

# 辛伐他汀对不稳定型心绞痛患者血脂和炎症指标的影响

郭大英<sup>1</sup>, 谭回林<sup>2</sup>

(1. 益阳医学高等专科学校附属医院心内科, 湖南省益阳市 413000; 2. 湖南省地矿医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 不稳定型心绞痛; 辛伐他汀; C反应蛋白; 血脂; 丙氨酸氨基转移酶; 肌酸激酶

[摘要] 目的 观察辛伐他汀治疗不稳定型心绞痛患者 15天后血脂、高敏 C反应蛋白、一氧化氮、丙氨酸氨基转移酶和肌酸激酶的变化。方法 将 98例不稳定型心绞痛患者随机分为 20 mg/d辛伐他汀组(34例)、40 mg/d辛伐他汀组(32例)和对照组(32例);所有病例均测定治疗前及治疗 15天后血脂、高敏 C反应蛋白、一氧化氮、丙氨酸氨基转移酶和肌酸激酶的变化。结果 辛伐他汀治疗组治疗前后比较以及与对照组比较,血脂、高敏 C反应蛋白明显下降( $P < 0.05$ ),且 40 mg/d组下降更明显;辛伐他汀治疗后两组丙氨酸氨基转移酶水平升高,但均未超出正常值 3倍;一氧化氮和肌酸激酶治疗前后差异无显著性。结论 在不稳定型心绞痛早期使用较大剂量辛伐他汀治疗 15天,可明显且安全地减轻炎症,降低血脂。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Effect of Simvastatin on Blood Lipid and Inflammation Target in Patients with Unstable Angina Pectoris

Guo Da-Ying<sup>1</sup>, and Tan Hui-Lin<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Yiyang Medical Higher Junior College, Yiyang 413000; 2. Hunan Geology and Minerals Hospital Changsha 410011 China)

[KEY WORDS] Unstable Angina Pectoris; Simvastatin; C-Reactive Protein; Blood Lipid; Alanine Transaminase; Creatine Kinase

[ABSTRACT] **Aim** To observe effect of simvastatin on blood lipid and inflammation target in patients with unstable angina pectoris(UAP). **Method** Ninety-eight patients with UAP were randomly assigned into control group ( $n=32$ ) treated without lipid-lowering drugs, 20 mg ( $n=34$ ) and 40 mg ( $n=32$ ) simvastatin groups administered simvastatin 20 mg/d and 40 mg/d respectively for 15 days. Blood levels of high sensitive C reactive protein (hs-CRP), nitric oxide (NO), alanine aminotransferase (ALT), creatine kinase (CK) and lipid were all detected before and after the treatment.

**Results** On the 15th day of the treatment, the levels of hs-CRP and lipid were all reduced, especially in 40 mg/d simvastatin group. While the levels of ALT were elevated markedly in 20 mg/d and 40 mg/d simvastatin groups, but the levels of ALT did not exceed the three times of the normal levels, the levels of NO and CK were not changed.

**Conclusion** Treatment with high dose of simvastatin for 15 days in patients with UAP could reduce inflammation and lower blood lipid safely.

不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的一种,如果治疗不当,易进展为心肌梗死。目前,他汀类药物治疗 ACS的疗效和安全性在临床不断得到证实<sup>[1,2]</sup>,大剂量他汀类药物治疗可显著减少 ACS患者的死亡率、主要心血管事件及再住院发生率,其丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高等安全性问题也引起了广泛关注。但有关辛伐他汀的资料相对较少。本研究旨在观察辛伐他汀对不稳定型心绞痛患者炎症指标和血脂的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

入选标准:收集 2006年 5月~2008年 4月在心内科住院的不稳定型心绞痛患者 98例(男 71例,女 27例),年龄  $57.9 \pm 11.0$ 岁。患者入院前 1个月内胸痛发作次数增多,持续时间长,入院前 1天内有 1次持续 15 min以上的胸痛发作,发作时心电图两个相邻导联 ST段下移  $\geq 0.1$  mV 或上抬  $\geq 0.1$  mV(胸导联  $\geq 0.2$  mV)。无诊断急性心肌梗死的明确心电图及酶谱变化,诊断符合中华医学会心血管分会制定的标准<sup>[3]</sup>。排除标准:心脏外科手术史、冠状动脉介入手术史、心肌梗死史、肾功能不全、血液系统疾病、严重心功能衰竭(心功能分级  $\geq 3$ 级)、心脏瓣膜病、ALT大于正常高值 3倍及急性炎症者,以及入

[收稿日期] 2008-10-13

[修回日期] 2009-02-05

[作者简介] 郭大英,副主任医师,研究方向为心血管疾病的临床诊疗, E-mail为 Guoda-ying@163.com。谭回林,副主任医师。



院前用过降脂药者排除。

停药指征: 治疗期间出现肌痛且肌酸激酶 (cre-  
atine kinase, CK) 明显升高或 ALT 升高达正常高值 3  
倍以上者。

## 1.2 方法

入院后所有患者根据病情给予常规治疗, 包括  
硝酸酯类、 $\beta$ -受体阻断剂、血管紧张素转化酶抑制  
剂、钙离子拮抗剂、低分子肝素 (10 000 u/d)、阿司  
匹林和氯吡格雷。将 98 例患者随机分为 20 mg/d  
辛伐他汀组 (34 例)、40 mg/d 辛伐他汀组 (32 例)  
和对照组 (32 例)。辛伐他汀组加用辛伐他汀治疗  
15 天, 剂量分别为 20 mg/d 和 40 mg/d。所有患者  
留取治疗前及治疗后第 16 天空腹静脉血。采用酶  
法测定血浆甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇  
(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high  
density lipoprotein cholesterol, HDLC) 和低密度脂蛋  
白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)  
浓度及 CK 和 ALT 浓度, 比色法测定血清一氧化氮  
(nitric oxide, NO), 免疫透射比浊法测定血浆 hs-  
CRP。三组治疗前及治疗后第 16 天均描记心电图,  
并在整个治疗期间观察心绞痛发作情况、不良反应  
(肌痛、胃肠道反应等) 及心血管事件发生率。

## 1.3 统计学处理

资料使用 SPSS11.0 统计软件处理, 计量资料以  
 $\bar{x} \pm s$  表示, 统计学处理应用  $t$  检验和方差分析。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

治疗前 20 mg/d 辛伐他汀组、40 mg/d 辛伐他  
汀组和对照组之间男女性别比、年龄、体质指数、血  
压和血糖无明显差异, 具有可比性 (表 1)。

表 1 临床资料比较

临床资料	对照组 (n = 32)	20 mg/d 辛伐 他汀组 (n = 34)	40 mg/d 辛伐 他汀组 (n = 32)
男/女 (例)	24/8	25/9	22/10
年龄 (岁)	58.4 $\pm$ 9.8	58.8 $\pm$ 13.5	59.4 $\pm$ 10.1
体质指数 (kg/m <sup>2</sup> )	28.4 $\pm$ 2.7	27.4 $\pm$ 1.9	27.2 $\pm$ 2.4
收缩压 (mmHg)	144.5 $\pm$ 16.9	144.7 $\pm$ 22.6	142.1 $\pm$ 23.5
舒张压 (mmHg)	91.2 $\pm$ 10.8	93.5 $\pm$ 12.9	91.7 $\pm$ 14.6
血糖 (mmol/L)	5.8 $\pm$ 0.8	5.8 $\pm$ 1.4	5.8 $\pm$ 1.1

### 2.2 血脂水平及炎症指标

不稳定型心绞痛患者经 20 mg/d、40 mg/d 辛伐  
他汀治疗后, TC、LDLC 和 hs-CRP 明显降低; 与 20  
mg/d 辛伐他汀组比较, 40 mg/d 辛伐他汀组疗效更  
显著。20 mg/d 和 40 mg/d 辛伐他汀组 ALT 浓度较  
治疗前显著升高, 但均未超出正常值 3 倍; CK 和 NO  
均无明显升高 (表 2)。

表 2 辛伐他汀治疗组与对照组治疗前后各指标变化

指 标	对照组		20 mg/d 辛伐他汀组		40 mg/d 辛伐他汀组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC (mmol/L)	5.42 $\pm$ 0.81	5.28 $\pm$ 0.89	5.35 $\pm$ 0.92	4.40 $\pm$ 0.78 <sup>ac</sup>	5.15 $\pm$ 0.98	3.67 $\pm$ 0.45 <sup>abc</sup>
LDLC (mmol/L)	3.62 $\pm$ 0.91	3.57 $\pm$ 0.78	3.52 $\pm$ 0.83	2.64 $\pm$ 0.59 <sup>ac</sup>	3.57 $\pm$ 0.88	2.32 $\pm$ 0.49 <sup>abc</sup>
TG (mmol/L)	1.91 $\pm$ 1.15	1.89 $\pm$ 1.16	2.04 $\pm$ 1.68	1.85 $\pm$ 1.12	1.99 $\pm$ 0.64	1.81 $\pm$ 1.39
HDLC (mmol/L)	1.15 $\pm$ 0.21	1.16 $\pm$ 0.22	1.12 $\pm$ 0.23	1.15 $\pm$ 0.20	1.14 $\pm$ 0.16	1.16 $\pm$ 0.17
hs-CRP (mmol/L)	0.75 $\pm$ 0.37	0.64 $\pm$ 0.15	0.76 $\pm$ 0.37	0.41 $\pm$ 0.14 <sup>ac</sup>	0.77 $\pm$ 0.39	0.33 $\pm$ 0.24 <sup>abc</sup>
NO ( $\mu$ mol/L)	10.61 $\pm$ 0.76	10.65 $\pm$ 0.65	10.62 $\pm$ 1.13	10.65 $\pm$ 0.85	10.66 $\pm$ 1.08	10.76 $\pm$ 0.86
ALT (u/L)	32.23 $\pm$ 9.28	28.31 $\pm$ 8.07	38.46 $\pm$ 10.51	42.15 $\pm$ 11.07 <sup>c</sup>	32.42 $\pm$ 8.19	54.32 $\pm$ 12.04 <sup>abc</sup>
CK (mg/L)	72.36 $\pm$ 23.15	68.47 $\pm$ 18.32	62.45 $\pm$ 17.26	58.82 $\pm$ 15.43	69.21 $\pm$ 21.09	58.19 $\pm$ 17.36

a 为  $P < 0.05$  与对照组治疗后比较; b 为  $P < 0.05$  与 20 mg/d 组治疗后比较; c 为  $P < 0.05$  与 40 mg/d 组治疗前比较。

### 2.3 临床观察

三组患者经治疗 15 天后, 心绞痛均明显缓解。  
缓解后心电图示 ST 段较入院前有所回升 (或回  
落), 三组均未见明显不良反应 (肌痛、胃肠道反应  
等), 未记录到心血管事件。

## 3 讨论

辛伐他汀是羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)  
还原酶抑制剂, 能降低肝细胞内胆固醇的生物合成,



从而降低肝细胞内胆固醇浓度,诱导肝细胞 LDL 受体代偿性增加,使 LDL 清除加速,TC 和 LDLC 水平降低<sup>[4,5]</sup>。辛伐他汀的常用剂量为 10 mg/d 或 20 mg/d,40 mg/d 为较大剂量。本研究结果发现,不同剂量的辛伐他汀治疗不稳定型心绞痛患者 15 天后能迅速降低 TC 和 LDLC,与治疗前比差异有显著性,而对照组治疗前后比较则无统计学差异;且 40 mg/d 的辛伐他汀降脂效果优于 20 mg/d,而 TC 尤其是 LDLC 的降低能降低心血管事件的发生率。最近的系列冠状动脉内超声 (IVUS) 检测研究表明,当血浆 LDLC < 1.9 mmol/L 时,动脉粥样硬化斑块的进展即可停止<sup>[6]</sup>。而要将 LDLC 大幅度降低,需应用较大剂量的他汀类药物,这有可能增加药物的不良反应或毒性,临床工作中应注意观察。辛伐他汀治疗组 ALT 浓度显著升高,较治疗前差异有显著性,但未超出正常高值的 3 倍;亦未出现肌痛及 CK 明显升高;说明 40 mg/d 的辛伐他汀是安全的。

C 反应蛋白是一种炎症标志物,与动脉粥样硬化、冠状动脉疾病的发生、发展和预后有着密切的关系。20 mg/d 和 40 mg/d 辛伐他汀治疗不稳定型心绞痛患者 15 天后 hs-CRP 比治疗前降低,而对照组则无显著变化;且 40 mg/d 辛伐他汀组降低 hs-CRP 的效果比 20 mg/d 辛伐他汀组更显著,这与 van 等<sup>[7]</sup>的研究结果相似,说明他汀类药物可迅速抑制体内的高炎症状态,且随剂量增加效果更显著。稳定粥样硬化斑块,在不稳定型心绞痛的治疗中尤为重要,而抑制炎症是稳定斑块的主要策略之一。经辛伐他汀治疗后 NO 的水平较治疗前有所升高,但差异无显著性,可能与样本较小有关。

三组患者经治疗 15 天后,心绞痛均明显缓解。缓解后心电图示 ST 段较入院前有所回升 (或回

落),均未见明显不良反应 (肌痛、胃肠道反应等),未记录到心血管事件。

综上所述,较大剂量 (40 mg/d) 辛伐他汀治疗不稳定型心绞痛患者 15 天,可显著降脂并减轻炎症,从而可能降低心血管事件发生率,并具有良好的安全性。这与近年来其它一些有关他汀类药物的研究结果一致<sup>[8,9]</sup>。

#### [参考文献]

- [1] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J*, 2004, **350**: 1495-504.
- [2] Murphy SA, Cannon CP, Witt SD, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials) [J]. *Am J Cardiol*, 2007, **100**: 1047-051.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛诊断和治疗建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 2000, **28**: 409-412.
- [4] 严松彪, 高翔宇, 陈晖. 普罗布考联合阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者近期血脂达标率及预后的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, **16** (8): 651-653.
- [5] Kristina S, Julia PO, Fruchart JC, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors reduce triglyceride levels through modulation of apolipoprotein C-III and lipoprotein lipase [J]. *FEBS Lett*, 1999, **452**: 160-164.
- [6] Von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, et al. Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term (12 months) follow-up intravascular ultrasound [J]. *Circulation*, 2003, **108**: 757-762.
- [7] van W,issen S, Trip MD, Smilde T, et al. Differential hs-CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy [J]. *Atherosclerosis*, 2002, **165**: 361-366.
- [8] 郝玉明, 张涛. 不同剂量阿托伐他汀在不稳定型心绞痛患者的早期应用 [J]. *临床心血管病杂志*, 2006, **22** (4): 195-197.
- [9] 葛晓娟, 关振龙, 刘蔚, 等. 辛伐他汀在老年急性冠状动脉综合征早期应用的安全性及有效性 [J]. *临床心血管病杂志*, 2006, **22** (4): 203-205.

(此文编辑 许雪梅)