

## 不同服药时间对辛伐他汀调脂及抗炎效应的影响

陈 红, 任景怡, 武 蓓, 刘 昕, 郭志红

(北京大学人民医院心内科, 北京市 100044)

[关键词] 内科学; 辛伐他汀; 超敏 C 反应蛋白; 混合性高脂血症; 甘油三酯; 总胆固醇; 低密度脂蛋白胆固醇

[摘要] 目的 比较晨起及晚间顿服常用剂量辛伐他汀对混合性高脂血症患者的调脂作用以及抗炎效应的差异。方法 103 例混合性高脂血症患者随机分为晨起服药组( $n=52$ )及晚间服药组( $n=51$ ), 均口服 20 mg 辛伐他汀, 疗程 6 个月。观察治疗前后主要血脂参数的变化率和达标率、超敏 C 反应蛋白浓度变化及不良反应。结果 与治疗前相比, 不同时间服药均能明显降低患者血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平( $P<0.001$ ); 两组相比较, 晨起服药组降低甘油三酯的幅度明显优于晚间服药组(38%比 19%,  $P=0.035$ ), 其降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的作用虽略低于晚间服药组, 但仍可使两者分别下降 21% 和 31%。按我国“血脂异常防治建议”的目标, 晨起服药组甘油三酯的达标率更高(51%比 33%,  $P=0.038$ ), 且三项(总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯)全部达标者也明显优于晚间服药组(36%比 29%,  $P<0.05$ ); 而低密度脂蛋白胆固醇的达标率晚间服药组高于晨起服药组。不同时间服药均能明显降低血清超敏 C 反应蛋白水平, 两组间比较差异无显著性( $P>0.05$ )。结论 与传统的晚间服药相比, 晨起服药可更有效降低血清甘油三酯水平, 调节轻中度混合性高脂血症患者的血脂异常。并且同晚间服药一样具有显著的抗炎作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Effects of Morning Versus Evening Administration of Simvastatin on Lipid Lowering and Anti-Inflammatory Properties

CHEN Hong, REN Jing-Yi, WU Pei, LIU Xin, and GUO Zhi-Hong

(Department of Cardiology, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China)

[KEY WORDS] Simvastatin; Hypersensitive C-Reactive Protein; Combined Hyperlipidemia; Triglyceride; Total Cholesterol; Low Density Lipoprotein Cholesterol; Lipid-Lowering Therapy; Anti-Inflammatory Effects

[ABSTRACT] **Aim** To compare the effects of morning versus evening intake of simvastatin on lipid profile and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with combined hyperlipidemia. **Methods** 103 patients were randomly assigned to receive 20 mg simvastatin orally each morning ( $n=52$ ) or evening ( $n=51$ ). The treatment period lasted 6 months. Lipid profiles, physical and laboratory investigations for adverse effects, and hs-CRP were assessed. **Results** Serum total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDLC) and triglyceride (TG) levels decreased significantly in both treatment groups, while simvastatin in the morning administration resulted in larger reductions in TG than dose evening administration (38% vs 19%,  $P=0.035$ ). Moreover, morning administration reduced TC and LDLC by 21% and 31%, respectively. The success rates of TG and all three together (TC, LDLC and TG) were 51% and 36% in the morning administration, which were superior to the drug given in the evening (33% and 29%, respectively). Although serum hs-CRP levels decreased significantly from baseline in both morning and evening administration, similar hs-CRP reductions were observed between the two treatment groups ( $P>0.05$ ). And the effects were cholesterol-independent. There were no adverse events during the treatment periods, and simvastatin was well tolerated in the morning or evening administration. **Conclusions** The results demonstrated that TG lowering effects of simvastatin in the morning administration were superior to that of evening administration. There is no diurnal variation in anti-inflammatory effects of this drug, therefore, morning or evening administration is equally effective in decreasing hs-CRP.

他汀类药物是目前应用最为广泛的调脂药物, 其化学结构中的开放酸部分, 与肝细胞内 3-羟基-3-

甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 极为相似, 对胆固醇生物合成的限速酶——HMG-CoA 还原酶有特异的竞争性抑制作用, 从而有效抑制了内源性胆固醇的产生。由于肝脏胆固醇合成具有昼夜节律, 合成高峰在夜间, 因此对这类药物(包括辛伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀及阿托伐他汀)的服用方法均推荐给予一定剂量晚

[收稿日期] 2006-10-30

[修回日期] 2006-12-02

[作者简介] 陈红, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病、动脉粥样硬化及调脂治疗, E-mail 为 chenrong0418@yahoo.com.cn。任景怡, 博士, 主治医师, 研究方向为动脉粥样硬化的基础和临床。武蓓, 博士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的基础和临床。

间顿服<sup>[1]</sup>。然而对这一推荐用法的效应缺乏临床验证,尚无针对国人的类似研究。本研究旨在比较国人晨起及晚间顿服常用剂量辛伐他汀对主要血脂参数的影响以及抗炎作用的差异,并试图为混合性高脂血症的治疗探索一条新途径。

## 1 对象与方法

### 1.1 病例选择及分组

混合性高脂血症患者 103 例,均未经药物治疗或停用影响血脂药物 4~6 周以上。混合性高脂血症的诊断标准参照 1997 年血脂异常防治建议<sup>[2]</sup>,定义为血清总胆固醇 (total cholesterol, TC) > 5.72 mmol/L 或 220 mg/dL, 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) > 3.64 mmol/L 或 140 mg/dL, 且甘油三酯 (triglyceride, TG) > 1.70 mmol/L 或 150 mg/dL。具有以下情况者不予入选:

家族性高胆固醇血症; ④肝、肾功能不全; ④甲状腺功能低下; 合用影响肝脏细胞色素 450 的药物,如抗凝药、环孢霉素、维拉帕米、胺碘酮等; 妊娠或近 3 个月内有雌激素使用史; 近期(6 个月内)有心肌梗死或脑卒中; ⑧有酗酒史。患者随机分为两组:晨起服药组 52 例,每日晨起口服 20 mg 辛伐他汀(默沙东制药有限公司生产,商品名舒降之);晚间服药组 51 例,每日睡前口服 20 mg 辛伐他汀。分别于治疗前和治疗第 1 个月对患者进行常规体检及血清学指标检测,并记录患者不良反应。随后规律随访(平均随访问期 2~3 个月),随访期至 6 个月。

### 1.2 观察指标及测定方法

取血前 24 h 禁酒及高脂饮食,不做剧烈运动,空腹 12 h 后取静脉血,即时分离血清,采用酶学比色法(AUSBIO 生物工程公司试剂盒)在 HITACHI 7170A 型全自动生化分析仪上测定 TC、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和 TG 浓度,LDLC 浓度根据 Friedwald 公式计算得出,若 TG 水平 > 4.52 mmol/L 或 400 mg/dL 时,则采用直接测定法测定 LDLC。采用透射免疫比浊法(Orion 诊断公司试剂盒)检测超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP),根据欧盟临床实验室标准化委员会的参考标准 CRM470 标化。检测灵敏度为 0.25 mg/L,批间变异系数控制在 5.0%。并分别于治疗前后检测丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、肌酸激酶、空腹血糖、血肌酐和尿酸。

### 1.3 疗效评价指标

血脂参数变化率(%)=[(治疗后血浓度-基线

浓度)×100%]÷基线浓度;达标率参考 1997 年我国血脂异常防治建议<sup>[2]</sup>,达标率=(达标人数÷总病例数)×100%。

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS10.0 统计软件。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,治疗前后的比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用独立 *t* 检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

103 例混合型高脂血症患者,其中男 60 例,女 43 例,年龄范围 48~71 岁,入选患者 TC、LDLC、TG 和 HDLC 水平分别为  $6.50 \pm 0.47$  mmol/L、 $3.92 \pm 0.24$  mmol/L、 $2.71 \pm 0.32$  mmol/L 和  $1.15 \pm 0.12$  mmol/L,血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、肌酸激酶等均在正常范围内。晨起服药组与晚间服药组的性别、年龄、主要血脂参数、心血管危险因素及合并用药情况无显著性差异(表 1)。

表 1. 入选患者的临床资料

指 标	晨起服药组 ( <i>n</i> = 52)	晚间服药组 ( <i>n</i> = 51)
男/女(例)	29/23	31/20
年龄(岁)	$57.1 \pm 8.6$	$56.4 \pm 9.3$
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	$24.3 \pm 3.0$	$23.7 \pm 2.9$
高血压[例(%)]	15(29%)	17(33%)
糖尿病[例(%)]	4(8%)	5(10%)
冠心病[例(%)]	7(13%)	8(16%)
吸烟[例(%)]	6(11%)	5(10%)
合并用药		
硝酸酯类[例(%)]	12(24%)	11(22%)
β受体阻滞剂[例(%)]	11(22%)	13(25%)
血管紧张素抑制剂[例(%)]	8(16%)	5(10%)
二氢吡啶类钙拮抗剂[例(%)]	23(45%)	19(38%)

### 2.2 不同时间服药对血脂水平的影响

不同时间服用辛伐他汀治疗 6 月后,血清 TC 和 LDLC 水平显著降低,其中晨起服药组血清 TC 和 LDLC 分别下降 21% 和 31%,晚间服药组分别下降 28% 和 40% ( $P < 0.001$ )。晚间服药组降低 TC、LDLC 的作用较晨起服药组更强( $P < 0.05$ )。与治疗前相比,晨起服药组和晚间服药组血清 TG 水平

分别下降 38% 和 19% ( $P < 0.001$ )。晨起服药组 TG 降低幅度明显优于晚间服药组 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组血清 HDLC 水平虽略有升高(晨起服药组 6%, 晚间服药组 4%), 但无统计学意义。此外, 晨起服药组辛伐他汀治疗对 TG/HDLC 比值的改善也明显优于晚间服药组 ( $P < 0.05$ ; 表 2)。

表 2. 不同时间辛伐他汀治疗后主要血脂参数的变化

指 标		晨起服药组	晚间服药组
TC (mmol/L)	治疗前	6.43 ± 0.30	6.51 ± 0.45
	治疗后	5.02 ± 0.21 <sup>b</sup>	4.68 ± 0.19 <sup>ab</sup>
LDLC (mmol/L)	治疗前	3.90 ± 0.13	4.01 ± 0.12
	治疗后	2.75 ± 0.25 <sup>b</sup>	2.43 ± 0.19 <sup>ab</sup>
TG (mmol/L)	治疗前	2.74 ± 0.31	2.68 ± 0.24
	治疗后	1.62 ± 0.18 <sup>b</sup>	2.10 ± 0.24 <sup>ab</sup>
HDLC (mmol/L)	治疗前	1.13 ± 0.10	1.15 ± 0.08
	治疗后	1.21 ± 0.10	1.17 ± 0.08
TG/HDLC 比值	治疗前	2.40 ± 0.23	2.33 ± 0.19
	治疗后	1.38 ± 0.18 <sup>b</sup>	1.82 ± 0.16 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 组间比较; b 为  $P < 0.001$ , 治疗前后比较。

### 2.3 达标率的改变

晚间服药组 TC、LDLC 的达标率高于晨起服药组, 但 TC 达标率在两组间的差异无显著性; 晨起服药组 TG 的达标率更高 ( $P < 0.05$ ), 且总达标率 (TC、LDLC 和 TG) 晨起服药组明显优于晚间服药组 ( $P < 0.05$ )。

表 3. 两组血脂参数的达标率

		晨起服药组	晚间服药组
单项达标率	TC	42%	52%
	LDLC	53%	67% <sup>a</sup>
	TG	51%	33% <sup>a</sup>
总达标率		36%	29% <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与晨起服药组比较。

### 2.4 不同时间服药对血清超敏 C 反应蛋白的影响

治疗后晨起服药组血清 hs-CRP 水平明显降低 (1.88 ± 0.32 mg/L 比 1.45 ± 0.27 mg/L,  $P = 0.031$ ), 晚间服药组血清 hs-CRP 水平也明显降低 (2.01 ± 0.39 mg/L 比 1.48 ± 0.27 mg/L,  $P = 0.020$ ), 但两组血清 hs-CRP 水平降低幅度差异无显著性。

### 2.5 安全性

在辛伐他汀治疗期间, 不同时间给药耐受良好, 未出现胃肠道不适, 无肌病症状及皮疹等不良反应。

治疗过程中肝脏转氨酶、肌酸激酶、空腹血糖、血肌酐等均在正常范围内, 且与治疗前相比无明显变化。

## 3 讨论

根据他汀类药物的生物学作用理论推断睡前服用可以发挥最大效应, 然而临床研究的结果却并不一致<sup>[3,4]</sup>。此外由于他汀类药物代谢具有明显的种族差异<sup>[5]</sup>, 目前尚缺乏不同服药时间对国人调脂疗效影响的相关资料。为此我们设计了本研究, 并发现当辛伐他汀的服用时间变更为早晨后, 虽然降低 TC 和 LDLC 的作用较晚间服药变弱, 但具有更强的降 TG 和降低 TG/HDLC 比值的作用, 并且在治疗过程中可使 36% 的混合型高脂血症患者的 LDLC、TC 和 TG 三项血脂参数均达标, 明显优于晚间服药。

值得注意的是, 尽管晨起服药组降低 TC 和 LDLC 的能力较晚间服药者弱, 但与基线值相比这种给药方式仍能使血清 TC 水平下降 21%、LDLC 下降 31%。NCEP 协调委员会和美国糖尿病协会在降脂指南中均提出当他汀类药物用于中高危患者时, 治疗强度应使 LDLC 水平下降 30% ~ 40%, 而这一降低幅度被认为至少能中等程度降低冠心病的危险性<sup>[6,7]</sup>。此外, 我们发现变更他汀类药物的给药时间后, 其降低血清 TG 水平的作用明显优于晚间。这可能与日间甘油三酯水平<sup>[8]</sup>、他汀类药物—食物相互作用<sup>[9]</sup>及患者基线 TG 水平有关<sup>[10]</sup>。

除调脂作用外, 大量研究证实他汀类药物还可发挥多种心血管的保护效应, 其中抗炎作用是近年来研究的热点<sup>[11]</sup>。本研究发现不论早晨或晚间服用辛伐他汀均可明显降低患者血中 hs-CRP 水平, 且两者相比差异无显著性。因此我们认为晨服他汀类药物的抗炎作用可能与传统给药方式一致, 与降脂作用无关。

随着糖尿病和代谢综合征患病率的增加, 轻中度混合性高脂血症的患病率也逐年增高<sup>[12,13]</sup>。目前针对这类血脂异常的主要治疗包括应用大剂量的他汀类药物<sup>[14]</sup>、他汀类与贝特类药物合用<sup>[15]</sup>、他汀类药物与烟酸合用等。然而多个研究显示增大药物剂量或多种药物的联合应用后药物副作用的发生率也随之增加。因此, 对于轻中度混合性高脂血症患者, 特别是有糖尿病和代谢综合征的高危人群, 本研究中所使用的晨起服用辛伐他汀的给药方式可能是合理的选择之一。但其远期疗效以及对临床终点事件的影响还有待进一步研究。

## [参考文献]

- [1] Wierzbicki AS, Poston R, Ferro A. The lipid and non-lipid effects of statins [J]. *Pharmacol Ther*, 2003, **99**: 95-112
- [2] 血脂异常防治对策专题组. 血脂异常防治建议[J]. 中华心血管病杂志, 1997, **3**: 169-175
- [3] Cilla DD Jr, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening [J]. *J Clin Pharmacol*, 1996, **36**: 604-609
- [4] Saito Y, Yoshida S, Nakaya N, Hata N, Hata Y, Goto Y. Comparison between morning and evening doses of simvastatin in hyperlipidemic subjects [J]. *Arterioscler Thromb*, 1991, **11**: 816-826
- [5] Turley SD. Cholesterol metabolism and therapeutic targets: rationale for targeting multiple metabolic pathways [J]. *Clin Cardiol*, 2004, **27** (6 Suppl 3): III16-21
- [6] Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel  $\text{\textcircled{R}}$  Guidelines [J]. *Circulation*, 2004, **110** (2): 227-239
- [7] American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2004, **27** (suppl): S68-S71
- [8] van Wijk JP, Buurma R, van Tol A, Halkes CJ, De Jaegere PP, Plokker HW, et al. Effects of increasing doses of simvastatin on fasting lipoprotein subfractions, and the effect of high-dose simvastatin on postprandial chylomicron remnant clearance in normotriglyceridemic patients with premature coronary sclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2005, **178**: 147-155
- [9] Muck W, Frey R, Unger S, Voith B. Pharmacokinetics of cerivastatin when administered under fasted and fed conditions in the morning or evening [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2000, **38**: 298-303
- [10] Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in Hypertriglyceridemia [J]. *Am J Cardiol*, 1998, **81**: 66B-69B
- [11] Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005, **45**: 89-118
- [12] 宋克群, 于慧玲, 李铁岭, 张再厚, 唐丽君, 蔡兰平, 等. 北京老年男性干部人群代谢综合征的患病率调查[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, **14**: 254-257
- [13] Pohl K, Grow P, Helmy T, Wenger NK. Treating dyslipidemia in the elderly [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2006, **17**: 54-57
- [14] 董少红, 温隽珉, 罗林杰, 陈科奇, 梁新剑, 李宜富, 等. 大剂量阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征的调脂及抗炎作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, **14**: 613-616
- [15] 任景怡, 陈红, 罗宇. 联合应用辛伐他汀和非诺贝特治疗混合性高脂血症的疗效及安全性观察[J]. 中华心血管病杂志, 2005, **33**: 122-126
- (此文编辑 文玉珊)