

· 临床研究 ·

# 瑞舒伐他汀治疗老年冠心病对左心室功能、血管内皮舒张功能和血脂的影响

田苗<sup>1</sup>, 张新宇<sup>2</sup>, 沈剑<sup>3</sup>, 王伯良<sup>3</sup>, 付学锋<sup>2</sup>

1. 渭南市中心医院急诊科, 陕西 渭南 714000; 2. 兰州军区兰州总医院干部病房, 甘肃 兰州 730050;  
3. 第四军医大学唐都医院急诊科, 陕西 西安 710038

**摘要:** **目的** 研究瑞舒伐他汀治疗老年冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)对左心室功能、血管内皮舒张功能和血脂的影响及其临床意义。**方法** 将 2015 年 1 月至 12 月收治的老年冠心病患者 64 例随机分为常规组和瑞舒伐他汀组, 每组 32 例, 选择同期健康体检者 24 例作为对照。常规组采用常规治疗(包括改善循环、调节饮食、控制血压、抗血小板凝集等基础治疗), 瑞舒伐他汀组采用常规治疗加口服瑞舒伐他汀 20 mg/d, 连续 8 周。采用彩色多普勒超声评价研究对象治疗前后左心室射血分数(LVEF)、左心室高峰充盈率(LVPFR)、内皮依赖性舒张功能(EDD)、非内皮依赖性舒张功能(NEDD)变化, 同时用酶法测定总胆固醇(TC), 甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。比较研究对象治疗前后各指标的变化。**结果** 与正常对照组比较, 治疗前常规组和瑞舒伐他汀组 LVEF、LVPFR、EDD、NEDD 和 HDL-C 均显著降低( $P < 0.05$ ), 而 TC、TG 水平则显著升高( $P < 0.01$ ), 但常规组和瑞舒伐他汀组之间各值差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 2、4 和 8 周后, 常规组、瑞舒伐他汀组 LVEF、LVPFR、EDD 和 NEDD 均比治疗前升高( $P < 0.05$ ), 且瑞舒伐他汀组明显高于常规组( $P < 0.05$ )。治疗 4 周和 8 周后, 两组 TC、TG 均有下降, 且瑞舒伐他汀组明显低于常规组( $P < 0.01$ )。而治疗后两组 HDL-C 水平明显上升, 且瑞舒伐他汀组明显高于常规组( $P < 0.01$ )。老年冠心病患者 EDD、NEDD 与 LVEF 均呈正相关( $r = 0.624, 0.712, P < 0.05$ ), 而 EDD 升高与血脂 TC、TG 和 HDL-C 呈负相关( $r = -0.386, -0.428, -0.388, P < 0.05$ )。**结论** 老年冠心病患者口服瑞舒伐他汀(20 mg/d)可以改善心功能和降低血脂, 无明显不良反应。

**关键词:** 彩色多普勒超声; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 瑞舒伐他汀; 左心室功能; 内皮舒张功能; 血脂

**中图分类号:** R 541.4 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)09-1195-04

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, 冠心病)是 WHO 确定的第二号健康杀手, 它严重威胁老年人健康已受到全世界关注<sup>[1-2]</sup>。血脂升高引起的病理生理改变是发病机制的重要直接因素, 故早期诊断和预防十分重要。血管内皮功能失调是动脉粥样硬化病理过程中的一个早期改变, 而高胆固醇血症患者在动脉粥样硬化斑块形成之前即可出现血管内皮功能失调, 并出现内皮依赖性舒张功能障碍<sup>[1-3]</sup>。冠心病早期一般无明显症状, 但通过心脏超声检查即可发现伴有心脏舒张功能和血管内皮细胞功能异常的表现<sup>[3]</sup>。瑞舒伐他汀所具有药代动力学性质可抑制肝细胞内胆固醇合成从而降低细胞内胆固醇, 使血脂浓度降低改善冠心病功能, 防止疾病进一步发展<sup>[4-5]</sup>。我们用瑞舒伐他汀治疗老年冠心病, 以研究其左心室和内皮舒张功能变化, 以及对血脂的影响, 为临床治疗冠心病提供参考依据。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 2015 年 1 月至 12 月确诊的兰州军区兰州总医院住院老年冠心病患者 64 例, 并签署知情同意后, 通过随机方法将患者分为常规治疗(常规组, 32 例)和常规治疗 + 瑞舒伐他汀(瑞舒伐他汀组, 32 例)。全部患者均符合美国纽约心脏病学会(NYHA)诊断和分级标准。常规组男 15 例, 女 17 例; 年龄 61 ~ 83 (67.56 ± 8.68) 岁; 体重 47 ~ 78 (57.68 ± 9.32) kg; 心功能 II 级 23 例, III 级 9 例。瑞舒伐他汀组男 14 例, 女 18 例; 年龄 61 ~ 84 (68.81 ± 9.76) 岁; 体重 48 ~ 81 (58.65 ± 9.65) kg; 心功能 II 级 24 例, III 级 8 例。入选患者符合国家《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》(WS 319-2010)<sup>[6-7]</sup>, 对严重糖尿病、其他心脑血管疾病或具有严重肝肾功能疾病患者均被排除。同一时期选取健康体检者 24 例作为对照, 男 11 例, 女 13 例, 年龄 60 ~ 78 (68.18 ± 9.24) 岁, 体重 51 ~ 79 (61.27 ± 9.38) 岁。上述 3 组研究对象之间的年龄、性别、体重等无统计学差异( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

1.2 用药方法 (1)常规组:给予常规治疗,包括改善循环、调节饮食、控制血压、抗血小板凝集等基础治疗。(2)瑞舒伐他汀组:在常规治疗基础上,口服瑞舒伐他汀钙片(阿斯利康制药有限公司,批准文号:H20060406),每晚 20 mg,服用 8 周。研究对象于治疗前 2 周停用其他他汀类药物,期间观察患者的症状、不良反应和并发症等。

1.3 测定左心室功能和血管内皮舒张功能 彩色多普勒超声为 Philips HD15 高端智能,探头用 S8-3 Cardiac Probe,频率 5~10 MHz。常规组和瑞舒伐他汀组患者于治疗前,治疗后 1、2、4 和 8 周进行心脏一些功能检测,对照组仅在体检时检测。按计划检测的指标包括:(1)左心室射血分数(LVEF)和左心室高峰充盈率(LVPFR)。(2)肱动脉血管内皮依赖性舒张功能(EDD)。(3)肱动脉内皮非依赖性舒张功能(NEDD)。

1.4 血脂检测<sup>[6-7]</sup> 研究对象按常规进行血脂测定,对照组仅在体检时空腹测定血脂 1 次。采用酶法测定总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。LX20 全自动生化分析仪为美国 Beckman 产品,TC、TG 和 HDL-C 试剂购自浙江伊利康生物技术有限公司。血清质量控制用 Landox 方法质控,批间误差 $\leq 9.8\%$ ,批内误差 $\leq 7.2\%$ 。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析及两两比较的 LSD-*t* 检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 治疗前心功能和血脂水平 与正常对照组比较,治疗前常规组和瑞舒伐他汀组左心室功能(LVEF 和 LVPFR)和内皮舒张功能(EDD 和 NEDD)指标均显著降低( $P$  均  $< 0.05$ ),而 TC、TG 水平则显著升高( $P$  均  $< 0.01$ ),HDL-C 水平显著降低( $P < 0.01$ ),但常规组和瑞舒伐他汀组之间各值无统计学差异( $P$  均

$> 0.05$ )。见表 1。

2.2 治疗后左心室功能和内皮舒张功能 治疗 2、4 和 8 周后,常规组和瑞舒伐他汀组 LVEF、LVPFR、EDD 和 NEDD 均较治疗前明显升高( $P$  均  $< 0.05$ ),且瑞舒伐他汀组明显高于常规组( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 2。数据用 Pearson 相关性分析,结果表明随着老年冠心病患者 EDD 和 NEDD 等内皮舒张功能指标的升高,其 LVEF 亦升高,老年冠心病患者 EDD、NEDD 与 LVEF 均呈正相关( $r = 0.624, 0.712, P$  均  $< 0.05$ )。

2.3 血脂水平 治疗前两组患者血脂水平比较无统计学差异( $P$  均  $> 0.05$ )。治疗 4 周和 8 周后,两组 TC、TG 均有下降( $P < 0.05, P < 0.01$ ),但瑞舒伐他汀组明显低于常规组( $P$  均  $< 0.01$ ),而两组 HDL-C 水平明显上升( $P < 0.05, P < 0.01$ ),且瑞舒伐他汀组明显高于常规组( $P < 0.01$ )。见表 3。老年冠心病患者血脂数据通过 Pearson 相关性分析表明,血管内皮舒张功能指标 EDD 与血脂 TC、TG 和 HDL-C 之间呈负相关( $r = -0.386, -0.428, -0.388, P$  均  $< 0.05$ )。

2.4 不良反应 治疗过程未见肝肾功能改变。常规组发生头晕 1 例、腹胀 2 例,便秘 2 例;瑞舒伐他汀组发生头晕 2 例、皮肤瘙痒 1 例、腹胀 3 例,消化不良 2 例。上述症状经对症处理均于 1 周内消失,未影响治疗研究计划。

## 3 讨论

老龄化和生活方式促使心血管疾病发病率呈上升趋势,特别是冠心病对中老年的威胁受到全世界的广泛关注<sup>[7-9]</sup>。循环故障、心肌供氧不足,或局部血管痉挛导致心肌缺血或坏死性损伤大多数是冠状动脉粥样硬化引起。这些患者早期通常无症状,但检测可有血管内皮功能可能发生改变,病变仅表现在组织学和细胞学水平。因此,早期测定心脏舒张功能和血管内皮功能状况可以做到早发现早预防,同时可以评价药物疗效<sup>[1,10-12]</sup>。

表 1 治疗前研究对象左心室功能、内皮舒张功能和血脂结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	LVEF(%)	LVPFR(%)	EDD(%)	NEDD(%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
对照组	24	62.06 ± 8.95	2.95 ± 0.25	9.82 ± 2.62	24.25 ± 6.52	4.46 ± 1.66	1.96 ± 0.68	1.89 ± 0.79
常规组	32	47.52 ± 9.26 <sup>a</sup>	1.92 ± 0.45 <sup>a</sup>	4.78 ± 1.73 <sup>a</sup>	18.62 ± 4.81 <sup>a</sup>	8.76 ± 2.97 <sup>b</sup>	4.26 ± 1.76 <sup>b</sup>	0.79 ± 0.28 <sup>b</sup>
瑞舒伐他汀组	32	47.27 ± 9.65 <sup>a</sup>	1.95 ± 0.52 <sup>a</sup>	4.76 ± 1.91 <sup>a</sup>	18.76 ± 5.67 <sup>a</sup>	8.79 ± 2.81 <sup>b</sup>	4.16 ± 1.42 <sup>b</sup>	0.87 ± 0.22 <sup>b</sup>
<i>F</i> 值		4.724	5.178	5.028	4.512	8.906	7.582	6.483
<i>P</i> 值		$< 0.05$	$< 0.05$	$< 0.05$	$< 0.05$	$< 0.01$	$< 0.01$	$< 0.01$

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

表 2 常规组和瑞舒伐他汀组患者瑞舒伐他汀治疗后左心室功能和血管内皮功能变化 (n = 32, % ,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	治疗前	治疗后			
		1 周	2 周	4 周	8 周
<b>LVEF</b>					
常规组	47.57 ± 8.66	48.76 ± 7.57	50.75 ± 8.65 <sup>a</sup>	52.21 ± 7.14 <sup>a</sup>	53.48 ± 4.57 <sup>a</sup>
瑞舒伐他汀组	47.27 ± 8.75	53.55 ± 7.75	58.26 ± 7.72 <sup>a</sup>	62.45 ± 2.21 <sup>a</sup>	63.82 ± 2.42 <sup>a</sup>
t/P 值	0.367 / >0.05	1.842 / >0.05	3.277 / <0.05	3.246 / <0.05	3.464 / <0.05
<b>LVPFR</b>					
常规组	1.84 ± 0.45	1.87 ± 0.47	2.81 ± 0.47 <sup>a</sup>	2.84 ± 0.37 <sup>a</sup>	2.86 ± 0.42 <sup>a</sup>
瑞舒伐他汀组	1.85 ± 0.52	1.89 ± 0.55	3.87 ± 0.53 <sup>a</sup>	3.88 ± 0.56 <sup>a</sup>	4.17 ± 0.76 <sup>a</sup>
t/P 值	0.422 / >0.05	0.564 / >0.05	2.845 / <0.05	3.227 / <0.05	3.684 / <0.05
<b>EDD</b>					
常规组	4.77 ± 1.73	4.87 ± 1.22	5.26 ± 2.71 <sup>a</sup>	6.52 ± 2.75 <sup>a</sup>	6.78 ± 3.35 <sup>a</sup>
瑞舒伐他汀组	4.69 ± 1.81	4.87 ± 1.47	6.84 ± 2.82 <sup>a</sup>	7.84 ± 3.17 <sup>a</sup>	7.62 ± 4.82 <sup>a</sup>
t/P 值	0.437 / >0.05	1.792 / >0.05	3.762 / <0.05	4.618 / <0.05	4.671 / <0.05
<b>NEDD</b>					
常规组	17.72 ± 4.71	18.61 ± 3.79	18.65 ± 4.62 <sup>a</sup>	18.78 ± 4.77 <sup>a</sup>	18.72 ± 5.37 <sup>a</sup>
瑞舒伐他汀组	17.86 ± 5.67	18.67 ± 3.76	21.77 ± 5.22 <sup>a</sup>	21.86 ± 5.67 <sup>a</sup>	22.64 ± 5.77 <sup>a</sup>
t/P 值	0.235 / >0.05	1.336 / >0.05	3.792 / <0.05	3.774 / <0.05	4.252 / <0.05

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P < 0.05。

表 3 常规组和瑞舒伐他汀组治疗前后血脂变化

(n = 56, mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	TC	TG	HDL-C
<b>常规组</b>			
治疗前	7.56 ± 2.77	4.06 ± 1.56	0.77 ± 0.26
治疗 4 周	7.02 ± 2.17 <sup>a</sup>	3.17 ± 1.52 <sup>a</sup>	0.97 ± 0.30 <sup>a</sup>
治疗 8 周	6.62 ± 2.76 <sup>a</sup>	2.72 ± 1.12 <sup>a</sup>	1.26 ± 0.51 <sup>a</sup>
<b>瑞舒伐他汀组</b>			
治疗前	7.59 ± 2.61	4.17 ± 1.32	0.77 ± 0.31
治疗 4 周	6.32 ± 2.16 <sup>bc</sup>	2.63 ± 0.91 <sup>bc</sup>	1.16 ± 0.42 <sup>bc</sup>
治疗 8 周	5.41 ± 2.62 <sup>bc</sup>	2.21 ± 0.92 <sup>bc</sup>	1.37 ± 0.52 <sup>bc</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup>P < 0.05,<sup>b</sup>P < 0.01;与常规组比较,<sup>c</sup>P < 0.01。

多种因素综合作用引起冠心病,且随年龄的增长心血管疾病伴高血脂概率可以增加,遗传基因是内在因素,代谢减退引起的激素水平降低所致糖脂代谢紊乱也是重要的因素<sup>[3,13-15]</sup>。利用他汀类药物瑞舒伐他汀降低高血脂、改善心室功能和调节血管内皮功能,从而平衡脂代谢和调节微循环达到治疗冠心病作用<sup>[4,16-17]</sup>。他汀类药物瑞舒伐他汀是选择性羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂 (hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, HMG-CoA 还原酶抑制剂) 类药物中作用最好的,作用机制包括在肝脏内竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶还原 HMG-CoA,降低内源性胆固醇,以及上调肝细胞表面低密度脂蛋白 (LDL) 受体活性而加速 LDL 摄取和分解等<sup>[17-19]</sup>。这些作用对冠脉内斑块炎症的多个环节有一定干预作用,并稳定和化解动脉微小粥样斑块,延迟或缓解动脉粥样硬化进程<sup>[7,20-22]</sup>。

冠心病重要危险因素是动脉粥样硬化<sup>[19-22]</sup>。动脉粥样硬化的发生与高血脂高度相关,而瑞舒伐他汀

则通过降低血脂水平,使血管内皮舒张和左心室功能得到改善<sup>[19-21]</sup>。我们研究表明,老年冠心病患者这些功能的变化表现包括 LVEF、LVPFR 和 EDD 和 NEDD 等水平的降低,用瑞舒伐他汀治疗后这些指标均得到明显改善,且与治疗时间呈正相关,说明瑞舒伐他汀对老年冠心病有很好的治疗作用,耐受性良好,无严重不良反应。此外,当左心室功能指标改善时血管内皮舒张功能也得到提高,表明血管内皮舒张功能与左心室功能改善相一致,结果是 EDD、NEDD 和 LVEF 明显相关<sup>[3-5]</sup>。

本文研究表明,老年冠心病患者口服瑞舒伐他汀 (20 mg/d) 可以改善心功能和降低血脂,无明显不良反应。老年冠心病血脂升高常伴随左心室功能指标 (LVEF、LVPFR)、血管内皮舒张功能指标 (EDD、NEDD) 降低,研究这些指标变化有助于掌握瑞舒伐他汀降低血脂及改善心功能的效果,为临床提供参考以改进治疗方案。

参考文献

- [1] Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, et al. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery [J]. N Engl J Med, 2016, 374(18): 1744 - 1753.
- [2] Chae DW, Son M, Kim Y, et al. Pharmacokinetics of a telmisartan/rosuvastatin fixed-dose combination; a single-dose, randomized, open-label, 2-period crossover study in healthy Korean subjects [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2015, 53(10): 883 - 889.
- [3] 宋宏宁, 陈金玲, 秦真英, 等. 超声心动图多参数联合临床诊断冠状动脉粥样硬化性心脏病 [J]. 中国医学影像学技术, 2014, 30(6): 863 - 866.
- [4] Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin on small dense low-density lipoprotein: a meta-analysis of randomized trials [J]. Heart Vessels, 2014, 29(3): 277 - 299.

- [5] Roh H, Son H, Lee D, et al. Pharmacokinetic interaction between rosuvastatin and olmesartan; a randomized, open-label, 3-period, multiple-dose crossover study in healthy Korean male subjects [J]. *Clin Ther*, 2014, 36(7): 1159 – 1170.
- [6] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 474 – 473.
- [7] Ezhov MV, Il'ina LN, Safarova MS, et al. Cascade plasma filtration during the first year after CABG in patients with hyperlipidemia refractory to statins [J]. *Atheroscler Suppl*, 2013, 14(1): 101 – 105.
- [8] Horváth Z, Csuka D, Vargova K, et al. Elevated C1rC1sC1inh levels independently predict atherosclerotic coronary heart disease [J]. *Molecu Immunol*, 2013, 54(1): 7 – 13.
- [9] Narula J, Nakano M, Virmani R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(10): 1041 – 1051.
- [10] Li J, Zhang L, Xie NZ, et al. Relationship between the cholesterol ester transfer protein TaqIB polymorphism and the lipid-lowering effect of atorvastatin in patients with coronary atherosclerotic heart disease [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1): 2140 – 2147.
- [11] Lee K. 10-year risk for atherosclerotic cardiovascular disease and coronary heart disease among Korean adults; findings from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010 [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(2): 417 – 422.
- [12] Wong MC, Zhang DX, Wang HH. Rapid emergence of atherosclerosis in Asia; a systematic review of coronary atherosclerotic heart disease epidemiology and implications for prevention and control strategies [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(4): 257 – 269.
- [13] Gao WQ, Feng QZ, Li YF, et al. Systematic study of the effects of lowering low-density lipoprotein-cholesterol on regression of coronary atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14(1): 60 – 69.
- [14] Dai W, Li Y, Lv YN, et al. The roles of a novel anti-inflammatory factor, milk fat globule-epidermal growth factor 7, in patients with coronary atherosclerotic heart disease [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 661 – 665.
- [15] Winquist A, Steenland K. Modeled PFOA exposure and coronary artery disease, hypertension, and high cholesterol in community and worker cohorts [J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(12): 1299 – 1305.
- [16] Nishikura T, Koba S, Yokota Y, et al. Elevated small dense low-density lipoprotein cholesterol as a predictor for future cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(7): 755 – 767.
- [17] Rossi A, Gaibazzi N, Dandale R, et al. Aortic valve sclerosis as a marker of coronary artery atherosclerosis; a multicenter study of a large population with a low prevalence of coronary artery disease [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(2): 364 – 367.
- [18] Joshi PH, Nasir K. Discordance between risk factors and coronary artery calcium; implications for guiding treatment strategies in primary prevention settings [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 57(1): 10 – 17.
- [19] Chandra A, Neeland IJ, Das SR, et al. Relation of black race between high density lipoprotein cholesterol content, high density lipoprotein particles and coronary events (from the Dallas Heart Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(7): 790 – 794.
- [20] McAlister FA, Majumdar SR, Lin M, et al. Cholesterol end points predict outcome in patients with coronary disease; quality improvement metrics from the enhancing secondary prevention in coronary artery disease (ESP-CAD) trial [J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(12): 1627 – 1632.
- [21] Yeboah J, Sillau S, Delaney JC, et al. Implications of the new American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guidelines for primary atherosclerotic cardiovascular disease event prevention in a multi ethnic cohort; Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Am Heart J*, 2015, 169(3): 377 – 395, e3.
- [22] Hruby A, O'Donnell CJ, Jacques PF, et al. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification; the framingham heart study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(1): 59 – 69.

收稿日期: 2016-05-15 修回日期: 2016-06-06 编辑: 王海琴