

## 低分子肝素联合辛伐他汀治疗急性冠脉综合症的临床研究

李名亮

攀钢集团总医院 心内科, 四川 攀枝花 617063

**摘要:** **目的** 探讨低分子肝素联合辛伐他汀治疗急性冠脉综合症的临床疗效。**方法** 选取 2011 年 1 月—2014 年 1 月攀钢集团总医院收治的急性冠状动脉综合征患者 120 例, 随机分为低分子肝素组、辛伐他汀组和联合治疗组, 每组 40 例。低分子肝素组患者在常规治疗的基础上 *sc* 低分子肝素钙注射液, 80 U/kg, 2 次/d。辛伐他汀组患者在常规治疗的基础上 *po* 辛伐他汀片, 4 片/次, 1 次/d。联合治疗组患者在常规治疗的基础上加用低分子肝素钙和辛伐他汀片, 用法用量同以上两组。3 组患者均连续治疗 6 周。治疗后, 对 3 组患者的症状疗效和心电图疗效进行评价, 同时比较 3 组治疗前后血脂指标和高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 的水平变化。**结果** 治疗后, 低分子肝素组、辛伐他汀组、联合治疗组症状疗效总有效率分别为 60.0%、67.5%、87.5%, 联合治疗组的总有效率显著高于低分子肝素组和辛伐他汀组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。3 组心电图疗效总有效率分别为 62.5%、67.5%、92.5%, 联合治疗组的总有效率显著高于低分子肝素组和辛伐他汀组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 辛伐他汀组和联合治疗组患者总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 均较治疗前降低, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平升高, 但同组治疗前后差异无统计学意义。3 组 hs-CRP 水平均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 治疗后, 联合治疗组低于以上两组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 低分子肝素联合辛伐他汀治疗急性冠脉综合征具有较好的临床疗效, 可显著降低患者 hs-CRP 水平, 优于两药单独应用。

**关键词:** 低分子肝素钙注射液; 辛伐他汀片; 急性冠脉综合征; 高敏 C 反应蛋白

**中图分类号:** R972

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1674-5515(2015)01-0040-04

**DOI:**10.7501/j.issn.1674-5515.2015.01.009

## Clinical study on low molecular heparin combined with simvastatin in treatment of acute coronary syndrome

LI Ming-liang

Department of Cardiology, General Hospital of Panzhihua Iron and Steel Group, Panzhihua 617063, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the efficacy of low molecular heparin combined with simvastatin in treatment of acute coronary syndrome. **Methods** Patients (120 cases) with acute coronary syndrome who came to the General Hospital of Panzhihua Iron and Steel Group from January 2011 to January 2014 were randomly divided into low molecular heparin, simvastatin and combined treatment groups, and each group had 40 cases. Patients in the low molecular heparin group were *sc* administered with Low Molecular Heparin Calcium Injection on the basis of conventional treatment, 80 U/kg, twice daily. Patients in the simvastatin group were *po* administered with Simvastatin Tablets on the basis of conventional treatment, 4 tablets/time, once daily. Patients in the combined treatment group were given Low Molecular Heparin Calcium Injection and Simvastatin Tablets, and the usage and dosage was the same to the above two groups. Three groups were continuously treated for 6 weeks. After treatment, the symptom efficacy and electrocardiogram efficacy in three groups were evaluated, while the changes of lipid indexes and hs-CRP before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the symptom efficacies on the patients in the low molecular heparin, simvastatin and combined treatment groups were 60.0%, 67.5% and 87.5%, and the symptom efficacy in the combined treatment group was higher than those in the other two groups with the significant difference ( $P < 0.05$ ). The electrocardiogram efficacies in three groups were 62.5%, 67.5%, and 92.5%, and the electrocardiogram efficacy in the combined treatment group was higher than those in the other two groups with the significant difference ( $P < 0.05$ ). After treatment, TC, TG, and LDL-C in simvastatin and combined treatment group was reduced,

收稿日期: 2014-10-24

作者简介: 李名亮 (1972—), 男, 主治医师, 研究方向是心内科疾病的治疗。Tel: 18980345761 E-mail: limingliang41@126.com

HDL-C was elevated, but there was no statistically significant difference before and after treatment. The levels of hs-CRP in three groups were significantly reduced, and the differences were statistically significant before and after treatment in the same group ( $P < 0.01$ ). After treatment, hs-CRP of combined the treatment group was lower than the above two groups, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Low molecular heparin combined with simvastatin has a good clinical efficacy in treatment of acute coronary syndrome, and can significantly reduce hs-CRP level, which is better than that of each drug used alone.

**Key words:** Low Molecular Heparin Calcium Injection; Simvastatin Tablets; acute coronary syndrome; hs-CRP

急性冠状动脉综合征属于心血管疾病中常见的危重急症之一,具有很高的致残率和致死率。有研究表明,斑块内炎症反应与急性冠状动脉综合征的发作具有很高的相关性,炎症反应的重要标志物高敏C反应蛋白(hs-CRP)是导致急性冠状动脉综合征的独立危险因素,同时也是心血管事件的独立危险因素之一<sup>[1]</sup>。

有研究表明,过高的血脂水平会损伤内皮细胞的生理功能进而加剧炎症反应<sup>[2]</sup>。因此,通过降低血脂水平和抑制斑块内炎症反应可以达到降低急性冠状动脉综合征发作的目的,具有改善预后的作用。他汀类药物和低分子肝素用于冠心病的一级、二级预防,可显著降低急性冠状动脉综合征心血管事件的发生率和病死率<sup>[3-4]</sup>。攀钢集团总医院采用低分子肝素联合辛伐他汀治疗急性冠脉综合征取得了较好的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2011年1月—2014年1月在攀钢集团总医院住院治疗的急性冠状动脉综合征患者120例,其中男82例,女38例,年龄38~77岁,平均年龄 $(64.0 \pm 8.2)$ 岁,病程3个月~11年,平均病程3.3年,不稳定型心绞痛患者85例,非ST段升高型心肌梗死35例。所有患者均符合《缺血性心脏病的命名和诊断标准》的诊断标准<sup>[5]</sup>,且入选患者均拒绝溶栓治疗。排除其他疾病所致胸痛及合并有严重肝肾、代谢疾病患者。所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 药物

低分子肝素钙注射液由杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司生产,规格1 mL:5 000 U,产品批号120212136;辛伐他汀片由成都华宇制药有限公司生产,规格5 mg/片,产品批号100621。

### 1.3 分组和治疗方法

将120例患者随机分为低分子肝素组、辛伐他汀组和联合治疗组,每组40例。其中,低分子肝素组男27例,女13例,年龄41~77岁,平均年龄为 $(63.6 \pm 10.5)$ 岁,病程3个月~8年,平均病程为

$(3.1 \pm 2.1)$ 年。辛伐他汀组男26例,女14例,年龄38~75岁,平均年龄 $(62.6 \pm 12.7)$ 岁,病程5个月~10年,平均病程 $(3.5 \pm 2.1)$ 年。联合治疗组男29例,女11例,年龄39~77岁,平均年龄为 $(65.9 \pm 11.5)$ 岁,病程4个月~11年,平均病程为 $(3.3 \pm 1.9)$ 年。3组患者间基础资料比较差异无统计学意义,具有临床可比性。

3组患者均给予硝酸酯类、 $\beta$ 受体阻滞剂、阿司匹林和血管紧张素转换酶抑制类药物进行常规治疗。低分子肝素组患者在常规治疗的基础上sc低分子肝素钙注射液,80 U/kg,2次/d。辛伐他汀组患者在常规治疗的基础上po辛伐他汀片,4片/次,1次/d。联合治疗组患者在常规治疗的基础上加用低分子肝素钙和辛伐他汀片,用法用量同以上两组。3组患者均连续治疗6周。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[6]</sup>

**1.4.1 症状疗效标准** 显效:心绞痛基本消失,心电图恢复正常,可不使用硝酸甘油;有效:心绞痛症状减轻或达到有效标准,硝酸甘油使用量降低50%以上;无效:症状和硝酸甘油使用量无变化;加重:心绞痛症状加重,硝酸甘油用量增加。

总有效率=(显效+有效)/患者总数

**1.4.2 心电图标准** 显效:休息时心电图正常或大致正常;有效:休息时心电图ST段下降回升 $>0.05$  mV,但未达到正常水平,T波由平坦变直立,房室或房内传导阻滞改善;无效:休息时心电图与治疗前基本一致;加重:休息时心电图的ST段下降回升 $<0.05$  mV,直立T波变平坦、平坦T波倒置,出现异位心律、房室或房内传导阻滞。

总有效率=(显效+有效)/患者总数

### 1.5 观察指标

在治疗前及治疗6周后对3组患者行空腹采血,检测血脂指标包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),同时检测血浆hs-CRP水平。hs-CRP采用南京迪安公司金斯尔试剂测定;血脂采用常规生化方法测定。

## 1.6 不良反应

观察两组在治疗过程中有无发热、头痛、恶心、呕吐、腹痛、便秘、胃肠胀气等不良反应发生。

## 1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件对本次研究所得数据进行统计分析, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用 F 检验, 两两比较采用 *t* 检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验计量资料。

## 2 结果

### 2.1 3组症状疗效比较

治疗后, 低分子肝素组显效 8 例, 有效 16 例, 总有效率为 60.0%, 辛伐他汀组显效 10 例, 有效 17 例, 总有效率为 67.5%, 联合治疗组显效 16 例, 有效 19 例, 总有效率为 87.5%, 联合治疗组的总有效率显著高于低分子肝素组和辛伐他汀组, 差异均有

统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 3组心电图疗效比较

治疗后, 低分子肝素组显效 10 例, 有效 15 例, 总有效率为 62.5%, 辛伐他汀组显效 9 例, 有效 18 例, 总有效率为 67.5%, 联合治疗组显效 18 例, 有效 19 例, 总有效率为 92.5%, 联合治疗组的总有效率显著高于低分子肝素组和辛伐他汀组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 3组观察指标变化比较

治疗后, 辛伐他汀组和联合治疗组患者 TC、TG、LDL-C 均较治疗前降低, HDL-C 水平升高, 但同组治疗前后差异无统计学意义。3 组 hs-CRP 水平均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 治疗后, 联合治疗组低于以上两组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 3组症状疗效比较

Table 1 Comparisons on symptom efficacy in three groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	总有效率/%
低分子肝素	40	8	16	12	4	60.0*
辛伐他汀	40	10	17	5	8	67.5*
联合治疗	40	16	19	3	2	87.5

与联合治疗组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs combined treatment group

表 2 3组心电图疗效比较

Table 2 Comparisons on electrocardiogram efficacy in three groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	总有效率/%
低分子肝素	40	10	15	11	4	62.5*
辛伐他汀	40	9	18	7	6	67.5*
联合治疗	40	18	19	2	1	92.5

与联合治疗组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs combined treatment group

表 3 3组观察指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=40$ )

Table 3 Comparisons on observational indexes in three groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=40$ )

组别	观察时间	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	hs-CRP/(mmol·L <sup>-1</sup> )
低分子肝素	治疗前	6.51 ± 0.81	3.04 ± 0.86	2.34 ± 0.54	1.24 ± 0.19	15.21 ± 5.31
	治疗后	6.54 ± 0.83	3.00 ± 0.75	2.31 ± 0.57	1.24 ± 0.18	4.76 ± 1.27**▲
辛伐他汀	治疗前	6.47 ± 0.53	3.11 ± 0.69	2.35 ± 0.58	1.22 ± 0.27	15.09 ± 4.10
	治疗后	5.93 ± 0.71	2.65 ± 0.58	1.65 ± 0.36	1.58 ± 0.31	4.72 ± 1.62**▲
联合治疗	治疗前	6.52 ± 0.64	3.15 ± 0.75	2.33 ± 0.63	1.23 ± 0.20	14.97 ± 3.66
	治疗后	5.94 ± 0.68	2.77 ± 0.77	1.69 ± 0.45	1.55 ± 0.32	3.24 ± 1.88**

与同组治疗前比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与联合治疗组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\*\* $P < 0.01$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs combined treatment group after treatment

## 2.4 3组不良反应比较

治疗过程中,3组均未发生发热、头痛、恶心、呕吐、腹痛、便秘、胃肠胀气等不良反应。

## 3 讨论

急性冠脉综合征是冠心病患者致残和致死的主要原因之一,其发病机制是冠状动脉粥样硬化斑块发生破裂或出血导致血管内皮的损伤进而形成血栓,动脉腔内发生堵塞。斑块内炎症介导的斑块破裂是急性冠脉综合征发生的重要机制<sup>[7]</sup>。已有研究发现,他汀类药物不仅具有良好的降脂作用,还具有消除炎症反应、稳定斑块、改善血管内皮细胞生理功能等多种功能<sup>[8-10]</sup>。辛伐他汀可抑制基质金属蛋白酶和组织因子的表达和其生理活性,抑制单核细胞核因子的生理活性和白细胞介素的表达;同时可抑制环氧化酶途径,抑制斑块内巨噬细胞的生理活化,从而降低炎症程度;恢复血管内皮功能,促进外周血内皮祖细胞的复制和分化,并降低单核细胞与白细胞间的黏附能力<sup>[11]</sup>。低分子肝素是一种多聚体分子片段,由肝素裂解而成,其相对分子质量小,易于吸收且血浆半衰期长,是肝素的良好替代品,在保留了肝素良好的抗血栓功能的同时降低了肝素的副作用。研究表明,低分子肝素具有促进组织纤溶酶原因子释放、减少二磷酸腺苷对血小板凝聚的作用,可以显著降低急性冠脉综合征患者纤维蛋白原水平,因此具有良好的抗血栓作用<sup>[12]</sup>。

在本研究中,联合治疗组的症状疗效和心电图疗效均显著高于低分子肝素组和辛伐他汀组,且降低患者 hs-CRP 水平的能力高于其他两组,提示低分子肝素和辛伐他汀联合应用可以形成良好的互补作用。在降低血脂方面,虽然有文献表明辛伐他汀具有良好的降低血脂的作用,本研究显示,在辛伐他汀组和联合治疗组治疗后患者的血脂水平均出现下降,但下降水平均无统计学意义,这可能与血脂降低需要长期过程有关,因此本研究建议在6周治疗周期结束后患者应当继续服用降血脂药物。

综上所述,低分子肝素联合辛伐他汀治疗急性冠脉综合征具有较好的临床疗效,可显著降低患者 hs-CRP 水平,优于两药单独应用。

## 参考文献

- [1] 方芳,张伟,乔旭柏,等.急性冠状动脉综合征患者易损斑块的临床病理分析[J].中华心血管病杂志,2011,39(9):802-806.
- [2] Schwartz E A, Reaven P D. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins, vascular inflammation, and atherosclerosis. [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(5): 858-866.
- [3] Bang O Y, Kim J S. Low-Molecular-Weight Heparin in atherosclerotic stroke: a surprising resurrection of anticoagulants [J]. *Stroke*, 2012, 43(2): 293-294.
- [4] 林文果,刘丽,何江,等.阿托伐他汀对急性心肌梗死循环内皮祖细胞的作用以及对延迟开通冠脉时并发症的影响[J].西部医学,2013,24(12):2313-2316.
- [5] 徐济民.缺血性心脏病诊断的命名及标准-国际心脏病学会和协会/世界卫生组织临床命名标准化专题组的联合报告[J].国际心血管病杂志,1979,6(6):31-33.
- [6] 中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会.冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准[J].中国药事,1987,5(2):118-122.
- [7] 肖勇,曹登瑞.丹红对急性冠脉综合征患者介入治疗术后血管内皮功能的影响[J].西部医学,2010,22(7):1214-1215.
- [8] 袁方,郭丽.慢性心力衰竭患者应用辛伐他汀对心功能及血浆C-反应蛋白和B型脑利钠肽的影响[J].中国全科医学,2011(23):2623-2624.
- [9] 陈崇泽,陈代星,陈孝伟.瑞舒伐他汀致不良反应文献回顾分析[J].药物评价研究,2014,37(6):572-575.
- [10] 王秀梅,谷雪梅.不同剂量辛伐他汀联合非诺贝特治疗2型糖尿病合并高脂血症的临床疗效[J].现代药物与临床,2014,29(11):1249-1252.
- [11] 徐全胜,张家明,李宾公,等.辛伐他汀对冠心病患者内皮祖细胞增殖的影响及其机制初步探讨[J].心血管康复医学杂志,2007,16(3):271-274.
- [12] 刘莉,张富兴.辛伐他汀治疗急性冠脉综合征120例[J].临床医学,2010(2):7-9.