

瑞舒伐他汀联合依折麦布对冠心病患者介入治疗术后心功能和炎症因子的影响

丁永, 郭志红, 姚慧娟, 王峥

北京市东城区第一人民医院 心内科, 北京 100075

【摘要】目的 观察瑞舒伐他汀联合依折麦布对冠心病患者冠状动脉介入(PCI)治疗术后心功能和炎症因子的影响。**方法** 纳入2019年1月至2020年12月北京市东城区第一人民医院收治的PCI术后冠心病患者共132例。采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组,两组患者均接受基础治疗,对照组患者在基础治疗基础上采用瑞舒伐他汀治疗,观察组患者采用瑞舒伐他汀和依折麦布联合治疗,持续治疗3个月。比较两组患者治疗前后心功能[心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期内径(LVSD)和左心室舒张末期内径(LVDD)]、血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]及炎症因子[超敏C反应蛋白(hs-CRP)和白细胞介素6(IL-6)]水平。**结果** 治疗前,两组患者LVEF、LVSD、LVDD、TC、TG、LDL-C、HDL-C、hs-CRP和IL-6差异无统计学意义($P>0.05$);治疗3个月后,两组患者LVEF、LVSD、LVDD均有改善的趋势,与治疗前差异无统计意义($P>0.05$),与对照组比,观察组TC、LDL-C、hs-CRP和IL-6均明显降低($P<0.05$)。治疗3个月后,两组患者TC、LDL-C、hs-CRP和IL-6均低于治疗前[(2.96 ± 0.26) mmol/L比(5.18 ± 0.72) mmol/L, (1.78 ± 0.22) mmol/L比(2.98 ± 0.34) mmol/L, (2.87 ± 0.45) mg/L比(7.21 ± 0.55) mg/L, (11.16 ± 2.42) pg/L比(35.74 ± 5.12) pg/L, $P<0.05$],且观察组较对照组明显降低[(2.96 ± 0.26) mmol/L比(3.58 ± 0.44) mmol/L, (1.78 ± 0.22) mmol/L比(2.32 ± 0.28) mmol/L, (2.87 ± 0.45) mg/L比(3.43 ± 0.58) mg/L, (11.16 ± 2.42) pg/L比(12.15 ± 2.96) pg/L, $P<0.05$],差异均有统计学意义。**结论** 瑞舒伐他汀联合依折麦布未能明显改善冠心病介入治疗术后患者心功能,可有效降低血脂和炎症反应水平。

【关键词】 冠心病;冠状动脉介入手术;瑞舒伐他汀;依折麦布;心功能;血脂;炎症反应

【中图分类号】 R972.6;R543.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)12-0058-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.12.013

Effect of Rosuvastatin combined with Ezetimibe on the cardiac function and inflammatory factors in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention

DING Yong, GUO Zhi-hong, YAO Hui-juan, WANG Zheng

Department of Cardiology, Dongcheng District First People's Hospital, Beijing 100075, China

【Abstract】 Objective To observe the effect of Rosuvastatin combined with Ezetimibe on the cardiac function and inflammatory factors in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients. **Methods** A total of 132 patients with coronary heart disease after PCI admitted to Dongcheng District First People's Hospital, Beijing from January 2019 to December 2020 were included. The patients were randomly divided into the control group and the observation group. Both groups received basic treatment, patients in the control group were treated with Rosuvastatin on the basis of basic treatment. And patients in the observation group were treated with a combination of Rosuvastatin and Ezetimibe for 3 months. The cardiac function [left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-systolic dimension (LVSD) and left ventricular end diastolic dimension (LVDD)], blood lipids [total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), low density lipo-

protein cholesterin (LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)] and inflammatory factors [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin 6 (IL-6)] before and after comprehensive treatment were compared between the 2 groups. The adverse reactions during treatment were recorded. **Results** Before comprehensive treatment, there was no significant difference in LVEF, LVSD, LVDD, TC, TG, LDL-C, HDL-C, hs-CRP and IL-6 between the 2 groups ($P>0.05$). After 3 months of comprehensive treatment, LVEF, LVSD and LVDD in the two groups were improved, and there was no significant difference from that before treatment ($P>0.05$). Compared with the control group, TC, LDL-C, hs-CRP and IL-6 in the observation group were significantly lower. After 3 months of comprehensive treatment, TC, LDL-C, hs-CRP and IL-6 in the 2 groups were lower than before treatment [(2.96±0.26) mmol/L vs. (5.18±0.72) mmol/L, (1.78±0.22) mmol/L vs. (2.98±0.34) mmol/L, (2.87±0.45) mg/L vs. (7.21±0.55) mg/L, (11.16±2.42) pg/L vs. (35.74±5.12) pg/L, $P<0.05$], and the observation group was significantly lower than the control group [(2.96±0.26) mmol/L vs. (3.58±0.44) mmol/L, (1.78±0.22) mmol/L vs. (2.32±0.28) mmol/L, (2.87±0.45) mg/L vs. (3.43±0.58) mg/L, (11.16±2.42) pg/L vs. (12.15±2.96) pg/L. There was statistically differences between the 2 groups. **Conclusion** Rosuvastatin combined with Ezetimibe can not significantly improve the cardiac function of patients after percutaneous coronary intervention, and can effectively reduce the level of blood lipid and inflammatory response.

【Key words】 coronary heart disease; coronary intervention; Rosuvastatin; Ezetimibe; heart function; blood lipids; inflammatory response

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD),又称冠心病,是目前心血管领域中的常见病和多发病,也是老年人疾病死亡、致残的主要疾病,主要成因是冠状动脉粥样硬化狭窄,导致心脏供血不足^[1]。粥样硬化斑块的形成与血脂异常,尤其是低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)增高相关。临床上降低LDL-C以他汀类药物为主。冠状动脉介入手术(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前冠心病严重冠脉病变者的有效方法,但其会损伤患者心血管内皮细胞,并可引起超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)和白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)等炎症因子水平升高^[2],进而不利于患者预后。有研究证实,依折麦布联合他汀类药物在降脂的同时,兼具抗炎、改善血管内皮的功能^[3-4]。调脂药物的非调脂作用(包括抗氧化损伤和抗炎等方面)备受关注^[5],但在临床上能带来多大程度的获益仍需深入研究,有鉴于此,本研究拟对瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗后PCI术后冠心病患者的心功能、血脂和炎症反应的变化进行观察,以期临床制定合理的用药方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

纳入2019年1月至2020年12月北京市东城区

第一人民医院收治的PCI术后冠心病患者共126例,本研究所有纳入患者均签署知情同意书,并获得本院伦理委员会批准。纳入标准:①符合《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》^[6]诊断标准,并经PCI手术治疗;②美国纽约心脏病协会心功能分级Ⅱ~Ⅲ级;③对本研究药物无过敏反应;④无精神障碍、语言障碍、听力障碍;⑤治疗依从性好。排除标准:①合并心包炎、瓣膜性心脏病、活动性心内膜炎、心房颤动、重症心肌炎;②合并出血性疾病、感染性疾病及恶性肿瘤;③合并风湿及免疫性疾病;④严重肝肾功能疾病。

1.2 方法

1.2.1 抽样与分组方法 将纳入观察期内所有符合条件的患者,并采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组。

1.2.2 治疗方法 两组均予以抗血小板聚集、改善心肌供血、预防心肌重塑及改善心肌代谢等基础治疗。对照组在基础治疗基础上给予瑞舒伐他汀(生产厂家:浙江京新药业股份有限公司;批准文号:国药准字H20080482;生产批号:B2102141;规格:5 mg/片)睡前服用10 mg;观察组在给予瑞舒伐他汀的同时,给予依折麦布[生产厂家:MSD Pharma (Singapore) Pte. Ltd;批准文号:国药准字:H20160181;生产批号:U015878;规格10 mg/片]睡前服用10 mg。

1.2.3 观察指标 心功能:治疗前、治疗3个月后,采用LOC-ZQ9型彩色超声仪(美国GE公司生产)检

测左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic dimension, LVSD)和左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic dimension, LVDD), 线阵探头频率设定为2~5 MHz。血脂水平:治疗前、治疗3个月后,分别抽取患者清晨空腹静脉血5 mL, 3500 r/min离心10 min分离血清。采用全自动生化分析仪(美国贝克曼)检测血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triacylglycerol, TG)、LDL-C和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平。炎症反应:取血时间及血清制备同血脂水平,采用ELISA法检测患者血清hs-CRP和IL-6。同时记录两组患者治疗期间出现的不良反应。

1.3 统计学分析

采用SPSS 21.0软件进行统计学分析。计数资料以率(%)标示,采用 χ^2 检验进行比较;等级资料采用Mann-Whitney检验进行比较;计量资料采用Shapiro-Wilktest进行正态性检测,符合正态分布则以均数 \pm 标准差表示,采用 t 检验进行两组比较;如不符合正态性分布则以四分位数表示,采用秩和检验进行两组比较;治疗前和治疗3个月后指标比较采用配对Student's t 检验。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共观察患者126例,观察组与对照组各63例,无失访病例。两组患者的性别、年龄、体质指数、病程等一般情况差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表1。

2.2 治疗前后两组患者心功能比较

治疗前,两组患者LVEF、LVSD和LVDD差异无统计学意义($P>0.05$),治疗3个月后,两组患者LVSD和LVDD有低于治疗前的趋势,LVEF有高于治疗前

表1 不同特征的两组患者情况比较

组别	观察组	对照组	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女)	34/29	32/31	0.127	0.721
年龄(岁)	52 \pm 10	54 \pm 12	0.893	0.376
体质指数(kg/m ²)	23 \pm 2.5	23 \pm 2.8	0.000	1.000
病程(年)	6.2 \pm 1.2	6.3 \pm 1.3	0.412	0.682
心功能分级(例)			1.070	0.301
Ⅱ级	45	50		
Ⅲ级	18	13		

注:LVEF表示射血分数;-表示无

的趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组比,观察组LVSD和LVDD有降低的趋势,LVEF有增高的趋势,但差异亦无统计学意义($P>0.05$)。详见表2。

2.3 治疗前后两组患者血脂水平比较

治疗前,两组患者TC、TG、LDL-C和HDL-C差异无统计学意义($P>0.05$);治疗3个月后,两组患者TC和LDL-C均低于治疗前($P<0.05$),且观察组较对照组明显降低($P<0.05$);而两组TG和HDL-C差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表3。

2.4 治疗前后两组患者的炎症反应水平比较

治疗前,两组患者hs-CRP和IL-6差异无统计学意义($P>0.05$),治疗3个月后,两组患者hs-CRP和IL-6均低于治疗前,且,观察组较对照组明显降低,差异均有统计学意义。详见表4。

3 讨论

3.1 瑞舒伐他汀联合依折麦布的降脂作用

有研究报道,他汀类药物基础上联用依折麦布有助于发挥他汀类药物的降脂效果^[7];本研究发现,瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗3个月后较单用瑞舒伐他汀TC和LDL-C均明显降低,与上述研究结论相一致。依折麦布是胆固醇吸收抑制剂,主要通过减少肠道内胆固醇的吸收发挥降胆固醇的作用,但可反射性

表2 治疗前后两组患者的心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEF(%)		LVSD(mm)		LVDD(mm)	
		治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
观察组	63	40.35 \pm 5.21	42.16 \pm 5.18	38.31 \pm 4.21	38.01 \pm 4.26	58.35 \pm 5.08	56.75 \pm 4.46
对照组	63	40.28 \pm 5.19	41.13 \pm 5.23	38.25 \pm 4.23	37.42 \pm 4.24	58.39 \pm 4.89	57.16 \pm 4.48

注:LVEF表示左室射血分数;LVSD表示左室收缩末期内径;LVDD表示左室舒张末期内径

表3 治疗前后两组患者血脂水平比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC				TG			
		治疗前	治疗3个月后	t值	P值	治疗前	治疗3个月后	t值	t值
观察组	63	5.18±0.72	2.96±0.26*	23.018	<0.001	1.67±0.24	1.64±0.25	0.687	0.493
对照组	63	5.14±0.65	3.58±0.44*	15.775	<0.001	1.62±0.28	1.60±0.24	0.430	0.668
t值		0.327	9.629			1.076	0.843		
P值		0.744	<0.001			0.284	0.402		

组别	例数	LDL-C				HDL-C			
		治疗前	治疗3个月后	t值	P值	治疗前	治疗3个月后	t值	t值
观察组	63	2.98±0.34	1.78±0.22*	23.520	<0.001	0.87±0.11	0.89±0.12	0.975	0.331
对照组	63	3.03±0.42	2.32±0.28*	11.164	<0.001	0.85±0.10	0.88±0.13	1.452	0.149
t值		0.692	12.260			1.068	0.897		
P值		0.490	<0.001			0.288	0.373		

注:TC表示总胆固醇;TG表示甘油三酯;LDL-C表示低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C表示高密度脂蛋白胆固醇;*代表治疗后与术前相比, $P<0.05$

表4 治疗前后两组患者炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	hs-CRP(mg/L)				IL-6(pg/L)			
		治疗前	治疗3个月后	t值	P值	治疗前	治疗3个月后	t值	t值
观察组	63	7.21±0.55	2.87±0.45*	48.475	<0.001	35.74±5.12	11.16±2.42*	34.451	<0.001
对照组	63	7.23±0.61	3.43±0.58*	35.833	<0.001	35.68±4.88	12.15±2.96*	32.722	<0.001
t值		0.312	6.055			0.067	2.055		
P值		0.756	<0.000			0.946	0.044		

注:hs-CRP表示超敏C反应蛋白;IL-6表示白细胞介素-6;*代表治疗后与术前相比, $P<0.05$

增加肝脏合成胆固醇的数量;他汀类药物可抑制羟甲基戊二酰辅酶A还原酶(hydmyxyl methylglutaryl co-enzyme A, HMG-CoA)活性,减少内源性胆固醇合成,但同时可能会代偿性增加肠道内胆固醇的吸收。依折麦布与他汀类药物的作用机制互补,两者联用在胆固醇的肠道吸收、肝脏合成双重环节上起协同抑制作用瑞舒伐他汀联合依折麦布为降脂治疗提供了一种新的思路。

3.2 瑞舒伐他汀联合依折麦布对炎症反应的影响

PCI手术过程中由于球囊挤压对血管内皮造成损伤,引发机体炎症应激反应^[8]。研究发现,瑞舒伐他汀上调内皮型一氧化氮合酶的活性,加速内皮修复,减少巨噬细胞组织因子的释放^[9]。瑞舒伐他汀还能抑制炎症细胞向病灶部位聚集,从而有效降低炎症因子的合成和释放,降低内皮炎症应激反应。本研究中,观察组较对照组可显著降低冠心病患者血清hs-CRP和IL-6水平,原因与依折麦布具有一定抗炎作用有关。已有报道显示单独服用依折麦布可有效降低

hs-CRP,且该作用独立于降脂作用^[10],但依折麦布抗炎的机制仍不明确,是否与他汀类药物存在协同作用有待进一步研究。近期研究数据显示,不论使用何种降脂药物,脂质水平下降与炎症反应的调控有关^[11]。本研究中瑞舒伐他汀联合依折麦布或单用瑞舒伐他汀导致的hs-CRP和IL-6的下降,可部分归因于LDL-C水平的下降。

3.3 瑞舒伐他汀联合依折麦布对心功能的影响

动脉粥样硬化是动脉壁的慢性非感染性炎症反应,内皮损伤、血脂紊乱以及慢性炎症是动脉粥样硬化病理形成的关键因素。瑞舒伐他汀可以显著改善冠心病患者冠状动脉血流^[12],保证心肌组织灌注,减少心肌缺血再灌注损伤。研究显示,依折麦布可以预防心肌重构^[13]。心功能的恢复需要随着各致病因素逐渐改善而改善。王同昂等^[14]研究显示,急性冠脉综合征患者PCI术后口服瑞舒伐他汀20 mg/d 6个月后,患者心功能显著改善。本研究治疗3个月后虽然观察组与对照组在治疗后各心功能指标差异无统计

学意义,但从数值后有改善的趋势,可能与服用剂量较小,观察时间较短有关。

综上所述,瑞舒伐他汀联合依折麦布强化降脂治疗未能明显改善冠心病介入治疗术后患者心功能,可有效降低血脂和炎症反应水平。

【参考文献】

- [1] 张循明. 冠心病诊断与治疗研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(9): 32, 34.
- [2] Shah B, Pillinger M, Zhong H, et al. Effects of acute colchicine administration prior to percutaneous coronary intervention: colchicine-pci randomized trial[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2020, 13(4): 8717.
- [3] 柴娟娟, 韩卫星, 张松文. 氯吡格雷联合依折麦布对冠心病心绞痛患者内皮功能及脂代谢的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(1): 12-15.
- [4] 谭璐, 汪曲, 张美祥. 曲美他嗪联合依折麦布治疗老年冠心病患者的临床效果研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(6): 596-599.
- [5] 黄海涛, 史连胜, 黄平, 等. 非他汀类调脂药物临床应用进展[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(34): 199-201.
- [6] Nissen S E, Dent-Acosta R E, Rosenson R S, et al. Comparison of pcsk9 inhibitor evolocumab vs Ezetimibe in statin-intolerant patients: design of the goal achievement after utilizing an anti-pcsk9 antibody in statin-intolerant subjects 3 (gauss-3) trial[J]. Clin Cardiol, 2016, 39(3): 137-144.
- [7] 施方园, 崔翰斌. 依折麦布联合他汀与单纯他汀强化对冠心病高危/极高危患者的调脂疗效和不良反应的荟萃分析[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(11): 983-991.
- [8] 韩晓涛, 董茜, 宋毓青, 等. 替罗非班联合瑞舒伐他汀治疗PCI术后急性冠脉综合征并糖尿病临床评价[J]. 中国药业, 2019, 28(16): 67-70.
- [9] 栗印军, 邢宇, 邢芸芸, 等. 瑞舒伐他汀预处理对AMI术后心肌再灌注左心室重构及心肌损伤的影响[J]. 河北医学, 2019, 25(11): 1832-1836.
- [10] Peikert A, Kaier K, Merz J, et al. Residual inflammatory risk in coronary heart disease: incidence of elevated high-sensitive CRP in a real-world cohort[J]. Clin Res Cardiol, 2020, 109(3): 315-323.
- [11] Catapano A L, Pirillo A, Norata G D. Vascular inflammation and low-density lipoproteins: is cholesterol the link? A lesson from the clinical trial[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(22): 3973-3985.
- [12] Karen E A, Linda V H, Jo A C, et al. Medical nutrition education, training, and competencies to advance guideline-based diet counseling by physicians: a science advisory from the american heart association[J]. Circulation, 2018, 137(23): 563-565.
- [13] Li X X, Zhao L, Chang Y, et al. Ezetimibe prevents myocardial remodeling in an obese rat model by inhibiting inflammation[J]. Acta Biochim Pol, 2018, 65(3): 465-470.
- [14] 王同昂, 华朋铎, 符会妮. 瑞舒伐他汀对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后心功能、心肌损伤标志物的影响[J]. 中国合理用药探讨, 2021, 18(8): 7-82.

收稿日期:2021-04-16 本文编辑:杨昕