

瑞舒伐他汀和阿托伐他汀对冠心病患者的临床疗效及对血清中 IL-35、NF- κ B 水平影响的比较

刘 瑞, 刘艳芬

延安市人民医院, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 探讨瑞舒伐他汀和阿托伐他汀对冠心病患者的临床疗效及对血清中白介素-35 (IL-35)、核因子- κ B (NF- κ B) 水平的影响。**方法** 选取 100 例冠心病患者, 根据使用药物不同分为两组, 对照组 (49 例) 口服阿托伐他汀钙片, 观察组 (51 例) 口服瑞舒伐他汀钙片, 通过治疗前后的血脂水平, IL-35、NF- κ B 水平及治疗期间不良反应发生情况, 评价不同他汀类药物对冠心病患者的临床疗效差异。**结果** 治疗前, 两组三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平相比, 无统计学差异; 治疗后, 两组 TG、TC、LDL-C 水平均降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组 LDL-C 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), TG、TC 水平比较无统计学差异; 两组 HDL-C 水平均升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但组间比较无统计学差异。治疗前, 两组血清 IL-35、NF- κ B 水平相比, 无统计学差异; 治疗后, 两组患者血清 IL-35 水平均升高, 血清 NF- κ B 水平均降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组 IL-35 水平明显高于对照组, NF- κ B 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗期间, 两组不良反应率无统计学差异。**结论** 瑞舒伐他汀和阿托伐他汀对冠心病均具有较好的调脂作用, 瑞舒伐他汀对 LDL-C 的降低效果更明显, 此外, 瑞舒伐他汀能更好地控制体内炎症反应, 不良反应少, 是临床治疗冠心病的理想药物。

关键词: 瑞舒伐他汀; 阿托伐他汀; 冠心病; 炎症反应

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376 (2017) 08 - 1141 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.08.022

Comparison on clinical efficacy and serum levels of IL-35 and NF- κ B of rosuvastatin and atorvastatin in patients with coronary heart disease

LIU Rui, LIU Yan-fen

Department of Pharmacy, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: Objective To compare the clinical efficacy and serum levels of IL-35 and NF- κ B of rosuvastatin and atorvastatin in patients with coronary heart disease. **Methods** 100 patients with coronary heart disease were selected, they were divided into two groups according to different statins. The control group (49 cases) was given atorvastatin calcium tablets. The observation group (51 cases) was given rosuvastatin calcium tablets. The effect of different statins in treatment of coronary heart disease was evaluated by lipid levels, IL-35, NF- κ B level before and after treatment, adverse reaction during treatment. **Results** Before treatment, The TG, TC, LDL-C, HDL-C levels of two groups had no significant difference. After treatment, the TG, TC, LDL-C levels of two groups were decreased, and the LDL-C level in the observation group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). The TG, TC level had no significant differences between two groups. After treatment, the HDL-C levels were increased in two groups. There were no significant differences between groups. Before treatment, there were no statistical significance on serum IL-35, NF- κ B level. After treatment, the IL-35 level was increased and NF- κ B was decreased in two groups ($P < 0.05$). And the IL-35 level was higher than that of the control group, the NF- κ B level was lower than that the control group ($P < 0.05$). During treatment, there was no statistical significance on adverse reaction between two groups. **Conclusion** Rosuvastatin and Atorvastatin have good lipid-lowering effect on coronary heart disease. Rosuvastatin can reduce the LDL-C obviously. These drugs can control the inflammation reaction, with less adverse reaction. It is the ideal lipid-lowering drug in clinical treatment of coronary heart disease.

Key words: rosuvastatin; atorvastatin; coronary heart disease; inflammation reaction

收稿日期: 2017-04-10

作者简介: 刘 瑞 (1977—), 男, 本科, 副主任药师, 研究方向为西医临床合理用药。Tel: 13669219759 E-mail: liurui_197705@msarticleonline.cn

冠心病是临床常见病,其中高血脂是引起冠心病的主要危险因素之一,因此降脂治疗成为治疗冠心病的主要措施。他汀类药物因具有保护血管、抗炎、调血脂、促进血凝块溶解等多种作用,现已成为临床治疗冠心病的一线治疗药物^[1]。不同他汀类药物虽然作用机制相似,但对不同类型的脂蛋白作用具有差异性。此外,有研究发现,炎症细胞的激活和炎症因子的大量分泌促进了动脉粥样硬化的进程^[2-3]。因此观察不同他汀类药物对炎症因子的调控,可以较好地观察到药物的抗炎作用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取资料为2014年1月—2015年1月延安市人民医院收治的冠心病患者100例,纳入标准:(1)均符合《内科学》的关于冠心病的诊断标准^[4];(2)治疗前2周末使用影响血脂的药物;(3)经本院伦理委员会同意,治疗前患者签署书面知情同意书。排除标准:高胆固醇血症,精神疾病,合并全身免疫性疾病,严重肝肾功能不全患者。按使用的他汀类药物不同分为两组,观察组(51例)服用瑞舒伐他汀钙片,其中,男32例,女19例,年龄42~68岁,平均年龄(54.6±15.8)岁,病程1~7年,平均(4.5±1.8)年,对照组(49例)服用阿托伐他汀钙片,其中,男33例,女16例,年龄40~69岁,平均年龄(57.1±15.3)岁,病程2~6年,平均(4.7±1.5)年,两组临床资料比较差异统计学意义,具有可比性。

1.2 给药方法

两组患者在入院后均接受冠心病常规临床治疗,如β受体阻滞剂美托洛尔、硝酸酯类抗血小板药物阿司匹林等。观察组在基础治疗上于晚餐后口服瑞舒伐他汀钙片(南京正大天晴制药有限公司,规格10 mg,批号131252)10 mg;对照组在基础治疗上口服阿托伐他汀钙片(浙江新东港药业股份

有限公司,规格10 mg,批号131142)10 mg,两组疗程均为8周。

1.3 观察指标

1.3.1 血脂水平 治疗前后取患者肘静脉血5 mL,1 000 r/min离心5 min,取上清液,-80°冻存待测,全自动生化分析仪下测定患者三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。

1.3.2 炎症因子 ELISA法测定患者治疗前后白介素-35(IL-35)、核因子-κB(NF-κB)水平。

1.4 不良反应

治疗期间,观察两组患者是否出现头痛、便秘、恶性和皮疹等不良反应。

1.5 统计方法

所有数据采用SPSS 17.0软件进行分析,将调查统计的内容作为变量,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗前后血脂水平

治疗前,两组TG、TC、LDL-C、HDL-C水平相比,无统计学差异;治疗后,两组TG、TC、LDL-C水平均降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组LDL-C水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),TG、TC水平比较无统计学差异;两组HDL-C水平均升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较无统计学差异。见表1。

2.2 治疗前后IL-35、NF-κB水平

治疗前,两组血清IL-35、NF-κB水平相比,无统计学差异;治疗后,两组患者血清IL-35水平均提高,血清NF-κB水平均降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组IL-35水平更高,NF-κB水平更低,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 治疗前后血脂水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on blood lipid levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 时间 | TG/(mmol·L ⁻¹) | TC/(mmol·L ⁻¹) | HDL-C/(mmol·L ⁻¹) | LDL-C/(mmol·L ⁻¹) |
|----|-----|-----|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 对照 | 49 | 治疗前 | 3.15±0.73 | 5.26±1.22 | 1.22±0.76 | 3.55±8.28 |
| | | 治疗后 | 1.57±0.43* | 4.17±1.28* | 1.96±0.97* | 2.76±1.25* |
| 观察 | 51 | 治疗前 | 3.01±0.82 | 5.63±1.41 | 1.14±0.51 | 3.61±1.39 |
| | | 治疗后 | 1.44±0.35* | 4.52±1.32* | 2.32±0.16* | 2.17±0.91*# |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表2 两组治疗前后 IL-35、NF- κ B 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on IL-35 and NF- κ B levels between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | IL-35/(pg·mL ⁻¹) | | NF- κ B/(ng·mL ⁻¹) | |
|----|-----|------------------------------|----------------|---------------------------------------|--------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 49 | 76.78±17.37 | 90.17±25.83* | 26.96±5.22 | 21.17±3.43* |
| 观察 | 51 | 75.71±17.82 | 116.34±23.35*# | 25.63±6.41 | 17.52±4.93*# |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 不良反应

治疗期间, 观察组出现头痛 1 例, 便秘 1 例, 恶心 1 例, 皮疹 1 例, 不良反应率 7.8%; 对照组出现 1 例关节痛, 1 例恶心, 1 例肌痛, 不良反应率 6.1%。两组不良反应率无统计学差异。

3 讨论

近年来, 心血管类疾病已成为危害我国人民身体健康的重要疾病, 其中冠心病的发病率逐年上升, 冠心病往往发作突然, 病情重, 预后差, 致死率远高于其他心血管类疾病^[5]。冠心病的发病机制复杂, 与患者个人生活习惯、所处环境、是否合并其他慢性疾病均有关系^[6-7]。早期症状不明显, 随着冠状动脉发生硬化, 血管壁变厚、变硬, 内膜面变得粗糙不平, 血脂质沉积而形成斑块, 造成血管狭窄、堵塞, 使心肌出现缺血缺氧, 患者在这样的身体状况下, 有较大风险突发冠心病^[8-9]。

高血脂是引发冠心病发作的主要危险因素, 其中胆固醇增高可造成血管内膜脂质斑块形成, 造成血管狭窄与堵塞, 易诱发冠心病发生。临床一般采取调脂治疗控制患者血脂水平^[10]。他汀类药物对高血脂具有较好的降脂作用, 降脂作用机制为抑制肝脏细胞内胆固醇合成限速酶, 即 HMG-CoA 还原酶, 引起胆固醇合成受阻, 降低细胞内胆固醇水平, 减少肝脏中 VLDL 合成, 加速了循环血液中 VLDL 的清除^[11]。而 VLDL 为 LDL 和 TC 的前体物质, 而且 VLDL 与 TG 转运相关, 所以肝脏中 VLDL 水平降低对降低 TG、LDL 和 TC 具有重要意义。瑞舒伐他汀服药 5 h 后可达最大血药浓度, 血浆消除半衰期长, 约为 19 h, 具有较强的低亲脂性及肝脏选择性^[12]。该药能通过降低血脂, 修复受损血管内皮细胞, 提高血管弹性, 还能明显减少脂质对炎症细胞的趋化作用, 减少炎症细胞向斑块内的聚集, 从而减轻斑块局部炎症反应。有研究表明, 瑞舒伐他汀 10 mg 强效降低 LDL-C 达 46%^[13]。临床循证研究表明, LDL-C 水平和发生冠心病的危险性成正相关。

相比之下, 阿托伐他汀钙片降低 LDL-C 的效力较低^[14]。

本研究中, 治疗后, 两组 TG、TC、LDL-C 水平均降低, 且观察组 LDL-C 水平低于对照组 ($P < 0.05$), TG、TC 水平比较无统计学差异; 两组 HDL-C 水平均升高, 组间比较无统计学差异。说明他汀类药物对冠心病患者具有较好的降脂作用, 瑞舒伐他汀降低 LDL-C 的效果更好。IL-35 是 2007 年发现的 IL-12 家族的一个新成员, 其本身具有调节免疫反应、阻止和延缓多种炎症性疾病的作用。有研究表明, IL-35 的减少促进了动脉粥样硬化的发病过程^[15]。NF- κ B 是调节细胞基因转录的关键因子之一, 参与许多基因特别是与机体防御功能及炎症反应有关基因的表达调控。冠心病发作时, 心脏表达的多种炎症因子均利用 NF- κ B 通路作为激活、产生和持续释放的机制之一。故治疗后, 两组患者血清 IL-35 水平均提高, 血清 NF- κ B 水平均降低 ($P < 0.05$), 且观察组 IL-35 水平更高, NF- κ B 水平更低 ($P < 0.05$), 说明 IL-35 随着冠心病加重而减少, NF- κ B 水平随着冠心病加重而增高, 而瑞舒伐他汀可以较好地提高体内 IL-35 水平, 降低 NF- κ B 水平, 从而抑制冠心病发作时多种炎症因子的表达。不良反应方面, 他汀类药物所引起的不良反应程度均较轻微, 停药或减少给药剂量后, 可自行消失。临床需警惕的是他汀类药物给药剂量较大时, 可能出现横纹肌溶解。一旦发生该种严重不良反应, 应立即停止用药。

综上所述, 瑞舒伐他汀钙片和阿托伐他汀钙片对冠心病均具有较好的降脂作用, 瑞舒伐他汀钙对 LDL-C 的降低效果更明显, 此外, 瑞舒伐他汀能更好地控制体内炎症反应, 不良反应少, 是临床治疗冠心病的理想药物。

参考文献

- [1] 逢忠利, 梁军涛, 赵永茂, 等. 替罗非班冠状动脉内注射治疗急性心肌梗死介入术中无复流的临床研究 [J].

- 河北医药, 2010, 32(5): 565-567
- [2] Aldous S, Elliott J, McClean D, et al. Outcomes in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome with elevated cardiac troponin but non-obstructive coronary disease on angiography [J]. *Heart Lung Circ*, 2015, 24(9): 869-878.
- [3] Khera A V, Emdin C A, Drake I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24): 2349-2358.
- [4] 路胜昔. 不同剂量瑞舒伐他汀钙治疗冠心病合并高脂血症老年患者的临床观察 [J]. *河南职工医学院学报*, 2013, 25(6): 676-678
- [5] 彭丹丹, 邱健. 他汀类药物对高龄冠心病患者多种作用影响的临床研究 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2015, 21(1): 21-23.
- [6] Sugumar H, Lancefield T F, Andrianopoulos N, et al. Impact of renal function in patients with multi-vessel coronary disease on long-term mortality following coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(2): 442-449.
- [7] Yong A, Pennings G, Wong C, et al. Intracoronary upregulation of platelet extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) in coronary disease [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 166(3): 716-721.
- [8] Conti A, Poggioni C, Viviani G, et al. Short- and long-term cardiac events in patients with chest pain with or without known existing coronary disease presenting normal electrocardiogram [J]. *Am J Emerg Med*, 2012, 30(9): 1698-1705.
- [9] Bittencourt M S, Hultén E, Polonsky T S, et al. European society of cardiology-recommended coronary artery disease consortium pretest probability scores more accurately predict obstructive coronary disease and cardiovascular events than the diamond and forrester score: the partners registry [J]. *Circulation*, 2016, 134(3): 201-211.
- [10] 许鹤屏, 崔波. 瑞舒伐他汀对冠心病患者的疗效及 IL-35、NF- κ B 水平的影响 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2016, 25(2): 185-187.
- [11] 赵伟, 李婷婷, 李莹. 冠心病患者炎性因子水平与急性冠状动脉综合征的相关性分析 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(2): 207-208.
- [12] 梁德红, 李伟. 氨氯地平阿托伐他汀钙片治疗高血压合并冠心病的疗效 [J]. *医药前沿*, 2015, 17(20): 99-100.
- [13] 古航宇. 冠心病患者冠状动脉病变严重程度与冠心病危险因素的相关分析 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2015, 3(34): 3-4.
- [14] Williams B A, Merhige M E. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and impaired myocardial perfusion in patients with known or suspected coronary disease [J]. *Heart Lung*, 2013, 42(6): 436-441.
- [15] Lin Y, Huang Y, Lu Z, et al. Decreased plasma IL-35 levels are related to the left ventricular ejection fraction in coronary artery diseases [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52490.