

依折麦布联合阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血脂及血管内皮功能的影响

韩战营¹, 何冉^{1,2}, 卢长青³, 邱春光¹

(1. 郑州大学第一附属医院心内科, 河南省郑州市 450052; 2. 河南弘大心血管病医院心内科, 河南省郑州市 450006; 3. 河南省中医院急诊科, 河南省郑州市 450002)

[关键词] 依折麦布; 阿托伐他汀; 急性冠状动脉综合征; 血管内皮功能

[摘要] **目的** 对比观察急性冠状动脉综合征患者单用阿托伐他汀、合用依折麦布加阿托伐他汀时血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、内皮素1(ET-1)、一氧化氮(NO)水平的变化,探讨依折麦布联合阿托伐他汀调脂及血管内皮保护功能的疗效及安全性。**方法** 2011年6月至2011年12月连续入选125例急性冠状动脉综合征患者,随机分为阿托伐他汀组(每晚口服阿托伐他汀20 mg)和联合组(每晚口服阿托伐他汀20 mg和依折麦布10 mg),服药12周后比较治疗前及治疗12周时TC、LDLC、ET-1、NO的变化。**结果** (1)两组治疗12周后与治疗前比较,TC、LDLC、ET-1明显降低,NO明显升高;联合组较阿托伐他汀组TC、LDLC、ET-1降低更明显,NO升高更明显(TC: 3.20 ± 0.55 mmol/L 比 4.28 ± 0.59 mmol/L, $P < 0.01$; LDLC: 1.92 ± 0.33 mmol/L 比 2.63 ± 0.53 mmol/L, $P < 0.01$; ET-1: 3.88 ± 1.15 ng/L 比 4.49 ± 0.85 ng/L, $P < 0.05$; NO: 80.39 ± 7.87 μ mol/L 比 72.18 ± 12.16 μ mol/L, $P < 0.05$),联合组比阿托伐他汀组进一步降低TC 17.5%、LDLC 17.4%、ET-1 10.4%,进一步升高NO 14.2%;(2)以LDLC < 2.60 mmol/L为达标标准,阿托伐他汀组达标率为47.6%,联合组达标率为81.8%;(3)治疗期间两组均有2例服药2周左右出现肝酶升高超过3倍,因此退出试验。**结论** 急性冠状动脉综合征患者阿托伐他汀联用依折麦布有更好的调脂及血管内皮保护作用,且毒副作用少,安全性好。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effectiveness of Atorvastatin Co-administration with Ezetimibe on Lipid and Vascular Endothelial Function in Patients with Acute Coronary Syndrome

HAN Zhan-Ying¹, HE Ran^{1,2}, LU Chang-Qing³, and QIU Chun-Guang¹

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China; 2. Department of Cardiology, Cardiovascular Hospital of Henan Hongda, Zhengzhou, Henan 450006, China; 3. Department of Emergency, Henan Province Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhengzhou, Henan 450002, China)

[KEY WORDS] Ezetimibe; Atorvastatin; Acute Coronary Syndrome; Vascular Endothelial Function

[ABSTRACT] **Aim** To compare effectiveness of atorvastatin to atorvastatin co-administration ezetimibe on modifying total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO) and protecting vascular endothelial function and the security in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** 125 patients with ACS consecutively enrolled from June 2011 to December 2011 were divided randomly into atorvastatin group (20 mg qn) and co-administration group (atorvastatin 20 mg qn + ezetimibe 10 mg qn); TC, LDLC, ET-1 and NO were measured at admission and 12 weeks after treatment. **Results** (1)TC, LDLC, ET-1 levels were lower and NO higher significantly in two groups than pre-treatment, however, TC, LDLC, ET-1 levels were more lower and NO more higher 12 weeks later in co-administration group than atorvastatin group (TC: 3.20 ± 0.55 mmol/L vs 4.28 ± 0.59 mmol/L, $P < 0.01$; LDLC: 1.92 ± 0.33 mmol/L vs 2.63 ± 0.53 mmol/L, $P < 0.01$; ET-1: 3.88 ± 1.15 ng/L vs 4.49 ± 0.85 ng/L,

[收稿日期] 2013-06-09

[作者简介] 韩战营, 博士, 副主任医师, 研究方向为心血管内科, E-mail 为 hzy91@163.com。何冉, 在读博士研究生, 副主任医师, 研究方向为心血管内科, E-mail 为 heran1108@163.com。通讯作者邱春光, 博士研究生, 主任医师, 研究方向为心血管内科, E-mail 为 qcg123@163.com。

$P < 0.05$; NO: $80.39 \pm 7.87 \mu\text{mol/L}$ vs $72.18 \pm 12.16 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$), the lower TC, LDLC, ET-1 levels were 17.5%, 17.4% and 10.4%, respectively, the higher NO level was 14.2%. (2) If LDLC $< 2.60 \text{ mmol/L}$ was regard as target value, target rate in atorvastatin group was 47.6% and in co-administration group was 81.8%. (3) Few adverse events in two groups occurred and no statistical differences were found between them. **Conclusion** Atorvastatin combining ezetimibe in ACS patients will bring better effectiveness on modifying lipid and protecting vascular endothelial function and good security.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者不稳定斑块的演变与血管内皮功能障碍有关^[1]。他汀类药物具有调脂之外的作用,其中改善血管内皮功能与降低心脑血管事件发生率有密切关系^[2],强效降脂更能使 ACS 患者受益;然而他汀类药物剂量倍增后潜在风险也将明显增加。依折麦布是一种新型肠道胆固醇吸收抑制剂,临床试验证实他汀类药物、依折麦布两种药物联用在调脂方面更加安全有效^[3-5];但仅有较少资料显示他汀类药物联用依折麦布后其多效性呈协同作用^[6]。临床上通过检测血清内皮素 1(endothelin-1, ET-1)、一氧化氮(nitric oxide, NO)水平评价内皮功能已获得广泛应用。本研究观察两药联用前后血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、ET-1、NO 水平的变化,旨在探讨其对血脂及血管内皮功能的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

(1)入选标准:从 2011 年 6 月至 2011 年 12 月间连续随机入选 125 例符合 ACS 诊断标准^[7,8]的住院患者,其中男性 88 例,年龄 57.5 ± 7.6 岁,女性 37 例,年龄 59.5 ± 5.6 岁。(2)排除标准:他汀类药物及依折麦布过敏者,发病前 2 周内服用他汀类药物和依折麦布者,合并严重肝、肾疾病及其他器官功能不全、肌病/肌炎进展期及病情特别危重者。

1.2 实验设计和分组

采用随机、单盲的研究方法,于基础治疗[包括血运重建方式、抗栓剂、抗缺血药、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)及血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockade, ARB)等及改善生活方式]相同前提下将 125 例患者分为两组:(1)阿托伐他汀组:60 例,每晚服用 20 mg 阿托伐他汀(商品名:立普妥,辉瑞制药有限公司生产);(2)联合组:65 例,每晚服用 20 mg 阿托伐他汀和 10 mg 依折麦布(商品名:益适

纯,默沙东中国有限公司生产)。两组均服药 12 周。所有患者治疗前及治疗 12 周时均获取血清标本,每次检查前空腹 12 h 取其外周静脉血 10 mL 备用,测定 TC、LDLC、ET-1、NO 及肝肾功能、心肌酶等。治疗期间监测不良反应,谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)升高 3 倍及肌酸激酶(creatinine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(creatinine kinase-MB, CK-MB)升高 5 倍以上者终止试验,肌病者及时报告并随访。

1.3 设备及试剂

TC、LDLC 检测采用美国贝克曼 CX9 型全自动生物化学分析仪,以氧化酶法测定。ET-1 检测采用放射免疫法,试剂盒由解放军总医院科技开发中心放射免疫研究所提供,按说明书进行操作,正常值为 $2.81 \pm 0.60 \text{ ng/L}$ 。NO 检测采用硝酸还原酶法,试剂盒由南京弘阳生物技术有限公司提供,按说明书进行操作,正常值为 $73.1 \pm 16.1 \mu\text{mol/L}$ 。

1.4 统计学分析

所有数据采用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用方差分析;计数资料采用例数或百分比表示,使用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基线资料

两组患者基本情况,如年龄、性别、ACS 类型、基础用药、冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)结果及血运重建方式等,均具有较好的可比性(表 1)。

2.2 两组治疗前后 TC、LDLC、ET-1、NO 变化情况

两组治疗 12 周后 TC、LDLC、ET-1 较治疗前明显降低,NO 明显升高。治疗 12 周后联合组较阿托伐他汀组 TC、LDLC、ET-1 降低更明显,NO 升高更明显(P 值分别为 < 0.01 、 < 0.01 、 < 0.05 、 < 0.05),联合组比阿托伐他汀组进一步降低 TC 17.5%、LDLC 17.4%、ET-1 10.4%,升高 NO 14.2%(表 2)。

以 LDLC < 2.60 mmol/L 为达标标准,阿托伐他汀组 达标率为 47.6%,联合组达标率为 81.8%。

表 1. 两组患者的一般临床资料

Table 1. Baseline characteristics in two groups

项 目	阿托伐他汀组	联合组	P 值
例数(例)	60	65	-
年龄(岁)	56.8 ± 7.8	58.1 ± 6.9	> 0.05
男性(例)	40(67%)	48(73%)	> 0.05
吸烟(例)	26(43%)	31(48%)	> 0.05
高血压(例)	35(58%)	41(63%)	> 0.05
糖尿病(例)	19(32%)	21(32%)	> 0.05
血脂超标(例)	50(83%)	56(86%)	> 0.05
缺血性疾病史(例)	18(30%)	19(29%)	> 0.05
心脏血运重建史(例)	9(15%)	12(18%)	> 0.05
LVEF	48.3% ± 5.4%	47.7% ± 7.2%	> 0.05
STEMI(例)	15(25%)	18(28%)	> 0.05
UAP(例)	25(42%)	22(34%)	> 0.05
NSTEMI(例)	20(33%)	25(38%)	> 0.05
硝酸酯类(例)	45(75%)	53(82%)	> 0.05
β-受体阻断剂(例)	34(57%)	40(62%)	> 0.05
ACEI类或 ARB类(例)	47(78%)	46(74%)	> 0.05
钙拮抗剂(例)	9(20%)	11(17%)	> 0.05
阿司匹林(例)	58(97%)	62(95%)	> 0.05
氯吡格雷(例)	60(100%)	64(98%)	> 0.05
低分子肝素(例)	44(73%)	41(63%)	> 0.05
CAG 正常(例)	2	3	> 0.05
CAG 异常(例)	58	62	> 0.05
单支病变(例)	35(58%)	29(45%)	> 0.05
双支病变(例)	13(22%)	17(26%)	> 0.05
三支病变(例)	12(20%)	19(29%)	> 0.05
PTCA(例)	3(5%)	2(3%)	> 0.05
PTCA + 支架植入术(例)	26(43%)	27(41%)	> 0.05
直接支架植入术(例)	29(48%)	33(51%)	> 0.05
平均支架植入数(枚)	1.36 ± 0.70	1.41 ± 0.80	> 0.05

LVEF:左心室射血分数(left ventricular ejection fraction);STEMI:ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction);UAP:不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris);NSTEMI:非ST段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction);PTCA:经皮冠状动脉腔内成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty)。

表 2. 两组治疗前后 TC、LDLC、ET-1、NO 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. The comparison of TC, LDLC, ET-1, NO before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s$)

项 目	治疗前		治疗 12 周后	
	阿托伐他汀组	联合组	阿托伐他汀组	联合组
TC(mmol/L)	6.30 ± 1.04	6.16 ± 0.73	4.28 ± 0.59 ^b	3.20 ± 0.55 ^{bd}
LDLC(mmol/L)	3.98 ± 0.28	4.07 ± 0.35	2.63 ± 0.53 ^b	1.92 ± 0.33 ^{bd}
ET-1(ng/L)	5.88 ± 1.24	5.87 ± 1.36	4.49 ± 0.85 ^a	3.88 ± 1.15 ^{bc}
NO(μmol/L)	58.18 ± 13.13	57.71 ± 13.51	72.18 ± 12.16 ^a	80.39 ± 7.87 ^{bc}

a 为 $P < 0.01$, b 为 $P < 0.001$, 与同组治疗前比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与治疗 12 周后阿托伐他汀组比较。

2.3 毒副反应

治疗期间,阿托伐他汀组 2 例(3.3%)及联合组 2 例(3.1%)服药 2 周出现肝酶升高超过 3 倍,因此退出试验;两组比较无统计学差异($P > 0.05$)。

3 讨论

ET-1 和 NO 是由血管内皮细胞合成、释放的一对血管收缩、舒张因子,ET-1 可致动脉粥样硬化而 NO 具有抗动脉粥样硬化的能力,在体内正常状态下二者保持动态平衡;平衡一旦破坏,将影响血管张力,导致血管内皮损伤。本研究发现,ACS 患者 ET-1 明显升高,NO 明显下降,与文献报道^[9]相一致。他汀类药物改善血管内皮功能很大程度上与降低胆固醇有关^[2],因此,国内外“血脂异常指南”均明确指出,防治冠心病调脂重点在于降低 TC、LDL-C。他汀类药物是目前最强大的降低 TC、LDL-C 的药物,在心脑血管疾病的防治方面具有里程碑式的意义。

然而,近年发现 ACS 患者单用他汀类药物降低 LDL-C 的效果仍然不尽如人意,为追求 LDL-C 的进一步降低而一味加大他汀类药物剂量确实勉为其难,调脂治疗进入“瓶颈阶段”。国内外资料显示 ACS 患者 LDL-C 达标率仍然很低,以 LDL-C $< 1 \text{ g/L}$ (2.60 mmol/L) 为标准,美国为 40%~55%,欧洲为 40%,中国为 23.0%~37.9%。究其原因,可能与他汀类药物增量的局限性、潜在危险及“胆固醇逃逸”有关^[10-12]。资料显示 ACS 患者应用他汀类药物降低肝脏的内源性胆固醇合成同时,肠道内的外源性胆固醇吸收会代偿性增加;另有资料显示糖尿病合并冠心病患者胆固醇外源性吸收明显增加^[13];还有资料显示 102 例冠心病高危患者服用阿托伐他汀可使胆固醇合成指标明显下降,但吸收指标升高^[14]。当然,有关他汀类药物长期治疗中胆固醇升高的逃逸现象目前研究还不多。

依折麦布与他汀类药物联合使用是优势互补的组合。血浆胆固醇主要来自体内肝脏合成及小肠吸收,他汀类药物抑制内源性胆固醇合成,而依折麦布抑制外源性胆固醇吸收^[15]。临床试验证实^[3,4,16],不论单药应用还是两药联用都可见降低 TC、LDL-C 的明显效应,两药联用显示更加强大的作用,进一步降低 TC 14%~25%、LDL-C 18%,两药联用降低 LDL-C 幅度相当于辛伐他汀或阿托伐他汀每天用药 80 mg 的效果。在 EASE 试验^[4]中,对 3 030 例单用他汀类药物 LDL-C 未达标的社区人群,随机

加用依折麦布或安慰剂治疗,结果显示加用依折麦布组 LDL-C 达标率显著提高(71.1%比 20.6%)。本研究显示:两组治疗 12 周后均较治疗前 TC、LDL-C、ET-1 降低,NO 升高,联合组较阿托伐他汀组 TC、LDL-C、ET-1 降低更明显,NO 升高更明显,进一步降低 TC 17.5%、LDL-C 17.4%、ET-1 10.4%,升高 NO 14.2%;以 LDL-C $< 2.60 \text{ mmol/L}$ 为达标标准,达标率阿托伐他汀组为 47.6%,联合组为 81.8%。两组比较血脂进一步降低幅度与文献报道相一致,而达标率高于文献报道;这可能与本组多为经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后患者,医生健康宣教做得好及患者重视程度高有关,也可能与样本量小有关,但也进一步证实了联用依折麦布有更好的调脂作用。本研究中联合组 ET-1、NO 的进一步改善没有调脂作用明显,推测血管内皮功能的改善也有部分独立于他汀类药物调脂之外的作用,依折麦布的这种功效可能略逊一筹或者需要更长的时间。

他汀类药物经过细胞色素 P450 同工酶 3A4 (P450 3A4 酶)代谢,对肝酶及肌肉毒性是随剂量而递增的,ACS 患者往往需要倍增他汀类药物剂量以期血脂达标,而且这些患者联合用药现象普遍,许多药物也经过 P450 3A4 代谢,药物之间的相互作用更为复杂,增加了不良反应的发生率。然而,依折麦布不经过 P450 3A4 酶代谢,而且可以降低他汀类药物用量。临床试验显示依折麦布与安慰剂一样耐受性良好^[3-5]。本研究虽然入选病人不多,但也能初步显示两药联用早期的毒副反应少,安全性尚好。

由此可见,他汀类药物与依折麦布的完美组合为 ACS 患者调脂治疗走出困境带来了曙光。当然尚有许多问题未获解决,如他汀类药物剂量减少是否影响其抗炎能力?长期两药联用对 ACS 患者的预后影响及安全性如何?这需要更多研究、更长时间的随访来验证。

[参考文献]

- [1] Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 24(6): 1 468-474.
- [2] Paolo C, Edward TH. The pleiotropic effects of statins (Ischemic heart disease) [J]. *Current Opinion in Cardiology*, 2005, 20(6): 541-546.
- [3] McCormack T, Harvey P, Gaunt R, et al. Incremental

- cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRAC-TICE): randomised controlled trial of achievement of joint british societies (JBS-2) cholesterol targets (JBS-2) cholesterol targets [J]. *IntJ Clin Pract*, 2010, 6(8): 1052-061.
- [4] Pearson TA, Denke MA, McBride PE. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial[J]. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80(5): 587-595.
- [5] 童程程, 唐海心, 李瑾. 依折麦布联合辛伐他汀降脂疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 5(2): 116-120.
- [6] Olijhoek JK, Hajer GR, Van Der Graaf Y, et al. The effects of low-dose simvastatin and ezetimibe compared to high-dose simvastatin alone on post-fat load endothelial function in patients with metabolic syndrome: a randomized double-blind cross-over trial[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 52(2): 145-150.
- [7] 中华医学会心血管病学分会. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(4): 295-304.
- [8] 中华医学会心血管病学分会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(8): 675-698.
- [9] Lerman A, Holmes Jr DR, Garratt KN, et al. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans[J]. *Circulation*, 1995, 92(9): 2426-431.
- [10] Davidson NH, Maki KC, Pearson TA, et al. Results of the national cholesterol education program (NCEP) evaluation project utilizing novel e-technology (NEPTUNE) II survey and implication for treatment under the recent NCEP writing group recommendations[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(4): 556-563.
- [11] Van Ganse, Laforest L, Alemao E. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(9): 1389-399.
- [12] 第 2 次中国临床血脂控制状况多中心协作研究组. 第 2 次中国临床血脂控制达标率及影响因素多中心协作研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 420-427.
- [13] Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol absorption and lipoprotein metabolism in type II diabetes mellitus with and without coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 1996, 126(2): 325-332.
- [14] Miettinen TA, Gylling H, Lindbohm N, et al. Serum noncholesterol sterols during inhibition of cholesterol synthesis by statins[J]. *J Lab Clin Med*, 2003, 141(2): 131-137.
- [15] 徐艳玲, 张静, 周琳. 调脂药物依折麦布的研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(2): 168-169.
- [16] Miura S, Saku K. Beneficial effects of ezetimibe-based therapy in patients with dyslipidemia [J]. *J Cardiol*, 2008, 52(1): 1-6.

(此文编辑 曾学清)