

瑞舒伐他汀钙片治疗不稳定型心绞痛合并高脂血症疗效观察

惠慧, 卓书江, 吴光鹏

(海南省中医院心内科, 海南 海口 570203)

【摘要】 目的 观察瑞舒伐他汀钙片治疗不稳定型心绞痛合并高脂血症患者的疗效。方法 选取 2014 年 4 月至 2015 年 10 月在海南省中医院住院患者中不稳定型心绞痛患者 120 例, 按照双盲随机的方法分为对照组($n=60$)和观察组($n=60$)。对照组应用常规对症治疗, 观察组在对照组的基础上加服瑞舒伐他汀钙片, 疗程均为 6 个月。比较两组患者心绞痛和心电图疗效、治疗前后凝血指标、血脂、细胞因子水平及不良反应。结果 两组患者在心绞痛及心电图疗效的比较上, 对照组的总有效率分别为 66.7% 和 40.0%, 观察组分别为 86.7% 和 49.0%, 观察组的效果明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组患者治疗后凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的指标均明显改善, 且观察组明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 但两组患者血浆纤维蛋白原(FIB)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)比较, 观察组较对照组明显减少, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组患者在观察治疗期内未发现明显不良反应。结论 瑞舒伐他汀钙片治疗不稳定型心绞痛合并高脂血症的患者疗效确切, 无明显不良反应。

【关键词】 瑞舒伐他汀; 不稳定型心绞痛; 疗效; 凝血指标; 血脂; 细胞因子

【中图分类号】 R541.4 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1003-6350(2018)07-0995-03

冠状动脉血管是心脏供血、供氧的唯一动脉, 而血脂代谢异常、血管内皮功能的紊乱及免疫、炎症损伤等因素可引起脂质斑块在冠状动脉管壁上沉积, 直接导致冠脉管腔的部分阻塞或狭窄, 引起心脏的血液及氧气的供应不足^[1-4]。不稳定型心绞痛的发病率逐年升高, 严重威胁患者的身心健康, 尤其是合并高脂血症的患者, 病死率更高^[5]。他汀类药物不仅能调节血脂水平、减少脂质斑块的沉积, 还有一定的抗炎效果^[6-9], 稳定动脉粥样斑块, 使斑块不容易破裂, 不容易发生急性

心血管事件, 目前在临床上得到了广泛的应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 4 月至 2015 年 10 月海南省中医院收治的 120 例不稳定型心绞痛患者, 所有患者均符合不稳定性心绞痛的诊断标准, 按照双盲随机的方法将患者分为对照组和观察组各 60 例, 两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性, 见表 1。参与本研究的患者均知情同意并签署知情同意书。

表 1 两组患者的一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程(年, $\bar{x}\pm s$)	合并疾病情况(例)			
		男	女			单纯不稳定性心绞痛	原发性高血压	心律失常	糖尿病
对照组	60	32	28	55.06 \pm 8.71	8.06 \pm 4.18	20	16	14	10
观察组	60	33	27	54.89 \pm 7.61	8.16 \pm 5.03	22	14	15	9
χ^2 值		0.048		0.145	0.013	0.062			
P 值		0.831		0.886	0.924	0.803			

1.2 纳入标准 患者既往有或无心绞痛的症状, 心绞痛的疼痛程度在最近的 1 个月内有所加重, 发作的次数有所增加, 有时一些轻微的负荷运动也可导致心绞痛的发作。心绞痛发作时, 患者的心电图或正常或出现 ST-T 的变化, 有的甚至可以出现病理性 Q 波, 其中 ST 段的变化大于 0.05 mV, T 波倒置大于 0.2 mV, 但是发作的时间不大于 20 min, 并且心肌坏死标记物无异常, 纽约心功能分级为 I~II 级之间。

1.3 排除标准 ①根据纽约心功能分级, 评级为 III~IV 级之间, 并且有 II 度及以上房室传导阻滞或者有病窦综合征, 心率小于 50 次/min, 收缩压小于 90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 的患者; ②患有出血性疾病及有出血倾向者, 血小板计数低于 $10\times 10^9/L$, 患有严重肝肾功能不全, 可能有潜在出血病灶的患者; ③患

有恶性肿瘤或者营养状况较差的患者; ④精神类疾病的患者; ⑤处于妊娠期或者哺乳期的妇女; ⑥依从性差的患者; ⑦对本观察所用药物存在过敏的患者。

1.4 方法 对照组根据病情给予抗血小板聚集及硝酸酯类、 β 受体阻断剂药物常规治疗, 药物如下: 阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司, 国药准字 J20130078, 100 mg \times 30[#]) 100 mg/d, 1 次/d; 硫酸氢氯吡格雷片(Sanofi Winthrop Industrie, 国药准字 J20130083, 75 mg \times 7[#]) 75 mg/d, 1 次/d; 单硝酸异山梨酯缓释片(鲁南贝特制药有限公司, 国药准字 H20052095, 40 mg \times 24[#]) 40 mg/d, 1 次/d; 琥珀酸美托洛尔缓释片(阿斯利康制药有限公司 国药准字 J20100098, 47.5 mg \times 7[#]) 47.5 mg/d, 1 次/d。观察组除给予上述常规治疗外口服瑞舒伐他汀钙片(商品名: 瑞旨, 鲁南贝特制药有限公司

国药准字 H20080240 5 mg×14#) 10 mg/d, 1 次/d, 疗程均为 6 个月。

1.5 疗效标准^[10]

1.5.1 心绞痛疗效标准 ①显效:患者治疗前后相比,心绞痛发作的频率较治疗前减少 80%以上;②有效:患者治疗前后相比,心绞痛发作的频率较治疗前减少 50%~80%以上;③无效:患者治疗前后相比,心绞痛发作的频率较治疗前减少 50%以下。

1.5.2 心电图疗效标准 ①显效:患者治疗后,心电图 ST-T 段转为正常或者基本正常;②有效:患者治疗后,心电图 ST 段转为低平, T 波倒置较前好转;③无效:患者治疗后,与之前的心电图相比变化不明显。

1.6 观察指标 ①评估两组患者治疗前后心绞痛及心电图的治疗效果;②记录两组患者治疗前后凝血指标凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶原时间(APTT)、血浆纤维蛋白原(FIB)的变化;③记录两组患者治疗前后血脂总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的变化,患者于治疗前后分别抽血检测一次。患者于早晨未进食状态下抽取外周静脉血,抽血量为 3 mL,抽取后留置 20 min,再以 3 000 r/min 的速度离心 6 min,将血浆分离出放在 -20℃ 下准备检测。④记录两组患者治疗前后血清细胞因子 IL-6、TNF-α 水平,抽血方法同上;⑤观察两组患者治疗前后有无不良反应。

1.7 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内及组间比较采用 *t* 检验,计数资料用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 两组患者治疗后心绞痛症状及心电图均较治疗前有所好转,观察组的总有效率分别为 86.7%、81.7%,明显优于对照组的 66.7%、65.0%,两组比较差异均有统计学意义($\chi^2=7.21, P=0.035; \chi^2=6.33, P=0.031$),见表 2、表 3。

表 2 两组患者心绞痛治疗效果比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	60	24	16	20	66.7
观察组	60	34	18	8	86.7

表 3 两组患者心电图治疗效果比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	60	21	18	20	65.0
观察组	60	28	21	11	81.7

2.2 两组患者治疗前后凝血指标水平比较 两组患者治疗后 PT、APTT、FIB 均较治疗前有所好转,且与对照组比较,观察组改善更为明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.3 两组患者治疗前后血脂水平比较 两组患者治疗后 TC、TG、LDL-C、HDL-C 均较治疗前有所好转,且与对照组比较,观察组改善更为明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 5~表 8。

2.4 两组患者治疗前后细胞因子水平比较 两组患者 IL-6 和 TNF-α 比较,观察组较对照组明显减少,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 9。

2.5 不良反应 两组患者在观察治疗期内未发现明显不良反应。

表 4 两组患者治疗前后的凝血指标水平比较($\bar{x}\pm s, n=60$)

组别	例数	PT(s)				APTT(s)				FIB (g/L)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	60	11.15±2.34	12.95±2.09	14.508 6	0.020	20.10±3.52	24.17±4.13	9.7820	0.015	4.17±0.83	3.24±0.79	12.800 6	0.024
观察组	60	10.44±2.16	14.87±2.50	20.420 4	0.010	20.62±3.41	28.16±4.54	15.307 4	0.010	4.20±0.75	2.52±0.83	19.125	0.016
<i>t</i> 值		1.461 9	5.203 6			1.157 6	5.771			0.389 7	6.116 3		
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

表 5 两组患者治疗前后的血清 TC 水平比较($\bar{x}\pm s, \text{mmol/L}$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	60	5.96±0.52	4.69±0.41	9.720	0.000
观察组	60	6.05±0.45	5.12±0.43	11.608	0.000
<i>t</i> 值		0.400 6	4.937 6		
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05		

表 6 两组患者治疗前后的血清 TG 水平比较($\bar{x}\pm s, \text{mmol/L}$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	60	2.85±0.40	1.84±0.41	3.895	0.030
观察组	60	2.90±0.56	2.05±0.35	7.590	0.000
<i>t</i> 值		0.295 3	7.449 5		
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05		

表 7 两组患者治疗前后的血清 LDL-C 水平比较($\bar{x}\pm s, \text{mmol/L}$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	60	3.85±0.54	2.64±0.35	2.935	0.035
观察组	60	3.94±0.53	2.96±0.47	5.778	0.000
<i>t</i> 值		0.721 6	6.194 3		
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05		

表 8 两组患者治疗前后的血清 HDL-C 水平比较($\bar{x}\pm s, \text{mmol/L}$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	60	0.96±0.23	1.34±0.26	2.867	0.000
观察组	60	0.94±0.18	1.02±0.14	5.679	0.000
<i>t</i> 值		1.393 4	6.215 0		
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05		

表 9 两组患者治疗前后的细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-6 ($\mu\text{g/L}$)				TNF- α (ng/L)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	60	207.81 \pm 40.37	196.59 \pm 39.81	21.894	0.015	28.48 \pm 4.61	27.79 \pm 4.25	27.451	0.000
观察组	60	198.34 \pm 45.35	123.43 \pm 39.12	28.941 6	0.000	27.62 \pm 4.32	24.03 \pm 3.17	30.552 6	0.000
<i>t</i> 值		1.129 3	9.443 5			0.910 4	4.978 3		
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

3 讨论

瑞舒伐他汀是一种新型的他汀类药物,它具有生物利用度高、血清半衰期较长等优点,而且它还能显著地降低血脂,是一种很好的 3- β -甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 选择性还原酶抑制剂^[11-12]。张根华^[13]的观察表明,在对冠心病的疗效上及降低血脂的水平上,阿托伐他汀均明显劣于瑞舒伐他汀。无独有偶,刘一鸣等^[14]的研究也证实了以上观点,并再次显示出瑞舒伐他汀在改善患者微炎症状态、降脂及心功能方面的强大的优势。虽然冠状动脉痉挛、冠状动脉内血栓形成以及冠状动脉粥样硬化这三大因素是引起不稳定型心绞痛的直接原因,但归根到底还是由于冠脉的供血不足导致血氧的缺乏。血栓形成与斑块破裂是引发不稳定型心绞痛的主要机制。而血栓的形成则是多因素、多环节的,其中包括血液成分的异常、血管内皮受损以及血液流变等等,且它们的改变常常出现在血栓形成之前^[15]。而凝血指标的变化主要表现在纤溶因子、凝血因子、内皮细胞、血小板、抗凝蛋白及代谢产物所发生的一系列变化^[16]。因为血栓的形成可由凝血的异常激活引起,因此凝血指标与冠心病的关系是密不可分的。笔者观察表明,两组患者治疗前后,观察组的 PT、APTT 明显优于对照组,故说明对于凝血功能瑞舒伐他汀也有显著的疗效。因为在动脉粥样硬化斑块不稳定时,瑞舒伐他汀能很好的调动纤溶因子、凝血因子、内皮细胞、血小板、抗凝蛋白及代谢产物,使它们尽快发挥作用,从而稳定斑块,缓解不稳定性心绞痛的症状,阻止病情进一步发展。近几年,随着对不稳定型心绞痛的发生、发展研究的深入,很多学者发现血脂及细胞因子与冠心病也有密切关系^[17]。而通过本观察表明,在降低 LDL-C、TC、TG 水平、FIB、IL-6 及 TNF- α 的水平及增加 HDL-C 水平,瑞舒伐他汀均有显著的疗效。

综上所述,笔者认为瑞舒伐他汀钙片在治疗不稳定型心绞痛患者的凝血水平、血脂及细胞因子水平方面均有较好的治疗效果,且安全性较好,值得在临床上广泛应用。然而本研究样本量较小、观察指标较少,且两组患者的治疗时间较短,故仍需大样本、长时间、多观察指标的随机双盲对照研究进一步加以证实。

参考文献

- [1] Vosbergen S, Janzen J, Stoppers PJ, et al. A qualitative participatory study to identify of coronary heart disease patients to support the development of online self-management services [J]. International Journal of Medical Informatics, 2013, 82(12): 1183-1194.
- [2] 唐晔, 刘厂辉. 冠状动脉钙化与其相关危险因素的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2015, 43(4): 473-475.
- [3] 李霞, 龙一鸣, 吴丹霞, 等. 通心络联合瑞舒伐他汀对颈动脉粥样斑块及细胞炎性因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2012, 11(8): 581-583.
- [4] 陈海, 袁莉, 方玲, 等. 阿托伐他汀与银杏叶制剂联合应用对颈动脉粥样硬化斑块与血脂的影响[J]. 中国医药, 2010, 5(3): 220-222.
- [5] Hayriincekara FB. Web based medical decision support system application of coronary heart disease diagnosis with Boolean functions Minimization Method [J]. Expert systems Application, 2011, 38(11): 14037-14043.
- [6] 曹健, 蒋跃斌. 不同他汀类药物治疗冠心病的疗效对比[J]. 检验医学与临床, 2014, 12(8): 18-19.
- [7] 李平, 甘剑挺. 瑞舒伐他汀在动脉粥样硬化中抗炎机制的研究进展[J]. 中国医药指南, 2013, 11: 43-45.
- [8] Michos ED, Blumenthal RS. Prevalence of low low-density lipoprotein cholesterol with elevated high sensitivity C-reactive protein in the U.S. implications of the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(11): 931-935.
- [9] Carter NJ. Rosuvastatin: a review of its use in the prevention of cardiovascular disease in apparently healthy women or men with normal LDL-C levels and elevated hs-CRP levels [J]. Am J Cardio-vasc Drugs, 2010, 10(6): 383-400.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.
- [11] 邓咏秋, 李明亮. 瑞舒伐他汀联合通心络治疗冠状动脉粥样硬化型心脏病的观察[J]. 现代临床医学, 2013, 39(3): 194-195.
- [12] 汪蓓蕾, 华锦胜, 胡章乐, 等. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对经皮冠状动脉介入治疗患者术后血浆白介素-18 浓度的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2015, 18(6): 615-617.
- [13] 张根华. 阿托伐他汀与瑞舒伐他汀治疗冠心病的临床疗效对比分析[J]. 心血管病防治知识, 2014, 8(3): 36-37.
- [14] 刘一鸣, 潘杰锋, 吕静. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀治疗冠心病的疗效对比研究[J]. 吉林医学, 2014, 35(8): 1645-1646.
- [15] 王明理. 冠状动脉粥样硬化心脏病 69 例临床特点及治疗[J]. 中国医学工程, 2013, 21(8): 65.
- [16] 柳荫. 冠心病患者凝血功能与心血管意外的关系[J]. 中国医学创新, 2013, 8(6): 144-145.
- [17] 甄淑新. 老年冠心病患者血脂和 C 反应蛋白及血液流变学水平分析[J]. 中国慢性预防与控制, 2015, 9(6): 11-13.

(收稿日期: 2017-05-09)