

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.14.019

不同剂量辛伐他汀治疗急性冠状动脉综合征临床评价*

刘士欣¹, 施永杰², 李世珍¹

(1. 河北省石家庄市元氏县医院, 河北 石家庄 051130; 2. 河北省邢台市宁晋县医院, 河北 邢台 055550)

摘要:目的 探讨不同剂量辛伐他汀治疗急性冠状动脉综合征(ACS)的临床疗效及对患者内皮素(ET)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的影响。方法 选取元氏县医院2017年3月至2019年3月收治的ACS患者126例,随机分为A组、B组、C组,各42例。3组患者均予ACS常规治疗,A组、B组患者分别加用40,20 mg辛伐他汀片口服。均连续治疗1周。结果 A组、B组、C组总有效率分别为92.86%,80.95%,71.43%,差异显著($P < 0.05$);与治疗前比较,3组患者治疗后的左室射血分数(LVEF)均显著升高,左室收缩末期内径(LVESd)、左室舒张末期内径(LVEDd)及ET,VEGF,MMP-9水平均显著降低,A组、B组上述指标改善均显著优于C组,且A组均显著优于B组($P < 0.05$);A组、B组、C组不良反应发生率相当(16.67%比11.90%比9.52%, $P > 0.05$)。结论 辛伐他汀治疗ACS,能改善患者的心功能指标,降低ET,VEGF,MMP-9等细胞因子水平,且口服40 mg辛伐他汀的临床疗效优于口服20 mg。

关键词:急性冠状动脉综合征;剂量;辛伐他汀;心功能;细胞因子;临床疗效

中图分类号:R969.4;R972+.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)14-0056-03

Different Doses of Simvastatin for Acute Coronary Syndrome

LIU Shixin¹, SHI Yongjie², LI Shizhen¹

(1. Yuanshi County Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 051130; 2. Ningjin County Hospital, Xingtai, Hebei, China 055550)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of simvastatin for acute coronary syndrome(ACS) and its effect on the levels of endothelin(ET), vascular endothelial growth factor(VEGF) and matrix metalloproteinase-9(MMP-9) in patients. **Methods** A total of 126 patients with acute coronary syndrome(ACS) admitted to Yuanshi County Hospital from March 2017 to March 2019 were randomly divided into groups A, B and C, 42 cases in each group. All three groups were given routine ACS treatment; on this basis, group A and group B were given 40, 20 mg of oral simvastatin respectively. All groups were continuously treated for 3 weeks. **Results** The total effective rates of group A, B and C were 92.86%, 80.95% and 71.43%, respectively, with significant difference among groups($P < 0.05$). After treatment, the levels left ventricular ejection fraction(LVEF) of the three groups were significantly increased compared with before treatment, and the levels of left ventricular end systolic diameter(LVESd), left ventricular end diastolic diameter(LVEDd) and ET, VEGF, MMP-9 were significantly reduced; the above indexes of groups A and group B were significantly better than those of group C, and group A were significantly better than group B($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in groups A, B, and C was equivalent (16.67% vs. 11.90% vs. 9.52%, $P > 0.05$). **Conclusion** Simvastatin for treating ACS can improve the patient's cardiac function index, reduce the levels of cytokines such as ET, VEGF, MMP-9, and the clinical efficacy of 40 mg oral simvastatin is better than 20 mg.

Key words: acute coronary syndrome; dose; simvastatin; cardiac function; cytokines; clinical efficacy

急性冠状动脉综合征(ACS)是临床常见的心血管类疾病,以冠状动脉(简称冠脉)粥样硬化斑块的形成与破裂为主要病理表现,硬化斑块破裂后在冠脉血管中形成血栓,使心肌供血不足,出现缺血坏死,从而导致心绞痛、心肌梗死等严重的心血管事件^[1-2]。其临床表现为胸痛、胸闷、心律失常、心力衰竭等,甚至猝死^[3]。动脉粥样硬化斑块的破裂、缺损等引起冠状动脉的出血、血栓形成和冠状动脉的阻塞是ACS发病的主要病理基础,炎性因子、血管内皮功能障碍及影响斑块不稳定的其他细胞因子在ACS发病过程中发挥重要作用,这也为ACS的治疗提供了新的作用靶点^[4-5]。目前,ACS的药物疗法中以溶栓、抗血小板、抗凝、调脂等为主。他汀类

药物为临床常用的调脂药物,且具有改善血管内皮功能、抗感染、稳定斑块等作用^[6-7]。本研究中比较了在常规治疗基础上以不同剂量辛伐他汀治疗ACS的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中国医师协会急诊医师分会《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》^[8]诊断标准,经心电图检查、冠状动脉造影术等确诊;首次发病;精神状态、认知功能正常,能配合治疗;对本研究拟用药物无过敏反应和禁忌证。本研究方案符合《赫尔辛基医学宣言》中的医学伦理学要求,患者或其家属签署知情同意书。

*基金项目:河北省2017年度医学科学研究重点课题[20171484]。

第一作者:刘士欣,女,大学本科,副主任医师,研究方向为心脑血管病的治疗,(电子信箱)g22qrwj1@163.com。

排除标准:其他心脑血管疾病;严重感染、炎症疾病、自身免疫性疾病;基础资料、临床资料不完整或缺失;妊娠期或哺乳期;恶性肿瘤。

脱落/剔除标准:中途自愿退出本研究;未按本研究治疗方案服药;随访或疗效评估期间失访。

病例选择与分组:选取元氏县医院 2017 年 3 月至 2019 年 3 月收治的 ACS 患者 126 例,随机分为 A 组、B 组、C 组,各 42 例。3 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 3 组患者一般资料比较($n=42$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	心功能分级(例)		合并症(例)		
			Ⅲ级	Ⅳ级	高血压	高脂血症	高血糖
A 组	22/20	56.23 $\pm$ 10.24	23	19	9	8	4
B 组	24/18	54.92 $\pm$ 10.73	20	22	7	5	6
C 组	26/16	55.67 $\pm$ 10.11	25	17	6	7	8
χ^2/t 值	0.778	0.572	1.214		2.294		
P 值	0.678	0.569	0.545		0.678		

1.2 方法

3 组患者均予 ACS 常规治疗,即依诺肝素钠注射液(赛诺菲<北京>制药有限公司,国药准字 H20170268,规格为每支 0.2 mL:2 000 A X a IU)皮下注射,每次 1 支,每日 2 次;阿司匹林肠溶片(沈阳奥吉娜药业有限公司,国药准字 H20065051,规格为每片 100 mg)口服,每次 1 片,每日 1 次;硝酸异山梨酯片(上海复旦复华药业有限公司,国药准字 H31021370,规格为每片 5 mg)口服,每次 3 片,每日 3 次。在此基础上,A 组、B 组患者分别给予 40 mg 和 20 mg 辛伐他汀片(康普药业股份有限公司,国药准字 H20093910,规格为每片 10 mg),晚间睡前口服,均连续治疗 1 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用 Vivid i 型彩色多普勒超声诊断仪(美国 GE 公司)检测患者治疗前后的心功能指标,包括左室射血分数(LVEF)、左室收缩末期内径(LVESd)、左室舒张末期内径(LVEDd)。治疗前后采集空腹静脉血,常规离心,分离得血清,采用放射免疫分析法,以 ADVIA Centaur CP 型全自动化学发光免疫分析仪(德国 Siemens 公司)检测内皮素(ET)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平。试剂盒购自上海罗氏诊断试剂公司,严格按仪器操作规程和试剂盒说明书要求操作。

疗效判定^[9]:显效,胸部不适、心悸、气急、烦躁、心绞痛等各项临床症状均完全消失,心功能分级提高不小于 2 级;有效,临床症状明显好转,心功能分级提高 1 级;无效,临床症状无明显改善,心功能分级无提高。总有效=显效+有效。

安全性:观察患者治疗期间恶心呕吐、食欲下降、出血、腹泻等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,两组间比较行 t 检验,三组间比较行 F 检验;计数资料以率(%)表示,多组间两两比较行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

表 2 3 组患者临床疗效比较[例(%), $n=42$]

组别	显效	有效	无效	总有效
A 组	21(50.00)	18(42.86)	3(7.14)	39(92.86)*#
B 组	18(42.86)	16(38.10)	8(19.05)	34(80.95)*
C 组	16(38.10)	14(33.33)	12(28.57)	30(71.43)

注:与 C 组比较,* $P<0.05$,与 B 组比较,# $P<0.05$ 。

表 3 3 组患者心功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=42$)

组别	LVEF(%)		LVESd(mm)		LVEDd(mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	39.11 $\pm$ 6.20	56.92 $\pm$ 7.17 ^Δ	52.37 $\pm$ 6.35	38.12 $\pm$ 6.07 ^Δ	63.43 $\pm$ 6.21	47.34 $\pm$ 6.50 ^Δ
B 组	40.54 $\pm$ 6.46	52.79 $\pm$ 7.04 ^Δ	51.52 $\pm$ 6.52	42.45 $\pm$ 6.08 ^Δ	62.45 $\pm$ 6.50	52.09 $\pm$ 6.52 ^Δ
C 组	40.08 $\pm$ 6.40	46.97 $\pm$ 7.15 ^Δ	51.01 $\pm$ 6.12	46.17 $\pm$ 6.44 ^Δ	62.78 $\pm$ 6.45	55.81 $\pm$ 6.57 ^Δ
t 值	1.035	6.368	0.999	5.895	0.706	5.939
P 值	0.304	0.000	0.321	0.000	0.482	0.000

注:与本组治疗前比较,^Δ $P<0.05$ 。表 4 同。

表 4 3 组患者细胞因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=42$)

组别	ET(ng/L)		VEGF(ng/L)		MMP-9(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	98.34 $\pm$ 12.38	59.73 $\pm$ 8.23 ^Δ	352.12 $\pm$ 46.86	189.31 $\pm$ 21.34 ^Δ	83.40 $\pm$ 9.92	42.63 $\pm$ 6.50 ^Δ
B 组	97.12 $\pm$ 11.49	63.71 $\pm$ 8.93 ^Δ	356.93 $\pm$ 47.91	199.74 $\pm$ 24.37 ^Δ	82.71 $\pm$ 9.51	48.12 $\pm$ 6.91 ^Δ
C 组	98.92 $\pm$ 11.33	69.72 $\pm$ 9.37 ^Δ	359.74 $\pm$ 49.29	216.39 $\pm$ 28.71 ^Δ	82.08 $\pm$ 9.45	54.76 $\pm$ 6.57 ^Δ
t 值	0.691	5.191	0.726	4.906	0.624	8.506
P 值	0.492	0.000	0.470	0.000	0.534	0.000

表 5 3 组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=42$]

组别	恶心呕吐	食欲下降	出血	腹泻	合计
A 组	2(4.76)	2(4.76)	2(4.76)	1(2.38)	7(16.67)
B 组	2(4.76)	1(2.38)	1(2.38)	1(2.38)	5(11.90)
C 组	1(2.38)	1(2.38)	1(2.38)	1(2.38)	4(9.52)

3 讨论

ACS 发病多受体内血流因素和炎症反应的影响,血脂水平改变加快动脉粥样硬化,并导致斑块形成,随着病情的进展,硬化斑块破裂在血管中形成血栓和各种栓塞性物质,影响心肌的血流供应,造成患者心肌缺血缺氧。血管内皮的损伤、新生血管的生成及炎症介导反应等均在 ACS 发病过程中发挥重要作用,他汀类药物为羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,是临床常用调脂药,可

显著改善胆固醇、低密度脂蛋白水平^[10]。

本研究结果显示, A组及B组的总有效率均明显高于C组, 且A组明显高于B组, 表明辛伐他汀的辅助应用能进一步提高ACS的治疗效果。这是因为辛伐他汀能有效改善机体的血脂水平, 降低动脉粥样硬化程度, 减少斑块的形成^[11]。治疗后, A组、B组患者LVEF明显高于C组, 而LVESd和LVEDd均明显低于C组, 且A组各指标明显优于B组, 表明辛伐他汀能改善患者的心功能, 且该效应呈剂量相关性。辛伐他汀通过调整机体的血脂水平, 改善血液中斑块性物质的状态, 减少血小板的聚集, 改善患者的心肌供血功能, 恢复和提高患者的心功能指标^[12]。

ACS发生后, 动脉粥样硬化斑块的破裂会引起心肌缺血缺氧, 进一步导致血管内皮损伤。ET是血管内皮中调节心血管功能的重要因子, 血管内皮损伤后, 会刺激ET的分泌和释放, 产生强大的缩血管效应, 造成心肌供血不足, 加重ACS。VEGF是新生血管的主要调节因子, 当ACS发生后, 血管内皮功能的损伤继发出斑块内血管新生, VEGF水平升高促进冠状内皮细胞分裂和增殖, 促使冠脉侧支循环增加及新生毛细血管形成, 新生血管的稳定性弱, 增加了血管破裂出血的可能性。ACS的发病过程也是一个炎症反应过程, 不稳定斑块内聚集着大量炎性细胞, 特别是巨噬细胞, 能产生大量MMP, 从而导致斑块破裂^[13-14]。本研究中, 治疗后A组及B组患者的ET, VEGF, MMP-9水平均明显低于C组, 且A组各指标明显优于B组。表明辛伐他汀能改善患者的各项细胞因子水平, 降低血管内皮损伤程度, 下调ET水平, 并通过稳定硬化斑块的状态, 改善局部心肌血流, 减少冠脉侧支循环和毛细血管的生成, 从而降低VEGF水平。另外, 辛伐他汀还可通过直接抑制炎症细胞的趋化作用抑制巨噬细胞MMP的分泌, 防止动脉粥样斑块破裂, 发挥抗感染和稳定斑块的作用, 从而降低MMP-9水平^[15]。

本研究中, 40 mg剂量辛伐他汀对患者的临床疗效、心功能指标、细胞因子水平改善效果均优于20 mg, 表明早期大剂量应用辛伐他汀有较好辅助治疗作用。40 mg为辛伐他汀药品说明书推荐的最大日剂量, 故将该剂量作为本研究考察的上限。在用药安全性方面, 3组患者不良反应发生率相当, 且均处于较低水平。

综上所述, 辛伐他汀治疗ACS, 能改善患者的心功能指标, 降低ET, VEGF, MMP-9等细胞因子水平, 且40 mg辛伐他汀临床疗效优于20 mg。

参考文献:

[1] 代 畅, 李兴德. 急性冠脉综合征的流行病学现状及救治体系的研究进展[J]. 中国全科医学, 2017, 20(23): 2906-2910.

- [2] 苏 莱, 李其勇, 李 刚, 等. 急性冠脉综合征患者口服抗血小板药物现状与展望[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(1): 26-29.
- [3] KLAASSEN ILM, LAUW MN, WETERING MDVD, et al. Tropic-ALL study: Thromboprophylaxis in Children treated for Acute Lymphoblastic Leukemia with Low-molecular-weight heparin: a multicenter randomized controlled trial[J]. BMC Pediatrics, 2017, 17(1): 122-128.
- [4] 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): 4457-4463.
- [5] 任广理, 罗 涛, 侯伯轩, 等. 血浆炎症细胞因子与急性冠脉综合征的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(3): 360-364.
- [6] 张 坡, 朱鲜阳, 王琦光. 辛伐他汀对大鼠平滑肌祖细胞和内皮祖细胞p27蛋白表达的影响[J]. 中国循环杂志, 2017, 28(1): 27-31.
- [7] 丁 强, 刁奇志, 杨怀宇. 血清Periostin、VEGF、ET-1水平检测在急性冠状动脉综合征患者病情评估的临床价值研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(9): 1297-1299.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2016, 36(2): 207-214.
- [9] 梁 峰, 沈珠军, 方 全, 等. 2014年美国心脏协会/美国心脏病学院关于非ST抬高急性冠脉综合征患者治疗指南[J]. 中国心血管病研究, 2015, 13(8): 689-692.
- [10] ELMASRY A, ALADEEB NM, ELKAREF A, et al. Simvastatin exerts antifibrotic effect and potentiates the antischistosomal effects of praziquantel in a murine model: Role of IL10[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 96(9): 215-221.
- [11] 高向群, 范 琳. 阿托伐他汀与辛伐他汀治疗冠心病高脂血症临床对比研究[J]. 中国药业, 2018, 27(8): 24-26.
- [12] 刘 颖, 杨 慧, 刘业松, 等. 不同剂量辛伐他汀对脑梗死合并颈动脉粥样硬化斑块患者超敏C反应蛋白及炎症因子的影响[J]. 海南医学, 2018, 29(1): 18-21.
- [13] AYDIN S, EREN MN, YILMAZ M, et al. Adropin as a potential marker of enzyme-positive acute coronary syndrome[J]. Cardiovascular Journal of Africa, 2017, 28(1): 40-47.
- [14] 张 亮, 黄文胜, 冷利华. 阿托伐他汀负荷量加高维持量对急性冠状动脉综合征患者血管内皮功能及心功能的影响[J]. 中国医药, 2017, 12(10): 1478-1482.
- [15] 李裕强, 黄 宇, 肖 辉. 不同剂量辛伐他汀对高血压合并动脉粥样硬化患者内皮功能的影响研究[J]. 中国医药科学, 2018, 8(12): 39-42.

(收稿日期: 2019-09-03; 修回日期: 2019-12-05)