

# 阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者血管内皮舒张功能的影响

吴健<sup>1</sup>, 陈倩<sup>2</sup>

(1. 株洲市第一医院心内科, 湖南省株洲市 412000; 2. 中国人民解放军总医院老年心内科, 北京市 100853)

[关键词] 内科学; 不稳定型心绞痛; 阿托伐他汀; 血管; 内皮舒张功能

[摘要] 目的 研究不稳定型心绞痛患者应用阿托伐他汀调脂治疗后对血管内皮舒张功能的影响。方法 将 62 例不稳定型心绞痛患者随机分成阿托伐他汀治疗组(30 例)及常规治疗组(32 例), 比较 12 周治疗前后应用高频超声检测肱动脉血流介导的舒张功能及还原酶法测定血中一氧化氮浓度变化。结果 阿托伐他汀治疗 12 周后内皮依赖性血管舒张功能明显改善, 一氧化氮浓度显著增加( $P < 0.01$ ), 而常规治疗组治疗前后无显著差异( $P > 0.05$ )。结论 不稳定型心绞痛患者应用阿托伐他汀降脂治疗同时可改善血管内皮舒张功能。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Effect of Atorvastatin on Endothelial Dilated Function in Patients with Unstable Angina Pectoris

WU Jian<sup>1</sup>, and CHEN Qian<sup>2</sup>

(1. The 1st Hospital of Zhuzhou, Hunan province 412000; 2. Department of Geriatric Cardiology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[KEY WORDS] Unstable Angina Pectoris; Atorvastatin; Vascular Endothelium; Vasodilatation

[ABSTRACT] **Aim** To study the effects of atorvastatin cholesterol lowering therapy on vascular endothelial function in unstable angina pectoris (UAP). **Method** 62 patients with unstable angina were randomly divided into atorvastatin therapeutic group ( $n = 30$ ) and conventional therapeutic group ( $n = 32$ ). Vascular endothelial function in form of flow-mediated dilatation was assessed in the brachium artery by high resolution ultrasound technique and the levels of NO were assayed before and after 12 weeks treatment in two groups. **Results** After 12 weeks atorvastatin treatment, vascular endothelial function were obviously improved and the levels of NO were markedly increased compared with that before treatment ( $P < 0.01$ ). It had no significant difference in control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The cholesterol lowering therapy with atorvastatin could improve vascular endothelial function of patients with unstable angina pectoris.

研究表明动脉内皮功能紊乱不仅触发早期动脉粥样硬化, 而且在粥样斑块的发展中发挥重要作用。大量研究证实了他汀类调脂药可显著降低冠心病患者致残率和病死率, 其防治冠心病的临床效益除了其调脂作用外, 可能与改善内皮功能有关<sup>[1]</sup>。阿托伐他汀是一种全合成新型羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 是目前最有效的他汀类降脂药。本文通过观察阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者血管内皮舒张功能影响, 对其防治冠心病的机制作一初步探讨。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象及分组

选择不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 患者 62 例, 男 40 例, 女 22 例, 年龄  $59.6 \pm 13.5$  岁, 均符合国际心脏病学及 WHO 建议的 UAP 诊断

标准, 并排除严重肝肾疾病、恶性肿瘤、近期大的创伤史、自身免疫性疾病、脑血管病及近 2 周服用过降脂药物者, 检查前停用扩血管药物 24 h 以上。将 62 例患者随机分为两组: 阿托伐他汀组 30 例, 其中男 20 例, 女 10 例, 年龄  $60.3 \pm 15.6$  岁; 常规治疗组 32 例, 其中男 20 例, 女 12 例, 年龄  $58.7 \pm 16.8$  岁。

### 1.2 治疗用药及处理

常规治疗组: 给予消心痛 10 mg, 每日三次; 倍他洛克 25~50 mg, 每日两次; 恬尔心 30 mg, 每日 2~3 次; 阿司匹林 100 mg, 每日一次; 氯吡格雷 75 mg, 每日一次; 依那普利 5~10 mg, 每日两次等药物治疗, 共 12 周。阿托伐他汀组: 在常规治疗的基础上加入阿托伐他汀 (北京红惠制药公司, 商品名阿乐) 20 mg 口服, 每晚一次。两组患者均于超声检测当日空腹 12 h 经肘静脉采血 6 mL, 3000 r/min 离心 10 min 收集上清液, 置 -20℃ 冰箱保存待用。

### 1.3 血管内皮依赖性舒张功能检测

血管内皮功能检测参照文献[2]报道的方法进行: 采用 HP700 高分辨率彩色多普勒血流仪探测右臂肘上 2~15 cm 处肱动脉的纵切面, 测量舒张末期

[收稿日期] 2005-02-26 [修回日期] 2005-05-09

[作者简介] 吴健, 主治医师, 主要从事心血管内科临床工作, E-mail 为 luckystar9999@21cn.com。陈倩, 博士后, 主要研究方向为冠心病。

内径,取3个心动周期平均值,基础值( $D_0$ )在仰卧休息10 min后测得。然后做反应性充血实验:将血压计袖带缚于前臂,充气加压至300 mm Hg,持续4 min然后放气,放气后60~90 s内测肱动脉内径( $D_1$ )。测试过程中探头处固定位置,反应性充血后血管内径的变化以第一次测量基础值的百分数表示即 $\Delta D\% = (D_1 - D_0) / D_0 \times 100\%$ 。 $\Delta D\%$ 代表血流介导的内皮依赖性血管舒张功能。每位受试者肱动脉内径变异系数为3.5%。所有对象均由同一操作者分别在用药前及用药12周后检测。

#### 1.4 一氧化氮检测

血中一氧化氮(nitric oxide, NO)检测按晶美生物工程(北京)有限公司提供的NO试剂盒(酶法)说明书进行操作。

#### 1.5 血脂检测

采用酶法在全自动生物化学仪(日立7170,试剂盒由上海科华试剂公司提供)测定。

#### 1.6 统计分析方法

各组计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用SPSS10.0软件进行统计学分析,两组间比较采用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 有显著差异。

## 2 结果

### 2.1 观察对象的一般情况

两组观察对象的一般情况见表1(Table 1),可见两组在性别、年龄、血糖、心功能等临床资料方面无统计学差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 两组治疗前后血脂变化

治疗前后两组的血脂变化见表2(Table 2)。可见阿托伐他汀治疗12周后,血脂各项指标均有明显改善( $P < 0.01$ );常规治疗组血脂各项指标虽改善,

但治疗前后差异无显著性( $P > 0.05$ )。

表1. 两组治疗前临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. Comparison of the general condition of two groups

指标	常规治疗组	阿托伐他汀组
例数	32	30
性别(男/女)	20/12	20/10
年龄(岁)	58.7 ± 16.8	60.3 ± 15.6
心功能Ⅲ级(例)	23	22
心功能Ⅱ级(例)	9	8
血糖(mmol/L)	4.32 ± 0.98	4.38 ± 0.85

表2. 两组治疗前后血脂变化( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. Comparison of the levels of serum lipids between two groups

指标	常规治疗组(n=32)		阿托伐他汀组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC(mmol/L)	5.35 ± 1.83	5.17 ± 1.85	5.39 ± 1.89	3.84 ± 0.88 <sup>b</sup>
TG(mmol/L)	1.68 ± 0.39	1.59 ± 0.38	1.72 ± 0.36	1.36 ± 0.42 <sup>a</sup>
HDL-C(mmol/L)	1.08 ± 0.56	1.02 ± 0.72	1.04 ± 0.43	1.19 ± 0.38
LDL-C(mmol/L)	2.78 ± 0.30	2.59 ± 0.38	2.92 ± 0.33	1.88 ± 0.54 <sup>a</sup>

a为 $P < 0.05$ , b为 $P < 0.01$ ,与治疗前相比。

### 2.3 两组肱动脉内皮舒张功能指标变化

治疗前后两组内皮舒张功能指标的变化见表3(Table 3)。阿托伐他汀治疗12周后,肱动脉基础内径无明显改变,由血流介导的肱动脉舒张反应有明显改善( $P < 0.01$ )。与常规治疗组相比也有明显改善( $P < 0.05$ )。NO浓度亦较治疗前显著增加( $P < 0.01$ ),而常规治疗组治疗前后肱动脉血流介导的舒张反应及NO浓度无明显变化( $P > 0.05$ )。

表3. 两组肱动脉内皮舒张功能指标变化( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3. The changes of vascular endothelial function after therapy

指标	常规治疗组(n=32)		阿托伐他汀组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
静息状态直径(mm)	3.83 ± 0.92	3.86 ± 0.87	3.89 ± 0.86	3.86 ± 0.84
反应性舒张程度	5.0% ± 0.8%	5.2% ± 0.8%	4.9% ± 0.9%	8.0% ± 0.9% <sup>ab</sup>
NO浓度(mol/L)	1.63 ± 0.38	1.69 ± 0.46	1.52 ± 0.42	5.08 ± 0.59 <sup>ab</sup>

a为 $P < 0.05$ ,与常规治疗组相比; b为 $P < 0.01$ ,与治疗前相比。

## 3 讨论

目前多数学者认为,他汀类药物防治冠心病的作用机制除消退和稳定粥样斑块外,还与血管内皮

功能改善密切相关<sup>[3]</sup>。他汀类药物对内皮功能改善机制涉及其影响一氧化氮及内皮系统,通过调脂作用影响一氧化氮合成<sup>[4]</sup>。血管内皮通过释放一氧化氮及其他血管活性物质,在维持血管舒张、抑制血小

板聚集及平滑肌细胞增殖等方面起着十分重要的作用。内皮功能失调不但导致动脉粥样硬化形成,而且对动脉粥样硬化的进展及并发症(如血管痉挛、血栓形成)有重要影响<sup>[5]</sup>。影响内皮依赖性舒张功能的重要介质是一氧化氮,神经激素物质和循环血液产生的切应力变化均可触发内皮细胞释放一氧化氮而引起血管舒张。

血管内皮功能最重要的表现是血管内皮依赖性舒张功能(FMD),检测肱动脉的血管内皮依赖性舒张功能可间接反映冠状动脉的内皮功能。本研究所采用的是反应性充血的生理刺激,因此观察到的动脉管径变化反映了外周血管的内皮依赖性舒张功能状况。我们用高分辨率超声检测肱动脉血流介导的内皮依赖性血管舒张功能及硝酸还原酶法检测一氧化氮浓度,了解阿托伐他汀治疗后对血管内皮舒张功能的影响。结果发现,与常规治疗组相比,应用阿托伐他汀治疗 12 周后,血中甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇均明显下降( $P < 0.05$ ),一氧化氮浓度显著升高( $P < 0.05$ ),动脉内皮依赖性舒张功能明显改善( $P < 0.05$ )。这一结果提示:对于有不稳定性粥样斑块的高危患者如不稳定型心绞痛患者,应用他汀类药物治疗在降低血脂同时可显著改善血管内皮舒张功能。他汀类药物改善动脉内皮依赖性舒张功能的机制一方面是由于通过改善血脂代谢,降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平,升高高密度脂蛋白胆固醇水平,预防脂质在内膜的沉积,

并可抑制低密度脂蛋白氧化成氧化型低密度脂蛋白,预防其对血管内皮的损伤<sup>[6,7]</sup>。另一方面可能与他汀类药物对血管的直接作用有关,通过升高血清一氧化氮浓度,调节内皮分泌的血管活性物质平衡而引起血管舒张。MIRACL 实验<sup>[8]</sup>(强化降脂降低心肌缺血实验)亦证明了不稳定型心绞痛患者应用阿托伐他汀治疗后显著降低心脑血管事件发生率及死亡率。因此,我们认为,对已有动脉粥样硬化病变存在的不稳定型心绞痛患者予阿托伐他汀治疗,除了可通过其降脂作用稳定斑块外,还可通过改善血管内皮机能达到减少冠状动脉急性事件发生、降低患者病死率的目的。

#### [参考文献]

- [1] Spin JM, Vague RH. Early use of statins in acute coronary syndromes. *Curr Cardiol Rep*, 2002, 4 (4): 289
  - [2] 郑卫星, 盖晓波, 罗助荣, 南柏松, 杜日映. 内皮功能异常在 X 综合征患者中的发病学意义. *中华内科杂志*, 2000, 39 (5): 312
  - [3] De Denuis S, Spinler SA. Early statin therapy for acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother*, 2002, 36 (11): 1749-758
  - [4] 李凝旭, 李庚山, 李建军. 他汀类药物调脂外的抗动脉粥样硬化作用机制. *中国动脉硬化杂志*, 2002, 10 (6): 561-568
  - [5] Egashira K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease. *Circ J*, 2002, 66 (6): 529
  - [6] 张彤, 徐成斌, 刘月洁. 他汀类药物对原发性高胆固醇血症患者血管内皮功能的影响. *中华内科杂志*, 2000, 39 (4): 250
  - [7] 苏琳, 苗懿德, 孙宁玲, 周惠清, 张万蕾. 辛伐他汀降脂治疗对老年人血管内皮功能及颈动脉内膜-中膜厚度的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2001, 9 (5): 420-423
  - [8] Puel J. Statins and unstable angina: MIRACL. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2001, 62 (1Pt2): 145-148
- (此文编辑 胡必利, 文玉珊)

#### • 读刊参考 •

## 新书推介 —— 计算生物工程学(Computational Bioengineering)

[关键词] 计算生物工程学(Computational bioengineering)/生物力学(Biomechanics)/计算机机械生物学(/Computational mechanobiology)/人类(Human)

[摘要] 该书提供了计算生物工程领域的所有信息,包括从有生命人类数据库的需要到生物力学中的无网格法,从计算机机械生物学到股骨修复假体胁迫的评定,从 lattice Boltzmann 方法分析血流量到长骨中流体运动分析等。

[分类] 生物数学方法(Biomathematics)

(胡必利 编译)