

不同剂量瑞舒伐他汀对冠心病合并高胆固醇血症患者血脂及血清高敏C反应蛋白的影响

王贵鹏, 曹桂秋(新疆医科大学第五附属医院心内科, 乌鲁木齐 830011)

摘要: 目的 对比不同剂量瑞舒伐他汀对冠心病(CAD)合并高胆固醇血症(HC)患者血脂及血清高敏C反应蛋白(HS-CRP)的影响,并评价其量效关系。方法 将60例CAD合并HC患者随机分为常规剂量组(10 mg·d⁻¹, C组)和大剂量组(40 mg·d⁻¹, H组),各30例,分别测定服用相应剂量瑞舒伐他汀前及1个月后HS-CRP、血脂各成分及一般生化指标,并对2组结果加以比较。结果 治疗前2组间各指标均无差异,治疗1个月后2组LDL-C、TC、HS-CRP均较治疗前降低($P<0.05$),H组较C组降低更为明显($P<0.05$)。LDL-C、TC下降与HS-CRP下降呈较显著正相关($P<0.01$)。结论 瑞舒伐他汀可明显降低CAD合并HC患者血脂及HS-CRP水平,大剂量较常规剂量更为有效,降脂与降低CRP作用具有较好的相关性。

关键词: 瑞舒伐他汀; 冠心病; C反应蛋白; 高胆固醇血症

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2010)13-1166-04

Effect of Rosuvastatin with Different Doses on C-Reactive Protein and Blood-Fat in Patients Suffered from Coronary Artery Disease and Hypercholesteremia

WANG Guipeng, CAO Guiqiu(Department of Cardiology, Fifth Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the level of high sensitivity C-reactive protein(HS-CRP) and blood-fat in patients suffered coronary artery disease with hypercholesteremia and the effect of rosuvastatin with different doses on it. **METHODS** Sixty patients with CAD and HC were assigned into common dose group(10 mg·d⁻¹, C group) and high dose group(40 mg·d⁻¹, H

作者简介: 王贵鹏, 女, 硕士生, 主治医师 Tel: (0991)7923436 E-mail: caoguiqiu@yahoo.com.cn

group), everyone was detected the level of HS-CRP and TC, TG, LDL, HDL before and 1 month after treated with rosuvastatin. **RESULTS** The level of CRP, LDL-C, TC was much reduced in both the two groups after therapy ($P<0.05$), while that of H group was even lower than C group ($P<0.05$). The change of CRP and LDL-C, TC showed a significant correlation ($P<0.01$). **CONCLUSION** Rosuvastatin can reduce the level of CRP and LDL, TC obviously. Besides, the effect showed a dose dependent.

KEY WORDS: rosuvastatin; coronary artery disease; C-reactive protein; hypercholesteremia

近年来研究表明,冠心病(CAD)是一个炎症性疾病过程,动脉硬化斑块的形成是全身动脉慢性炎症反应结果。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为炎症反应的一种敏感性检测指标,已被公认为是 CAD 的独立危险因素之一,并对其诊断及预后判断具有重要的临床意义^[1]。瑞舒伐他汀是他汀类药物家族的新成员,药理研究证实其降脂同时具有抗炎、稳定斑块的作用^[2]。笔者通过检测 60 例 CAD 合并高胆固醇血症(HC)患者应用大剂量($40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)与常规剂量($10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)瑞舒伐他汀 1 个月前后血清炎症因子高敏 C-反应蛋白(HS-CRP)浓度变化,分析其与调脂疗效的相关性,旨在对比不同剂量瑞舒伐他汀对 CAD 合并 HC 患者血脂及 HS-CRP 水平的影响并评价其量效关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组

2009 年 7 月—2010 年 3 月在我院心内科门诊或住院的 CAD 合并 HC 患者 60 例, CAD 均符合欧洲心脏病学会(ESC)和美国心脏病学会(ACC) 1999 年诊断标准。HC 诊断标准根据中国成人血脂异常防治指南^[3]按随机数字表法随机分为:常规剂量组(C 组)和大剂量组(H 组)各 30 例,其中 C 组男性 19 例,女性 11 例,平均年龄(52.7 ± 10.4)岁, H 组男性 17 例,女性 13 例,平均年龄(50.2 ± 8.6)岁,全部患者完成药物治疗,无病例脱落。

1.2 入选标准

①入选者的空腹血脂符合 $\text{LDL-C}\geq 4.14\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 且 $\leq 6.5\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $\text{TG}<4.52\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$; ②经过 4 周的调脂药物洗脱期后复查空腹血脂,仍然符合上述标准者; ③血液分析和生化分析正常范围。2 组患者分别接受瑞舒伐他汀 $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ (C 组)或 $40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ (H 组),在研究的整个阶段均按照《中国成人血脂异常防治指南》的膳食调整要求,建议和指导患者的饮食。

1.3 排除标准

①新近发生的心、脑血管急性事件; ②已知对羟甲基戊二酰基 CoA 还原酶抑制剂有过敏史或

者严重不良反应史; ③体型瘦小者(体重指数 $\text{BMI}<19\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$); ④血压控制不良($\text{SBP}\geq 180\text{ mmHg}$ 和/或 $\text{DBP}\geq 110\text{ mmHg}$)和影响血流动力学的心律失常; ⑤心功能不全 III 级以上(NYHA); ⑥活动性肝肾肾脏疾病或肝肾衰竭; ⑦正在进行放化疗或其他抗肿瘤治疗的肿瘤患者; ⑧慢性结缔组织疾病或免疫性疾病。

1.4 停药警戒值

血清总胆固醇(TC) $<2.6\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$; 服药期间出现肌痛同时肌酸激酶(CK) $\geq$ 正常高限 5 倍、天门冬氨酸氨基转移酶 $\geq$ 正常高限 3 倍、肌酐 $\geq 221\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 等严重不良反应需停药。

1.5 给药方法

所有入选者均未服用或停用他汀类药物至少 4 周,接受临床常规治疗(包括硝酸酯类、阿司匹林、 β -阻滞剂和 ACEI 类药物)基础上分别于晚睡前服用瑞舒伐他汀(商品名可定,阿斯利康制药有限公司), C 组 $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, H 组 $40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。研究期间如果患者当日漏服,嘱患者于漏服次日任何时间补服相同的剂量,如果次日未服,不予补服,如果漏服 2 d,则该患者被排除本研究之列。本研究 60 例患者均未发生当日漏服现象,依从性良好。

1.6 血液指标测定方法

所有受试者均采用标准方法收集血样,分别在治疗前及治疗后 1 个月取空腹 12 h 以上静脉血, 24 h 内进行研究指标的检测,包括高敏 C 反应蛋白(HS-CRP)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、甘油三酯(TG),同时监测肝肾功、血糖、血尿常规,其中血清 HS-CRP 浓度测定采用 ELISA 法,测试盒购自美国 Diagnostic Systems Laboratories 公司。试剂盒批内和批间变异系数均 $<15\%$ 。正常值 $<8\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

1.7 统计学分析

应用 SPSS 15.0 软件进行数据处理,计数资料用构成比率表示,计量资料数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料比较用 χ^2 检验,计量资料组间比较采用 t

检验, 各组治疗前后比较用配对 *t* 检验, 相关分析采用直线相关, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般情况比较

2 组患者在各临床特征如: 年龄、性别、体重指数、吸烟与并发临床疾病上是均衡的, 男性略多于女性, 女性平均年龄稍大于男性, 但在 2 组间男女构成和年龄无差别。所有患者年龄、体重指数以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组患者治疗前后一般特征各指标

表 1 2 组患者一般情况比较

Tab 1 Comparison of general state in two groups

组别	年龄/岁	男 <i>n</i> (%)	女 <i>n</i> (%)	高血压 <i>n</i> (%)	糖尿病 <i>n</i> (%)	吸烟 <i>n</i> (%)	体重指数/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$
C 组(<i>n</i> =30)	52.7±10.4	19(63.3)	11(36.7)	4(13.3)	4(13.3)	12(40.0)	24.0±3.0
H 组(<i>n</i> =30)	50.2±8.6	17(56.7)	13(43.3)	3(10.0)	5(16.7)	10(33.3)	25.3±2.1

表 2 2 组治疗前后一般生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of general biochemical indicators in two groups before and after therapy($\bar{x} \pm s$)

组别		TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	LDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	FPG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
C 组	治疗前	6.58±0.28	4.11±0.20	1.05±0.37	2.55±0.47	5.02±0.41
	治疗后	4.79±0.37 ¹⁾	3.52±0.30 ¹⁾	1.06±0.41	2.43±0.55	4.80±0.66
H 组	治疗前	6.50±0.44	4.05±0.28	1.06±0.35	2.51±0.43	4.91±0.43
	治疗后	4.15±0.35 ¹⁾²⁾	3.10±0.33 ¹⁾²⁾	1.05±0.21	2.47±0.45	5.01±0.51

注: 与本组治疗前相比, ¹⁾ $P<0.05$; 与 C 组治疗后相比, ²⁾ $P<0.05$

2.2 2 组治疗前后血清 HS-CRP 浓度的变化

治疗前 2 组血清 HS-CRP 浓度无差异, 经瑞舒伐他汀治疗 1 个月后, 2 组均较各自治疗前降低(C 组 $P<0.05$, H 组 $P<0.01$), H 组较 C 组降低更为明显($P<0.01$)。结果见表 3。

表 3 2 组治疗前后血清 HS-CRP 浓度的变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 HS-CRP of two groups before and after therapy($\bar{x} \pm s$)

组别	HS-CRP/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	
	治疗前	治疗后
C 组	10.04±0.35	8.47±0.41 ¹⁾
H 组	9.75±0.47	7.06±0.31 ²⁾³⁾

注: 与本组治疗前相比, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与 C 组相比, ³⁾ $P<0.01$

2.3 2 组治疗后 CRP 与血脂变化的相关性分析

2 组资料合并后, 以治疗前后血清 CRP 浓度变化值为应变变量, 分别以年龄、病程、体重指数、治疗前空腹血糖、血脂各项指标变化值为自变量, 进行简单线性相关分析, 结果提示 CRP 浓度变化与年龄、体重指数、治疗前空腹血糖等指标均无明显相关, 与病程呈微弱正相关($r=0.28$, $P<0.05$), 与 LDL-C 及 TC 变化值呈显著正相关($r=0.78$, $r=0.66$, $P<0.01$)。

比较无统计学差异。见表 1。

2.2 2 组治疗前后血脂等一般生化指标的比较

所有入选病例均坚持服药, 期间 2 例出现胃肠不适, 1 例出现失眠、烦躁, 2 例 AST 一过性升高, 均未停药, 观察 1 周后恢复正常。2 组间治疗前后空腹血糖(FPG)、HDL-C、TG 各指标间差异均无统计学意义, 瑞舒伐他汀治疗 1 个月后, 2 组 TC、LDL-C 均较自身治疗前明显降低($P<0.05$), 其中 H 组较 C 组降低更为显著($P<0.05$)。结果见表 2。

3 讨论

HS-CRP 是在人体肝脏中合成的一种典型的急性时相蛋白, 是目前发现最重要的动脉粥样硬化的炎症标记物, 作为动脉硬化发生的独立危险因素, 它几乎贯穿动脉粥样硬化发生发展及至斑块破裂的全过程, 与冠心病的发生、发展和预后有着密切的关系。因其浓度与炎症和组织损伤程度呈正比, 因此在预测斑块稳定性上有着较高的敏感性和精确性^[4]。粥样硬化斑块中血管内脂蛋白的积聚是导致炎症因子进一步升高的原因之一, 因此对于冠心病患者, 同步进行降脂及降低 HS-CRP 治疗可得到更多临床获益。

他汀类药物通过选择性的抑制肝脏中的 3-羟基-3-甲基戊二酰辅 A(HMG-CoA)还原酶达到理想的降脂效果, 此外具有改善血管内皮功能、抑制炎症反应、影响平滑肌细胞增殖、干扰血小板聚集、抗氧化、抗动脉粥样硬化等多种非调脂作用, 成为目前临床最常用的调脂药。瑞舒伐他汀是 2002 年获准上市的最新一代他汀类药物, 是一种被摄入后能够富积于 LDL 并易于进入动脉内膜的抗氧化物质, 能显著降低患者 LDL-C 达 65%, 优于其他已上市的同类药物, 其安全性和耐受性

也为该类药物中最佳,且无药物相互作用,因此被认为在他汀类调脂药中最具成本-效益比^[5-6]。近年来,人们越来越关注于瑞舒伐他汀降脂同时在抗动脉硬化、抗炎等非调脂方面产生的作用^[7],但有关瑞舒伐他汀对 HS-CRP 水平的影响,尤其与调脂效果、药物剂量的相关性研究甚少。

本研究检测了 CAD 合并 HC 患者在服用常规剂量及大剂量的瑞舒伐他汀前及 1 个月后的血脂及 HS-CRP 水平,并同时监测肝肾功能损害等不良反应发生率,研究发现,无论服用何种剂量药物,治疗前后空腹血糖、HDL-C、TG 等一般生化指标间差异均无统计学意义,亦仅有个别病例出现一过性轻微不良反应,未停药即自行消失,提示其药物蓄积非线性增加^[8],实验所采用的大剂量($40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)仍属于安全剂量范围。瑞舒伐他汀治疗 1 个月后,2 组受试者 TC、LDL-C 均较自身治疗前明显降低($P<0.05$),其中大剂量组较常规剂量组降低更为显著($P<0.05$)。2 组患者服药后 HS-CRP 亦获得明显降低,但服用大剂量瑞舒伐他汀组 HS-CRP 的变化幅度较常规剂量组更大($P<0.01$)。提示起始剂量的瑞舒伐他汀即可起到很好的降脂及抑制炎症因子作用,且其作用呈剂量依赖性。但本实验未观察到既往研究中显示的 HDL-C 及 TG 变化^[9],可能与本研究观察时间过短及样本量偏小有关。

本研究同时发现,治疗前后 HS-CRP 的变化值与 LDL-C、TC 降低呈较显著正相关($r=0.78$, $r=0.66$, $P<0.01$),提示严格降脂达标可能起到稳定易损斑块的作用。

由上可知,瑞舒伐他汀是一种安全、高效的

调脂新药,其降脂及抗炎作用呈剂量依赖性,尽早使用他汀类药物可预防动脉粥样硬化的发生或延缓其病情进展,有助于降低心血管疾病的发生率,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] RIDKER P M, SILVERT O J D. Inflammation, creactive protein, and atherothrombosis [J]. J Periodontol, 2008, 79(S8): 1544-1551.
- [2] 吕晓东, 贡联兵. 瑞舒伐他汀[J]. 中国新药杂志, 2002, 11(8): 650-651.
- [3] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-413.
- [4] HARA H, NAKAMURA M, YOKOUCHI I, et al. Impact of statin therapy on coronary intervention for non-ST elevation acute coronary syndromes with decreased low-density lipoprotein cholesterol [J]. J Cardio, 2007, 49(3): 115-123.
- [5] PAULS JM, DEAN G S, PETER J. Cost effectiveness of rosuvastatin in treating patients to low-density lipoprotein cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin (a US analysis of the STELLAR trial) [J]. Am Cardiol J, 2005, 95(6): 1314-1319.
- [6] LABLANCHE J M, LEONE A, MERKELY B, et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in reducing apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio in patients with acute coronary syndrome: results of the centaurus study [J]. Arch Cardiovasc Dis, 2010, 103(3): 160-169.
- [7] PETERS S A, PALMER M K, GROBBEE D E, et al. C-reactive protein lowering with rosuvastatin in the METEOR study [J/OL]. J Intern Med. [2010-05-06]. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02230.x.
- [8] LI XN, XU H R, CHEN W L, et al. Pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy Chinese volunteers living in China: a randomized, open-label, ascending single- and multiple-dose study [J]. Clin Ther, 2010, 32(3): 575-587.
- [9] 李军. 瑞舒伐他汀对急性冠脉综合征患者高敏 C 反应蛋白、血脂水平及凝血功能的影响[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2008, 43(4): 76-77.

收稿日期: 2010-05-16