阿托伐他汀联合辅酶 Q10 对慢性心力衰竭患者 hs-CRP、ET-1 及 BNP 的影响

陈旻, 汪笑秋, 徐艳艳, 朱延焱, 田伟强(丽水市中心医院药学部, 浙江 丽水 323000)

摘要: 目的 探讨阿托伐他汀联合辅酶 Q10 对慢性心力衰竭患者血清超敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、内皮素-1(endothelin 1, ET-1)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)的影响。方法 自 2013 年 1 月—2015 年 1 月收治的 100 例慢性心力衰竭患者依照数字随机分组法分为 2 组: 对照组 50 例采用酒石酸美托洛尔+氯沙坦+螺内酯+阿托伐他汀治疗, 观察组 50 例在对照组治疗方法上加用辅酶 Q10, 比较 2 组患者治疗前后 hs-CRP、ET-1、BNP 指标水平及心功能变化。结果 观察组治疗有效率为 94.0%, 显著高于对照组(70.0%)($P<0.05$); 2 组患者治疗后, hs-CRP、ET-1 以及 BNP 水平较治疗前显著下降($P<0.05$); 且观察组 hs-CRP、ET-1 以及 BNP 水平明显低于对照组($P<0.05$); 2 组患者治疗后, 短轴缩短率以及 LVEF 较治疗前明显升高($P<0.05$), 左心室舒张末期直径较治疗前明显降低($P<0.05$), 且观察组短轴缩短率以及 LVEF 明显高于对照组, 左心室舒张末期直径明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组二次住院率明显低于对照组($P<0.05$)。结论 阿托伐他汀联合辅酶 Q10 治疗慢性心力衰竭患者, 能够明显降低患者体内 hs-CRP、ET-1 以及 BNP 水平, 改善患者心功能, 疗效确切。

关键词: 阿托伐他汀; 辅酶 Q10; 慢性心力衰竭; 血清超敏 C 反应蛋白; 内皮素-1; 脑钠肽

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)07-1042-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.07.024

引用本文: 陈旻, 汪笑秋, 徐艳艳, 等. 阿托伐他汀联合辅酶 Q10 对慢性心力衰竭患者 hs-CRP、ET-1 及 BNP 的影响[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(7): 1042-1045.

Effect of Atorvastatin and Coenzyme Q10 on hs-CRP, ET-1 and BNP Level in Chronic Heart Failure Patients

CHEN Min, WANG Xiaoqiu, XU Yanyan, ZHU Yanyan, TIAN Weiqiang(Department of Pharmacy, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effects of atorvastatin and coenzyme Q10 on high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), endothelin 1 (ET-1) and brain natriuretic peptide (BNP) levels in treatment of chronic heart failure. **METHODS** One hundred patients with chronic heart failure collected from January 2013 to January 2015 were digital randomly divided into two groups: 50 cases of control group were treated with metoprolol tartrate + losartan + spironolactone + atorvastatin conventional drug treatment, 50 cases of observation group were administration with coenzyme Q10 on the basic therapy of the control group. The heart function and hs-CRP, ET-1 and BNP levels of the two groups were compared. **RESULTS** The effective rate of observation group was 94.0%, significantly higher than control group (70.0%) ($P<0.05$); hs-CRP, ET-1 and BNP levels of two groups was significantly decreased after treatment ($P<0.05$), and these levels of the observation group were much lower than those in control group after treatment ($P<0.05$); Fractional shortening and LVEF of two groups patients after treatment were significantly superior to those before treatment ($P<0.05$), while the left ventricular end diastolic diameter of the two groups were significant lower than those before treatment, the difference was significant ($P<0.05$); Fractional shortening and LVEF of the observation group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$), while the left ventricular end diastolic diameter of the observation group were significant lower than those in control group, the difference was significant ($P<0.05$). The two hospitalization rate of observation group was much lower than that of control group ($P<0.05$). **CONCLUSION** Atorvastatin and coenzyme Q10 therapy in chronic heart failure patients can improve cardiovascular function and decrease the levels of hs-CRP, ET-1 and BNP, which has a exact effect.

KEY WORDS: atorvastatin; coenzyme Q10; chronic heart failure; C-reactive protein; endothelin 1; brain natriuretic peptide

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是一种因心血管疾病导致心功能不全的综合征, 临床主要表现为心肌收缩力下降、器官组织血液灌注不足、心排血量不足、体循环及肺循环淤血等^[1]。

近年来, 该病的发病率、致残率及死亡率逐年上升^[2]。阿托伐他汀具有改善内皮功能、抗炎、稳定斑块等功能, 对治疗慢性心力衰竭有较好作用^[3]。但该药物在治疗过程中会导致人体内辅酶 Q10 水

作者简介: 陈旻, 男, 主管药师 Tel: 13625887028 E-mail: cmzjctg@163.com

平降低,影响线粒体的氧化磷酸化,减少 ATP 的生成,进而影响心功能^[4]。辅酶 Q10 有调节心肌代谢平衡,改善心肌缺氧的作用^[5]。若将辅酶 Q10 与阿托伐他汀合用,不仅能防止体内缺乏辅酶 Q10,更能协同稳定心肌代谢,起到保护心肌的作用。据报道,体内 hs-CRP、ET-1 以及 BNP 分别是体内炎症反应、心肌损伤以及体内缺氧状态的指标,三者体内水平与慢性心力衰竭的发生发展关系密切^[6-7]。因此,本研究在常规疗法基础上采用阿托伐他汀联合辅酶 Q10 治疗慢性心力衰竭,并考察患者心功能及 hs-CRP、ET-1 以及 BNP 心肌受损指标在治疗前后变化情况,探讨阿托伐他汀与辅酶 Q10 联合用药的作用机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究对象为丽水市中心医院于 2013 年 1 月—2015 年 1 月期间收治的 100 例慢性心力衰竭患者,男性 55 例,女性 45 例,年龄 40~67 岁,平均年龄(50.1±3.5)岁。依照数字随机分组法将 100 例患者随机平均分为 2 组:对照组 50 例,采用酒石酸美托洛尔+氯沙坦+螺内酯+阿伐他汀治疗,含男性 27 例,女性 23 例,年龄(49.8±4.1)岁,心功能 III 级患者 34 例,心功能 IV 级患者 16 例;观察组 50 例,采用在对照组治疗方法基础上加以辅酶 Q10,含男性 28 例,女性 22 例,年龄(51.0±2.7)岁,心功能 III 级患者 33 例,心功能 IV 级患者 17 例。2 组患者性别、年龄和病情严重程度无统计学差异,具有可比性,此外,本研究获得医院伦理委员会批准,符合伦理委员会要求。

纳入标准:参照急性心力衰竭诊断和治疗指南^[8]:①符合 Framingham 标准,且根据胸部 X 线检查、超声检查结果诊断为心力衰竭;②纳入病情稳定>1 个月患者;③纳入超声心电图监测表明左室射血分数<45%患者或 NYHA 分级在 III~IV 之间的患者;④对本研究知情且自愿签署知情同意书。

排除标准:①急性冠脉综合征患者;②先天性心脏病患者或心脏瓣膜疾病患者;③严重感染患者;④合并内分泌疾病如甲状腺功能疾病患者;⑤神经肌肉疾病患者;⑥正在服用镇静剂、抗精神病药物或激素患者;⑦长期酗酒或孕妇、哺乳期妇女等;⑧恶性肿瘤患者。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 HilipsiU22 型彩色多普勒超声诊断仪(飞利浦公司);IMMAGE-800 型特种蛋白分析仪

(美国赛默飞公司);LABTECH POLARstar Omega 型多功能酶标仪(美国 BMG)。

1.2.2 试剂 血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)检测试剂盒(西班牙 Biosystems S. A.公司);内皮素-1(ET-1)检测试剂盒(上海百沃生物科技有限公司);N-端脑利那钠肽前体检测试剂盒(南京基蛋生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 治疗方案 对照组酒石酸美托洛尔(阿斯利康制药有限公司,批号:120377,剂量:100 mg, bid)+氯沙坦(杭州默沙东制药有限公司,批号:120328,剂量:50 mg, qd)+螺内酯(上海衡山药业有限公司,批号:130122,剂量:40 mg, bid)+阿托伐他汀(浙江新东港药业股份有限公司,批号:090059,剂量:10 mg, qn)。观察组在对照组基础上,给予患者辅酶 Q10[卫材(中国)药业有限公司,批号:110847,剂量:10 mg, tid]。2 组治疗均以 7 d 为 1 个疗程,共治疗 4 个疗程后观察患者心功能及其他指标变化情况。

1.3.2 观察指标 所有患者于治疗前和治疗 4 周后进行检查,以评价治疗疗效,测定患者心功能。①疗效评价^[9]:心功能改善 II 级以上,心力衰竭有效控制,症状消失视为显效;心功能改善 I 级,症状显著减轻,心力衰竭得以控制视为有效;心功能无改善或恶化,症状和心力衰竭均未得到有效控制或加重视为无效;治疗有效率为显效和有效率之和。②2 组患者在治疗前及治疗后 4 周均进行清晨空腹静脉血采集,采血部位为肘静脉,采血量为 5 mL。将采集后的血液置于含有 EDTA-Na₂ 抗凝管中,于 3 000 r·min⁻¹ 的离心机(转头半径 6 cm)离心 10 min 后,取上清液得到血浆待测。采用酶联免疫吸收法检测血浆中 BNP 及 ET-1 水平,具体操作:将标准品加入空白微孔,随后添加酶标记溶液,于 37 °C 孵育 0.5 h 后清洗酶标板,显色剂染色后,于 37 °C 孵育 0.5 h,加入终止液终止反应后用酶标仪检测。血清中 hs-CRP 的检测采用乳胶增强免疫比浊法,利用特种蛋白分析仪以及配套试剂测定 hs-CRP 含量。③患者心功能测定采用 hilipsiU22 彩色超声诊断仪检查。④在患者出院 1 年时电话随访,记录终点事件:包括主要终点事件(全因死亡)和次要终点事件(心源性死亡、心力衰竭加重导致再次住院)。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析,

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验; 计数资料比较采用秩和检验及 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效评价分析

2 组患者疗效评价参见表 1。观察组治疗有效率为 94.0%, 对照组治疗有效率为 70.0%, χ^2 检验表明 2 组治疗有效率之间差异显著 ($P < 0.05$)。

表 1 2 组疗效评价分析 ($n=50$)

Tab. 1 Effects evaluation of the two groups after treatment ($n=50$)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/例(%)
观察组	38	9	3	47(94.0)
对照组	28	7	15	35(70.0)

2.2 患者治疗前后 hs-CRP、ET-1 以及 BNP 变化

患者治疗前及治疗 4 周后 hs-CRP、ET-1 以及 BNP 测定结果见表 2。可以看出, 治疗前, 2 组患者 hs-CRP、ET-1 以及 BNP 水平无统计学差异。经不同方法治疗 4 周后, hs-CRP、ET-1 以及 BNP 水平较治疗前显著下降 ($P < 0.05$)。治疗 4 周后, 观察组 hs-CRP、ET-1 以及 BNP 水平较对照组相比明显偏低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 患者心功能变化

2 组患者在住院前短轴缩短率、左心室舒张末期直径以及 LVEF 无显著性差异。经不同方法治疗 4 周后患者短轴缩短率以及 LVEF 较治疗前明显升高 ($P < 0.05$)、左心室舒张末期直径较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)。治疗 4 周后 2 组间短轴缩短率、左心室舒张末期直径以及 LVEF 具有统计学差异 ($P < 0.05$), 结果显示观察组的短轴缩短率以及 LVEF 较治疗前升高程度越明显, 同时左心室舒张末期直径较治疗前降低程度更明显。结果见表 2。

2.4 随访结果

治疗期间 2 组患者均未出现不良反应。随访期间, 观察组全因死亡 2 人(4.0%), 心源性死亡 1

人(2.0%), 二次住院 2 人(4.0%)。对照组全因死亡 4 人(8.0%), 心源性死亡 3 人(6.0%), 二次住院 8 人(16.0%)。2 组患者全因死亡及心源性死亡例数差异不具有统计学意义 ($\chi^2_{\text{全因死亡例数}}=0.709$, $\chi^2_{\text{心源性死亡例数}}=1.042$, $P > 0.05$), 2 组患者二次住院率之间差异具有统计学意义 ($\chi^2=0.045$, $P < 0.05$)。

3 讨论

慢性心力衰竭是心肌能量代谢失衡、能量供应不足引发的心肌细胞结构及心肌功能受损。研究证实, 慢性心力衰竭的发生发展与全身性的炎症反应以及免疫反应有着密不可分的关联^[10]。而 hs-CRP 是参与人体免疫反应的重要反应蛋白, 当机体处于应激状态、炎症反应时, hs-CRP 水平会出现明显变化; 且 hs-CRP 的基线水平影响着患者预后, 其浓度的升高是健康人群转变为急性心肌梗塞患者的重要标志^[11]。BNP 为一种由心室合成、分泌的激素, 在整个肾素-血管紧张素-醛固酮系统中发挥着利钠利尿、扩张血管的作用, 同时该物质还可以通过抑制交感神经活动减轻心脏负荷, 调节人体体液容量。当患者处于低血氧状态时会激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 触发心室分泌 BNP 来调节体内缺氧状态, 因此慢性心力衰竭患者体内 BNP 水平明显高于健康者^[12]。ET-1 为另一种心肌损伤特异及高度敏感指标, 体内 ET-1 水平与慢性心力衰竭具有很强相关性, 并能明确判断心力衰竭预后情况。据报道, 治疗后 ET-1 下降程度 $> 30\%$ 可作为预后良好的判断标准^[13]。

关于“量耗竭导致心力衰竭”的假说认为: 心肌在缺血缺氧情况下, 线粒体内 ATP 水平下降, 亚细胞膜以及细胞膜的通透性升高, 体内堆积的酯酰-CoA 影响细胞膜结构, 最终导致膜相崩解、心肌细胞死亡^[14]; 此外, 缺氧条件下细胞多以无氧呼吸为主, 导致体内脂肪酸堆积、pH 改变, 离子紊乱, 酸碱失衡, 引起心肌细胞发生自溶死亡^[15]。辅酶 Q10 是一种心血管滋养药物, 不仅能够激活

表 2 2 组患者治疗前及治疗 4 周后 hs-CRP、ET-1、BNP 以及心功能差异变化比较 ($n=50$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 The changes of hs-CRP, ET-1, BNP levels and heart function in two groups before and after 4 weeks treatment ($n=50$, $\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP/mg·L ⁻¹		ET-1/ng·L ⁻¹		BNP/ng·L ⁻¹		短轴缩短率/%		左心室舒张末期直径/mm		LVEF/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	8.67±1.23	2.82±0.31 ¹⁾²⁾	101.55±9.18	75.17±7.01 ¹⁾²⁾	661±65	215±37 ¹⁾²⁾	23.4±4.5	32.9±8.9 ¹⁾²⁾	68.3±10.5	47.4±9.2 ¹⁾²⁾	56.00±9.4	65.8±4.9 ¹⁾²⁾
对照组	8.35±1.31	3.44±0.15 ²⁾	103.45±9.22	81.25±9.03 ²⁾	659±64	259±34 ²⁾	22.8±5.1	29.1±4.7 ¹⁾	66.9±12.7	57.9±10.1 ¹⁾	54.28±10.5	60.1±9.7 ¹⁾

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与治疗前比较, ²⁾ $P < 0.05$

Note: compared with control group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with before treatment, ²⁾ $P < 0.05$.

细胞呼吸及细胞代谢，同时具有抗氧化功效。辅酶 Q10 使细胞中的脂肪酸在线粒体内膜中进行 β 氧化反应，增加 ATP 的产出，提高红细胞释氧能力^[16]。此外，辅酶 Q10 能够提高细胞色素氧化酶、丙酮酸脱氢酶细胞色素 C 还原酶活性，提高 ATP 的产出率，改善器官及组织缺氧状态，发挥治疗慢性心力衰竭作用^[17]。据报道，辅酶 Q10 可通过降低心衰患者丙二醛水平发挥改善患者心功能，降低房颤的发生率的作用，尤其对他汀类药物引发的房颤更为有效^[18]。本研究结果显示，观察组患者治疗后心功能的改善程度明显优于对照组，短轴缩短率以及 LVEF 水平明显高于对照组，而左心室舒张末期直径较对照组明显偏低。说明阿托伐他汀联合辅酶 Q10 的疗法，可调节患者心功能，降低房颤发生率，提高左心射血功能。本研究还发现，采用阿托伐他汀联合辅酶 Q10 治疗的观察组患者，治疗后体内 hs-CRP、ET-1 以及 BNP 水平明显降低，且与对照组相比，hs-CRP、ET-1 以及 BNP 水平明显偏低，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。由于阿托伐他汀能够抑制心肌细胞肥大，降低心肌间质纤维化，有效逆转心室重构；辅酶 Q10 则可修复线粒体膜磷脂损伤，改善心功能、保护心肌；两者从心肌间质、心室构造、心肌细胞等多种途径发挥心功能保护作用，有效纠正患者体内炎症反应及低氧状态。由于阿托伐他汀在治疗过程中会导致人体内辅酶 Q10 水平降低，影响线粒体的氧化磷酸化，减少 ATP 的生成，进而影响心功能。因此对照组 hs-CRP、ET-1 以及 BNP 水平明显高于观察组。

综上所述，阿托伐他汀联合辅酶 Q10 治疗慢性心力衰竭患者，能够明显降低患者体内 hs-CRP、cTnI 以及 BNP 水平，改善患者体内炎症状态，调节患者心功能。

REFERENCES

- [1] MAREEV V Y, MAREEV Y V. Methods of prevention of sudden death in chronic heart failure [J]. *Kardiologiya*, 2015, 55(9): 72-83.
- [2] OLIVA F, AMMIRATI E, CAMPANA C, et al. Heart rate and outcome in patients with acute and chronic heart failure [J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2016, 17(3 Suppl 1): 3S-16.
- [3] QIAN Z L, LI X D. Atorvastatin effect of treatment of chronic heart failure [J]. *China Foreign Med Treatment(中外医疗)*, 2016, 35(26): 113-114, 120.
- [4] HORWICH T B, MACLELLAN W R. Atorvastatin and statins in the treatment of heart failure [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8(17): 3061-3068.
- [5] MORTENSEN S A, ROSENFELDT F, KUMAR A, et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial [J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(6): 641-649.
- [6] BEREZIN A E, KREMZER A A, MARTOVITSKAYA Y V, et al. The predictive role of circulating microparticles in patients with chronic heart failure [J]. *BBA Clin*, 2014, 3(2015): 18-24.
- [7] REN M, LIU Y, LIU W J, et al. Plasma level change of brain natriuretic peptides, Endothelin-1 in patients with chronic heart failure [J]. *China J Mod Med(中国现代医学杂志)*, 2006, 16(19): 3023-3026.
- [8] Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guideline for diagnosis and treatment of acute heart failure [J]. *Chin J Cardiol*, 2010, 38(3): 195-208.
- [9] KITSIOU S, PARÉ G, JAANA M. Effects of home telemonitoring interventions on patients with chronic heart failure: an overview of systematic reviews [J]. *J Med Internet Res*, 2015, 17(3): e63.
- [10] DICK S A, EPELMAN S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know? [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 159-176.
- [11] WANG W, JIANG T, LI C, et al. Will testosterone replacement therapy become a new treatment of chronic heart failure? A review based on 8 clinical trials [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(5): E269-E277.
- [12] HEGAROVA M, BROTANEK J, KUBANEK M, et al. B-type natriuretic peptide: powerful predictor of end-stage chronic heart failure in individuals with systolic dysfunction of the systemic right ventricle [J]. *Croat Med J*, 2016, 57(4): 343-350.
- [13] SIKKELAND L I, DAHL C P, UELAND T, et al. Increased levels of inflammatory cytokines and endothelin-1 in alveolar macrophages from patients with chronic heart failure [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): 410.
- [14] TIAN R. Understanding the metabolic phenotype of heart disease [J]. *Heart Metabolism*, 2006, 32(1): 5-8.
- [15] WANG Z, DING J, LUO X, et al. Effect of allopurinol on myocardial energy metabolism in chronic heart failure rats after myocardial infarct [J]. *Int Heart J*, 2016, 57(6): 753-759.
- [16] STOCKER R, MACDONALD P. The benefit of coenzyme Q10 supplements in the management of chronic heart failure: a long tale of promise in the continued absence of clear evidence [J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(2): 233-234.
- [17] MORTENSEN S A, ROSENFELDT F, KUMAR A, et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial [J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(6): 641-649.
- [18] PEI D J, ZHAO Q Y, EMMY O, et al. Effect of coenzyme Q10 administration on the incidence of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure [J]. *Chin J Cardiac Pacing Electrophysiol(中国心脏起搏与心电生理杂志)*, 2010, 24(5): 423-425.

收稿日期: 2017-01-04

(本文责编: 蔡珊珊)