

## 阿托伐他汀联合快步运动对颈动脉斑块逆转的影响

何亚军<sup>1</sup>, 王瑛<sup>1</sup>, 刘积伦<sup>1</sup>, 苏显明<sup>2</sup>

(1.陕西省核工业 215 医院心内科, 陕西省咸阳市 712000; 2.西安交通大学第一附属医院老年心内科, 陕西省西安市 710061)

[关键词] 动脉硬化; 颈动脉斑块; 他汀; 快步运动; 斑块逆转

[摘要] **目的** 研究阿托伐他汀联合快步运动对动脉粥样硬化斑块逆转的效果。**方法** 将 120 例动脉粥样硬化患者分为他汀组和联合组。他汀组给予阿托伐他汀钙片 20 mg/d (北京阿乐) 口服, 联合组在阿托伐他汀钙片 20 mg/d 口服基础上联合快步运动(4~5 天/周), 随访 2 年。采用颈部血管超声评估颈部血管动脉硬化斑块面积、颈动脉内膜中膜厚度(IMT)、稳定斑块率来评估斑块逆转效果。**结果** 联合组在降低甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平, 提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)方面优于他汀组。联合组对颈动脉斑块 IMT、最大斑块面积、斑块数量及提高稳定斑块率方面优于他汀组。**结论** 他汀类药物联合快步有氧运动能够降低 LDL-C、TC、TG 水平, 提高 HDL-C 的水平及功能, 增加斑块稳定性, 具有逆转斑块的作用, 且随着时间延长, 抗动脉硬化作用增强。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Effect of atorvastatin combined with brisk walking on carotid plaque reversal

HE Yajun<sup>1</sup>, WANG Ying<sup>1</sup>, LIU Jilun<sup>1</sup>, SU Xianming<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, Nuclear Industry 215 Hospital of Shaanxi Province, Xiayang, Shaanxi 712000; 2. The Geriatrics Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

[KEY WORDS] arteriosclerosis; carotid plaque; statin; fast walking; reverse plaque

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect of atorvastatin combined with brisk walking on atherosclerotic plaques reversal. **Methods** 120 atherosclerotic patients were divided into statin group and combined group. Carotid atherosclerotic plaque area, carotid intima-media thickness and stable plaque rate were used to evaluate plaque reversal effect. Statin group was given atorvastatin calcium tablets 20 mg/d (Beijing Ale) orally. The combined group took a quick walk (4~5 days/week) on the basis of atorvastatin calcium tablets 20 mg/d. The follow-up was 2 years. **Results** The combined group was superior to statin group in reducing TG, TC, LDL-C and increasing HDL-C. The combined group was superior to statin group in carotid artery plaque IMT, maximum plaque area, plaque number and stable plaque rate. **Conclusion** The combination of statins and fast aerobic exercise can improve the anti-atherosclerotic effect and reduce the level and function of LDL-C, TC and TG, increase the level and function of HDL-C, increase the stability of plaque, reverse the plaque effect, and increase the anti-arteriosclerosis as the time prolongs.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一个全身性血管性疾病,其所导致的心脑血管性疾病是目前致死性疾病的主要病因。世界卫生组织 2014 年公布,心血管疾病仍是全球最主要的致死原因。近 20 年来在晚期斑块的快速逆转方面获得了一些突破性的进展。很多临床试验证实他汀强化降脂能够逆转斑块。然而当大剂量使用他汀类药物时,他汀相关性肌病、肝脏损伤发生率出现了急剧的上升。

本研究采用常规剂量他汀类药物联合快步运动,探讨两者联合逆转粥样斑块的可能性。

### 1 资料和方法

#### 1.1 研究对象

选择自 2014 年 11 月至 2015 年 2 月在陕西省核工业 215 医院心内科动脉硬化疾病患者 120 例为

[收稿日期] 2018-04-23

[修回日期] 2018-07-08

[作者简介] 何亚军, 硕士, 副主任医师, 研究方向为心血管基础与临床, E-mail 为 greenfriendship@163.com。通信作者王瑛, 硕士, 副主任医师, 研究方向为老年冠心病, E-mail 为 wangying040801@126.com。

研究对象,其中男性 68 例,女性 52 例,年龄 55~68 岁之间,平均(61.2±5.8)岁。所有患者均经过询问病史、心电图、胸片、实验室检查、血管超声确诊(表 1)。纳入标准:颈部血管有动脉硬化斑块及动脉中膜厚度 1.2 mm 以上患者。同时排除合并以下情况患者:严重肝肾功能不全,他汀药物过敏,不能从事快步行走患者,神经、肌肉、关节疾病患者,恶性肿瘤,冠状动脉狭窄≥50%患者及心肺功能不全患者。根据患者干预方式不同将入选患者分为他汀组和联合组。

## 1.2 研究方法

所有患者确诊后,他汀组给予 20 mg 阿托伐他汀钙(北京阿乐)口服,联合组给予阿托伐他汀钙 20 mg 联合快步运动,每天早晚 1 次,每次快步行走 40 min,平均每分钟 100~120 步运动量,或 40 min 内步行 3.5 km,每周 4~5 天,通过计时计步软件监测,随访 2 年,通过颈部血管超声评估斑块面积、数量、稳定性及颈动脉内膜厚度。

## 1.3 颈动脉超声检测

颈动脉超声检查仪器为美国 GE 公司生产的 ViViD7 彩色多普勒超声仪,探头频率 10 MHz,对所有患者行颈动脉超声检测。受检者取仰卧位,充分暴露颈胸部,枕部垫薄枕,颈部放松。分别于治疗前、治疗后 12、24 个月选择双侧颈内动脉、颈总动脉以及颈部动脉分叉处为探查血管,测量内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT)、斑块数量、最大斑块面积,测量 3 次取平均值。同时根据超声观察斑块的纤维帽是否完整、有无表面溃疡、斑块的内部及表面有无血流,评价斑块稳定性。稳定斑块表现为中强回声,纤维帽完整,表面无任何溃疡发生,而内部与表面也无血流信号;而不稳定斑块则表现出不均匀回声或低回声,纤维帽缺失或不完整,表面有溃疡发生,内部有血流信号。所有患者检测均由有经验的超声医师完成。

## 1.4 检测指标

采集患者晨起空腹血,采用酶法测定治疗前、治疗后 12、24 个月甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)浓度及肝肾功能、血糖。

## 1.5 统计学分析

应用 SPSS23.0 软件进行统计分析,计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,不符合正态分布计量资料应用非参数检验;计数资料采用

百分比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

两组患者年龄、性别、基础疾病、吸烟、体质指数等一般情况无统计学差异( $P<0.05$ ;表 1)。

表 1. 两组患者一般资料比较

Table 1. Comparison of the general data between the two groups

一般资料	他汀组( <i>n</i> =60)	联合组( <i>n</i> =60)
年龄(岁)	60.8±6.3	63.2±4.8
男性[例(%)]	32(53.3)	36(60.0)
高血压[例(%)]	21(35.0)	16(26.7)
糖尿病[例(%)]	7(11.7)	13(21.7)
吸烟[例(%)]	26(43.3)	31(51.7)
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.8±3.7	22.6±4.9

### 2.2 两组血脂水平变化

两组血脂水平治疗前差异无统计学意义。他汀组治疗 12 个月后 TG、TC、LDLC 均较治疗前降低, HDLC 较治疗前增高,但差异无统计学意义。治疗 24 个月后 TC、LDLC 与治疗前相比明显降低且差异有统计学意义( $P<0.05$ )。联合组结果与他汀组相似,但治疗 24 个月后 TG、TC、LDLC 较治疗前及他汀组治疗 24 个月明显降低且差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), HDLC 较治疗前增高( $P<0.05$ ) (表 2)。

### 2.3 两组颈动脉斑块比较

他汀组治疗 12 个月、24 个月后颈动脉 IMT、最大斑块面积分别比治疗前减少,但差异无统计学意义,斑块数量治疗 24 个月较前减少 2 个,减少率 1.41%。联合组治疗 24 个月后颈动脉 IMT、最大斑块面积明显比治疗前减少( $P<0.05$ ),斑块数量治疗 12 个月后减少 6 个,减少率 3.92%,24 个月后减少 20 个,减少率 13.07%(表 3)。

### 2.4 两组颈动脉斑块形态比较

他汀组和联合组稳定斑块、不稳定斑块治疗前差异无统计学意义。他汀组治疗 12 个月后稳定斑块较治疗前增加 5.68%,治疗 24 个月后增加 10.71%;联合组治疗 12 个月后稳定斑块较治疗前增加 9.14%,治疗 24 个月后增加 23.39%,联合组优于他汀组(表 4)。

## 2.5 不良反应

两组在治疗 12 个月、24 个月血肌酐、肌酶无明显变化,表明无明显肾功能及横纹肌损害,他汀组在治疗 12 个月后有 2 例患者出现肝酶升高,经降低

剂量 10 mg 后转氨酶恢复正常,3 例在 24 个月后发现糖耐量异常但未达到糖尿病标准,给予继续观察,同时饮食控制。联合组治疗 12 个月、24 个月未见明显不良反应。联合组优于他汀组。

表 2. 两组血脂水平变化

Table 2. Comparison of changes in blood lipid levels between two groups

血脂	他汀组(n=60)			联合组(n=60)		
	治疗前	治疗后 12 月	治疗后 24 月	治疗前	治疗后 12 月	治疗后 24 月
TG (mmol/L)	2.65±1.06	1.96±0.76	1.38±0.53	2.73±0.94	1.26±0.36	0.68±0.23 <sup>bc</sup>
TC (mmol/L)	5.63±2.12	3.86±1.56	3.23±0.79 <sup>a</sup>	5.83±2.17	3.16±0.56 <sup>c</sup>	2.23±0.39 <sup>ac</sup>
HDLc (mmol/L)	0.88±0.23	1.02±0.05	1.16±0.11	0.74±0.33	1.15±0.25	1.16±0.21 <sup>a</sup>
LDLc (mmol/L)	4.59±0.81	3.06±1.02	2.13±0.37 <sup>a</sup>	4.39±1.31	2.16±0.66 <sup>c</sup>	1.13±0.72 <sup>bc</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与治疗前相比; c 为  $P < 0.05$ , 与他汀组同时期比较。

表 3. 两组颈动脉斑块比较

Table 3. Comparison of carotid atherosclerotic plaque in two groups

参数	他汀组(n=60)			联合组(n=60)		
	治疗前	治疗后 12 月	治疗后 24 月	治疗前	治疗后 12 月	治疗后 24 月
IMT (mm)	1.56±0.25	1.48±0.37	1.42±0.26	1.53±0.21	1.39±0.39	0.90±0.26 <sup>ac</sup>
最大斑块面积 (mm <sup>2</sup> )	27.66±5.88	25.89±6.28	21.33±5.18	28.23±4.95	24.21±4.76	19.66±3.23 <sup>ac</sup>
斑块数量 (个)	141	141	139	153	147	133

a 为  $P < 0.05$ , 与治疗前相比; c 为  $P < 0.05$ , 与他汀组同时期比较。

表 4. 两组颈动脉斑块形态比较

Table 4. Comparison of carotid plaque morphology in two groups

参数	他汀组(n=60)			联合组(n=60)		
	治疗前	治疗后 12 月	治疗后 24 月	治疗前	治疗后 12 月	治疗后 24 月
稳定斑块[个(%)]	62(43.97)	70(49.65)	76(54.68)	62(40.52)	73(49.66)	85(63.91) <sup>ab</sup>
不稳定斑块[个(%)]	79(56.03)	71(50.35)	63(45.32)	91(59.48)	74(50.34)	48(36.09) <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与治疗前相比; b 为  $P < 0.05$ , 与他汀组同时期比较。

## 3 讨论

动脉粥样硬化的主要病理基础是动脉粥样斑块形成,因此对于动脉粥样斑块的治疗成为动脉粥样硬化性疾病的根本性方面,目前对于动脉粥样硬化治疗的主要药物是他汀类药物。随着对动脉粥样斑块的认识不断加深,目前认为动脉斑块在一定条件下是可以逆转的。动脉粥样硬化逆转包括两个方面:①斑块的稳定性增加;②斑块面积缩小。斑块稳定性增加主要是纤维帽增厚,或者发生斑块钙化,或者炎症降低,斑块面积缩小,主要是脂质核减少。要达到斑块逆转,往往需要大剂量他汀类药物治疗,但是大剂量他汀使用带来的是他汀相关性

肌病的发生率上升 10.5%。升高肝酶的风险较常规降脂组增加约 3~6 倍。高剂量他汀增加糖尿病风险 12%<sup>[1-4]</sup>。我们采用常规剂量阿托伐他汀联合快步运动观察其对颈动脉斑块、血脂等的影响,结果发现联合组治疗 24 个月后 TG、TC、LDLc 较治疗前明显降低, HDLc 较治疗前增高且均具有统计学意义,优于他汀组结果。同时联合组治疗 24 个月后颈动脉 IMT、最大斑块面积明显比治疗前减少,斑块数量治疗 12 个月后减少 6 个,减少率 3.92%, 24 个月后减少 20 个,减少率 13.07%;他汀组治疗 12 个月、24 个月后颈动脉 IMT、最大斑块面积分别比治疗前减少,但差异无统计学意义,斑块数量治疗 24 个月较前减少 2 个,减少率 1.41%;联合组优于他汀组。

在稳定斑块方面他汀组治疗 12 个月后稳定斑块较治疗前增加 5.68%, 治疗 24 个月后增加 10.71%, 联合组治疗 12 个月后稳定斑块较治疗前增加 9.14%, 治疗 24 个月后增加 23.39%; 联合组优于他汀组。表明快步运动能够进一步加强他汀类药物对血脂及动脉硬化斑块等的治疗作用。我们知道 HDL 是体内唯一一个具有抗动脉粥样硬化的胆固醇物质, 而研究发现, 很多物质通过影响、干预 HDL 的功能、结构而影响 HDL 发挥抗动脉粥样硬化作用, 如董敏等<sup>[5]</sup>认为 HDL 经髓过氧化物酶-过氧化氢系统氧化后形成不同位点修饰的氧化 HDL, 氧化后的 HDL 失去正常 HDL 功能, 影响胆固醇逆转运, 甚至损伤内皮细胞、促进平滑肌增生和促进炎症等。对氧磷酶 1 (PON1) 的抗氧化作用对于 HDL 的正常代谢及功能发挥有着积极的意义, PON1 的量及酶活性变化也是 HDL“失功能性”的体现。磷脂转运蛋白 (phospholipid transfer protein, PLTP) 通过参加脂质和脂蛋白代谢, 尤其是 HDL 代谢影响 HDL 重构和血浆含量。PLTP 缺陷小鼠不容易形成动脉粥样硬化, HDL 抗氧化能力增强<sup>[6-7]</sup>。

许多研究表明, 运动不但可以升高 HDLC 水平, 而且还能提高 HDLC 的功能, 降低 LDLC 及 TC 水平<sup>[8-9]</sup>。Adams 等<sup>[10]</sup>发现运动可以改善慢性心衰患者 HDL 的功能。Blazek 等<sup>[11]</sup>认为运动周期、持续时间、运动强度及有氧和无氧运动的结合对于 HDL 功能的改善均有一定影响。而正常功能的 HDL 具有抗动脉粥样硬化的作用。李宏伟等<sup>[12]</sup>也认为有氧运动可减轻 As 斑块严重程度, 它的机制与有氧运动的抗炎、调整血脂代谢、平衡免疫等作用有关, 在抗炎和平衡免疫中 Toll 受体 (Toll-like receptor 4, TLR4) 起重要作用。TLR4 激活并启动核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 导致多种炎症基因的过度表达而导致 As 斑块形成, 继发侵蚀或破裂。有氧运动的抗炎和免疫抑制作用可以通过下调 TLR、抑制 NF- $\kappa$ B、调控下游炎症因子而稳定或逆转 As 斑块。

本研究发现, 使用常规剂量的他汀类药物联合快步有氧运动能够提高抗动脉粥样硬化作用, 并且降低 LDLC、TC、TG 水平, 提高 HDLC 的水平及功能, 增加斑块稳定性, 具有逆转斑块作用, 且随着时

间延长, 抗动脉硬化作用增强。本文样本量相对较小, 仍需进一步肯定。

#### [参考文献]

- [1] Sakamoto T, Ogawa H. “Just make it lower” is an alternative strategy of lipid-lowering therapy with statins in Japanese patients[J]. *Circ J*, 2010, 74 (8): 1731-1741.
- [2] Martin S, Blumenthal R, Miller M. LDL cholesterol: the lower the better [J]. *Med Clin N Am*, 2012, 96 (1): 13-26.
- [3] Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials[J]. *Lancet*, 2010, 375(9716): 735-742.
- [4] 胡大一. 2010 调脂治疗领域进展[J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(15): 1358-1361.
- [5] 董敏, 赵明明, 潘兵, 等. 氧化高密度脂蛋白与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23 (11): 1215-1218.
- [6] 商亮, 曹佳, 喻红. 对氧磷酶 1 在高密度脂蛋白结构与功能中的意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23 (11): 1219-1222.
- [7] 秦树存, 于杨, 赵亚南, 等. 磷脂转运蛋白在高密度脂蛋白代谢和胆固醇逆向转运中的生物学作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(11): 1210-1214.
- [8] Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A. et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type-2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss[J]. *NutrMetab Cardiovasc Dis*, 2010, 20(8): 608-617.
- [9] Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise, lipids, and lipoproteins in older adults: a meta-analysis[J]. *Prev Cardiol*, 2005, 8(4): 206-214.
- [10] Adams V, Besler C, Fischer T, et al. Exercise training in patients with chronic heart failure promotes restoration of high-density lipoprotein functional properties [J]. *Circ Res*, 2013, 113: 1345-1355.
- [11] Blazek A, Rutsky J, Osei K, et al. Exercise-mediated changes in high-density lipoprotein: impact on form and function[J]. *Am Heart J*, 2013, 166: 392-400.
- [12] 李宏伟, 邹家艳, 赖敏, 等. 有氧运动减轻动脉粥样硬化斑块形成的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(8): 861-864.

(此文编辑 许雪梅)