

阿托伐他汀对稳定型心绞痛患者颈动脉粥样硬化的影响

王军¹, 曾玉洁², 王德昭³

(1. 北京市门头沟区医院心内科, 北京市 102300; 2. 首都医科大学附属北京安贞医院急诊危重症中心, 北京市 100029;

3. 首都医科大学附属北京天坛医院心内科, 北京市 100050)

[关键词] 稳定型心绞痛; 颈动脉粥样硬化; 阿托伐他汀

[摘要] **目的** 采用彩色多普勒超声评估不同剂量阿托伐他汀对伴有高脂血症的稳定型心绞痛患者颈动脉斑块的影响。**方法** 连续入选伴有高脂血症和颈动脉斑块的稳定型心绞痛患者 123 例, 根据阿托伐他汀不同剂量分为两组: 阿托伐他汀 10 mg/d 组和阿托伐他汀 40 mg/d 组。治疗 6 个月后, 对两组患者临床资料、治疗前后颈动脉内膜中膜厚度(CIMT)、颈动脉搏动指数(CAPI)和颈动脉阻力指数(CARI)进行比较。**结果** 治疗 6 个月后, 两组患者 CIMT 明显减小、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)明显升高($P < 0.05$); 阿托伐他汀 10 mg/d 组 CAPI 和 CARI 明显增加($P < 0.05$), 阿托伐他汀 40 mg/d 组 CAPI、CARI、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)明显降低($P < 0.01$)。**结论** 阿托伐他汀 40 mg/d 治疗不但能延缓颈动脉斑块的进展, 甚至有逆转颈动脉斑块的可能。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Atorvastatin on Carotid Atherosclerosis in Patients with Stable Angina Pectoris

WANG Jun¹, ZENG Yu-Jie², and WANG De-Zhao³

(1. Department of Cardiology, Beijing Mentougou District Hospital, Beijing 102300, China; 2. Emergency Intensive Care Unit of Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; 3. Department of Cardiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

[KEY WORDS] Stable Angina Pectoris; Carotid Atherosclerosis; Atorvastatin

[ABSTRACT] **Aim** To study the effects of two different dosages of atorvastatin on carotid artery plaque using color doppler ultrasound. **Methods** Newly diagnosed stable angina pectoris patients ($n = 123$) with hyperlipidemia and carotid atherosclerotic plaques were randomized to groups of 10 mg/d ($n = 60$) or 40 mg/d ($n = 60$) atorvastatin for 6 months. Carotid intima-media thickness (CIMT), carotid artery pulsation index (CAPI), and carotid artery resistance index (CARI) were compared. **Results** 10 mg/d and 40 mg/d atorvastatin reduced significantly CIMT and increased high density lipoprotein cholesterol (HDL) versus baseline ($P < 0.05$). CAPI and CARI increased in 10 mg/d atorvastatin group, respectively. CAPI, CARI, low density lipoprotein cholesterol (LDL) and high sensitivity c-reactive protein (hs-CRP) reduced in the 40 mg/d atorvastatin group. **Conclusion** 40 mg/d atorvastatin treatment can delay the progression of carotid plaque, and may even reverse the carotid artery plaque.

心脑血管疾病是动脉粥样硬化性疾病的主要表现和死亡原因, 心肌梗死和脑卒中是最常见且死亡率较高的心脑血管疾病^[1]。心脑血管事件的发生不仅与动脉的狭窄程度有关, 而且与动脉粥样斑块的性质相关^[2]。研究显示, 颈动脉斑块的严重程

度对未来心脑血管事件有一定的预测价值, 大部分研究使用了超声波检测颈动脉内膜中膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT), 但对颈动脉的血流动力学分析较少^[3-5]。血脂异常是心血管事件最重要的危险因素之一, 降脂治疗能够明显减少心脑血管

[收稿日期] 2014-11-25

[修回日期] 2015-04-22

[作者简介] 王军, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病, E-mail 为 359549276@qq.com。曾玉洁, 博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病、心律失常, E-mail 为 zengyujiedxx@sina.com。通讯作者王德昭, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病、冠状动脉介入治疗、心律失常, E-mail 为 dezhaow@126.com。

管疾病的并发症及死亡率^[6-7]。本研究旨在利用颈动脉超声的优点来评估不同剂量阿托伐他汀治疗伴有高血脂症的稳定型心绞痛患者6个月后颈动脉结构和功能的变化。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究经门头沟区医院道德伦理委员会审核批准,所有受试者均对本研究目的、观察方法和药物不良反应知情,并签署知情同意书。本研究是一个前瞻性、随机试验,连续入选2012年1月1日至2014年10月31日入住门头沟区医院心内科病房的123例行冠状动脉造影的稳定型心绞痛患者,男性43例,女性77例,年龄 63.7 ± 6.5 岁,有3例患者因服用阿托伐他汀后出现肝功能异常而退出研究。入选患者被随机分为阿托伐他汀10 mg/d组($n = 60$)和阿托伐他汀40 mg/d组($n = 60$)。纳入标准:冠状动脉造影诊断冠状动脉粥样硬化性心脏病,心绞痛症状稳定至少1个月以上并且符合以下任意一条:既往有心肌梗死病史且未植入支架,既往有心肌梗死病史但经冠状动脉造影证实存在冠状动脉粥样硬化且不需要植入支架;颈动脉超声筛查至少一侧颈动脉存在粥样硬化斑块;高胆固醇血症。排除标准:计划于6个月内行支架植入术,继发性高胆固醇血症,未经控制的重度高血压($\geq 200/110$ mmHg),未经控制的糖尿病($HbA1C \geq 9.5\%$),活动性肝病或肝功能损害[谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT) > 3 ULN],肾功能不全(血肌酐 $> 177 \mu\text{mol/L}$),恶性肿瘤史(包括有子宫颈不典型增生史)。

1.2 基础资料收集

通过询问病史或查阅病例资料取得基线资料:性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、疾病史(糖尿病、高血压、高血脂、冠心病早发家族史、心肌梗死病史、脑血管病史)及吸烟;实验室检查:入院24 h内抽取静脉血测量总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、ALT、血肌酐等。

1.3 冠状动脉造影

所有患者采用标准的经右股动脉径路(Judkins技术)或经右侧桡动脉径路和标准的方法行诊断性

冠状动脉造影^[8],每个病变均由相互垂直的两个以上投照体位确定,由两名介入心脏病医师判定,狭窄程度按冠状动脉内径狭窄表示,狭窄程度 $\geq 50\%$ 诊断为冠心病。计算冠状动脉病变数按左冠状动脉前降支(left anterior descending, LAD)、左冠状动脉回旋支(left circumflex branch, LCX)及右冠状动脉(right coronary artery, RCA)三个系统,对角支病变计入LAD,钝缘支病变计入LCX,左心室后支和后降支病变计入RCA。

1.4 颈动脉血管超声

所有患者在治疗前由统一培训的专业医师使用美国GE公司Voluson730 Pro型彩色超声诊断仪对双侧颈动脉进行检测。测量CIMT,检查范围为双侧颈动脉分叉前4 cm至分叉后1 cm, CIMT为左右两侧CIMT中较大值,以1.0 mm作为临界值, CIMT > 1.0 mm者为增厚, CIMT ≤ 1.0 mm者为正常;根据血流频谱波形计算颈动脉搏动指数(carotid artery pulsation index, CAPI) [CAPI = (收缩期速度 - 舒张期速度)/平均时间速度]和颈动脉阻力指数(carotid artery resistance index, CARI) [CARI = (收缩期速度 - 舒张期速度)/收缩期速度]。

1.5 治疗方法

阿托伐他汀10 mg/d组给予阿托伐他汀钙10 mg/d(北京嘉林药业股份有限公司),阿托伐他汀40 mg/d组给予阿托伐他汀钙40 mg/d。连续服药6个月。血脂控制目标:LDLC ≤ 2.6 mmol/L。

1.6 统计学方法

连续变量应用One-sample Kolmogorov-Smirnov检验是否服从正态分布,服从正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两均数的比较采用 t 检验;非正态分布资料采用Wilcoxon秩和检验。分类变量用百分比表示,采用 χ^2 或Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前两组间基线资料比较

年龄、性别、BMI、冠心病危险因素(高血压、高血脂、糖尿病、吸烟)、脑卒中病史、血脂(TC、TG、HDLC、LDLC)、hs-CRP、冠状动脉病变支数和颈动脉血管超声结果(斑块所在部位、CIMT、CAPI、CARI)等比较差异无统计学意义($P > 0.05$;表1)。

2.2 治疗后两组间观察指标比较

治疗6个月后,两组患者CIMT、CAPI、CARI、HDLC、LDLC和hs-CRP比较差异有统计学意义(P

<0.05 或 $P < 0.01$; 表 2)。

表 1. 治疗前两组基线资料

Table 1. The baseline data of two groups before treatment

项 目	阿托伐他汀 10 mg/d 组 (n=60)	阿托伐他汀 40 mg/d 组 (n=60)	P 值
年龄 (岁)	64.62 ± 6.88	62.82 ± 6.03	0.167
男性 (例)	16 (32.0%)	20 (40.0%)	0.532
BMI (kg/m ²)	24.64 ± 2.06	24.86 ± 3.16	0.688
高血压 (例)	39 (78.0%)	38 (76.0%)	0.812
高血脂 (例)	31 (62.0%)	26 (52.0%)	0.313
糖尿病 (例)	25 (41.7%)	18 (30.0%)	0.187
脑卒中 (例)	19 (31.7%)	12 (20.0%)	0.144
吸烟 (例)	22 (36.7%)	28 (46.7%)	0.267
TG (mmol/L)	1.36 ± 0.62	1.45 ± 0.81	0.547
TC (mmol/L)	4.04 ± 0.93	4.41 ± 1.12	0.079
HDLC (mmol/L)	1.17 ± 0.29	1.28 ± 0.32	0.060
LDLC (mmol/L)	2.19 ± 0.71	2.51 ± 0.89	0.052
hs-CRP (mg/L)	4.81 ± 4.66	3.49 ± 2.71	0.087
冠状动脉病变支数 (例)			0.504
1 支病变	12 (24.0%)	8 (16.0%)	
2 支病变	26 (52.0%)	26 (52.0%)	
3 支病变	12 (24.0%)	16 (32.0%)	
颈动脉超声结果			
CIMT (mm)	1.29 ± 0.46	1.33 ± 0.63	0.749
CAPI	1.08 ± 0.23	1.08 ± 0.20	0.927
CARI	0.62 ± 0.07	0.61 ± 0.07	0.755
斑块所在部位 (例)			0.384
左颈动脉	5 (8.3%)	4 (6.7%)	
右颈动脉	18 (30.0%)	12 (20.0%)	
双侧	37 (61.7%)	44 (73.3%)	

表 2. 治疗 6 个月后两组间观察指标比较

Table 2. Comparison of the index after six months of treatment between the two groups

项 目	阿托伐他汀 10 mg/d 组 (n=60)	阿托伐他汀 40 mg/d 组 (n=60)	P 值
CIMT (mm)	1.20 ± 0.26	1.03 ± 0.35	0.006
CAPI	1.11 ± 0.21	1.00 ± 0.16	0.005
CARI	0.65 ± 0.07	0.58 ± 0.06	<0.001
HDLC (mmol/L)	1.28 ± 0.32	1.63 ± 0.48	0.044
LDLC (mmol/L)	2.51 ± 0.89	1.76 ± 0.90	0.009
hs-CRP (mg/L)	3.49 ± 2.71	2.21 ± 2.14	0.004

2.3 治疗前后同组间观察指标比较

阿托伐他汀 10 mg/d 组治疗前后 HDLC、CIMT、CAPI 和 CARI 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余观察指标差异无统计学意义 (表 3)。阿托伐他汀 40 mg/d 组治疗前后所有指标比较均有统计学意

义 ($P < 0.05$; 表 4)。

表 3. 阿托伐他汀 10 mg/d 组治疗前后观察指标比较

Table 3. Comparison of the index before and after treatment in atorvastatin 10 mg/d group

项 目	治疗前	治疗后	P 值
CIMT (mm)	1.29 ± 0.46	1.20 ± 0.26	0.022
CAPI	1.08 ± 0.23	1.11 ± 0.21	<0.001
CARI	0.62 ± 0.07	0.65 ± 0.07	<0.001
HDLC (mmol/L)	1.17 ± 0.29	1.45 ± 0.39	<0.001
LDLC (mmol/L)	2.19 ± 0.71	2.15 ± 0.52	0.744
hs-CRP (mg/L)	4.81 ± 4.66	3.94 ± 3.51	0.310

表 4. 阿托伐他汀 40 mg/d 组治疗前后观察指标比较

Table 4. Comparison of the index before and after treatment in atorvastatin 40 mg/d group

项 目	治疗前	治疗后	P 值
CIMT (mm)	1.33 ± 0.63	1.03 ± 0.35	<0.001
CAPI	1.08 ± 0.20	1.00 ± 0.16	<0.001
CARI	0.62 ± 0.07	0.58 ± 0.06	<0.001
HDLC (mmol/L)	1.45 ± 0.39	1.63 ± 0.48	<0.001
LDLC (mmol/L)	2.15 ± 0.52	1.76 ± 0.90	<0.001
hs-CRP (mg/L)	3.94 ± 3.51	2.21 ± 2.14	0.029

3 讨论

本研究表明,在稳定型心绞痛患者高风险人群中阿托伐他汀 40 mg/d 组较 10 mg/d 组明显降低 LDLC 和延缓颈动脉斑块的进展,在多个危险因素存在的情况下,阿托伐他汀强化治疗亦能改善颈动脉血流动力学,通过颈动脉超声能够清楚地观察到阿托伐他汀强化治疗 6 个月的 CTMT 及血流动力学变化。

颈动脉粥样硬化受到多种心血管危险因素的影响,除了高脂血症外,还有高血压、糖尿病、年龄等,颈动脉斑块的进展提高心脑血管疾病风险^[3-4]。Nohara 等^[9]研究表明瑞舒伐他汀与普伐他汀比较能够明显减慢颈动脉粥样硬化进展。Yokoi 等^[10]研究表明瑞舒伐他汀在多个危险因素存在的情况下减慢颈动脉硬化进展,在高风险人群强化降脂治疗延缓了颈动脉粥样硬化的进程。这两个研究都是分为瑞舒伐他汀和普伐他汀两组,实验人群都为日本动脉硬化的高危人群,观察指标使用颈动脉超声测量内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT),最

终的实验结果都是瑞舒伐他汀 5 mg 治疗组较普伐他汀 10 mg 组明显降低 LDLC 并延缓颈动脉粥样硬化进程;其局限性在于仅能观察到 IMT,未能观察到颈动脉血流动力学的变化情况。本研究是分为阿托伐他汀 10 mg/d 组和阿托伐他汀 40 mg/d 组,采用同种降脂药对照研究,实验人群为中国伴有高脂血症和颈动脉粥样硬化的稳定型心绞痛患者,观察指标采用颈动脉超声各项指标,观察到颈动脉内中膜的变化,阿托伐他汀 40 mg/d 组较 10 mg/d 组降脂效果明显,而且使斑块处的内中膜厚度明显降低;两组自身对照比较 CIMT 明显降低,但 CARI 和 CAPI 在 10 mg/d 组治疗 6 个月未见明显减小,在 40 mg/d 组明显减小,提示 CARI 和 CAPI 与阿托伐他汀可能存在剂量依赖关系。王景春等^[11]研究表明高血压和糖尿病患者与对照组比较,颈动脉 RI 和 PI 均较高。他们研究的是正常人群与高血压和糖尿病人群作比较,没有任何干预措施,仅是一个横断面的研究。本研究是有高脂血症和颈动脉斑块的稳定型心绞痛患者,是根据阿托伐他汀不同剂量进行分组,是一个随访研究,观察他汀类治疗对颈动脉斑块的影响;从试验中观察到了阿托伐他汀 40 mg/d 组 CARI 和 CAPI 较 10 mg/d 组均明显降低,而在 10 mg/d 组未发现降低,提示 40 mg/d 阿托伐他汀明显改善颈动脉的血流动力学。

本研究结果表明阿托伐他汀 40 mg/d 能明显降低 hs-CRP 水平。刘兆奕等^[12]研究表明瑞舒伐他汀在急性冠状动脉综合征患者支架植入术前术后能明显降低 hs-CRP;他们的研究人群为急性冠状动脉综合征患者,这部分患者伴有急性炎症,瑞舒伐他汀对这部分患者具有减轻炎症反应的作用。而我们的研究人群是稳定型心绞痛患者,伴有慢性炎症,阿托伐他汀对于慢性炎症同样有治疗作用,这种抗炎作用与剂量相关,40 mg/d 组抗炎作用优于 10 mg/d 组。

我们的研究也有一定的局限性,首先,本研究是一个单中心、小样本的研究;其次,本研究中关于炎性标志物仅有 hs-CRP,缺乏其它炎性标志物。有待于多中心、大样本、多种炎性标记标志的研究验证我们的结论。

综上所述,阿托伐他汀 40 mg/d 治疗不但能延缓颈动脉斑块的进展和改善颈动脉的血流动力学,甚至有逆转颈动脉斑块的可能。

[参考文献]

[1] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challen-

ges in translating the biology of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2011, 473 (7347): 317-325.

[2] Van den Bouwhuisen QJ, Vernooij MW, Hofman A, et al. Determinants of magnetic resonance imaging detected carotid plaque components: the Rotterdam Study [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (2): 221-229.

[3] Hirano M, Nakamura T, Kitta Y, et al. Short-term progression of maximum intima-media thickness of carotid plaque is associated with future coronary events in patients with coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215: 507-512.

[4] Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, et al. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromso Study [J]. *Stroke*, 2011, 42: 972-978.

[5] 王鹏, 修春红, 王岚峰. 颈动脉粥样硬化与心脑血管疾病的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22 (11): 175-178.

[6] Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2011, 42: 517-584.

[7] Grimm JM, Nikolaou K, Schindler A, et al. Characteristics of carotid atherosclerotic plaque of chronic lipid apheresis patients as assessed by in vivo high-resolution CMR-a comparative analysis [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012, 14: 8.

[8] Yokoyama K, Daida H. Selective coronary angiography [J]. *Nihon Rinsho*, 2011, 69 (Suppl 7): 206-215.

[9] Nohara R, Daida H, Hata M, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in Japanese patients: Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) study [J]. *Circ J*, 2012, 76 (1): 221-229.

[10] Yokoi H, Nohara R, Daida H, et al. Change in carotid intima-media thickness in a high-risk group of patients by intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin: subanalysis of the JART study [J]. *Int Heart J*, 2014, 55 (2): 146-152.

[11] 王景春, 董素勤, 刘霞, 等. 高血压与糖尿病并存对动脉硬化的影响 [J]. *西南军医*, 2010, 12 (5): 874-876.

[12] 刘兆奕, 刘丽敏. 急性冠状动脉综合征患者支架植入术后炎症因子变化及瑞舒伐他汀的干预作用 [J]. *临床荟萃*, 2013, 28 (1): 14-19.

(此文编辑 王玉珊)