

中图分类号: R969.4; R972

文献标志码: A

文章编号: 1006 - 4931(2025)19 - 0095 - 04

doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2025.19.018



阿托伐他汀联合瑞替普酶治疗急性心肌梗死对患者糖代谢与血清微小核糖核酸 - 208 表达水平的影响*

王 伟, 吴立梅, 王晓凤, 乔 刚

(河北省秦皇岛市工人医院, 河北 秦皇岛 066200)

摘要:目的 探讨阿托伐他汀联合瑞替普酶治疗急性心肌梗死(AMI)的临床疗效,以及对患者糖代谢与血清微小核糖核酸 - 208(miR - 208)水平的影响。方法 选取医院 2021 年 3 月至 2023 年 3 月收治的 AMI 患者 102 例,按随机数字表法分为联合组和对照组,各 51 例。两组患者均予注射用瑞替普酶,联合组患者加用阿托伐他汀钙片。两组患者均连续治疗 4 周。结果 联合组的总有效率为 92.16%,显著高于对照组的 76.47%($P < 0.05$)。治疗后,联合组患者的左室收缩末期内径、左室舒张末期内径、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、总胆固醇、血清 miR - 208 水平均显著低于对照组($P < 0.05$),左室射血分数、高密度脂蛋白胆固醇水平均显著高于对照组($P < 0.05$);两组患者的糖化血红蛋白、空腹血糖较治疗前均无显著差异($P > 0.05$)。联合组患者治疗期间的不良反应发生率为 9.80%,显著低于对照组的 25.49%($P < 0.05$)。结论 阿托伐他汀联合瑞替普酶治疗 AMI 的临床疗效良好,能改善患者的心功能指标,调节血脂,降低血清 miR - 208 水平,对糖代谢水平无不良影响,且安全性良好。

关键词:阿托伐他汀;瑞替普酶;急性心肌梗死;糖代谢;微小核糖核酸 - 208;临床疗效

Effect of Atorvastatin Combined with Reteplase on Glucose Metabolism and Serum Micrribonuclease - 208 Expression Levels in Patients with Acute Myocardial Infarction

WANG Wei, WU Limei, WANG Xiaofeng, QIAO Gang

(Qinhuangdao Workers' Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China 066200)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of atorvastatin combined with reteplase in the treatment of acute myocardial infarction (AMI), and its effect on glucose metabolism and serum micrribonuclease - 208 (miR - 208) expression levels in patients. **Methods** A total of 102 patients with acute myocardial infarction (AMI) admitted to the hospital from March 2021 to March 2023 were selected and divided into the combined group and the control group by the random number table method, with 51 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Reteplase for Injection, on this basis, the patients in the combined group were treated with Atorvastatin Calcium Tablets. Both groups were treated continuously for 4 weeks. **Results** The total effective rate in the combined group was 92.16%, which was significantly higher than 76.47% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the left ventricular end - systolic diameter (LVESd), left ventricular end - diastolic diameter (LVEDd), low - density lipoprotein cholesterol (LDL - C), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), and serum miR - 208 in the

* 基金项目:河北省秦皇岛市科学技术研究与发展计划自筹经费项目[202301A106]。

第一作者:王伟,男,大学本科,主治医师,研究方向为心血管疾病诊治,(电子信箱)wangwei3359@126.com。

[4] 彭婷婷,江 勳,周 峰. 复方板蓝根颗粒及板蓝根的质量研究概况[J]. 中成药,2017,39(12):2573 - 2575.

[5] 颜晓维,何 蓉,刘 芳. 复方板蓝根颗粒中有效成分研究进展[J]. 广东化工,2023,50(4):94 - 95.

[6] 谭敏洁,江 勳,彭婷婷,等. 复方板蓝根颗粒质量标准提升研究[J]. 中国药业,2018,27(15):20 - 24.

[7] 田世民,谢 锦,蔡信福,等. 抗病毒颗粒现代研究进展及关键问题分析[J]. 中成药,2024,46(7):2284 - 2292.

[8] 陈金鹏,张克霞,刘 毅,等. 地黄化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药,2021,52(6):1772 - 1784.

[9] 王 科. 浅谈国医大师金世元对“四大怀药”的认识[J]. 中医临床研究,2020,12(30):5 - 6.

[10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:59 - 60.

[11] 刘 皓,吕春晖. 芦根的薄层色谱鉴别方法优化[J]. 江西化工,2019(6):169 - 170.

[12] 杨海宁,车宏伟,郑稳生. 疏清微丸质量标准研究[J]. 中医药导报,2019,25(5):70 - 73.

[13] 张志鹏,徐 杰,刘佩仪,等. 基于标准汤剂的鲜地黄配方颗粒质量标准研究[J]. 中草药,2023,54(4):1127 - 1137.

[14] 温海波,郑锦坤,李庆德,等. HPLC 同时测定复方生丹苓口服液 中梓醇和阿魏酸的含量[J]. 海峡药学,2022,34(5):46 - 48.

[15] 何凤兰,郑晓阳,冯丽萍,等. HPLC 法测定养阴润肺糖浆 中梓醇的含量[J]. 中国民族民间医药,2020,29(23):21 - 23.

[16] 童 妍,李欢欢,罗 丹,等. 益肾补气强身茶对慢性疲劳综合 征小鼠内分泌功能的调节作用[J]. 中国民族民间医药, 2020,29(23):15 - 17.

(收稿日期:2024 - 04 - 18;修回日期:2025 - 05 - 11)

combined group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the left ventricular ejection fraction (LVEF) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in the combined group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in glycated hemoglobin (HbA_{1c}) and fasting blood glucose (FBG) in the two groups compared to those before treatment ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions during the treatment in the combined group was 9.80%, which was significantly lower than 25.49% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin combined with reteplase has good efficacy and safety in the treatment of AMI, which can improve patients' cardiac function indexes, regulate blood lipid levels, reduce serum miR-208 levels, and has no adverse effects on glucose metabolism levels.

Key words: atorvastatin; reteplase; acute myocardial infarction; glucose metabolism; microRNA-208; clinical efficacy

急性心肌梗死(AMI)是指冠状动脉闭塞导致心肌缺血的常见心血管疾病,具有较高的致残率和致死率,严重危及患者的生命安全^[1]。因其具有起病急、病情严重的特点,在不能行介入治疗的情况下,静脉溶栓是治疗 AMI 的有效手段。瑞替普酶为治疗 AMI 的药物,对 AMI 患者的冠脉再通率较尿激酶高^[2]。阿托伐他汀属强效他汀类药物,常用于 AMI 患者的调脂治疗,强效他汀类药物有利于减少不良心血管事件的发生,但其在调节糖代谢方面仍存在争议^[3]。微小核糖核酸-208(miR-208)是一种心肌组织特异性微小核糖核酸,是诊断 AMI 发展的标志物^[4]。目前,关于阿托伐他汀联合瑞替普酶治疗 AMI 的临床疗效报道较少。因此,本研究中探讨了阿托伐他汀联合瑞替普酶治疗 AMI 的临床疗效,以及对患者糖代谢和血清 miR-208 水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》中关于 AMI 的诊断标准^[5];有静脉溶栓适应证;临床资料完整;发病 24 h 内入院治疗。本研究经我院医学伦理委员会审批(批件号:20240206),患者及家属均签署知情同意书。

排除标准:合并肝、肾功能不全;恶性肿瘤;糖尿病、血液系统疾病、免疫系统疾病;对本研究中所用药物过敏。

病例选择与分组:选取我院 2021 年 3 月至 2023 年 3 月收治的 AMI 患者 102 例,按随机数字表法分为联合组和对照组,各 51 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($n = 51$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 51$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)
联合组	27/24	55.61 ± 6.32	22.65 ± 4.37
对照组	30/21	55.38 ± 6.24	23.57 ± 4.34
χ^2/t 值	0.750	0.185	1.067
P 值	0.387	0.854	0.289

1.2 方法

两组患者入院时均予常规溶栓治疗,口服阿司匹林片(河南永和制药有限公司,国药准字 H41024127,规格为每片 0.1 g)300 mg/d 和硫酸氢氯吡格雷片(石药集团欧意药业有限公司,国药准字 H20193160,规格为每片 75 mg)600 mg/d,连续治疗 4 周;溶栓治疗结束后,均皮下注射低分子肝素钙注射液(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字 H20060190,规格为每支 1.0 mL:5 000 AXa IU)5 IU,每日 2 次,连续注射 5 d;同时予吸氧、控制血压等基础治疗。在此基础上,对照组患者予注射用瑞替普酶(爱德药业<北京>有限公司,国药准字 S20030095,规格为每瓶 500 万 U)1 000 万 U,加入 0.9% 氯化钠注射液 15 mL,静脉注射 3 min,若 30 min 后胸痛无缓解,继续同剂量静脉注射 3 min,连续治疗 4 周。联合组患者在对照组治疗基础上加用阿托伐他汀钙片(湖南迪诺制药股份有限公司,国药准字 H20193331,规格为每片 10 mg<按 C₃₃H₃₅FN₂O₅计>),每日 1 次,每次 20 mg,连续治疗 4 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)心功能指标。采用 VOLUSON S8 型彩色超声诊断仪(通用电气医疗系统<中国>有限公司,苏械注准 20222061916)检查患者治疗前后的心功能指标,包括左室收缩末期内径(LVESd)、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDd)。2)血脂水平。采集患者治疗前后的空腹静脉血各 5 mL,采用 HZ-A380 型全自动生化分析仪(深圳市惠众医疗器械有限公司,粤械注准 20242220117)检测患者的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})和空腹血糖(FBG)。3)血清 miR-208 水平^[6]。取患者治疗前后的血清样本各适量,采用湘仪 L530 型离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)离心(转速为 3 000 r/min)10 min,取上层血清,通过总 RNA 提取试剂盒分离血清中的总 RNA,通过反转录试剂盒反转录为 cDNA,对 miR-208 和 U6 进行聚合酶链式反应(PCR)扩增处理,根据扩增曲线,采用相对定量法以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算 miR-208

表达水平。严格按试剂盒说明书操作,每份样本重复检测3次,取平均值。4)安全性。记录患者治疗期间心律失常、失血、休克、心力衰竭等不良反应的发生情况。

疗效判定^[7]:临床症状和心功能指标改善显著,心功能提高 ≥ 2 级,为显效;临床症状和心功能指标有所改善,心功能提高1级,为有效;临床症状和心功能指标均无变化,为无效。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)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至表6。

3 讨论

近年来,AMI发病率逐年升高,且呈年轻化趋势^[8]。我国AMI致死率在心脑血管疾病中居首位。AMI发作时采取及时、有效的急救手段,能降低患者死亡率及治疗后并发症发生率^[9]。静脉溶栓是一种高效治疗AMI的方法,广泛应用于临床。瑞替普酶是一种特异性纤溶酶

原激活剂,能使纤维酶原转变为纤维酶,裂解纤维蛋白,加速血凝块中纤维蛋白的溶解,达到疏通血管的目的,因其具有半衰期较长、溶栓效果好、不良反应小等特点,目前已成为临床治疗AMI的主要药物^[10]。但单纯静脉

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 51$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 51$]

组别	显效	有效	无效	总有效
联合组	30(58.82)	17(33.33)	4(7.84)	47(92.16)
对照组	21(41.18)	18(35.29)	12(23.53)	39(76.47)
χ^2 值				4.744
P 值				0.029

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 51$]

Tab. 3 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 51$]

组别	心律失常	出血	休克	心力衰竭	合计
联合组	2(3.92)	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	5(9.80)
对照组	5(9.80)	3(5.88)	2(3.92)	3(5.88)	13(25.49)
χ^2 值					4.318
P 值					0.038

表4 两组患者心功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 51$)

Tab. 4 Comparison of cardiac function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 51$)

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
联合组	44.81 $\pm$ 4.63	58.82 $\pm$ 6.87*	49.74 $\pm$ 4.33	40.34 $\pm$ 3.77*	54.66 $\pm$ 5.71	45.58 $\pm$ 4.81*
对照组	45.13 $\pm$ 4.86	54.16 $\pm$ 5.23*	50.83 $\pm$ 4.51	44.68 $\pm$ 4.14*	53.51 $\pm$ 5.63	49.16 $\pm$ 5.24*
t 值	0.341	3.854	1.245	5.535	1.024	3.594
P 值	0.734	<0.001	0.216	<0.001	0.308	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表5和表6同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 4 - 6).

表5 两组患者血脂水平比较($\bar{X} \pm s$,mmol/L, $n = 51$)

Tab. 5 Comparison of blood lipid levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$,mmol/L, $n = 51$)

组别	TG		TC		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
联合组	1.83 $\pm$ 0.64	1.08 $\pm$ 0.43*	4.53 $\pm$ 1.21	3.22 $\pm$ 0.92*	1.16 $\pm$ 0.36	1.54 $\pm$ 0.42*	3.28 $\pm$ 1.08	1.73 $\pm$ 0.77*
对照组	1.87 $\pm$ 0.68	1.31 $\pm$ 0.48*	4.69 $\pm$ 1.28	3.87 $\pm$ 1.01*	1.24 $\pm$ 0.41	1.36 $\pm$ 0.40	3.16 $\pm$ 1.03	2.14 $\pm$ 0.96*
t 值	0.306	2.549	0.649	3.398	1.047	2.216	0.574	2.379
P 值	0.760	0.012	0.518	<0.001	0.298	0.029	0.567	0.019

表6 两组患者糖代谢与血清miR-208水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 51$)

Tab. 6 Comparison of glucose metabolism and serum miR-208 levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 51$)

组别	HbA _{1c} (%)		FBG(mmol/L)		miR-208	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	6.26 $\pm$ 1.57	6.13 $\pm$ 1.53	5.64 $\pm$ 1.13	5.54 $\pm$ 1.15	1.38 $\pm$ 0.43	0.98 $\pm$ 0.21*
对照组	6.18 $\pm$ 1.52	6.07 $\pm$ 1.47	5.51 $\pm$ 1.07	5.45 $\pm$ 1.05	1.35 $\pm$ 0.38	1.14 $\pm$ 0.26*
t 值	0.261	0.202	0.597	0.413	0.373	3.419
P 值	0.794	0.840	0.552	0.681	0.710	<0.001

溶栓治疗对AMI长期预后效果不佳^[11]。静脉溶栓联合调脂药物治疗AMI,能缓解患者病程的发展,改善心功能,减少预后不良事件的发生^[12]。目前,临床最有效的调脂药物为他汀类药物。阿托伐他汀可抑制肝脏内3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶活性,减少胆固醇合成,从而降低血清中胆固醇水平。阿托伐他汀对缓解心室重构和改善AMI患者预后有重要作用^[13]。

本研究结果显示,联合组治疗总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),心功能和血脂水平改善效果也均显著优于对照组($P < 0.05$),表明阿托伐他汀联合瑞替普酶治疗AMI的临床疗效良好,能改善患者心功能指标,调节血脂。瑞替普酶溶栓治疗使阻塞血管再通,改善心肌缺血症状,从而提高患者心功能指标;联用阿托伐他汀,有效抑制了心肌细胞损伤,同时调节了血脂水平,对AMI疾病进展起到了很好的抑制效果。miRNA参与心肌与血管平滑肌细胞信号传导,是心肌梗死发生、进展的重要标志物^[14]。其中miR-208能影响肌球蛋白重链基因水平,参与心肌纤维化、心肌肥大及左心室重构过程,与AMI患者病情发展密切相关,是预测心肌功能的重要指标^[15]。本研究结果显示,联合组患者治疗后的miR-208水平显著低于对照组($P < 0.05$),表明阿托伐他汀联合瑞替普酶可降低AMI患者miR-208水平。

关于他汀类药物治疗是否会导致患者糖代谢异常存在争议^[16]。他汀类药物能引起患者糖代谢紊乱,升高FBG和HbA_{1c}水平,增加新发糖尿病风险^[17]。本研究结果显示,两组患者治疗后的HbA_{1c}和FBG虽有所降低,但较治疗前无显著差异($P > 0.05$),表明阿托伐他汀联合瑞替普酶对AMI患者糖代谢水平无异常影响。可能是当患者发生AMI时,FBG基线水平会升高,持续治疗4周后,FBG水平有所下降;而HbA_{1c}反映的是患者近2~3个月的平均血糖水平,受应激因素影响较小。另外,本研究结果显示,联合组不良反应发生率显著低于对照组($P < 0.05$),表明阿托伐他汀联合瑞替普酶治疗AMI安全性良好。

综上所述,阿托伐他汀联合瑞替普酶治疗AMI的临床疗效良好,能改善患者的心功能指标,调节血脂水平,降低血清miR-208水平,对糖代谢水平无不良影响,且安全性良好。

参考文献

[1] 赵玉君,孙宏超,王翠平,等.依替巴肽联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死临床研究[J].中国药业,2021,30(7):49-51.
[2] 耿晓楠,贺楠楠.瑞替普酶、尿激酶静脉溶栓治疗急性心肌梗死的临床效果对比[J].临床医学工程,2023,30(11):1531-1532.

[3] LO HY, LIN YS, LIN DS, et al. Association of Statin Therapy with Major Adverse Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients with End-stage Kidney Disease and Peripheral Artery Disease Receiving Maintenance Dialysis [J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(9): e2229706.
[4] 胡小春,叶丛,马瑞松,等.丹参多酚酸盐辅助用于急性心肌梗死经皮冠状动脉介入术围术期临床观察[J].中国药业, 2023, 32(18): 93-97.
[5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J].中华心血管病杂志,2019,47(10):7662-7783.
[6] 周艳,张克昌,涂秀,等.miR-133/208对老年急性心肌梗死患者预后的预测价值[J].中国实验诊断学,2022, 26(2): 248-251.
[7] 张文广.急诊尿激酶静脉溶栓治疗急性心肌梗死的效果分析[J].中西医结合心血管病电子杂志,2022,10(13):70-72.
[8] 田春秀,张玉平.不同年龄段急性心肌梗死患者的临床特点分析及预后观察[J].中国药物与临床,2020,20(22): 3759-3760.
[9] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告2023概要[J].中国循环杂志, 2024, 39(7): 625-660.
[10] 熊莹,高侨悦,喻冬柯,等.阿替普酶与瑞替普酶用于中国急性心肌梗死患者的安全性分析[J].中国临床药理学杂志,2020,36(5):576-579.
[11] 郝科,刘辉,王莉.心肌梗死溶栓治疗临床试验危险评分对急性心肌梗死患者远期预后的预测价值[J].武警医学,2019,30(9):791-793.
[12] 王晓凤,叶婷,杭火娟.不同剂量阿托伐他汀治疗急性心肌梗死并H型高血压的疗效比较研究[J].临床合理用药杂志,2022,15(30):51-54.
[13] 翟原生,李杰,卢贵华,等.阿托伐他汀对心室重塑和心肌AVP、TGF- β_1 的影响[J].中山大学学报(医学科学版), 2020, 41(3): 436-444.
[14] 符珍珍,彭瑜,张钰.miRNA对心肌细胞缺血再灌注损伤的干预作用机制研究进展[J].山东医药,2023,63(32): 112-115.
[15] WANG Z, YANG Y, XIONG W, et al. Dexmedetomidine protects H9C2 against hypoxia/reoxygenation injury through miR-208b-3p/Med13/Wnt signaling pathway axis [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125: 110001.
[16] NEEDAMANGALAM BJ, PRAKASH S, JOSHI A, et al. A Scoping Review on the Reported Evidence and Gaps of the Risk of Diabetes in Dyslipidemic Patients under Statin Therapy [J]. Clin Pract, 2022, 12(4): 565-578.
[17] HETRIKSBO BD, TAMRAKAR AK, PHULKA JS, et al. Statins activate the NLRP3 inflammasome and impair insulin signaling via p38 and mTOR [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020, 319(1): E110-E116.

(收稿日期:2024-03-12;修回日期:2025-05-02)