

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.07.015

普罗布考联合阿托伐他汀治疗急性冠脉综合征临床研究*

冯喜芳, 郭英周, 曹 静

(河北省赵县人民医院, 河北 石家庄 051530)

摘要:目的 探讨普罗布考联合阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者血脂代谢及血清 N 端前脑利钠肽(NT-proBNP)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血小板功能的影响。方法 选取医院 2016 年 1 月至 2017 年 1 月收治的急性冠脉综合征患者 90 例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各 45 例。两组均给予常规治疗,对照组患者给予阿托伐他汀,观察组患者在对照组基础上给予普罗布考。结果 治疗后,两组患者三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、NT-proBNP、hs-CRP 水平均明显低于治疗前($P < 0.05$),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显高于治疗前($P < 0.05$),且观察组上述指标明显优于对照组($P < 0.05$);两组患者治疗前后血浆可溶性 P 选择素(sP-S)水平比较均无统计学差异($P > 0.05$);随访 6 个月观察组患者发生血管疾病风险事件发生率为 11.11%,明显低于对照组的 31.11%($\chi^2 = 5.404, P = 0.020$)。结论 普罗布考联合阿托伐他汀可有效降低急性冠脉综合征患者的血脂和体内炎症水平,改善预后。

关键词: 普罗布考;阿托伐他汀;急性冠脉综合征;血脂代谢;血小板功能

中图分类号:R969.4;R972

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)07-0047-03

Clinical Study on Probucol Combined with Atorvastatin in the Treatment of Acute Coronary Syndrome

FENG Xifang, GUO Yingzhou, CAO Jing

(Zhaoxian County People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 051530)

Abstract: Objective To investigate the effect of probucol combined with atorvastatin on serum lipid metabolism, serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP), high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) and platelet function in patients with acute coronary syndrome. **Methods** Totally 90 patients with acute coronary syndrome admitted to our hospital from January 2016 to January 2017 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, 45 cases in each group. The patients in the two groups were given routine treatment, the patients in the control group were given atorvastatin, on this basis, the patients in the observation group were given probucol. **Results** After treatment, the levels of triglyceride(TG), total cholesterol(TC), low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C), NT-proBNP and hs-CRP in the two groups were significantly lower than those before treatment($P < 0.05$), while the levels of high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C) in the two groups were significantly higher than those before treatment($P < 0.05$), and the above indexes in the observation group were significantly better than those in the control group($P < 0.05$). There was no significant difference in plasma soluble P selectin(sP-S) levels between the two groups before and after treatment($P > 0.05$). After 6 months of follow-up, the incidence rate of vascular disease risk events in the observation group was 11.11%, which was significantly lower than 31.11% in the control group($\chi^2 = 5.404, P = 0.020$). **Conclusion** Probucol combined with atorvastatin can effectively reduce blood lipid level and inflammatory level, and improve prognosis in patients with acute coronary syndrome.

Key words: probucol; atorvastatin; acute coronary syndrome; lipid metabolism; platelet function

冠状动脉粥样硬化性心脏病又称为冠心病,发病率逐年升高,而动脉粥样硬化是其主要病理改变^[1]。冠心病是指冠状动脉发生粥样硬化导致管腔发生狭窄或闭塞,导致心肌缺血、缺氧或坏死而引起的心脏病,而急性冠脉综合征是其极危急类型^[2],常由冠状动脉粥样硬化易损斑块破裂及血栓形成,及其所引起的心肌细胞缺血、坏死导致^[3]。阿托伐他汀是常用于治疗与预防动脉粥样硬化的药物^[4],而普罗布考是新型抗氧化调脂药物,具有显著的抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗心脏介入术(PCI)后血管狭窄的作用,并可改善血管内皮功能^[5]。本

研究中将 2 种药物联用,并观察对急性冠脉综合征患者血脂、血小板功能及血清 N 端前脑利钠肽(NT-proBNP)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:入院时均经冠状动脉造影(CAG)检查证实冠脉左主干、左前降支、左回旋支、右冠脉中至少 1 支血管狭窄程度 $\geq 50\%$;本研究经医院医学伦理委员会同意,患者签署知情同意书。

排除标准:心脏瓣膜病、心肌病、恶性肿瘤、急慢性

*基金项目:河北省 2017 年度医学科学研究重点课题计划[20171018]。

第一作者:冯喜芳,女,大学本科,副主任医师,研究方向为内科学,(电子信箱)598463240@qq.com。

感染性疾病、严重肝肾功能不全;近期曾服用维生素 C 或维生素 E 等具有抗氧化作用药物。

病例选择与分组:选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月收治的急性冠脉综合征患者 90 例。按随机数字表法分为对照组和观察组,各 45 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 45$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	BMI ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	吸烟 (例)	糖尿病 (例)	高血压 (例)	行 PCI (例)
对照组	25/20	55.32 ± 15.62	24.97 ± 3.11	13	21	30	21
观察组	26/19	54.28 ± 17.05	25.21 ± 2.97	16	20	27	20
t/χ^2 值	0.045	0.302	0.374	0.458	0.045	0.431	0.045
P 值	0.832	0.763	0.709	0.499	0.832	0.512	0.832

注: BMI 为体质质量指数。

1.2 方法

两组患者均给予肠溶阿司匹林、氯吡格雷、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂及 β 受体阻滞剂等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予阿托伐他汀钙片(浙江乐普药业股份有限公司,国药准字 H20133127,规格为每片 10 mg)20 mg,每晚 1 次,口服。观察组患者在对照组基础上给予普罗布考片(齐鲁制药有限公司,国药准字 H10980054,规格为每片 0.125 g)250 mg,每日 2 次,口服。两组患者均连续给药 1 个月。

1.3 观察指标

血脂水平:于治疗前后采集晨起空腹静脉血 5 mL,检测三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。

血清 NT-proBNP,hs-CRP 及血浆可溶性 P 选择素(sP-S)水平检测:于治疗前后抽取晨起空腹静脉血 5 mL,取一部分血浆采用双抗体夹心固相酶联免疫吸附

(ELISA)法测定血浆 sP-s 水平(试剂盒购自美国 GBD 公司),剩下样本采用高速离心后分离上清液,其中 hs-CRP 水平采用乳胶增强免疫法检测(试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司),NT-proBNP 采用 SSJ-2 型多功能免疫检测仪及配套试剂(瑞莱生物技术有限公司)进行检测。

术后脑血管疾病风险事件发生风险:患者出院后跟踪随访 6 个月以上,并登记、统计随访期间短暂性脑缺血发作、脑梗死、脑出血等脑血管疾病风险事件的发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件处理。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 和表 3。出院随访中,对照组共发生 14 例(31.11%)心脑血管病事件,其中心绞痛和急性心肌梗死各 3 例,慢性心力衰竭 5 例,急性脑梗死 1 例,脑出血 2 例;观察组共发生 5 例(11.11%)心脑血管疾病风险事件,其中心绞痛 3 例,急性心肌梗死和脑出血各 1 例。观察组明显低于对照组($\chi^2 = 5.404$, $P = 0.020 < 0.05$)。

3 讨论

动脉粥样硬化是一种与血脂异常及血管壁成分改变有关的动脉疾病,主要病理表现为动脉壁细胞、细胞外基质、血液成分、局部血流动力学等呈病理性异常改变,诸多因素相互作用引起动脉机械性狭窄^[6]。冠状动脉粥样硬化是导致冠心病发病的主要因素,常见冠心病类型有稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高心肌梗死,ST 段抬高心肌梗死^[7]。国际上将后 3 种归类为

表 2 两组患者血脂水平变化比较 ($\bar{X} \pm s$, $n = 45$, mmol/L)

组别	TC		TG		HDL-C		LDL-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	5.21 ± 0.37	4.63 ± 0.26*	2.07 ± 0.08	1.73 ± 0.18*	1.25 ± 0.05	1.69 ± 0.08*	2.50 ± 0.19	1.98 ± 0.11*
观察组	5.11 ± 0.32	4.20 ± 0.22*	2.10 ± 0.11	1.32 ± 0.16*	1.26 ± 0.06	1.43 ± 0.06*	2.46 ± 0.16	1.52 ± 0.16*
t 值	1.371	8.469	1.480	11.420	0.859	17.441	1.080	15.893
P 值	0.174	0.000	0.142	0.000	0.393	0.000	0.283	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。下表同。

表 3 两组患者血清 NT-proBNP 和 hs-CRP 及血浆 sP-S 水平比较 ($\bar{X} \pm s$, $n = 45$)

组别	NT-proBNP(pg/mL)		hs-CRP(mg/L)		sP-S(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	950.95 ± 450.33	713.62 ± 254.33*	5.18 ± 0.24	2.33 ± 0.28*	2.42 ± 1.04	2.46 ± 0.79
观察组	987.12 ± 401.85	351.68 ± 207.55*	5.17 ± 0.29	1.60 ± 0.22*	2.37 ± 0.73	2.59 ± 0.98
t 值	0.402	7.396	0.178	13.752	0.264	0.693
P 值	0.689	0.000	0.859	0.000	0.792	0.490

急性冠脉综合征^[8],严重时可导致室性心律失常而诱发心脏性猝死。研究发现,在冠脉斑块形成过程中,不仅有内皮细胞、血中脂质的参与,炎症因子也起到了至关重要的作用^[9-10]。

他汀类药物是3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,具有明显的调脂作用^[11]。本研究中,对照组患者治疗后TC、TG、LDL-C水平均明显低于治疗前,而HDL-C水平明显高于治疗前($P < 0.05$)。阿托伐他汀可减少脂化胆固醇,增加结晶胆固醇,增加斑块的机械强度,使斑块稳定不易破裂^[12]。对照组患者治疗后血清hs-CRP水平明显降低,说明阿托伐他汀除了能调节脂质代谢外,还有降低患者体内炎症水平,减少炎症因子对血管内皮的损伤;还具有改善血管内皮细胞功能、抑制平滑肌细胞、泡沫细胞的增生和促进凋亡、减少脂质在血管内皮层的沉积,从而达到粥样斑块体积缩小与稳定斑块的作用^[13-14],降低斑块破裂的危险性和急性脑卒中事件发生风险。普罗布考又名丙丁酚,具有可抑制HMG-CoA还原酶和甲羟戊酸一焦磷酸脱羧酶C(MPD)和增强胆固醇酯转移蛋白(CETP)的活性,从而抑制胆固醇的合成,并增加胆固醇逆向转运至肝被清除^[15]。此外,普罗布考还可通过促进肝细胞表面LDL受体表达和活性增加,改变HDL-C亚型,提高外周血中胆固醇代谢速率,达到调血脂的功能^[16]。本研究结果中,观察组患者血脂改善程度明显优于对照组,说明两药联用具有协同调血脂作用。NT-proBNP是机体心室与脑组织中表达用于利尿、利钠、扩血管、降压的多肽,由于其体内半衰期长,故常反映患者心力衰竭的程度,当发生急性心力衰竭或慢性心衰加重时,NT-proBNP水平逐渐升高。本研究结果显示,两组患者治疗后血清NT-proBNP和hs-CRP水平均明显降低,观察组患者治疗后血清NT-proBNP和hs-CRP水平均明显低于对照组,说明联合治疗可有效降低患者炎症水平,降低患者心肌损伤程度。陈海萍等^[17]的研究发现,普罗布考可显著降低冠脉综合征患者的氧化低密度脂蛋白胆固醇、金属蛋白酶-9和hs-CRP水平,认为其具有较强的抗炎、抗氧化和抗动脉粥样硬化的作用。本研究中,观察组患者随访6个月发生心脑血管疾病风险事件例数明显少于对照组。血浆sP-S作为血小板活化的特征性分子标志物,正常情况下低水平表达或不表达,当血管受到损伤等刺激后表达显著增加,但本研究中两组患者治疗前后的sP-S水平无明显差异,说明普罗布考对血小板功能的影响有待进一步观察。

综上所述,普罗布考联合阿托伐他汀治疗急性冠脉综合征可有效降低患者血脂水平和体内炎症水平,改善预后。

参考文献:

- [1] JIA S, ZHOU YJ, YU Y, et al. Obstructive sleep apnea is associated with severity and long-term prognosis of acute coronary syndrome[J]. *Geriatr Cardiol*, 2018, 15(2): 146-152.
- [2] GORYO Y, KUME T, UEDA T, et al. Vascular Healing Response after Everolimus-Eluting Stent Implantation in Acute Coronary Syndrome Culprit Lesions: Comparison with Implantation in Stable Angina Pectoris[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2018, 34(2): 124-129.
- [3] KOURBELIS C, FRANZON J, FOOTE J, et al. Effectiveness of discharge education on outcomes in acute coronary syndrome patients: a systematic review protocol[J]. *JBIC Database System Rev Implement Rep*, 2018, 16(4): 817-824.
- [4] 张建平, 林卫, 王云峰. 阿托伐他汀对2型糖尿病血脂、血糖的调节作用及抗动脉粥样硬化、炎症反应效果评价[J]. *中国药业*, 2017, 26(8): 49-51.
- [5] 吕艳芳. 瑞舒伐他汀联合普罗布考治疗老年期脑梗死对患者颈动脉粥样硬化与血脂及血浆炎症因子的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(4): 110-112.
- [6] YOUSSEF GS, KASSEM HH, AMEEN OA, et al. Pre-hospital and hospital delay in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes in tertiary care[J]. *Egypt Heart J*, 2017, 69(3): 177-181.
- [7] 马冰宁. 急性冠脉综合征患者GRACE评分与心血管危险因素的相关性[J]. *广东医学*, 2015, 36(16): 2507-2510.
- [8] 魏霞, 陈还珍, 刘子源, 等. 急性冠脉综合征患者危险因素与冠状动脉病变的相关性研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(6): 798-802.
- [9] 梁娟. 急性冠脉综合征PCI术后早期恶性室性心律失常的危险因素分析[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46(10): 1415-1416.
- [10] 王威, 吴华雄. 急性冠脉综合征的危险因素分析[J]. *中国当代医药*, 2015, 22(5): 39-41.
- [11] 刘瑞. 瑞舒伐他汀和阿托伐他汀对冠心病患者的临床疗效及对血清中IL-35、NF- κ B水平影响的比较[J]. *药物评价研究*, 2017, 40(8): 1141-1144.
- [12] 马艳丽. 瑞舒伐他汀和阿托伐他汀治疗不稳定心绞痛的疗效对比研究[J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2018, 35(1): 122-123.
- [13] 王月华, 赵芳霞. 阿托伐他汀对2型糖尿病伴心脏病患者左室功能和心脏不良事件的影响[J]. *中国药业*, 2018, 27(8): 43-45.
- [14] 付茜. 阿托伐他汀钙治疗老年脑动脉硬化49例临床研究[J]. *中国药业*, 2016, 25(9): 59-61.
- [15] 张丽, 田苗, 刘福兴. 普罗布考对脑梗死进展期患者APTT、FIB与血液流变学的影响[J]. *川北医学院学报*, 2017, 32(1): 102-105.
- [16] 李锦, 林璋. 普罗布考联合阿托伐他汀治疗高龄老年患者颈动脉粥样硬化斑块的疗效观察[J]. *海峡药学*, 2017, 29(2): 101-102.
- [17] 陈海萍, 黄辉, 蒋金法. 普罗布考对急性冠状动脉综合征患者的抗炎抗氧化作用[J]. *上海医学*, 2014, 37(7): 574-576.

(收稿日期:2018-07-25)