

# 不同剂量瑞舒伐他汀对 ACS 患者血清 hs-CRP、TX $\beta_2$ 及 Hcy 浓度的影响

孙秀才, 曾辉, 施霞, 孟娟

(深圳市第三人民医院心内科, 广东省深圳市 518020)

[关键词] 瑞舒伐他汀; 急性冠状动脉综合征; 高敏 C 反应蛋白; 血栓素  $\beta_2$ ; 同型半胱氨酸

[摘要] 目的 比较不同剂量瑞舒伐他汀对急性冠状动脉综合征(ACS)患者血清炎症因子高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血栓素  $\beta_2$  (TX $\beta_2$ )及同型半胱氨酸(Hcy)浓度的影响。方法 选取我院 ACS 住院患者 86 例,依据瑞舒伐他汀剂量差异分为大剂量组:43 例,即刻予以瑞舒伐他汀 40 mg 口服,再予以瑞舒伐他汀 20 mg qn,口服;常规剂量组:43 例,予以瑞舒伐他汀 10 mg qn,口服。两组治疗疗程均为 6 个月。比较两组血清 hs-CRP、TX $\beta_2$ 、Hcy 浓度以及总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)以及氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)的差异,随访 1 年比较两组主要心血管事件(MACE)发生率差异,分析 hs-CRP、TX $\beta_2$  及 Hcy 与 MACE 发生率的相关性。结果 与常规剂量组相比,大剂量组 hs-CRP、TX $\beta_2$  及 Hcy 显著降低( $P < 0.05$ ),TC、LDL 及 ox-LDL 也显著降低( $P < 0.05$ );而 HDL 显著增高( $P = 0.029$ )。大剂量组的 MACE 发生率显著低于常规剂量组( $P = 0.038$ ),且 hs-CRP、TX $\beta_2$  及 Hcy 均与 MACE 发生率呈正相关。结论 大剂量应用瑞舒伐他汀能显著降低 ACS 患者的血清炎症因子及改善预后。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Comparison of the Serum Levels of hs-CRP, TX $\beta_2$ and Hcy in Patients with Acute Coronary Syndrome by Different Dosages of Rosuvastatin

SUN Xiu-Cai, ZENG Hui, SHI Xia, and MENG Juan

(Department of Cardiology, the Third People's Hospital of Shenzhen City, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

[KEY WORDS] Rosuvastatin; Acute Coronary Syndrome; High Sensitivity C Reactive Protein; Thromboxane  $\beta_2$ ; Homocysteine

[ABSTRACT] **Aim** To compare the effect of different administration of rosuvastatin on levels of serum inflammation factors in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** 86 patients diagnosed as ACS were chosen and divided into two groups, research group (43 cases, administered rosuvastatin 40 mg at draught and oral intake of rosuvastatin 20 mg, qn) and control group (43 cases, received oral intake of rosuvastatin 10 mg, qn), according to the dosage regimen of rosuvastatin. All patients of two groups received 6 months therapy. The levels of high sensitivity C reactive protein (hs-CRP), thromboxane (TX $\beta_2$ ) and homocysteine (Hcy) were compared between two groups, and the levels of total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) and oxidized LDL (ox-LDL) were also compared between two groups. By following-up for one year, the incidence rates of major cardiovascular events (MACE) were compared between two groups and the relativities between hs-CRP, TX $\beta_2$ , Hcy and the incidence rate of MACE were analyzed. **Results** Compared with control group, the levels of hs-CRP, TX $\beta_2$  and Hcy were significantly decreased ( $P < 0.05$ ) as well as the the level of TC, LDL and ox-LDL in research group ( $P < 0.05$ ), but the level of HDL in research group was higher ( $P = 0.029$ ). The incidence rates of MACE in research group was lower than in control group ( $P = 0.038$ ). The relativities between hs-CRP, TX $\beta_2$ , Hcy and the incidence rate of MACE were positive.

**Conclusion** The administration of high-dose rosuvastatin could significantly reduce the levels of serum inflammation factors and improve the prognosis in patients with ACS.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的病理基础是冠状动脉斑块不稳定导致的斑块破裂和血栓形成。目前研究认为他汀类药物具有调脂作用之外尚具有抗炎作用<sup>[1]</sup>。作为一种新型的他汀类药物,瑞舒伐他汀已在 ACS 治疗中广泛应用,但是对于 ACS 患者的强化降脂治疗措施中瑞舒伐他汀剂量的选择仍有争议<sup>[2]</sup>。本研究通过应用不同剂量瑞舒伐他汀比较 ACS 患者血清中高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C reactive protein, hs-CRP)、血栓素  $\beta_2$  (thromboxane  $\beta_2$ , TX $\beta_2$ ) 及同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)浓度,以此为瑞舒伐他汀治疗 ACS 提供临床依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选取 2010 年 1 月至 2012 年 2 月在我院住院诊断为 ACS 的 86 例患者作为研究对象进行分析,其

中男性 54 例,女性 32 例,平均年龄( $61.2 \pm 10.3$ )岁,均签订知情同意书。入选标准:①诊断需符合 AHA/ACC 制定的 ACS 诊治指南中诊断标准;②发病时间在 24 h 以内;③均接受瑞舒伐他汀治疗,且随访时间为 1 年并定期随访,资料齐全。排除标准:①既往有心肌梗死病史;②合并严重脏器疾病或恶性肿瘤及肌病和肌炎患者;③对瑞舒伐他汀过敏或因其他原因不能使用瑞舒伐他汀患者;④妊娠期妇女与哺乳期妇女;⑤合并急慢性感染疾病者。

### 1.2 分组

依据瑞舒伐他汀剂量差异,分为大剂量组和常规剂量组两组。大剂量组:43 例,予以大剂量瑞舒伐他汀;常规剂量组:43 例,予以常规剂量瑞舒伐他汀。两组患者在年龄、性别比、体质指数(body mass index, BMI)、收缩压(systolic pressure, SBP)、心率(heart rate, HR)、随机血糖(random blood sugar, RBS)及既往内科病史等方面无统计学差异( $P > 0.05$ ;表 1)。

表 1. 两组患者基线资料的比较

Table 1. Comparison of basic data between two groups

分 组	年龄(岁)	男性比例	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	SBP(mmHg)	HR(次/分)	RBS(mmol/L)
大剂量组	60.4 ± 8.5	26/43 (60.46%)	26.3 ± 2.6	102.6 ± 10.2	106.5 ± 11.6	12.3 ± 1.6
常规剂量组	63.7 ± 9.7	28/43 (65.16%)	25.7 ± 3.3	108.2 ± 14.4	113.6 ± 12.8	11.6 ± 2.2
$\chi^2$ 值	1.728	3.540	1.437	1.659	1.808	1.582
$P$ 值	0.079	0.081	0.116	0.084	0.064	0.099

### 1.3 给药方案

两组患者均按照《急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》要求予以阿斯匹林、氯吡格雷、血管转换酶抑制剂、 $\beta$ 受体阻滞剂和硝酸酯类药物,部分患者予以急诊静脉溶栓或急诊行 PCI 术。大剂量组患者在诊断明确后即刻予以瑞舒伐他汀 40 mg 口服,再予以瑞舒伐他汀 20 mg qn,口服;常规剂量组患者予以瑞舒伐他汀 10 mg qn,口服。两组治疗疗程均为 6 个月。

### 1.4 血清炎性因子及血脂指标的检测

所有 ACS 患者均在治疗前、治疗 3 月末、疗程 6 月末共三个时间节点检测血清 hs-CRP、TX $\beta_2$  以及 Hcy 浓度。均在清晨空腹取静脉血 2 mL 置于试管中,4℃ 环境温度下 3000 r/min 离心 10 min 后,收集血清并置于 -20℃ 冰箱保存。样本用 Olympus Au 400 全自动生化分析仪检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)以及氧化型低密度脂蛋白(oxidized-low density lipo-

protein, ox-LDL)。应用 Elecsys2010 型自动酶标仪测定血清 hs-CRP、TX $\beta_2$  以及 Hcy 浓度。

### 1.5 随访预后结局

所有患者出院后均随访 1 年,随访问隔时间为 3 月,记录每一组患者发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的例数并计算 MACE 发生率,其中 MACE 包括心源性猝死、新发生的心肌梗死、心力衰竭、再发心绞痛及再度接受 PCI 治疗。

### 1.6 不良反应

记录所有 ACS 患者治疗过程中发生的不良反应,如:转氨酶(ALT)升高、头晕、便秘、恶心、肌酸激酶(CK)升高等发生的例数,并计算各自发生率。

### 1.7 统计学处理

应用 SPSS 17.0 软件进行统计检验,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间血清炎性因子及血脂指标的比较采用成组  $t$  检验;预后结局 MACE 发生率的比较采用  $\chi^2$  检验。应用多元 Logistic 回归分析 hs-CRP、

TX $\beta_2$  及 Hcy 指标浓度与 ACS 预后的关系, 计算比值比(OR)。设定检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 血清炎性因子及血脂指标

两组患者 hs-CRP、TX $\beta_2$  及 Hcy 浓度均随着治

疗疗程进展而呈进行性下降( $P > 0.05$ ); 治疗前两组 hs-CRP、TX $\beta_2$  及 Hcy 浓度差异均无显著性( $P > 0.05$ ), 但自治疗 3 月末起大剂量组 hs-CRP、TX $\beta_2$  及 Hcy 浓度较常规剂量组降低( $P < 0.05$ ; 表 2)。

与常规剂量组相比, 大剂量组的 TC、LDL 及 ox-LDL 也显著降低( $P < 0.05$ ), 而 HDL 显著升高( $P < 0.05$ ; 表 3)。

表 2. 两组血清炎性因子的比较

Table 2. Comparison of serum inflammation factors between two groups

分 组	hs-CRP( $\mu\text{g/L}$ )			TX $\beta_2$ (ng/L)			Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )		
	治疗前	治疗 3 月末	治疗 6 月末	治疗前	治疗 3 月末	治疗 6 月末	治疗前	治疗 3 月末	治疗 6 月末
大剂量组	225.2 $\pm$ 22.9	141.7 $\pm$ 15.2	82.4 $\pm$ 11.3	187.7 $\pm$ 18.4	134.3 $\pm$ 15.6	76.6 $\pm$ 13.8	13.8 $\pm$ 1.8	8.6 $\pm$ 1.6	4.3 $\pm$ 1.3
常规剂量组	213.8 $\pm$ 26.5	162.2 $\pm$ 14.8	107.6 $\pm$ 17.1	182.6 $\pm$ 20.7	169.7 $\pm$ 18.1	143.7 $\pm$ 21.2	14.2 $\pm$ 2.6	12.1 $\pm$ 3.0	10.3 $\pm$ 3.6
<i>t</i> 值	1.426	2.985	3.659	1.531	3.135	4.011	1.956	3.387	4.387
<i>P</i> 值	0.095	0.045	0.034	0.082	0.040	0.020	0.068	0.038	0.009

表 3. 两组血脂指标的比较

Table 3. Comparison of serum lipid indexes between two groups

分 组	<i>n</i>	TC(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	ox-LDL(mg/L)
大剂量组	43	5.12 $\pm$ 1.21	1.56 $\pm$ 0.37	2.56 $\pm$ 0.48	113.5 $\pm$ 20.2
常规剂量组	43	5.98 $\pm$ 1.34	0.92 $\pm$ 0.28	3.12 $\pm$ 0.62	228.5 $\pm$ 31.6
<i>t</i> 值		3.598	3.756	3.843	4.387
<i>P</i> 值		0.042	0.029	0.026	0.009

### 2.2 预后结局

随访 1 年后, 比较两组预后结局即 MACE 的发生率, 发现大剂量组 MACE 发生率(8/43, 18.6%) 显著低于常规剂量组(14/43, 32.6%;  $P = 0.038$ )。

### 2.3 血清炎性因子与预后的相关分析

以 MACE 发生率为应变量, TC、LDL、ox-LDL、hs-CRP、TX $\beta_2$  及 Hcy 为自变量, 应用全模型多元 Logistic 回归分析方法进行回归分析, 结果显示 hs-CRP、TX $\beta_2$  及 Hcy 是 MACE 发生的独立预测因子(OR 值分别为 1.501、1.302 和 1.689), 而 TC、LDL 及 ox-LDL 与 MACE 发生无显著相关性(表 4)。

表 4. 血清炎性因子与预后的多元 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate logistic regression analysis of serum inflammation factors to prognosis

炎性因子	回归系数 $\beta$	Wald	标准误	OR	<i>P</i> 值
TC	0.064	8.243	0.102	1.001	0.103
LDL	0.089	5.573	0.078	1.230	0.062
ox-LDL	0.126	6.842	0.069	1.386	0.054
hs-CRP	0.019	9.538	0.034	1.501	0.038
TX $\beta_2$	0.021	6.768	0.023	1.302	0.029
Hcy	0.008	10.354	0.014	1.689	0.016

### 2.4 不良反应

在治疗过程中两组患者 ALT 升高、头晕、便秘、恶心、CK 升高的发生率差异无显著性( $P > 0.05$ ), 且均为一过性反应, 无后遗症发生。

## 3 讨论

ACS 是临床常见的急症之一, 其病因是冠状动脉粥样硬化斑块不稳定破裂, 诱发血栓形成<sup>[1]</sup>。临床及基础研究证实冠状动脉粥样硬化斑块脂斑堆积以及局部炎症是导致斑块破裂的主要机制, 且 hs-CRP、TX $\beta_2$  及 Hcy 等炎性因子与 ACS 的冠状动脉病变程度密切相关<sup>[3]</sup>。临床实践发现 ACS 患者体内血清炎性因子水平越高, 患者的临床症状以及冠状动脉病变程度也越严重<sup>[4]</sup>。hs-CRP 是炎症反应的经典标志物, 研究证实其参与了心脑血管性疾病的致病过程, 血清 hs-CRP 的表达水平与 ACS 存在一定的相关性, 是心血管疾病治疗中的新靶点, 抑制 hs-CRP 水平, 能有效减少心血管事件的发生<sup>[5]</sup>。TX $\beta_2$  是 TXA $_2$  的稳定代谢产物, TX $\beta_2$  循环水平过高表明血管内皮功能异常和血小板的异常激活, 进

而引起血小板黏附、聚集,导致血栓前状态。Hcy 已被证实与动脉粥样硬化性疾病有较强的相关性,且循环 Hcy 水平升高是 ACS 的独立危险因素<sup>[6]</sup>。Hcy 能加重对血管壁内皮的氧化损伤,促进血管平滑肌的增生,诱导血小板聚集,诱导冠状动脉病变加重<sup>[7]</sup>。因此尽可能降低 ACS 患者体内血清 hs-CRP、TXβ<sub>2</sub> 及 Hcy 等炎症因子浓度能显著减少患者心肌炎性损害,改善预后结局。

他汀类药物不仅具有调脂作用,还具有抑制炎症反应、调节凝血系统、改善血管内皮功能、稳定粥样斑块等功能,因此 ACS 治疗指南中将他汀类药物作为一线药物使用<sup>[8]</sup>。瑞舒伐他汀是一种新型的他汀类药物,能降低 hs-CRP、TXβ<sub>2</sub> 及 Hcy 等炎症因子表达,抑制冠状动脉粥样斑块的破裂以及血小板聚集,从而减少 ACS 的发生<sup>[9]</sup>。同时由于瑞舒伐他汀中的甲磺酰氨基具有极性,因而具有较好的亲水性,易被肝细胞摄入,且消除半衰期长,药物相互作用少,因此已开始临床广泛应用<sup>[10]</sup>。但是临床对于瑞舒伐他汀适宜的剂量确定尚有争议,本研究从瑞舒伐他汀不同剂量应用对于减少 ACS 患者血清炎症因子水平以及预后结局的角度入手,以此为临床更好应用瑞舒伐他汀提供临床证据。

国内外已有较多的临床研究对 ACS 患者应用不同剂量瑞舒伐他汀治疗的临床疗效进行评价,研究显示大剂量瑞舒伐他汀强化治疗对 ACS 患者的临床获益更好,而不良反应也未见显著增加<sup>[11]</sup>。然而这些研究对于大剂量瑞舒伐他汀强化治疗的临床获益机制并没有进一步分析。本研究从既往研究基础分析出发,认为大剂量瑞舒伐他汀强化治疗可能与抑制炎症因子,降低冠状动脉粥样斑块局部免疫炎症反应水平密切相关。因此为验证此假设,本研究以 10 mg qn 和 20 mg qn 两种剂量作为瑞舒伐他汀两种不同的给药方案,结果显示大剂量组患者的 TC、LDL 及 ox-LDL 显著降低,而 HDL 显著增加,这表明大剂量应用瑞舒伐他汀更能起到较好的调脂作用。而同时大剂量组患者的血清 hs-CRP、TXβ<sub>2</sub> 及 Hcy 浓度显著降低,表明大剂量应用瑞舒伐他汀可以显著抑制 ACS 患者机体的炎症反应,降低心肌及冠状动脉内皮的炎症损伤,稳定冠状动脉粥样斑块。随访 1 年,大剂量组的 MACE 发生率也显著较常规剂量组低,显示大剂量应用瑞舒伐他汀能显著改善预后结局,ACS 患者具有良好的临床获益。进一步研究分析显示 hs-CRP、TXβ<sub>2</sub> 及 Hcy 浓

度与预后结局有密切的相关性,因此大剂量应用瑞舒伐他汀通过显著降低血清炎症因子水平,进一步改善患者预后。因而大剂量应用瑞舒伐他汀能显著改善 ACS 患者的血清炎症因子及预后结局,值得临床推广应用。

#### [参考文献]

- [1] 解金红, 刘鹏, 关怀敏. PCI 术前早期大剂量瑞舒伐他汀对急性心肌梗死冠状动脉微血管功能及短期预后的影响[J]. 中国心血管病杂志, 2010, 8(4): 261-265.
- [2] DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Serebruany VL, et al. Statin wars: the heavyweight match--atorvastatin versus rosuvastatin for the treatment of atherosclerosis, heart failure, and chronic kidney disease[J]. Postgrad Med, 2013, 125(1): 7-16.
- [3] Kim JS, Kim J, Choi D, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2010, 3(3): 332-339.
- [4] Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey [J]. Drug Des Devel Ther, 2011, 5: 325-380.
- [5] 万招飞, 张娇, 薛嘉虹, 等. 冠心病患者动脉弹性与血清高敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 9 的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(11): 1 003-006.
- [6] Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, et al. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease [J]. Clin Med Insights Cardiol, 2012, 6: 17-33.
- [7] Kim HY, Lee JA, Kim YS, et al. Factors of compliance in patients with hypercholesterolemia using rosuvastatin in primary care [J]. Korean J Fam Med, 2012, 33(5): 253-261.
- [8] 吴丁焯, 冯健, 尤华彦, 等. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对冠心病患者 Rho 激酶活性和内皮功能影响的比较[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(1): 52-56.
- [9] Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey [J]. Drug Des Devel Ther, 2011, 5: 325-380.
- [10] Athyros VG, Giouleme O, Ganotakis ES, et al. Safety and impact on cardiovascular events of long-term multifactorial treatment in patients with metabolic syndrome and abnormal liver function tests: a post hoc analysis of the randomised ATTEMPT study [J]. Arch Med Sci, 2011, 7(5): 796-805.
- [11] Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO-ACS study (protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome) [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(1): 71-79.

(此文编辑 许雪梅)