] Ouaamari AE, Kawamori D, Dirice E, et al. Liver-derived systemic factors drive beta cell hyperplasia in insulin-resistant states [J]. *Cell Rep*, 2013, 3(2): 401-410.

[11] Wang L, Lovejoy NF, Faustman DL. Persistence of prolonged C-peptide production in type 1 diabetes as measured with an ultra-sensitive C-peptide assay [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 465-470.

[12] Keenan HA, Sun JK, Levine J, et al. Residual insulin production and pancreatic ss-cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study [J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2846-2853.

[13] Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased circulating levels of Betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(1): 50-53.

[14] Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, et al. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(7): 1462-1470.

[15] Williams KV, Erbey JR, Becker D, et al. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? [J]. *Diabetes*, 2000, 49(4): 626-632.

[16] Wang Y, Quagliarini F, Gusarova V, et al. Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2013, 110(40): 16109-161014.

(收稿日期: 2014-08-28)

虽然秋水仙碱是一古老但至今仍在广泛用于治疗痛风的药物,然而直到2009年美国食品和药物管理局才批准秋水仙碱治疗急性痛风和家族性地中海热以及预防痛风性关节炎的适应证^[1]。目前临床也较为广泛地将秋水仙碱作为心包炎的二线治疗药物^[2]。近年来对秋水仙碱治疗多种心血管疾病进行了较为深入的研究,并证明了其有效性,本文对有关此方面的研究进展予以综述。

1 心包炎

2004年欧洲心脏病学会心包疾病诊断和治疗指南批准了秋水仙碱可作为急性和复发性心包炎的二线治疗药物^[3]。在随后进行的COPE、CORE和CORP三项试验中,秋水仙碱作为非类固醇抗炎药物(Nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)的辅助治疗并证明了其有效的附加治疗作用^[4-6]。在COPE试验中120例初发急性心包炎患者被分为阿司匹林治疗组和阿司匹林加秋水仙碱治疗组,经18个月的随访结果表明,阿司匹林加秋水仙碱组比阿司匹林组可明显减少心包炎复发率(阿司匹林组为32.3%,阿司匹林加秋水仙碱组为10.7%)^[4]。秋水仙碱预防和治疗复发性心包炎的有益作用在CORE和CORP试验中也分别得到了证实^[5-6]。目前治疗急性心包炎时除了给予NSAID外,对秋水仙碱的推荐强度已超过了皮质类固醇^[7]。

2 心房颤动

2.1 术后心房颤动 心脏外科术后发生的心房颤动(房颤)可明显增加病死率以及延长住院时间,高达10%~65%的心脏术后患者发生有房颤^[8]。术后房颤的发病机制除了心房创伤外,其他易患因素还包括外科相关心包炎症过程、自主神经功能紊乱以及血浆容量的改变^[9]。COPPS是一多中心、随机双盲研究,其初始设计是验证秋水仙碱预防心包切开术后综合征而不是术后房颤的有效性,但结果发现秋水仙碱可有效地减少术后房颤发生率^[10]。该研究从术后第3天开始给予秋水仙碱并持续至1个月,结果表明秋水仙碱可减少45%的术后房颤发生率,并可缩短住院时间^[10]。目前存在的争议是术后第3天是否是启动秋水仙碱治疗的最佳时间。有理由认为更早的给予秋水仙碱可能更为有效,但此假设需要将来的试验研究给予验证。一般认为心房或也有可能包括心包的炎症与术后房颤具有因果关系。虽然COPPS研究未发现减少的术后房颤与炎性标志物降低的相关性,但对秋水仙碱预防术后房颤发作较为合理的解释可能仍然是其抗炎特性所致。有研究表明术后房颤高发期

间也是C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和白细胞计数升高的峰值时间^[11]。

2.2 射频消融术后复发房颤 由于COPPS研究的阳性结果从而促使了随后对秋水仙碱预防肺静脉隔离术后房颤复发的研究。有研究对行肺静脉隔离术的患者分别给予秋水仙碱和安慰剂治疗3个月,结果表明秋水仙碱对行肺静脉隔离术的患者有明确预防房颤复发的疗效,秋水仙碱组房颤复发率为16%,而安慰剂组为33.5%^[12]。该研究发现秋水仙碱预防消融术后房颤复发的作用与显著降低的炎性介质白细胞介素-6和CRP密切相关^[12]。行房颤消融治疗的患者如同心脏外科术后患者一样可从抑制炎症中获益,尽管消融术后早期发生的房颤与外科术后房颤发生的原因可能并不尽相同。房颤消融术是可引发局部炎症的微创操作,其并无过度儿茶酚胺释放和严重外科创伤,所以消融术后房颤复发的关键发病机制应是炎症,无论是单独还是与消融区域的重构共同所致。现已明确炎症是引发房颤的原因,其可导致不良心房重构从而易于发生房颤^[13]。此外,房颤的每次发作可造成更加不良的结构和电重构,因此形成恶性循环^[14]。有研究结果表明,房颤消融术后6个月内不发生房颤的唯一预测因素是早期(<6周)未发生复发房颤^[15]。

虽然现已明确炎症与早期消融术后房颤的因果关系以及秋水仙碱可作为很有希望的预防措施,但尚未明确最佳给药时间和剂量。如果能够证明较短时间秋水仙碱治疗的有效性,则其优势肯定超过3个月的治疗期限,因为研究表明在3个月的秋水仙碱治疗期限内12.3%的患者因为药物不良反应(主要为胃肠道不良反应)而终止治疗^[12]。

3 冠心病

传统上认为急性冠状动脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)是由冠状动脉内血栓所致,一般是由不稳定斑块破裂或侵蚀引起血小板聚集进而形成血栓,最终使冠状动脉发生不完全或完全闭塞。但最近数年发现仅用血栓事件并不能解释ACS的全貌,因此对炎症在ACS中的作用给予了更多的关注,包括炎症在斑块形成和破裂中的作用^[16]。现已认识到治疗ACS时给予大剂量他汀类药物的获益不仅取决于其降脂作用,而且也与其抗炎作用密切相关^[17]。虽然随着对抗血小板药物研究的日益深入,新的抗血小板药物例如替格瑞洛和普拉格雷已被批准用于ACS的治疗,但抗炎治疗的研究且没有取得很大的进展,特别是现已明确皮质类固醇和NSAID治疗

ACS 不仅没有获益反而可能有害^[18]。由于秋水仙碱所具有的独特抗炎作用机制,所以理论上其可能是一治疗冠状动脉疾病(Coronary artery disease, CAD)的合适候选药物。

有一大型前瞻性随机试验检验了小剂量秋水仙碱治疗稳定型 CAD 的有效性,该试验在常规 CAD 治疗的基础上每天给予秋水仙碱 0.5 mg,研究终点为由 ACS、心源性猝死和非心源性缺血性中风组成的复合终点,结果表明秋水仙碱可明显降低复合终点(秋水仙碱组 5.3% vs 安慰剂组 16%, $P < 0.001$)^[19]。经平均随访 3 年在降低 ACS 发生率上两组间仍存在着显著性差异。该研究结果还表明,在除外不能耐受或拒绝服用药物的患者后,复合终点的发生率仍然有利于秋水仙碱(4.5% vs 16%)^[19]。秋水仙碱对稳定型 CAD 的疗效可能并不仅归因于其抑制炎症的作用。对给予秋水仙碱治疗的家族性地中海热患者的研究表明,秋水仙碱可明显降低与血管损伤相关的生物学标志物含量^[20]。体外实验结果表明,秋水仙碱以剂量依赖方式可降低凝血酶诱导的血小板聚集^[21]。

对给予秋水仙碱治疗的痛风患者进行的回顾性研究表明,秋水仙碱可减少发生心肌梗死的风险,给予秋水仙碱治疗的痛风患者心肌梗死发生率为 1.2%,而未给予秋水仙碱治疗的患者为 2.6%($P = 0.03$)^[22]。

目前仅有一项小型试验对秋水仙碱治疗 ACS 的有效性进行了研究^[23]。该研究对 ACS 患者比较了秋水仙碱和安慰剂对高敏 CRP 和血小板聚集的影响,秋水仙碱的使用剂量为 1 mg/d,治疗时间为 1 个月。结果表明与安慰剂相比秋水仙碱并未能降低高敏 CRP 和血小板聚集率^[23]。对此结果的可能解释为秋水仙碱对炎症的抑制在 ACS 时并不能起到重要的作用。与斑块形成和失去稳定时相比,炎症在斑块破裂后可能仅起到相对较弱的作用。也有可能是对已给予大剂量他汀治疗的 ACS 患者没有必要再给予秋水仙碱用于抑制炎症。该研究未明确陈述诊断 ACS 后多长时间开始给予秋水仙碱,也未告知这些患者是否行经皮冠状动脉介入(Percutaneous coronary intervention, PCI)或溶栓治疗。更为重要的是,该研究纳入的患者数量不足以确定临床获益或伤害,因此秋水仙碱对 ACS 的作用需要更为深入的研究。

4 PCI

PCI 后的冠状动脉再狭窄仍然是一尚未完全解决的问题。引起再狭窄的关键因素是新生内膜增生和局部炎症。而秋水仙碱具有抗有丝分裂和抗炎特性,所以理论上秋水仙碱是预防再狭窄很有吸引力的

药物。秋水仙碱预防再狭窄的作用在动物实验中已取得了鼓舞人心的结果^[24]。但追溯至单纯球囊扩张的年代,秋水仙碱预防再狭窄的作用且令人失望。有研究表明,对行单纯球囊扩张的患者给予秋水仙碱治疗后的再狭窄发生率为 41%,而给予安慰剂的患者为 45%,两组间差异无统计学意义^[25]。

随着冠状动脉支架特别是药物涂层支架的广泛应用,再狭窄发生率已经得到了实质性的下降。但即使在当今的年代仍有部分患者被再狭窄所困扰。近期有研究对由于各种原因不适合置入药物涂层支架而置入裸金属支架的糖尿病患者评估了秋水仙碱预防再狭窄的有效性^[26]。该研究对入选患者给予秋水仙碱 0.5 mg bid 或安慰剂治疗,6 个月后经冠状动脉造影和血管内超声检查发现,秋水仙碱组支架内再狭窄率和管腔丢失面积分别为 16% 和 1.6 mm²,而安慰剂组则分别为 33% 和 2.9 mm²,差异有统计学意义^[26]。此研究与早年研究结果不一致性的可能解释是,单纯球囊扩张成形术后再狭窄与支架内再狭窄具有不同的发生机制。新生内膜增生在单纯球囊成形术后再狭窄形成过程中所起的作用较为有限,在此过程中动脉弹性回缩和重构起着至关重要的作用,而秋水仙碱对动脉弹性回缩和重构并无影响。相比之下,支架内再狭窄则主要是由新生内膜增生所致。

5 小结

最近数年对秋水仙碱在多种心血管疾病中的应用进行了较为深入的研究。研究表明,秋水仙碱除可合适地作为心包炎这一传统适应证的二线治疗外,其尚具有预防心脏术后房颤和射频消融术后复发房颤的作用,CAD 患者也可能从秋水仙碱的治疗中获益。秋水仙碱是一独特的药物,因为目前尚无其他抗炎药物可长期、安全地应用于心血管疾病患者。尽管对秋水仙碱治疗心血管疾病的作用机制尚存争议,但最近鼓舞人心的研究结果提示值得对此古老药物进行进一步的研究。

参考文献

- [1] Woodcock J, Okada S. Incentives for drug development—the curious case of colchicine [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(15): 1484-1485.
- [2] Imazio M. Contemporary management of pericardial diseases [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2012, 27(3): 308-317.
- [3] Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary, The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(7): 587-610.
- [4] Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine

- for acute PEricarditis (COPE) trial [J]. *Circulation*, 2005, 112(13): 2012-2016.
- [5] Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COlchicine for REcurrent pericarditis) trial [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(17): 1987-1991.
- [6] Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. Colchicine for recurrent peri-carditis (CORP): a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(7): 409-414.
- [7] Lilly LS. Treatment of acute and recurrent idiopathic pericarditis [J]. *Circulation*, 2013, 127(16): 1723-1726.
- [8] Saxena A, Dinh DT, Smith JA, et al. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multi-center Australian study of 19,497 patients) [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(2): 219-225.
- [9] 任良强, 陈漠水. 心房颤动的病因及哲学思考[J]. *海南医学*, 2011, 22(3): 46-48.
- [10] Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine reduces post-operative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation sub-study [J]. *Circulation*, 2011, 124(21): 2290-2295.
- [11] Abdelhadi RH, Gurm HS, Van Wagoner DR, et al. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation post-operatively [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(9): 1176-1178.
- [12] Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(18): 1790-1796.
- [13] 吴明. 预防房颤患者的脑卒中: 进展和争议[J]. *海南医学*, 2011, 22(3): 2-7.
- [14] Rostock T, Steven D, Lutomsky B, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the pulmonary veins on the impact of atrial fibrillation on the electrophysiological properties of the pulmonary veins in humans [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(10): 2153-2160.
- [15] Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4(1): 11-14.
- [16] Klingenberg R, Luscher TF. Inflammation in coronary artery disease and acute myocardial infarction is the stage set for novel therapies? [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(28): 4358-4369.
- [17] Devaraj S, Rogers J, Jialal I. Statins and biomarkers of inflammation [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2007, 9(1): 33-41.
- [18] Deftereos S, Giannopoulos G, Papoutsidakis N, et al. Colchicine and the Heart: pushing the envelope [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(20): 1817-1825.
- [19] Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): 404-410.
- [20] Sari I, Yuksel A, Kozaci D, et al. The effect of regular colchicine treatment on biomarkers related with vascular injury in newly diagnosed patients with familial Mediterranean fever [J]. *Inflammation*, 2012, 35(3): 1191-1197.
- [21] Bouaziz A, Amor NB, Woodard GE, et al. Tyrosine phosphorylation /dephosphorylation balance is involved in thrombin-evoked micro-tubular reorganisation in human platelets [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(2): 375-384.
- [22] Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(7): 1458-1464.
- [23] Raju NC, Yi Q, Nidorf M, et al. Effect of colchicine compared with placebo on high sensitivity C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome or acute stroke: a pilot randomized controlled trial [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 33(1): 88-94.
- [24] Atta HM, El-Rehany MA, Abdel Raheim SR, et al. Colchicine inhibits intimal hyperplasia and leukocyte VEGF expression in dogs [J]. *J Surg Res*, 2008, 146(2): 184-189.
- [25] O'Keefe JH Jr, McCallister BD, Bateman TM, et al. Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis after coronary angioplasty[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 19(7): 1597-1600.
- [26] Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, et al. Colchicine treatment for prevention of bare-metal stent restenosis in diabetics [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(16): 1679-1685.

(收稿日期:2014-05-28)