



不同剂量瑞舒伐他汀对冠状动脉粥样硬化斑块及血管内皮细胞功能的影响

冯海琼, 汪蓉, 赵顺春, 罗秀珍

引用本文:

冯海琼,汪蓉,赵顺春,罗秀珍. 不同剂量瑞舒伐他汀对冠状动脉粥样硬化斑块及血管内皮细胞功能的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(3): 349-352.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.03.019>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗急性冠状动脉综合征的效果观察

Clinical observation of rosuvastatin combined with ezetimibe in the treatment of acute coronary syndrome

蚌埠医学院学报. 2017, 42(9): 1217-1219 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.09.019>

不同剂量瑞舒伐他汀对冠心病心力衰竭病人氧化应激及血液流变学的影响

Effect of different doses of rosuvastatin on oxidative stress and hemorheology in patients with coronary heart disease complicated with heart failure

蚌埠医学院学报. 2018, 43(3): 324-328 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.03.013>

大剂量阿托伐他汀对行PCI急性心肌梗死病人血EPCs动员和VEGF、TLR4表达水平的影响

Effect of high dose atorvastatin on blood EPCs mobilization, and expression levels of VEGF and TLR4 in AMI patients treated with PCI

蚌埠医学院学报. 2018, 43(6): 745-748 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.06.014>

低剂量阿托伐他汀联合依折麦布 治疗缺血性卒中病人高脂血症的效果

Effect of low-dose of atorvastatin combined with ezetimibe in the treatment of hyperlipidemia in patients with ischemic stroke

蚌埠医学院学报. 2019, 44(10): 1352-1355 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.10.016>

加服依折麦布强化血脂管理对改善冠状动脉慢血流的疗效观察

蚌埠医学院学报. 2020, 45(9): 1255-1257 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.09.030>

不同剂量瑞舒伐他汀对冠状动脉粥样硬化斑块及血管内皮细胞功能的影响

冯海琼,汪蓉,赵顺春,罗秀珍

[摘要] **目的:**探讨不同剂量瑞舒伐他汀对冠状动脉粥样硬化斑块及血管内皮细胞功能的作用。**方法:**选取冠状动脉粥样硬化病人 86 例,随机分为观察组和对照组,各 43 例。对照组采用小剂量瑞舒伐他汀(10 mg)治疗;观察组采用大剂量瑞舒伐他汀(20 mg)治疗,持续治疗 3 个月。比较 2 组病人血管体积、管腔体积、斑块体积及肱动脉血流介导的舒张功能(flow-mediated vasodilation, FMD)、硝酸甘油介导的舒张功能(nitroglycerine-mediated vasodilation, NMD)、一氧化氮(nitric oxide, NO),记录不良反应发生情况。**结果:**2 组病人治疗前血管体积、管腔体积和斑块体积差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组血管体积、管腔体积及斑块体积均较治疗前减小($P < 0.05$),且均小于对照组($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。2 组病人治疗前 FMD、NMD 和 NO 差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组病人 FMD、NMD 和 NO 均较治疗前升高,且观察组 FMD、NMD 和 NO 均明显高于对照组($P < 0.01$)。2 组病人治疗期间均未出现急性心血管事件,观察组不良反应发生率为 9.30% (4/43),与对照组的 6.98% (3/43) 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**与 10 mg 瑞舒伐他汀相比,20 mg 瑞舒伐他汀对冠状动脉粥样硬化斑块有助于改善硬化斑块和血管内皮细胞功能,且病人可以耐受,安全性较高。

[关键词] 冠状动脉粥样硬化;瑞舒伐他汀;血管内皮细胞功能

[中图分类号] R 543.3

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.03.019

Study on the effects of different doses of rosuvastatin on coronary atherosclerotic plaques and vascular endothelial cell function

FENG Hai-qiong, WANG Rong, ZHAO Shun-chun, LUO Xiu-zhen

(Department of Cardiovascular Medicine, The First People's Hospital

of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Liangshan Yi Autonomous Prefecture Sichuan 615000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of different doses of rosuvastatin on coronary atherosclerotic plaques and vascular endothelial cell function. **Methods:** Eighty-six coronary atherosclerotic patients were randomly divided into the observation group and control group (43 cases in each group). The control group was treated with 10 mg of rosuvastatin, and the observation group was treated with 20 mg of rosuvastatin for 3 months. The volume of blood vessels, volume of lumen, volume of plaque, flow-mediated vasodilation (FMD), nitroglycerin-mediated vasodilation (NMD) and nitric oxide (NO) were compared between two groups, and the adverse reactions in two groups were also recorded. **Results:** There was no statistical significance in the vascular volume, lumen volume and plaque volume between two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the vascular volume, lumen volume and plaque volume in two groups decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and which in observation group were less than those in control group ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). There was no statistical significance in the FMD, NMD and NO between two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the FMD, NMD and NO in two groups increased compared with before treatment, and the FMD, NMD and NO in observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). No acute cardiovascular events occurred in two groups during treatment. The incidence rate of adverse reactions in observation group and control group were 9.30% (4/43) and 6.98% (3/43), respectively, and the difference of which between two groups was not statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusions:** Compared with 10 mg rosuvastatin, the 20 mg of rosuvastatin in the treatment of coronary atherosclerotic plaque can improve the plaque and vascular endothelial cell function, with good tolerance and safety.

[Key words] coronary atherosclerotic plaque; rosuvastatin; vascular endothelial cell function

动脉粥样硬化是血管病中常见的一种,尤其是

冠状动脉出现粥样硬化,可导致心肌缺血改变,如不能采取有效治疗,冠状动脉粥样斑块极易破裂和导致血栓形成,引起急性心血管事件发生^[1]。对于此类病理变化,采取积极的预防和治疗措施十分重要。他汀类药物是临床最常用的治疗药物,除了调脂作用以外,因其抗炎、延缓动脉粥样硬化及改善血管内

[收稿日期] 2020-03-17 [修回日期] 2020-10-29

[作者单位] 四川省凉山彝族自治州第一人民医院 心血管内科, 615000

[作者简介] 冯海琼(1984-),女,主治医师。

皮等多种机制,有助于降低冠状动脉粥样硬化病人心、脑血管事件的发生率,改善预后^[2]。随着临床实践的深入,有学者^[3]发现不同剂量的他汀类药物对于冠状动脉粥样硬化病人的治疗效果存在差异,在保证安全的前提下,可通过加大药物剂量来提高动脉粥样硬化治疗效果。瑞舒伐他汀是最新的他汀类药物之一,传统临床多采用小剂量 10 mg 治疗,虽然延缓斑块和保护内皮细胞的效果尚可,但部分病人长期应用的敏感性不断降低,治疗效果欠佳^[4]。临床尚缺少不同剂量瑞舒伐他汀对冠状动脉粥样硬化斑块及血管内皮细胞功能影响的研究报道,因此,本研究采用硬化斑块及血管内皮细胞功能作为观察指标,探讨 10 mg/d 瑞舒伐他汀和 20 mg/d 瑞舒伐他汀对冠状动脉粥样硬化的治疗作用。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 7 月至 2019 年 11 月我院门诊或住院治疗的冠状动脉粥样硬化病人 114 例,均已明确诊断,其中 28 例因不符合要求剔除观察试验,共计 86 例病人顺利完成治疗及检查过程。纳入标准:(1)临床诊断为冠状动脉粥样硬化,冠状动脉造影提示至少 1 条以上 50% ~ 70% 狭窄冠状动脉;(2)病人或家属对研究内容已经明确,签署治疗同意书;(3)病人基础资料完全,治疗依从性良好。排除标准:(1)肝、肾功能重度不全;(2)重度房颤、急性心急梗死,或血流动力学不稳定者;(3)存在严重感染、脓毒血症、全身炎症反应综合征病人;(4)既往胸部或心脏手术史;(5)既往 1 月内曾采用他汀类药物治疗者;(6)特殊人群,如妊娠和哺乳期女性、精神病者;(7)曾参与或正在参与其他研究者;(8)治疗期间中断治疗、失随病例,或疗效评价不准确者。其中男 53 例,女 33 例;年龄 45 ~ 67 岁;高血压史 37 例,吸烟史 29 例。按照随机数字表法分为对照组和观察组,各 43 例,2 组性别、年龄、高血压史和吸烟史差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1),具有可比性。

表 1 2 组病人基本资料[n ;百分率(%)]

分组	n	男	女	年龄/岁	高血压史	吸烟史
对照组	43	25(58.14)	18(41.86)	55.42 ± 6.28	20(46.51)	15(34.88)
观察组	43	28(65.12)	15(34.88)	54.89 ± 7.10	17(39.53)	14(32.56)
χ^2	—	0.44	0.37*	0.43	0.05	
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

* 示 t 值

1.2 方法

病人入院后即纳入研究,2 组病人基础治疗、用药及护理措施均相同,包括 β 受体拮抗剂、ACE-I、降脂、降压、改善微循环、抗血小板聚集药物,根据病人具体情况选择治疗药物及用量。对照组采用小剂量瑞舒伐他汀治疗,瑞舒伐他汀钙片(阿斯利康药业有限公司,国药准字 J20170008) 10 mg 睡前口服,每天 1 次;观察组采用大剂量瑞舒伐他汀治疗,瑞舒伐他汀钙片 20 mg 睡前口服,每天 1 次。持续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 血管内超声检查

所有病人行冠状动脉造影以明确狭窄 50% ~ 70% 病变区血管,仪器由 Boston 公司提供,在导丝和 IVUS 导管进入前预注射肝素(避免血栓形成),在成像前冠状动脉注射硝酸甘油(避免血管痉挛),在导丝上前推 IVUS 超声导管到病变区血管,确保 IVUS 超声导管的探头在病变区血管远端(通过冠状动脉造影来界定),保持 IVUS 超声导管和导丝固定不动,按 IMAGE 键启动马达并核对图像,以与自动回撤相似的慢速(0.5 mm/s)回撤导管,直至冠状动脉近端起始处,获取横截面及矢状二维重建图像,在造影显示器上显示 IVUS 图像。选取靶病变血管连续 10 帧图像,取平均值,采用冠状动脉的轴向标志,使 IVUS 分析位置相同,测定指标包括血管体积、管腔体积及斑块体积等。

1.3.2 血管内皮细胞功能

采用 Philips ATL5000 型多普勒超声测定病人血管内皮细胞功能,包括肱动脉血流介导的舒张功能(flow-mediated vasodilation, FMD)、硝酸甘油介导的舒张功能(nitroglycerine-mediated vasodilation, NMD);同时治疗前后抽血 5 mL,经充分离心后分离血清,及时送检我院检验科,采用硝酸还原酶法测定外周血一氧化氮(nitric oxide, NO)含量,试剂盒来自上海斯信生物科技有限公司,参照试剂盒要求进行操作。

1.3.3 不良反应

记录并比较 2 组病人不良反应发生情况,同时比较治疗前后病人肌酸激酶(creatinine kinase, CK)和丙氨酸氨基转移酶(glutamic-pyruvic transaminase, GPT)变化。

1.4 统计学方法

采用 t 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2 组病人血管内超声检查结果比较

2 组病人治疗前血管体积、管腔体积和斑块体积差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组病人血管体积、管腔体积及斑块体积均较治疗前减小($P <$

0.05),且血管体积、管腔体积及斑块体积均小于对照组($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表 2)。

表 2 2 组病人治疗前后血管内超声检查结果比较($\bar{x} \pm s$; mm^3)

分组	n	血管体积	管腔体积	斑块体积
治疗前				
对照组	43	141.38 ± 10.25	101.52 ± 7.41	44.12 ± 5.28
观察组	43	140.86 ± 11.03	101.27 ± 6.87	43.89 ± 5.13
t	—	0.23	0.16	0.20
P	—	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后				
对照组	43	137.81 ± 9.28	97.71 ± 5.70*	42.01 ± 4.50*
观察组	43	132.59 ± 10.27*	93.62 ± 5.28*	40.27 ± 3.29*
t	—	2.47	3.45	2.53
P	—	<0.05	<0.01	<0.05

组内配对 t 检验: * $P < 0.05$

2.2 2 组病人血管内皮细胞功能比较 2 组病人治疗前 FMD、NMD 和 NO 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组病人 FMD、NMD 和 NO 均较治疗前升高,且观察组 FMD、NMD 和 NO 均明显高于对照组($P < 0.01$)(见表 3)。

表 3 2 组病人治疗前后血管内皮细胞功能比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	FMD/%	NMD/%	NO/($\mu\text{mol/L}$)
治疗前				
对照组	43	5.24 ± 0.46	12.35 ± 0.28	36.25 ± 5.28
观察组	43	5.12 ± 0.42	12.41 ± 0.25	35.89 ± 5.02
t	—	1.26	1.05	0.32
P	—	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后				
对照组	43	8.57 ± 0.43*	14.25 ± 0.32*	42.39 ± 6.13*
观察组	43	9.06 ± 0.49*	15.38 ± 0.29*	47.25 ± 6.28*
t	—	4.93	17.16	3.63
P	—	<0.01	<0.01	<0.01

组内配对 t 检验: * $P < 0.05$

2.3 2 组病人不良反应发生情况比较 2 组病人治疗期间均未出现急性心血管事件。对照组发生恶心呕吐 2 例,腹部不适 1 例,不良反应发生率 6.98% (3/43);观察组发生恶心呕吐 3 例,皮疹 1 例,不良反应发生率 9.30% (4/43),2 组差异无统计学意义($\chi^2 = 0.16, P > 0.05$)。2 组病人治疗前后的 CK 和 GPT 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 4)。

3 讨论

目前,随着膳食结构和生活方式的改变,人们更

多接受高脂、高碳水化合物饮食,吸烟、饮酒和熬夜等不良方式加重了动脉粥样硬化进程^[6]。动脉粥样硬化可发生于人体内重要的脏器部位,以冠状动脉粥样硬化较为常见,粥样化一旦发生,随着年龄增长而冠状动脉损伤条数增多,管腔呈不同程度的狭窄状态,并发血栓形成,导致血液循环障碍^[7]。其发病机制未完全明确^[8],对已发生的冠状动脉粥样硬化,需积极治疗,防止斑块进展并争取其逆转。对于 50% ~ 70% 冠状动脉狭窄,介入治疗的利弊值得商榷。他汀类是冠心病一级和二级预防的基础用药,应用他汀类药物可使病人受益。实践显示,他汀类药物不仅降低三酰甘油和总胆固醇含量,还可预防心血管事件的发生^[9-10]。另外,他汀类还具有抗炎和抗氧化、免疫调节、改善内皮细胞等活性,对冠状动脉粥样硬化斑块有稳定和/或逆转作用^[11]。近年来临床研究^[12]发现,瑞舒伐他汀在超过 20 mg/d 剂量时,使外周血 LDL 含量降低超过 40%,高剂量瑞舒伐他汀的降脂效果明显高于低剂量。因此,通过上调瑞舒伐他汀的剂量,进一步提高冠状动脉粥样硬化的治疗效果,稳定或逆转硬化斑块,成为临床研究的热点。

表 4 2 组病人治疗前后 CK 和 GPT 水平比较($\bar{x} \pm s$; U/L)

分组	n	CK	GPT
治疗前			
对照组	43	75.32 ± 13.26	35.26 ± 9.58
观察组	43	75.10 ± 14.11	35.61 ± 8.75
t	—	0.07	0.17
P	—	>0.05	>0.05
治疗后			
对照组	43	78.41 ± 14.25	36.82 ± 8.69
观察组	43	79.24 ± 13.33	37.36 ± 8.23
t	—	0.28	0.30
P	—	>0.05	>0.05

冠状动脉粥样硬化发展至冠心病的病理过程中,涉及到斑块聚集增生、斑块破裂等进程,斑块增多造成管腔狭窄是冠心病和心肌缺血的发病基础^[13]。稳定和不稳定斑块是粥样硬化斑块存在的两种状态。有研究表明^[14],50% 左右不稳定心绞痛病人存在钙化,在出现的急性心血管事件中,约 70% 以上为破裂斑块。在血管内超声技术出现后,大量研究将其作为研究冠状动脉内斑块的重要工具,尤其近年来,系列血管内超声检查已成为研究他汀类药物对冠状动脉粥样硬化斑块作用的主要工

具^[15],因此本次研究采用血管内超声检查来评估他汀类药物对冠状动脉粥样硬化斑块作用。血管内皮细胞功能与冠状动脉粥样硬化的关系研究较多,研究^[16]发现,在冠状动脉粥样硬化发生、进展过程中,均存在血管内皮细胞功能损伤。目前超声检查已成为评价血管内皮功能的最常用的无创方法,可以反映冠状动脉的内皮功能^[17]。而 NO 是血管内皮损伤的血清学标志物,在缺血缺氧、机械损伤等因素影响下,可损害动脉壁 NO 系统,降低 NO 的活性,导致内皮依赖性舒张性降低,加重冠状动脉粥样硬化。

关于不同剂量瑞舒伐他汀在心脏疾病中的应用,孙晓雯^[18]进行 6 个月的研究发现,与小剂量(10 mg/d)比,大剂量(20 mg/d)瑞舒伐他汀可以延缓冠状动脉临界病变动脉粥样硬化进程,从而提高治疗效果;GUO 等^[19]亦发现急性冠状动脉综合征病人应用 20 mg/d 瑞舒伐他汀在临床疗效及超声心动图、心电图指标方面均优于 10 mg/d 瑞舒伐他汀。本研究选用硬化斑块及血管内皮细胞功能作为观察指标,发现治疗后 2 组病人管腔体积、斑块体积和观察组血管体积均降低,2 组 FMD、NMD 及 NO 均升高,且观察组改善更为明显,提示相对于 10 mg/d 瑞舒伐他汀,20 mg/d 瑞舒伐他汀更有助于改善硬化斑块和血管内皮细胞功能。此外,药物的安全性也十分关键,尤其是在加大药物剂量时会产生累积剂量,储存于体内,可能导致产生较多的不良反应。他汀的不良反应主要是肌损和肝损伤。大剂量的瑞舒伐他汀在血药浓度时间-曲线下面积和最大峰浓度上表现出良好的线性特征,体内不会产生药物蓄积。张兰芳等^[20]观察 20 mg 与 10 mg 瑞舒伐他汀治疗急性梗死病人,随访 30 d 内未发现肌痛和转氨酶升高现象。本研究结果显示,大部分病人对治疗药物的耐受性较好,对照组不良反应发生率 6.98%,与观察组的 9.30% 差异无统计学意义,2 组病人治疗前后的 CK 和 GPT 水平差异亦无统计学意义。提示冠状动脉粥样硬化斑块病人应用 20 mg/d 瑞舒伐他汀可以耐受,安全性较高。

[参 考 文 献]

- [1] YAHAGI K, KOLODZIE FD, LUTTER C, *et al.* Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2):191.
- [2] 李震南,侯志辉,刘坤,等. CT 检测他汀类药物干预冠状动脉粥样硬化斑块进展的临床研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(6):508.
- [3] 史小飞,谢忠林,任彬诚,等. 不同剂量阿托伐他汀钙短期应

用对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清胆红素水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(11):2123.

- [4] 余勋. 瑞舒伐他汀防治心血管疾病的研究进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(29):4174.
- [5] 刘新文,吴学华,任爱华,等. 瑞舒伐他汀对冠状动脉粥样硬化患者临床前期病变的影响[J]. *心脑血管病防治*, 2016, 16(6):434.
- [6] TALAVERA-GARCIA E, DELGADO-LISTA J, GARCIA-RIOS A, *et al.* Influence of obesity and metabolic disease on carotid atherosclerosis in patients with coronary artery disease (CordioPrev Study)[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0153096.
- [7] 陈润泰,傅玉才,王伟. 血管新生对动脉粥样硬化斑块稳定性影响的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(3):311.
- [8] 丁小涵,叶平. 动脉粥样硬化研究进展[J]. *医学综述*, 2016, 22(10):1873.
- [9] 李曼,于波. 他汀类药物抗动脉粥样硬化的机制研究进展[J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35(11):919.
- [10] 陈诗婷,孙津津,司冰心,等. 他汀类药物干预飞行员冠状动脉粥样硬化的疗效观察[J]. *空军医学杂志*, 2017, 33(3):149.
- [11] 余欣,路航,张瑞丽,等. 瑞舒伐他汀防治动脉粥样硬化的机制研究进展[J]. *山东医药*, 2014, 54(31):88.
- [12] 杨慎先,杜长春,李蒙,等. 瑞舒伐他汀强化降脂治疗对冠状动脉临界病变斑块结构的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(6):594.
- [13] DZIEDZIC EA, PRZYCHODZEŃ S, DABROWSKI M. The effects of vitamin D on severity of coronary artery atherosclerosis and lipid profile of cardiac patients[J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(6):1199.
- [14] NDREPEPA G, IJIMA R, KUFNER S, *et al.* Association of progression or regression of coronary artery atherosclerosis with long-term prognosis[J]. *Am Heart J*, 2016, 177:9.
- [15] 杨睿,郑晓晖,胡丰朝. 阿托伐他汀和通心络胶囊治疗冠状动脉粥样硬化疗效的血管内超声评价[J]. *山东医药*, 2014, 54(1):57.
- [16] 李康妮,韩明华. 外周血管内皮功能、炎症因子与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系[J]. *岭南心血管病杂志*, 2015, 21(1):24.
- [17] 孙桂芳,孟立军,王炳华. 不同剂量辛伐他汀对冠状动脉粥样硬化患者内皮细胞功能影响[J]. *现代仪器与医疗*, 2015, 21(5):4.
- [18] 孔晓雯. 不同剂量瑞舒伐他汀对冠状动脉临界病变患者冠状动脉粥样硬化发展的影响[J]. *国际医药卫生导报*, 2018, 24(12):1841.
- [19] GUO J, ZHANG WZ, ZHAO Q, *et al.* Study on the effect of different doses of rosuvastatin on ventricular remodeling in patients with acute coronary syndrome after emergency percutaneous coronary intervention[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(19):4457.
- [20] 张兰芳,齐晓勇,贾新未,等. 不同剂量瑞舒伐他汀对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗患者心肌再灌注及心功能的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(13):1223.