

他汀类药物对高龄冠心病患者多种作用影响的临床研究

彭丹丹, 邱 健

(广州军区广州总医院心血管内科, 广东 广州 510010)

摘要:目的 探讨 70 岁以上高龄冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者经氟伐他汀(来适可 80 mg)及瑞舒伐他汀(可定 10 mg)治疗后,其血脂、炎症指标及肾功能的变化。**方法** 选择行经皮冠状动脉介入治疗的冠心病患者共 120 例,随机(抽签方式)分为两组(A 组和 B 组),每组 60 例;A 组服用氟伐他汀,B 组服用瑞舒伐他汀。比较两组介入治疗后 72 h 及随访 4 周后血清低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、肌酐(creatinine, Cr)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)浓度及估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。**结果** A 组与 B 组术后 72 h 与治疗前的 LDL-C、Hcy、Cr、eGFR 检测结果比较,差异有统计学意义($P<0.05$);经过 4 周的氟伐他汀及瑞舒伐他汀治疗后,冠心病各组患者的 LDL-C、Hcy 浓度较治疗前均有所下降,差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗后两组间 LDL-C 及 Hcy 浓度比较,差异有统计学意义($P<0.05$);但两组治疗后 Cr、eGFR 及 CK 浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 氟伐他汀及瑞舒伐他汀可有效降低血脂,同时具有抗炎作用,且安全性相当;但瑞舒伐他汀的降脂效果要强于氟伐他汀。

关键词:冠状动脉疾病;低密度脂蛋白胆固醇;同型半胱氨酸;肌酐;他汀类药物;炎症反应

中图分类号:R541.4 **文献标志码:**A **文章编号:**1007-9688(2015)01-0021-03

Clinical study on the multiple roles of different statins in elderly patients with coronary heart disease

PENG Dan-dan, QIU Jian

(Department of Cardiology, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China)

Abstract: Objectives To observe the effects and safety of fluvastatin and rosuvastatin in patients with coronary heart disease (CHD) aged over 70. **Methods** Totally 120 patients with CHD after percutaneous coronary intervention (PCI) were randomly (draw lots) divided into group A and group B, each of 60 cases. Group A was given fluvastatin and group B was given rosuvastatin. Concentrations of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), homocysteine (Hcy), creatinine (Cr), creatine kinase (CK) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) at 72 hours after PCI and in 4 weeks' follow-up were compared between the two groups. **Results** Concentrations of LDL-C, Hcy, Cr and eGFR at 72 hours after PCI were significantly different with those before treatment in group A and group B ($P<0.05$). Concentrations of LDL-C and Hcy statistically decreased after treatment with fluvastatin and rosuvastatin for 4 weeks in the two groups ($P<0.05$); and there were significant differences in concentrations of LDL-C and Hcy between group A and group B after treatment ($P<0.05$). However, concentrations of Cr, CK and eGFR were not significantly different after 4 weeks' treatment ($P>0.05$). **Conclusions** Both fluvastatin and rosuvastatin are safe and effective anti-inflammatory drugs which can significantly decrease serum lipid concentration, while rosuvastatin is more effective in decreasing lipids concentration.

Key words: coronary heart disease; low-density lipoprotein cholesterol; homocysteine; creatinine; statin; inflammation

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)被认为

是一种多因素共同参与而导致的心血管疾病,自 1999 年 Russell 等^[1]将动脉粥样硬化定义为慢性炎症过程得到认同以来,炎症反应得到了越来越多的关注。本研究通过检测 120 例 70 岁以上冠心病患者行冠状动脉介入(percutaneous coronary

作者简介:彭丹丹(1978-),博士,副主任医师,研究方向为冠状动脉粥样硬化发生、发展相关机制以及冠心病的防治。

通信作者:邱健, E-mail: qjian_0616@126.com

intervention, PCI)治疗并经过瑞舒伐他汀及氟伐他汀治疗 4 周后,检测术后 72 h 及 4 周后外周血同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)的浓度、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)浓度及肾功能[肌酐(creatinine, Cr)、估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)]的变化情况,探讨在老年冠心病患者中使用他汀类药物后对其血脂及动脉粥样硬化病变中炎症反应的影响,并对比两种他汀类药物的疗效;同时评估他汀类药物在老年冠心病患者中的安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2011 年 9 月至 2013 年 1 月在广州军区广州总医院住院,择期行 PCI 治疗的 70 岁以上的住院患者作为研究对象,共 120 例。随机(抽签方式)分为氟伐他汀组(A组)及瑞舒伐他汀组(B组)。A组 60 例,男 35 例,女 25 例,年龄(73.45±1.93)岁;B组 60 例,男 34 例,女 26 例,年龄(72.93±1.91)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有研究对象检查前 4 周无感染外伤史,既往 4 周末服用他汀类药物、既往未发生过急性心肌梗死,排除原发性高血压(高血压)2 级以上患者、甲状腺功能低下患者、家族性高脂血症患者及肾功能异常患者。

1.2 方法

记录患者的高血压、血糖、血脂、吸烟史。A 组患者给予氟伐他汀(商品名为来适可,诺华制药有限公司生产)80 mg/d, B 组患者给予瑞舒伐他汀(商品名为可定,阿斯利康制药有限公司生产)10 mg/d,均于晚上 8 点服用,然后随访 4 周。分别于治疗前、术后 72 h 及治疗 4 周后清晨空腹抽取静脉血,检测血清 LDL-C、Hcy、Cr、肌酸激酶(creatine kinase, CK)浓度及计算 eGFR^[2]。PCI 治疗中患者均使用碘克沙醇注射液(商品名为威视

派克,通用电器药业有限公司提供),用量均未超过 100 mL。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件进行处理。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较行配对 t 检验,组间比较行单因素方差分析。计数资料以百分数表示,采用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组高血压、血糖异常、血脂异常、吸烟的病例构成比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组基线资料比较 [n(%)]

组别	n	高血压	血糖异常	血脂异常	吸烟史
A组	60	52(86.7)	8(13.3)	54(90.0)	31(51.7)
B组	60	53(88.3)	8(13.3)	55(91.7)	30(50.0)

2.2 两组治疗前及治疗后各项观察指标比较

两组术后 72 h 血清 LDL-C、Hcy、Cr 浓度及 eGFR 与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组术后 72 h 各指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。两组治疗 4 周后血清 LDL-C、Hcy 浓度均较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$);但治疗 4 周后两组血清 Cr、CK 浓度及 eGFR 与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。

3 讨论

1999 年 Russell 等^[1]将动脉粥样硬化定义为慢性炎症过程得到认同。近年来越来越多的研究关注炎症反应,人们认为在冠心病的治疗过程中除了降低血清 LDL-C 浓度外,同时还应该减轻炎症反应,这样才有利于动脉粥样硬化斑块的稳定,避免心脏急性事件的发生。另一方面,70 岁以上的老龄患者是临床上一组特殊的人群,且高龄本

表 2 两组治疗前及治疗后各项观察指标比较

[$\bar{x}\pm s$]

组别	LDL-C/mmol·L ⁻¹	Hcy/μmol·L ⁻¹	CK/U·L ⁻¹	Cr/μmol·L ⁻¹	eGFR/mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²
A组 治疗前	4.176±0.254	11.488±2.250	81.67±13.001	77.266±2.616	96.229±4.270
术后 72 h	3.976±0.223*	10.642±1.825*	82.17±12.933	83.266±2.43*	87.751±2.932*
治疗后 4 周	2.480±0.179*	7.342±1.655*	80.35±12.524	77.860±3.582	95.396±5.143
B组 治疗前	3.748±0.425	12.334±1.940	78.44±12.430	75.46±8.525	100.65±15.493
术后 72 h	3.626±0.398*	11.832±1.773*	80.28±12.15*	80.32±6.948*	91.275±10.110*
治疗后 4 周	2.136±1.334* ¹⁾ *	6.244±1.348*	78.52±12.302	75.79±8.140	99.659±14.029

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与 A 组同项治疗后 4 周比较,¹⁾* $P<0.05$

身就是冠心病的独立危险因素;随着年龄的增长,发生心血管疾病的风险也随之增加。我们在使用他汀类药物调脂的同时,其对老龄患者是否安全是临床医生最大的顾虑。

本研究通过检测血清 LDL-C 浓度来评估他汀类药物的调脂效果;通过检测血清 Hcy 浓度来评估他汀类药物的抗炎作用;通过检测血清 CK、Cr 浓度及 eGFR 来评估他汀类药物的安全性。Hcy 是蛋氨酸的中间代谢产物之一,是导致冠心病的独立危险因素,其致病因素包括(1)可启动炎症反应;(2)损害血管内皮细胞;(3)破坏体内凝血和纤溶系统平衡,使机体处于血栓前状态,更易于血栓形成;(4)促进氧化低密度脂蛋白合成,导致脂质条纹病变的产生和纤维斑块的形成;(5)增加血小板凝集,促进动脉粥样硬化病变的进展。因此,作为一种新的危险因素,高 Hcy 血症日益受到人们的广泛关注,其与心血管疾病之间的相互关系已成为当今医学研究的热点,并已取得很大的进展^[3-5]。

他汀类药物除具有调脂作用以外,还具有抗炎、抗氧化、改善内皮、稳定斑块、改善肾脏功能等作用,因此广泛应用于冠心病的预防和治疗中^[6-8]。本研究结果显示,氟伐他汀治疗组及瑞舒伐他汀治疗组 PCI 治疗后 72 h 血清 LDL-C、Hcy、Cr 浓度及 eGFR 与治疗前比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Cr 及 eGFR 的变化考虑与 PCI 治疗中应用对比剂有关^[9,10],但肾功能的变化并未达到诊断对比剂肾病的标准。PCI 治疗后 72 h 两组间各检测指标比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。随访 4 周后,两组 Cr 浓度及 eGFR 均恢复正常,与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。这从另一方面证明他汀类药物对于 PCI 治疗后的患者具有肾脏保护功能,其机制:可能通过下调血管紧张素受体,减少内皮素的合成改善肾脏低灌注的情况;通过其抗炎作用降低氧自由基和促炎症细胞因子对肾小管细胞的毒性作用等^[11]。因此,对于 70 岁以上的高龄患者,术前进行水化是有必要的。同时,我们还发现随访 4 周后,瑞舒伐他汀组血清 LDL-C 浓度降低较氟伐他汀组明显,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);这一结果表明瑞舒伐他汀较氟伐他汀具有更强的降脂作用。

综上所述,冠心病是一个多因素参与导致的疾病,在冠心病的预防及治疗中要重视他汀类药

物的应用。在本研究中,我们发现 70 岁以上的老年冠心病患者无论服用氟伐他汀还是瑞舒伐他汀,血清 LDL-C 浓度均下降;与氟伐他汀相比,瑞舒伐他汀降低血清 LDL-C 浓度的效果更明显,但其安全性与氟伐他汀相当。由此可见,年龄不是使用他汀类药物的禁忌证,70 岁以上的高龄患者使用他汀类药物是安全的;瑞舒伐他汀在降脂、抗炎、保护肾脏功能等方面作用更强。但是,本研究未纳入 PCI 治疗后 24 h 及 48 h 的肾功能情况,存在一定不足;另外,本研究为单中心临床病例观察性研究,有较多的局限性,需更多大型多中心的前瞻性临床研究来进一步证实。

参考文献:

- [1] RUSSELL R. Atherosclerosis: An inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [2] MA Y C, ZUO L, CHEN J H, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10): 2937-2944.
- [3] OUDI M E, AOUNI Z, MAZIGH C, et al. Homocysteine and markers of inflammation in acute coronary syndrome [J]. *Exp Clin Cardiol*, 2010, 15(2): e25-e28.
- [4] 冯娟, 王宪. 高同型半胱氨酸血症促进动脉粥样硬化发生发展的炎症免疫机制 [J]. *中国医学前沿杂志*, 2011, 3(3): 10-17.
- [5] 雷鸣, 胡超杰, 黄吉敢. 血清同型半胱氨酸与冠心病的相关性研究 [J]. *中外医学研究*, 2011, 13(9): 31-32.
- [6] BERMAN J P, FARKOUH M E, ROSENSON R S. Emerging anti-inflammatory drugs for atherosclerosis [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2013, 18(2): 193-205.
- [7] ROSENFELD M E. Inflammation and atherosclerosis: direct versus indirect mechanisms [J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2013, 13(2): 154-160.
- [8] 李忠华. 他汀类药物应用于社区心血管疾病二级预防的依从性分析 [J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(7): 1156-1158.
- [9] PERRIN T, DESCOMBES E, COOK S. Contrast-induced nephropathy in invasive cardiology [J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142: w13608.
- [10] CHONG E, POH K K, LIANG S. Risk factors and clinical outcomes for contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in patients with normal serum creatinine [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2010, 39(5): 374-380.
- [11] BONETTI P O, LERMAN L O, NAPOLI C, et al. Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant? [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(3): 225-248.

(收稿日期:2014-07-06)