

不同他汀类药物治疗冠心病的疗效对比^{*}

曹 健¹, 蒋跃斌² (1 首都医科大学潞河教学医院心内科, 北京 101149; 2. 中国中医科学院西苑医院心血管科, 北京 100091)

【摘要】 目的 探讨瑞舒伐他汀和阿托伐他汀对冠心病患者的血脂、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、同型半胱氨酸 (Hcy) 的水平及颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 的影响, 进而比较两者治疗冠心病的疗效。**方法** 选择 2010 年 1 月至 2013 年 1 月在北京中医药大学潞河教学医院确诊的冠心病患者 100 例, 分为瑞舒伐他汀组和阿托伐他汀组。瑞舒伐他汀组给予瑞舒伐他汀片, 每次 10 mg, 每天 1 次; 阿托伐他汀组给予阿托伐他汀, 每次 10 mg, 每天 1 次, 连用 6 个月。分别记录治疗前、后两组患者临床疗效和血脂、hs-CRP、Hcy 及 IMT 的变化, 并记录用药过程中的不良反应。**结果** 治疗 6 个月后, 瑞舒伐他汀组总有效率明显高于阿托伐他汀组 ($P<0.05$); 两组治疗前后血脂、hs-CRP、Hcy 的水平明显下降, IMT 的厚度明显减小 ($P<0.05$); 两组治疗后组间比较, 瑞舒伐他汀组对总胆固醇、hs-CRP 的影响更明显 ($P<0.05$)。**结论** 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀均可以降低冠心病患者血脂、hs-CRP 及 Hcy 水平, 并能够降低 IMT 的厚度, 通过调脂抗炎作用延缓斑块的形成, 但瑞舒伐他汀疗效更好。

【关键词】 冠心病; 瑞舒伐他汀; 阿托伐他汀; 超敏 C 反应蛋白; 同型半胱氨酸; 颈动脉内膜中层厚度
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 08. 024 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)08-1060-02

他汀类药物作为治疗冠心病患者的首选药物的作用已被国内外学者所接受, 但其改善动脉硬化、抗炎等非调脂功能还不甚清楚^[1]。作者通过对比观察瑞舒伐他汀和阿托伐他汀对冠心病患者血脂、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、同型半胱氨酸 (Hcy)、颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 的水平变化, 从而比较两者对治疗冠心病的临床疗效, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2013 年 1 月首都医科大学潞河医院心内科经冠状动脉造影确诊为冠心病的患者 100 例, 分成瑞舒伐他汀组, 男 30 例, 女 20 例, 年龄 49~80 岁, 平均 (62.1±6.8) 岁; 阿托伐他汀组, 男 31 例, 女 19 例, 年龄 50~81 岁, 平均 (62.4±7.3) 岁; 并排除高胆固醇血症、治疗前口服降脂类药物、急性慢性肝炎患者、恶性肿瘤等。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 两组患者在治疗前 1 个月内均未服用降脂类药物。给予冠心病常规治疗 (扩张冠状动脉, 降低心率、血压, 抗血小板聚集等) 的同时, 瑞舒伐他汀组给予瑞舒伐他汀, 每次 10 mg, 每天 1 次; 阿托伐他汀组使用阿托伐他汀, 每次 10 mg, 每天 1 次, 连用 6 个月。治疗期间两组患者的饮食起居均与治疗前相同, 除不使用影响血脂的药物外, 其余治疗均不变。记录治疗前后患者血脂、hs-CRP、Hcy、IMT 的水平变化。

1.3 观察指标 分别于 08:00 抽取静脉血, 检测治疗前、后血脂、hs-CRP、Hcy 等指标, 并行颈动脉超声检查, 该检查要求在患者静息 10 min 后, 体位为仰卧位, 放松颈部肌肉, 肩部垫一枕头以充分暴露, 检查时头部转向非检查一侧。分别观察颈动

脉斑块的厚度、大小、回声和数量, 检测颈总动脉膨大近端内膜最厚处中层厚度, 取左右两侧平均值作为结果。

1.4 疗效标准 参照《心血管药物临床试验评价方法的建议》标准^[2]。显效: 无明显心绞痛发作, ST-T 段明显改善, T 波倒置明显变浅; 有效: 心绞痛发作频率减少, ST-T 段不同程度改善; 无效: 心绞痛发作无改善或加重, 出现急性心血管事件。

1.5 统计学处理 所有数据用 SPSS19.0 软件处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 治疗效果的比较采用 χ^2 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 疗效的比较 治疗 6 个月后, 瑞舒伐他汀组总有效率明显高于阿托伐他汀组, 差异有统计学意义 (总有效率 $\chi^2 = 12.841, P=0.002$)。见表 1。

表 1 两组患者疗效比较

组别	<i>n</i>	显效(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	总有效(%)
瑞舒伐他汀组	50	33	13	4	0.92
阿托伐他汀组	50	21	10	19	0.66

2.2 两组临床指标的比较 两组患者血脂指标、hs-CRP、Hcy、IMT 治疗前差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 6 个月后患者血脂指标、hs-CRP、Hcy、IMT 均有显著下降 ($P<0.05$); 两组患者治疗后组间总胆固醇 (TC)、hs-CRP 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 瑞舒伐他汀组疗效更好。见表 2。

表 2 两组临床指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		TC (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	Hs-CRP (mg/L)	Hcy (μmmol/L)	IMT (mm)
瑞舒伐他汀组	治疗前	5.40±1.39	2.13±0.51	1.21±0.33	3.52±0.91	14.60±0.95	20.72±1.42	1.98±0.16
	治疗后	3.20±0.21 ^{ab}	1.31±0.63 ^a	1.82±0.52 ^a	1.51±0.41 ^a	1.84±0.32 ^{ab}	12.90±1.29 ^a	1.54±0.14 ^a

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30901949)。

续表 2 两组临床指标的比较(̄x±s)

组别		TC (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	Hs-CRP (mg/L)	Hcy (μmmol/L)	IMT (mm)
阿托伐他汀组	治疗前	5.32±0.91	2.31±0.87	1.22±0.25	3.21±0.77	14.21±1.29	21.35±2.57	1.93±0.18
	治疗后	3.78±0.74 ^a	1.32±0.35 ^a	1.79±0.31 ^a	1.95±0.56 ^a	2.27±0.62 ^a	14.86±1.94 ^a	1.67±0.13 ^a

注:与治疗前比较,^a*P*<0.05;与阿托伐他汀组治疗后比较,^b*P*<0.05;HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇。

2.3 不良反应 治疗后患者无明显肌痛、肝部不适、皮肤瘙痒等不良反应。瑞舒伐他汀组出现呕吐 2 例,失眠 1 例;阿托伐他汀出现呕吐 1 例,咽炎 2 例,失眠 1 例。瑞舒伐他汀组在治疗过程中 5 例患者转氨酶升高;阿托伐他汀组在治疗过程中 4 例患者转氨酶升高。上述 9 例患者转氨酶升高均达不到正常值的 3 倍以上,给予甘草酸二铵(150 mg,每天 3 次,连用 2 周)口服治疗,1 个月后复查均恢复正常,两组不良反应差异无统计学意义(*P*>0.05)。

3 讨 论

越来越多的证据显示,他汀类药物能有效的降低血清 LDL-C,并可以通过调节其他血脂水平,从而降低心血管急性事件的发生率,是治疗冠心病的常规药物^[3]。临床研究显示,瑞舒伐他汀对各类血脂异常患者的 LDL-C 降低效果均显著优于同类其他药物,可显著提高降脂达标率;LDL-C 每降低 1.0 mmol/L,冠心病病死率降低 19%,主要心血管事件发生率降低 21%^[4]。有资料显示,瑞舒伐他汀降低 LDL-C,明显优于同剂量阿托伐他汀^[5]。他汀类药物除了调控血脂,还具有改善血管内皮、抗炎、抑制血栓形成、稳定斑块等作用^[6]。影响血栓形成的最主要因素就是血管内皮细胞的损伤与否。内皮功能的好坏直接影响着动脉粥样硬化的进程,但他汀类的药物能够在很短时间里改善内皮细胞的活性,使血管舒张、收缩功能得到恢复。CRP 是一种由白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF)等炎症因子介导的急性时相反应蛋白,是非特异性炎症反应标志物。CRP 主要在肝脏合成,但在动脉粥样硬化斑块的部分细胞中也有合成。冠心病患者的粥样斑块中可以产生较多的 CRP,能刺激血小板的聚集,造成血栓的形成,并且与冠状动脉血管中的斑块稳定性有关。故积极地阻断 CRP 的大量产生及影响其炎症反应效应链的进展,可以最大程度减少冠心病的发生。相关文献指出,CRP 是影响冠心病血管斑块稳定性的主要原因,可能与下面的机制有关^[7]。(1)CRP 主要通过单核细胞释放组织因子,引起外源性凝血系统的启动,从而释放各种凝血因子,并引起血栓的形成。(2)CRP 还可以通过巨噬细胞吞噬作用,从血管内皮趋化转移到内膜,通过分泌各种溶解蛋白酶、弹性蛋白酶等分解细胞外基质,导致纤维蛋白的破坏,进而使血管斑块处于不稳定期;并能促进凝血酶原的产生,然后激活组织因子途径而凝血,使冠状动脉血小板聚集形成较多的微血栓。(3)CRP 还通过参与经典补体系统形成膜供复合体,依附到冠状动脉各级血管内膜并造成其损伤,内膜暴露后容易形成血栓和斑块破裂^[8]。(4)CRP 促进炎症反应细胞的趋化,进而产生大量的细胞炎症因子,引起纤维帽的形成和修复,使血管变脆,容易破裂;在血管内皮受损的同时,降低 NO 功能,产生大量的氧自由基,导致冠状动脉收缩,造成心肌缺血,严重者可导致粥样斑块破裂及心血管恶性事件的发生。瑞舒伐他汀降低 CRP 的机制可能与减少肝脏的合成和加快 CRP 在肝脏的分解有关,并且它可以减轻血管的充血、水肿等炎症反应,显著减少了急性冠状动脉综合征患者的炎症反应,可能对斑块的消除起了至关重要的作用。与此同时,他汀类药物可以抑制动脉粥样斑块中炎症反应产生的氧自由基,

稳定斑块的稳定性,修复改善血管内皮的功能,从而影响冠状动脉粥样硬化的发展进程。这提示瑞舒伐他汀的抗炎作用可能是治疗冠心病粥样硬化患者的重要机制之一。

颈部动脉硬化和冠状动脉粥样硬化的早期指征均为 IMT 增厚和不稳定斑块的形成,故 IMT 的早期检测、筛查对颈部和冠脉的血管变化显得尤为重要^[9-10]。颈动脉超声能够清晰明显斑块的厚度、大小、回声和数量等,且其有操作简单、无痛苦、有利于人们接受的特点,已经成为检查颈部斑块变化的可靠方法。本研究通过比较发现,两组患者治疗 6 个月后,瑞舒伐他汀组总有效率明显高于阿托伐他汀组;两组治疗后血脂水平、hs-CRP、Hcy 及 IMT 的水平明显下降;且瑞舒伐他汀对 TC、hs-CRP 影响更为明显。

综上所述,运用他汀类药物对冠心病患者临床疗效肯定,但瑞舒伐他汀其调脂、抗炎、改善动脉硬化进程比阿托伐他汀效果更为显著,安全性较高,不良反应较少,可使更多的冠心病患者受益,值得在临床上推广。

参考文献

[1] 夏米斯努尔. C 反应蛋白(CRP)和同型半胱氨酸(HCY)对冠心病冠脉损伤的预测价值[J]. 中国医药导刊, 2013, 2(2): 270-271.

[2] 刘国仗, 吴宁, 胡大一, 等. 心血管药物临床试验评价方法的建议[J]. 中华心血管病杂志, 1998, 26(6): 5-13.

[3] 李云霞, 蔡九英, 张雅卓. 苦碟子联合阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者血脂影响研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(30): 3425-3427.

[4] Chen Z, Zhang X, Ma G, et al. Association study of four variants in KCNQ1 with type 2 diabetes mellitus and premature coronary artery disease in a Chinese population [J]. Mol Biol Rep, 2010, 37(1): 207-212.

[5] 于福恩, 万明花, 孙红国, 等. 他汀类药物多效性临床应用新进展[J]. 山东医药, 2011, 51(1): 114-115.

[6] Wasko BM, Smits JP, Shull LW, et al. A novel bisphosphonate inhibitor of squalene synthase combined with a statin or a nitrogenous bisphosphonate in vitro[J]. J Lipid Res, 2011, 52(11): 1957-1964.

[7] 潘永瑜, 刘芳, 刘蓓蓓. 老年冠心病患者超敏 C-反应蛋白水平与冠状动脉粥样硬化易损斑块检出情况分析[J]. 中国全科医学, 2009, 12(13): 1209-1210.

[8] 童海, 涂玉林. 高敏 C 反应蛋白与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(9): 746-750.

[9] Li JJ, Yang P, Liu J, et al. Impact of 10 mg rosuvastatin daily or alternate-day on lipid profile and inflammatory markers[J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(1/2): 139-142.

[10] 谢静. 颈动脉超声结合危险因素在冠心病诊断中的意义[J]. 实用心脑血管病杂志, 2010, 18(9): 1263.