

[文章编号] 1007-3949(2006)14-06-0517-04

•临床研究•

两种不同剂量辛伐他汀对冠心病患者 血管内皮功能的影响

冷秀玉¹, 曾武涛¹, 黄润莲², 刘东红³, 杨波², 卢集森², 陈科奇⁴, 陈国伟¹

(中山大学附属第一医院 1. 心血管医学部心内科, 3. 超声科, 广东省广州市 510080; 2. 广州市荔湾区中医医院, 广东省广州市 510170; 4. 深圳市人民医院, 广东省深圳市 518020)

[关键词] 内科学; 辛伐他汀对冠心病患者血管内皮功能的作用; 肱动脉内皮依赖性舒张功能; 冠心病; 辛伐他汀; 血管内皮功能; 血脂

[摘要] 目的 探讨辛伐他汀 10 mg 与 20 mg 不同剂量对冠心病患者血管内皮功能作用的影响。方法 共入选 66 例冠心病患者, 随机分为对照组、辛伐他汀 10 mg 组和辛伐他汀 20 mg 组, 治疗 8 周。采用超声法检测血流介导的肱动脉内皮依赖性舒张功能, 同时观察血脂水平的变化。结果 辛伐他汀治疗 8 周后, 10 mg 和 20 mg 辛伐他汀呈剂量依赖性显著降低血总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平(总胆固醇分别降低 18.3% 和 29.3%; 低密度脂蛋白胆固醇分别降低 25.3% 和 35.4%; $P < 0.05$)。对照组治疗 8 周后血脂水平无明显变($P > 0.05$)。10 mg 和 20 mg 辛伐他汀均可显著改善肱动脉内皮依赖性舒张功能(10 mg 辛伐他汀组为 $3.51\% \pm 4.03\%$ 比 $7.46\% \pm 5.90\%$; 20 mg 辛伐他汀组为 $3.89\% \pm 3.97\%$ 比 $7.98\% \pm 6.16\%$; P 均 < 0.01)。但两组之间肱动脉内皮依赖性舒张功能的变化值比较差异无显著性($P > 0.05$), 且肱动脉内皮依赖性舒张功能的改善与血总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平的降低不相关。对照组肱动脉内皮依赖性舒张功能虽有轻度增加, 但无统计学意义。辛伐他汀治疗后肱动脉内径和肱动脉对硝酸甘油的反应均无显著改变。结论 10 mg 和 20 mg 辛伐他汀治疗 8 周后, 可显著改善冠心病患者血管内皮功能, 但该作用在这 2 种剂量之间无显著不同, 可能独立于调脂作用之外。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effects of Two Different Doses of Simvastatin on Vascular Endothelial Function of Patients with Coronary Heart Disease

LENG Xiu-Yu, ZENG Wu-Tao, HUANG Run-Lian, LIU Dong-Hong, YANG Bo, LU Ji-Sen, CHEN Ke-Qi, and CHEN Guo-Wei

(Division of Cardiology, Cardiovascular Medical Department, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Simvastatin; Vascular Endothelial Function; Lipids; Endothelial Dependent Flux Modulated Dilatation; Lipid-Lowering Action

[ABSTRACT] **Aim** Aim To explore the effects of two different doses of simvastatin (10 mg, 20 mg/day) on vascular endothelial function of patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** Totally 66 patients with CHD were included and randomly divided into: control group and simvastatin groups of different dose groups (10 mg/day, 20 mg/day), 22 patients in each group. The endothelial dependent flux modulated dilatation (FMD) of brachial artery was measured by ultrasound technique before and after 8 weeks treatment. At the same time, we also examined the changes of the serum levels of lipids. **Results** After 8 weeks treatment, 2 simvastatin groups (10 mg, 20 mg) apparently reduced the serum level of TC (18.3%, 29.3%, respectively) and the serum level of LDLC (25.3%, 35.4%, respectively). The values of P between different dose groups comparison were all less than 0.05. The serum levels of lipids in control group did not significantly change after therapy. The values of FMD apparently increased in simvastatin groups (10 mg: $3.51\% \pm 4.03\%$ vs $7.46\% \pm 5.90\%$; 20 mg: $3.89\% \pm 3.97\%$ vs $7.98\% \pm 6.16\%$; $P < 0.01$). But there was no statistic difference between them. The increase of FMD did not relate to the changes of TC and LDLC level in the serum. Although the value of FMD slightly increased in control group, it had no statistic significance. There was no significant change of vasodilation responding to nitroglycerin and brachial diameter in all groups after simvastatin therapy. **Conclusion** Different doses of simvastatin (10 mg, 20 mg) can obviously improve the vascular endothelial function of patients with CHD in 8 weeks. But there is no significant changes between two different doses and it may not relate to lipid-lowering action.

[收稿日期] 2005-05-24 [修回日期] 2006-04-04

[基金项目] 广州市科委基金资助课题(2002105)

[作者简介] 冷秀玉, 博士, 讲师, 研究方向为冠心病诊治, 联系电话为 020-87755766-8190, E-mail 为 Xiuyuleng@hotmail.com。通讯作者曾武涛, 博士后, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病诊治, 联系电话为 020-87755766-8137; E-mail 为 zwtky@tom.com。黄润莲, 副主任医师, 研究方向为冠心病的中医治疗, 联系电话为 020-81364897; E-mail 为 tiramisumo@hotmail.com。

许多研究表明,他汀类调脂药物不仅仅具有降低胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)作用,还有改善血管内皮功能等非调脂作用^[1, 2]。本研究在冠状动脉粥样硬化心脏病患者中,使用不同剂量的辛伐他汀,观察其对冠心病患者血管内皮功能的影响,以期供临床用药参考。

1 对象与方法

1.1 病例选择

选择陈旧性心肌梗死或冠状动脉造影确诊的冠心病患者 66 例(任一冠状动脉主支狭窄 $\geq 50\%$)。排除严重心律失常、心脏明显扩大、药物治疗后血压仍 $\geq 180/110$ mmHg、未控制的糖尿病、严重肝肾功能不全、患影响血脂代谢的疾病(肝病、甲状腺疾病、结核)、服用影响血脂代谢的药物如激素等、NYHA 心功能分级 $> \text{II}$ 级和严重后遗症的脑卒中。

1.2 实验分组

患者随机分为对照组、辛伐他汀 10 mg 组和辛伐他汀 20 mg 组,治疗 8 周,辛伐他汀选择舒降之(默沙东中国有限公司产品)。试验前如患者曾使用调脂药物,停药至少 3 个月。治疗过程中不中断病人的常规治疗药物(如 Ca 拮抗剂、 β 受体阻滞剂和硝酸酯类药物等),各组之间病人服用常规治疗药物的情况相似,差异无显著性。

1.3 处理方法

分组后,试验前、服药后 8 周检测血管内皮功能和肝、肾功能,测定肌酸激酶和血脂水平。患者均于采血前最后一餐禁饮酒和高脂饮食,空腹 12 h 后采静脉血,测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和 LDLC 的水平。

1.4 血管内皮功能的检测

每个患者由同一主治医师测定,参照文献[3]方

法进行。使用 ATL-HDI5000 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 5~10 Hz,检测时间为上午 8~11 时,室温保持恒定(22℃左右)。患者停用扩血管药物 24 h 以上,休息 10 min 后平卧,右上肢外展 15 度,掌心向上,肘上 2~15 cm 范围内的肱动脉为靶动脉,取其纵切面,当动脉前后壁内膜显示最清楚时,调节增益直至能满意识别肱动脉管腔的分界面时为止。在血管舒张末期(同步记录肢体导联心电图,以心电图 R 判断心动周期的舒张末期)测量肱动脉前后内膜之间的距离,每次分别测 3 个心动周期,取平均值。测得肱动脉基础内径(D_0)后,行反应性充血试验,将血压计袖带置于靶动脉远端,充气加压至 300 mmHg,4 min 时放气,放气后 60~90 s 内测反应性充血时的肱动脉内径(D_1);休息 10 min,待血管内径恢复试验前水平时,舌下含服硝酸甘油 0.5 mg,3~4 min 时再测肱动脉内径(D_2)。血流介导的肱动脉内皮依赖性舒张功能(flux modulated dilation, FMD)用百分数表示, $FMD = (D_1 - D_0) / D_0 \times 100\%$ 。硝酸甘油介导的肱动脉内皮非依赖性舒张功能(NMD)用百分数表示, $NMD = (D_2 - D_0) / D_0 \times 100\%$ 。

1.5 统计学处理

应用 SPSS11.0 统计软件包进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,配对和非配对资料采用 t 检验,两组以上数据比较采用 ANOVA 方法,各因素间相关性分析采用线性相关分析,双侧 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 冠心病患者的一般临床资料

不同组别冠心病患者年龄、性别、体质指数以及吸烟、高血压、糖尿病人数等一般临床资料差异无显著性(表 1)。

表 1. 冠心病患者的一般临床资料 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	体质指数(kg/m ²)	吸烟(例)	高血压(例)	糖尿病(例)
对照组	22	59.8±12.3	14/8	25.8±7.9	6	4	3
10 mg 辛伐他汀组	22	60.5±10.7	16/6	24.5±10.8	5	6	2
20 mg 辛伐他汀组	22	58.9±11.9	15/7	24.9±8.9	6	5	2

2.2 两种不同剂量辛伐他汀调脂疗效的比较

两种辛伐他汀不同剂量组以及对照组冠心病患

者血脂水平在治疗前差异无显著性($P > 0.05$)。两种不同剂量的辛伐他汀治疗 8 周后,TC 和 LDLC 水

平均明显低于用药前, 辛伐他汀 20 mg 组改善血脂水平优于 10 mg 组, 10 mg 组和 20 mg 组治疗 8 周后, TC 水平分别下降 18.3% 和 29.3%; LDLC 分别下降

25.3% 和 35.4% (各组间比较 $P < 0.05$)。HDLc 和 TG 则变化不大。对照组血脂水平治疗前后差异无显著性(表 2)。

表 2. 两种不同剂量辛伐他汀调脂疗效的比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

分 组	总胆固醇		甘油三酯		HDLc		LDLC	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	6.16 ± 0.91	6.10 ± 0.86	1.90 ± 1.09	1.83 ± 1.19	1.08 ± 0.24	1.10 ± 0.44	3.64 ± 0.69	3.69 ± 0.75
10 mg 辛伐他汀组	6.11 ± 1.02	4.99 ± 0.96 ^{ac}	1.88 ± 1.30	1.80 ± 1.96	1.09 ± 0.32	1.11 ± 0.33	3.59 ± 0.58	2.68 ± 0.76 ^{ac}
20 mg 辛伐他汀组	6.21 ± 0.99	4.39 ± 0.69 ^{ad}	1.89 ± 1.18	1.79 ± 1.21	1.06 ± 0.41	1.10 ± 0.35	3.58 ± 0.69	2.31 ± 0.92 ^{ad}

a 为 $P < 0.01$, b 为 $P < 0.05$, 与本组治疗前比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.3 两种不同剂量辛伐他汀治疗前后血管内皮功能的变化

治疗前对照组和两种不同剂量组冠心病患者肱动脉基础内径、FMD 以及 NMD 均无差异 ($P > 0.05$)。治疗 8 周后 3 组冠心病患者肱动脉基础内径和 NMD 与治疗前比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。

而辛伐他汀 10 mg 组和 20 mg 组 FMD 与治疗前相比均有明显增加 ($P < 0.01$), 亦比对照组高 ($P < 0.05$), FMD 变化值在不同剂量的辛伐他汀组之间相比差异无显著性, 即其改善内皮依赖性血管舒张功能程度无显著不同。对照组 FMD 稍有增加, 但无统计学意义(表 3)。

表 3. 两种不同剂量的辛伐他汀治疗前后肱动脉血管超声结果 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	基础内径(mm)		FMD		NMD	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	4.29 ± 0.96	4.33 ± 0.79	3.89% ± 3.03%	3.99% ± 3.10%	15.19% ± 9.10%	15.59% ± 7.91%
10 mg 辛伐他汀组	4.88 ± 0.87	4.86 ± 0.89	3.51% ± 4.03%	7.46% ± 5.90% ^{ba}	15.10% ± 9.80%	15.82% ± 7.26%
20 mg 辛伐他汀组	4.54 ± 0.90	4.45 ± 0.79	3.89% ± 3.97%	7.98% ± 6.16% ^{ba}	16.15% ± 7.90%	17.20% ± 6.87%

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与本组治疗前比较。

2.4 血脂水平与血管内皮功能改善的相关性

单因素相关分析显示两组不同剂量的辛伐他汀 (10 mg 和 20 mg) 治疗后, 其改善肱动脉内皮依赖性舒张功能的程度与患者 TC 和 LDLc 的基础值无相关关系 (r 分别为 0.008、-0.097; -0.130、0.098; P 均 > 0.05), 与 TC 和 LDLc 降低的程度亦无相关关系 (r 分别为 0.019、0.108; -0.088、0.109; P 均 > 0.05)。

3 讨论

冠心病目前已成为我国主要致死疾病之一。他汀类调脂药物的出现极大地改善了其预后。近年来大量研究表明: 他汀类调脂药物不仅可以降低血 TC、LDLC 水平, 还有明显改善血管内皮功能的非调脂作用^[1, 2], 且他汀类药物降低血脂水平有明显的量效关系, 当他汀类药物加倍时, TC 可进一步下降 8%, LDLc 可下降 12% 左右^[4, 5]。然而, 有关不同剂

量的他汀类调脂药物对冠心病患者血管内皮功能影响的报道尚不多见。文献[6, 7]报道中国人 10 mg 和 20 mg 辛伐他汀均能改善血管内皮依赖性舒张功能, 然而, 这两种剂量相差一倍, 小剂量辛伐他汀 (10 mg) 对冠心病患者血管内皮功能作用同剂量较大的辛伐他汀 (20 mg) 相比有何不同, 仍有待进一步探讨。因此, 我们选择这两种剂量观察辛伐他汀对冠心病患者血管内皮功能的影响。

我们研究结果表明: 辛伐他汀不仅可明显降低冠心病患者血 TC 和 LDLc 水平, 而且降低 TC 和 LDLc 有着明显的量效关系, 随着辛伐他汀剂量逐渐增加 (10 mg 和 20 mg), TC 分别降低 18.3% 和 29.3%; LDLc 分别降低 25.3% 和 35.4% (组间比较 $P < 0.05$)。辛伐他汀在降脂同时也能显著改善血管内皮功能。然而, 尽管辛伐他汀 20 mg 组肱动脉内皮依赖性舒张功能改善, 即 FMD 值虽有轻微增加, 但与 10 mg 组相比改善的程度无统计学意义, 说明两组不同剂量的辛伐他汀改善冠心病患者血管内皮功

能的程度相同。当然,本研究样本量较小,要得到更准确的结论,有待更大的样本量进行进一步的研究。

此外,我们还观察到辛伐他汀改善血管内皮功能的程度与冠心病患者基础 TC 和 LDLC 水平不相关,与其降低 TC 和 LDLC 水平程度亦不相关,提示辛伐他汀对血管内皮功能的改善可能不依赖于其调脂作用。近年来研究提示:他汀类调脂药物对血管内皮细胞有直接作用。Kaesemeyer 等^[8]研究表明普伐他汀和辛伐他汀可直接激活一氧化氮合酶,引起内皮细胞一氧化氮的迅速释放,产生血管内皮依赖性的舒张反应。Laufs 等^[9]研究显示辛伐他汀不影响内皮细胞一氧化氮合酶的基因转录,而是通过转录后机制使内皮细胞一氧化氮合酶 mRNA 表达上调,从而提高一氧化氮合酶活性的。辛伐他汀还可完全阻止氧化型 LDL 降低内皮细胞一氧化氮合酶 mRNA 及蛋白水平。此外,还有研究提示辛伐他汀可抑制超氧阴离子的产生,抑制单核细胞迁移和增殖以及血小板性血栓形成^[10]。

本研究样本量较少,如果能进行多中心、大规模临床试验,选择不同区域的冠心病患者,入组更多的患者,并且更进一步细分辛伐他汀剂量组,比如 5 mg、10 mg、20 mg 以及 40 mg 组,将能更说明问题,有助于指导他汀类调脂药物在临床上的使用。

[参考文献]

- [1] 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[J]. 中国动脉硬化杂志, 2001, **9**(5): 56-59
- [2] 吴健,陈倩. 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[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, **13**(3): 123-125
- [3] Celebmajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. *Lancet*, 1992, **340**(8828): 1111-1115
- [4] Deskur-Smielecka E, Wykr Towicz A, Kempa M, Furmaniuk J, Wysocki H. The influence of short-term treatment with simvastatin on the inflammatory profile of patients with hypercholesterolemia[J]. *Coron Artery Di*, 2001, **12**(2): 143-148
- [5] Santos AF, Keifel E, Bittar AE, Neumann J, Fuchs FD, Goldani JC, et al. Safety and efficacy of simvastatin for hyperlipidemia in renal transplant recipients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *Transplant Proc*, 2001, **33**(1-2): 1194-1195
- [6] 赵水平,张湘瑜,高梅,李向平,周启昌. 小剂量辛伐他汀对急性心肌梗死患者血管内皮功能的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2001, **29**(3): 136-139
- [7] 王文英,李东宝,曹广智. 辛伐他汀对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2002, **18**(1): 6-8
- [8] Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang JZ, Caldwell RW. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, **33**(1): 234-241
- [9] Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors[J]. *Circulation*. 1998, **97**(12): 1129-1135
- [10] Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: Implications for cardiovascular event reduction[J]. *JAMA*, 1998, **279**(20): 1643-1650

(此文编辑 朱雯霞)