

不同剂量瑞舒伐他汀治疗急性冠状动脉综合征患者血清炎症因子的浓度变化及其对预后的影响[△]

简春燕, 彭俊, 郭观华, 吴一帆, 刘志隆
(湛江中心人民医院心血管内科, 广东湛江 524000)

摘要:目的 观察不同剂量瑞舒伐他汀治疗对急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者血清高半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)浓度变化与预后的影响。方法 选取湛江中心人民医院住院的 ACS 患者 112 例,根据瑞舒伐他汀治疗剂量不同分为大剂量组 56 例,瑞舒伐他汀 20 mg/d;常规剂量组 56 例,瑞舒伐他汀 10 mg/d。两组治疗疗程均为 1 年。比较两组第 1 天、8 天、15 天、30 天、60 天血清 Hcy、hs-CRP 浓度以及总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C 浓度的差异;随访 1 年后比较两组颈动脉内膜中层厚度(CA-IMT)的变化及主要心血管事件(MACE)发生率差异;分析 Hcy、hs-CRP 与 MACE 发生率的相关性。结果 大剂量组血清 Hcy、hs-CRP 浓度较常规剂量组显著降低,差异有统计意义($P < 0.01$);血清总胆固醇及 LDL-C 浓度也显著降低,差异有统计意义($P < 0.05$);而血清高密度脂蛋白胆固醇浓度显著增高,差异有统计意义($P < 0.05$)。大剂量组的颈动脉内膜中层厚度较常规剂量组显著下降,差异有统计意义($P < 0.05$);主要心血管事件发生率显著低于常规剂量组,差异有统计意义($P < 0.05$);且不良反应发生率与常规剂量组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论 大剂量瑞舒伐他汀长期服用能显著降低 ACS 患者的血清炎症因子,减少主要心血管事件发生。

关键词: 冠状动脉疾病;瑞舒伐他汀;同型半胱氨酸;炎症因子

中图分类号: R541.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-9688(2015)03-0295-03

Influence of different doses of rosuvastatin on serum concentrations of inflammatory factors and prognosis in patients with acute coronary syndrome

JIAN Chun-yan, PENG Jun, GUO Guan-hua, WU Yi-fan, LIU Zhi-long

(Department of Cardiology, Central People's Hospital of Zhanjiang, Zhanjiang, Guangdong 524000, China)

Abstract: Objectives To observe the influence of different doses of rosuvastatin on serum concentrations of homocysteine (Hcy), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and prognosis in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A total of 112 patients with ACS were enrolled and divided into high-dose group ($n=56$): rosuvastatin 20 mg/d; and routine-dose group ($n=56$): rosuvastatin 10 mg/d. All the patients of the two groups received 1-year therapy. Serum concentrations of Hcy, hs-CRP, total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and LDL-C were compared between the two groups on day 1, 8, 15, 30 and 60. By following up for one year, carotid artery intima-media thickness (CA-IMT) and incidence of major adverse cardiac events (MACE) were compared between the two groups. Relationships of Hcy, hs-CRP and MACE were analyzed. **Results** Serum concentrations of Hcy and hs-CRP in high-dose group were significantly lower than those in routine-dose group ($P < 0.01$), and serum concentrations of TC and LDL-C were lower than those in routine-dose group ($P < 0.05$), while serum concentration of HDL-C was higher than that in routine-dose group ($P < 0.05$). Compared with routine-dose group, CA-IMT decreased remarkably and incidence of MACE was significantly lower in high-dose group ($P < 0.05$). There was no significant difference in incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Long-term use of high-dose rosuvastatin can significantly reduce serum concentrations of inflammatory factors in patients with ACS, which also reduces MACE.

Key words: coronary artery disease; rosuvastatin; homocysteine; inflammatory cytokines

[△]基金项目:广东省医学科学基金项目(瑞舒伐他汀强化治疗急性冠脉综合征患者 Hcy、CRP、LDL-c 的变化与预后的研究)(项目编号: B2012349)。

作者简介:简春燕(1982-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向为心血管疾病诊治。

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂,继发完全或不完全闭塞性血栓形成成为病理基础的一组临床综合征,稳定动脉粥样硬化斑块是防止ACS发生、发展的主要途径,大量研究表明早期应用他汀类药物可稳定动脉硬化的斑块,明显减少严重缺血事件的发生,并且长期应用将获得更大的保护作用^[1]。瑞舒伐他汀是新近在我国上市的第三代降脂药,在同类药物中降脂作用最强,有报道显示它能够使血脂更快达标,且并发症更少^[2,3]。本研究观察不同剂量瑞舒伐他汀治疗ACS患者的血清高半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、血脂浓度的变化及其对ACS患者预后的影响,为今后临床工作中瑞舒伐他汀剂量的选择提供临床依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2012年6月至2013年8月在湛江中心医院诊断为ACS,包括急性ST段抬高型心肌梗死、急性非ST段抬高型心肌梗死及不稳定型心绞痛患者112例,按随机数字表法随机分为2组:大剂量组(56例)和常规剂量组(56例)。排除标准:有明确他汀类药物过敏患者;肝功能异常超过正常上限的3倍;有严重肾功能异常及其他器官功能不全;有严重心力衰竭、心源性休克、主动脉夹层、心包炎;有明确细菌感染、病毒感染或慢性炎症性疾病;有系统性炎症性疾病如风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等;肌炎或肌病进展期,肿瘤,哮喘;贫血,出血,周围血管性疾病或栓塞性疾病;近8周服用过溶栓、降脂、抗生素及阿司匹林等影响hs-CRP药物的患者;已知或可疑妊娠女性;有以上任一种情况的患者均予以排除。

1.2 研究方法

各组患者根据病情给予基础治疗如抗血小板,低分子肝素,硝酸酯类药物, β -受体阻断药,血管紧张素转化酶抑制剂,血管紧张素受体拮抗剂以及钙离子拮抗剂,在此基础上,大剂量组予瑞舒伐他汀(可定,阿斯利康公司)20 mg/d,常规剂量组予瑞舒伐他汀10 mg/d,均持续1年。于入院第1天、第8天、15天、30天、60天采血测血清Hcy、hs-CRP、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、

低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)浓度及肝和肾功能值。于治疗前及治疗后1年超声检测颈动脉内膜中层厚度(carotid artery intima-media thickness, CAIMT)。随访1年记录两组主要心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率:1周后、1个月后、半年后及1年后观察MACE发生率,包括严重心律失常、充血性心力衰竭、心源性休克、再次心肌梗死、靶血管血运重建(TVR)、心血管死亡等。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行统计学处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验和确切概率法。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

大剂量组与小剂量组年龄、体质量指数、心率比较,差异无统计学意义[(61.72 \pm 0.51)岁 vs. (63.83 \pm 0.35)岁, $P > 0.05$; (26.12 \pm 1.35) kg/m² vs. (25.79 \pm 1.62) kg/m², $P > 0.05$; (83.66 \pm 0.25)次/min vs. (86.70 \pm 0.13)次/min, $P > 0.05$]。两组性别、原发性高血压(高血压)、糖尿病、高胆固醇血症、吸烟、心肌梗死病史及入院前规律服用他汀类药物史等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 两组基线资料比较 [n=56, n(%)]

一般情况	大剂量组	常规剂量组
男性	34(60.71)	38(67.86)
高血压	26(46.43)	32(57.14)
糖尿病	11(19.62)	12(21.43)
高胆固醇血症	20(35.71)	19(33.93)
吸烟	35(62.50)	32(57.14)
心肌梗死病史	2(3.57)	1(1.79)

2.2 两组血清炎症因子及血脂浓度比较

对入选患者分别于治疗前、治疗第8天、第15天、第30天及第60天空腹抽取肘静脉血检测血清Hcy、hs-CRP、TC、HDL-C及LDL-C浓度。两组在应用瑞舒伐他汀治疗后血清Hcy、hs-CRP、TC及LDL-C浓度均随着治疗时间的增加而逐渐下降,与治疗前比较,差异有统计学意义,尤其是治疗60d后下降显著($P < 0.01$),详见表2。

2.3 两组治疗前、后颈动脉内膜中层厚度比较

比较两组患者治疗前及治疗后1年的CAIMT

表 2 两组血清炎症因子及血脂浓度比较

[n=56, $\bar{x}\pm s$]

组别	时间	Hcy/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	hs-CRP/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	TC/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	HDL-C/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	LDL-C/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
大剂量组	治疗前	15.60±1.81	215.70±18.93	5.42±1.32	1.36±0.56	3.67±0.23
	治疗 8 d	14.30±1.53*	201.20±16.55*	5.26±1.25*	1.51±0.32*	3.35±0.48*
	治疗 15 d	11.40±1.30* ¹⁾ *	174.00±19.34* ¹⁾ *	5.02±0.81*	1.60±0.41*	2.96±0.72*
	治疗 30 d	9.50±1.82* ¹⁾ *	167.00±19.11* ¹⁾ *	4.72±1.26*	1.65±0.93*	2.63±0.67*
	治疗 60 d	7.20±1.95** ¹⁾ **	142.00±10.67** ¹⁾ **	4.12±0.59** ¹⁾ **	1.76±0.54* ¹⁾ *	2.32±0.33* ¹⁾ *
常规剂量组	治疗前	14.90±1.26	221.60±19.96	5.38±1.20	1.42±0.68	3.48±0.46
	治疗 8 d	13.60±1.40*	200.50±17.81*	5.22±1.34*	1.56±0.31*	3.24±0.68*
	治疗 15 d	12.30±1.96*	181.60±14.52*	5.13±1.12*	1.60±0.76*	2.83±0.79*
	治疗 30 d	10.20±1.32*	176.90±15.69*	4.86±1.59*	1.63±0.43*	2.64±0.40*
	治疗 60 d	8.60±1.71**	154.30±10.73*	4.52±1.23**	1.69±0.69*	2.53±0.76**

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与同期常规剂量组比较,¹⁾ $P<0.05$,¹⁾** $P<0.01$

变化,发现治疗后两组的 CAIMT 值均较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$);大剂量组较常规剂量组效果更显著,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 3。

表 3 两组治疗前和治疗 1 年后 CAIMT 比较

[n=56, $\bar{x}\pm s$]

组别	治疗前	治疗 1 年末
大剂量组	2.08±0.75	1.19±0.61* ¹⁾ *
常规剂量组	2.12±0.43	1.64±0.84*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与同期常规剂量组比较,¹⁾ $P<0.05$,¹⁾** $P<0.01$

2.4 两组主要心血管事件发生率比较

观察两组在瑞舒伐他汀治疗期间不同时间的 MACE 发生率,发现在治疗早期两组的 MACE 发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);但在两组治疗 1 年末时 MACE 发生率比较,差异有统计学意义($P>0.05$),详见表 4。

表 4 两组 MACE 发生率比较 [n=56, n(%)]

一般情况	大剂量组	常规剂量组
治疗 1 周末	3(5.56)	4(7.14)
治疗 1 个月末	4(7.14)	4(7.14)
治疗半年末	4(7.14)	5(8.93)
治疗 1 年末	5(8.93)*	8(14.29)

注:与同期常规剂量组比较,* $P<0.05$

2.5 两组不良事件发生率比较

两组在治疗过程中头晕、头痛、便秘、皮疹、肝功能异常、肌痛、肌酸激酶升高的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),且均为一过性反应,无横纹肌溶解发生及严重肝功能受损等需要终止试验的患者。

3 讨论

ACS 是心血管内科常见的危急症,早期、规范、有效的治疗措施可以显著降低 MACE 死亡率,提高临床治愈率。大量基础及临床研究提示冠状动脉粥样斑块脂斑堆积及局部炎症作用是冠状动脉粥样斑块破裂的主要原因之一。因此,寻找有效稳定甚至消退粥样斑块及减轻炎症的药物,成为当今冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)治疗的研究热点。

他汀类药物具有降脂,抑制炎症反应,抗血栓形成,稳定斑块及抑制平滑肌细胞增殖、迁移等作用,能够很好地控制动脉粥样硬化^[4]。瑞舒伐他汀是新近几年在我国上市的新一代他汀类药物,具有亲水性,不通过 CYP450 3A4 代谢,90%瑞舒伐他汀的代谢以原形通过肾或肠道代谢,仅 10%经 2C9 同工酶代谢,而阿托伐他汀和辛伐他汀主要是通过 CYP450 3A4 代谢。因此,与其他常用的心血管药物如华法林或氯吡格雷(主要通过 CYP450 3A4)等联用时,瑞舒伐他汀的药物相互作用的可能性是最小的。从新近的 GALAXY 项目组已经结束的研究来看,瑞舒伐他汀除了表现出良好的调脂效果外,还对动脉粥样硬化病变产生积极、有益的作用。ASTEROID 研究证实:瑞舒伐他汀是第一个能使动脉粥样硬化病变消退的他汀类药物。CAIMT 是一个判断动脉粥样硬化进程的早期诊断指标,也是心脑血管病重要的危险因素预测因子,因此,本研究通过该指标间接了解冠状动脉粥样硬化斑块的变化情况。本研究提示瑞舒伐他汀在降低 ACS 患者的血脂浓度的同时改善 CAIMT,使动脉粥样硬化斑块较治疗前明显消退,尤其是大剂量组效果更显著。

(下转第 305 页)