

阿托伐他汀对慢性心衰患者 NT-proBNP 水平及氧化应激状态的影响

李伟刚¹, 刘素阁^{2*}, 齐亚娟², 王淑锦³, 靳娜³

1. 廊坊市第四人民医院心内科, 河北 廊坊 065700

2. 廊坊市第四人民医院内科, 河北 廊坊 065700

3. 廊坊市第四人民医院呼吸内科, 河北 廊坊 065700

摘要: **目的** 探讨阿托伐他汀对慢性心衰患者 NT-proBNP 水平及氧化应激状态的影响。**方法** 选择 2015 年 9 月—2017 年 2 月非缺血性心脏病慢性心衰患者 102 例, 将所有患者随机分为对照组 ($n=51$) 和阿托伐他汀组 ($n=51$)。对照组实施常规抗心衰药物治疗, 阿托伐他汀组在常规抗心衰治疗基础上加用阿托伐他汀治疗, 20 mg/d。两组疗程均为 24 周。观察并比较两组治疗前后三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、NYHA 分级、左室射血分数 (LVEF)、NT-proBNP、6 min 步行距离 (6MWT)、超氧化物歧化酶 (SOD)、髓过氧化物酶 (MPO)、丙二醛 (MDA) 等指标。**结果** 阿托伐他汀组治疗后 TG、TC、LDL-C 水平明显下降, 与治疗前及对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。两组患者治疗后 NT-proBNP 水平均有明显下降, 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 但阿托伐他汀组下降幅度优于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。与同组治疗前及对照组比较, 阿托伐他汀组治疗后 SOD 明显增高, MDA、MPO 明显下降, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 而对照组治疗前后无明显变化。**结论** 在常规抗心衰治疗的基础上加用阿托伐他汀, 能有效降低 CHF 患者的 NT-proBNP 水平和抑制患者的氧化应激状态。

关键词: 阿托伐他汀; 慢性心衰; N 端前体脑钠肽; 超氧化物歧化酶; 髓过氧化物酶; 丙二醛

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)09-1672-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.021

Influence of atorvastatin on levels of NT-proBNP, oxidative stress in patients with chronic heart failure

LI Weigang¹, LIU Suge², QI Yajuan², WANG Shujin³, JIN Na³

1. Department of Cardiology, Fourth People's Hospital of Langfang City, Langfang 065700, China

2. Department of Internal Medicine, Fourth People's Hospital of Langfang City, Langfang 065700, China

3. Department of Respiratory Medicine, Fourth People's Hospital of Langfang City, Langfang 065700, China

Abstract: Objective To explore the influence of atorvastatin on N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and oxidative stress in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** 102 cases of chronic heart failure patients with non-ischaemic heart disease were chosen as the research objects. The patients were randomly divided into control group ($n=51$) and atorvastatin group ($n=51$). The patients were treated with the conventional drugs in control group, and combined with atorvastatin of 20 mg/d in atorvastatin group. All patients were treated for 12 weeks. Triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL-C), low density lipoprotein (LDL-C), NYHA classification, left ventricular ejection fraction (LVEF), NT-proBNP, 6 min walking distance (6 MWT), SOD, MPO, MDA were observed and compared before and after treatment in two groups. **Results** Compared with before treatment and control group, TG, TC, LDL-C decreased obviously after treatment in atorvastatin group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). NT-proBNP levels decreased significantly after treatment in two groups, compared with that before treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), but the change in atorvastatin group was better than that in control group ($P < 0.05$). Compared with those before treatment and control group, SOD increased significantly, MDA, MPO decreased significantly after treatment in atorvastatin group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The control group had no significant change before and after treatment. **Conclusion** The conventional anti-heart failure treatment added

收稿日期: 2018-03-23

第一作者: 李伟刚 (1981—), 男, 本科, 主治医师, 从事慢性心衰治疗与研究。E-mail: lwg198110@163.com

*通信作者: 刘素阁, Email: liusg1969@163.com

with atorvastatin could reduce effectively NT-proBNP level and inhibit oxidative stress in CHF patients.

Key words: Atorvastatin; Chronic heart failure; N-terminal brain natriuretic peptide; Superoxide dismutase; Myeloperoxidase; Malondialdehyde

慢性心衰 (chronic heart failure, CHF) 为多种心血管疾病的严重和终末阶段, 是导致人类死亡及致残的主要原因之一。调查数据显示成人 CHF 的患病率为 1%~2%, 70 岁以上的老年人甚至超过 10%^[1]。阿托伐他汀作为羟甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶的特异性竞争性抑制药, 除具有降脂作用外, 还具有控制炎症、抑制心室重构等多效性而越来越多地应用于 CHF 的临床治疗, 目前已有大量数据证实阿托伐他汀对于改善 CHF 患者的心功能及预后的疗效确切^[2-4]。本研究通过观察阿托伐他汀对 CHF 患者 NT-proBNP 及 SOD、MDA、MPO 水平的影响, 探讨阿托伐他汀对 CHF 的影响机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 9 月—2017 年 2 月廊坊市第四人民医院 CHF 患者 102 例, 其中男性 58 例、女性 44 例; 年龄 35~81 岁, 平均 (62.7±29.1) 岁。基础疾病包括缺血性心脏病 53 例、高血压性心脏病 24 例、扩张型心肌病 5 例、肥厚性心肌病 1 例、风湿性心脏病 8 例、肺源性心脏病 11 例。纳入标准: ①美国纽约心脏病学会心功能分级 (New York heart association, NYHA) II~IV 级; ②左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) ≤50%; ③对治疗的依从性良好, 试验过程无脱落, 能完成本试验。排除: ①严重肝肾功能不全、严重阻塞性肺疾病、甲状腺功能异常、恶性肿瘤、严重感染、免疫性疾病、糖尿病患者; ②近 2 个月内服用其他调脂药或

行抗氧化治疗的患者。按照数字列表法, 将所有患者随机分为对照组 ($n=51$) 和阿托伐他汀组 ($n=51$)。两组在年龄、性别、病程、心功能分级、基础疾病等基线资料方面分布均衡, 具有可比性, 见表 1。

1.2 治疗方法

所有患者均实施抗心衰常规药物治疗, 包括血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、利尿剂治疗, 酌情加用强心苷类药物。根据患者的个体病情调整具体剂量。阿托伐他汀组在常规抗心衰治疗基础上加用阿托伐他汀 (辉瑞制药有限公司, 规格 20 mg/片, 批号 j62630) 治疗, 服用剂量为 20 mg/d, 晚餐 2 h 后服用。两组疗程均为 24 周。

1.3 观察指标

①血脂测定: 应用全自动生化分析仪测定两组治疗前后血清三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 水平。②心功能相关指标测量: 心功能评估按 NYHA 分级标准, 采用彩色多普勒超声心动图测定治疗前后左室射血分数 (LVEF), 采用罗氏 E170 电化学发光仪及配套试剂测定 N 端前体脑钠肽 (NT-proBNP) 血浓度水平, 采用非鼓励法测定患者 6 min 步行距离 (6MWT)。依据 6MWT 距离分为 I 级 (<300 m)、II 级 (300~375 m)、III 级 (376~450 m) 和 IV 级 (>450 m)。③采用双抗体夹心法测定超氧化物歧化酶 (SOD) 及髓过氧化物酶 (MPO), 采用硫代巴比妥酸显色法测定脂质过氧化物丙二醛 (MDA)。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison on baseline data between two groups

组别	n/例	年龄/岁	性别/例		NYHA 分级/例		
			男	女	II 级	III 级	IV 级
对照	51	62.1±28.7	30	21	6	32	13
阿托伐他汀	51	62.9±30.3	28	23	7	28	16
组别	病程/年	基础疾病/例					
		缺血性心脏病	高血压性心脏病	扩张型心肌病	肥厚性心肌病	风湿性心脏病	肺源性心脏病
对照	3.6±1.7	27	11	3	1	3	6
阿托伐他汀	3.7±2.0	26	13	2	0	5	5

1.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行数据统计学处理。计数资料比较采用 χ^2 检验, 计量资料比较采用配对 t 检验, 基线较大差异的受试者群体采用协方差分析模型。

2 结果

2.1 两组治疗前后血脂指标比较

阿托伐他汀组治疗后 TG、TC、LDL-C 水平明显下降, 与治疗前及对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组治疗后 TC、TG、LDL-C 水平较治疗前有所下降, 但无统计学差异; 两组治疗前后 HDL-C 水平无明显变化。见表 2。

2.2 两组治疗前后心功能相关指标比较

两组患者治疗后心功能分级、LVEF、6MWT 较治疗前均有所改善, 阿托伐他汀组改善程度高于对照组, 但差异无统计学意义; 两组患者治疗后 NT-proBNP 水平均有明显下降, 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但阿托伐他汀组下降幅度优于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组治疗前后 SOD、MDA、MPO 水平比较

与治疗前及对照组比较, 阿托伐他汀组治疗后 SOD 明显增高, MDA、MPO 明显下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组治疗前后血脂指标比较

Table 2 Comparison on blood lipid indexes before and after treatment between group two

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	51	治疗前	2.50±0.87	5.46±1.20	1.06±0.09	3.17±0.73
		治疗后	2.39±0.79	5.35±1.19	1.07±0.11	3.10±0.71
阿托伐他汀	51	治疗前	2.56±0.93	5.53±1.26	1.05±0.08	3.29±0.80
		治疗后	1.60±0.53*#	4.40±1.03*#	1.09±0.10	2.33±0.62*#

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

表 3 两组治疗前后心功能相关指标比较

Table 3 Comparison on cardiac function indexes between two groups before and after treatment

组别	n/例	时间	NYHA 分级/例			LVEF/%	NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)	6MWT/m	6MWT 分级/例			
			II级	III级	IV级				I级	II级	III级	IV级
对照	51	治疗前	6	32	13	41.3±1.5	3486.5±129.6	286.5±21.9	11	16	14	10
		治疗后	10	30	11	43.5±1.7	2183.4±165.3*	331.7±20.6*	9	14	16	12
阿托伐他汀	51	治疗前	7	28	16	40.9±1.3	3569.8±146.7	276.4±30.2	12	15	15	9
		治疗后	16	30	5	44.0±1.9	1635.9±193.4*#	351.9±23.8*	8	10	20	13

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

表 4 两组治疗前后 SOD、MDA、MPO 水平比较

Table 4 Comparison on SOD, MDA and MPO levels between two groups before and after treatment

组别	n/例	时间	SOD/(U·mL ⁻¹)	MDA/(μ mol·mL ⁻¹)	MPO/(mg·L ⁻¹)
对照	51	治疗前	63.4±4.8	12.8±1.2	563.6±23.7
		治疗后	71.0±5.4	10.7±1.0	554.3±20.1
阿托伐他汀	51	治疗前	60.7±4.3	13.5±1.4	569.8±26.0
		治疗后	116.8±7.1*#	4.78±0.8*#	468.2±17.6*#

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

3 讨论

CHF 是多种心血管疾病终末期的共同表现, 此时心肌发生明显重构、舒缩功能显著下降, 如不加

以积极干预, 心功能将由代偿向失代偿快速演变。CHF 发病机制十分复杂, 近年来大量研究表明神经内分泌系统和炎症因子过度激活以及血管内皮功能

损伤是导致 CHF 持续进展的重要影响因素^[5], 因此 CHF 的治疗也逐步转变为以阻断机体神经内分泌异常、逆转心室重塑为重点的生物医学治疗模式。

他汀类药物属羟甲基戊二酰单酰辅酶 A 还原酶抑制剂 (HMG-CoA), 可阻断细胞内羟甲基戊酸代谢途径, 通过限速酶抑制胆固醇合成, 降低 TG 水平; 还可促进血管内膜合成与释放更多的 NOS, 调节 LDL 受体基因的表达形式及活性, 降低血液循环中 LDL 的含量。阿托伐他汀为临床中应用最为广泛的他汀类药物, 较其他他汀类药物生物活性强, 具有见效快、降脂作用强、持续时间长等优点^[6]。本研究也显示治疗后阿托伐他汀组患者的 TG、TC、LDL-C 血清水平均显著低于对照组。

近年研究结果表明, 阿托伐他汀除具有显著的降脂作用外, 还具有保护和改善 CHE 患者心功能、降低 CHF 患者的病死率等多重生物学作用^[7-9]。6MWT 是一种评价亚极限运动能力及运动耐力的研究方法, 但在应用上有一定的局限性, 尤其对于心功能较差 (尤其是 IV 级) 的受试者有较大的实施风险, 在临床实践中应注意在上月有不稳定型心绞痛发生或心肌梗死形成以及静息时心率 > 120 次/min、收缩压 > 180 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或舒张压 > 100 mmHg 是 6MWT 的操作禁忌症。试验中如出现疲乏、头晕、胸痛、不能耐受的呼吸困难等应立即停止试验。NT-proBNP 对 CHF 的诊断价值已得到大量循证医学的支持, 近年来随着更多大规模多中心的临床研究, NT-proBNP 已逐渐成为 CHF 最重要的生化检测指标, 目前已广泛将 NT-proBNP 下降幅度用于 CHF 的治疗指导、危险分层及预后评估。本研究中两组患者治疗后 LVEF、6MWT、NT-proBNP 等指标均有一定的改善, 阿托伐他汀治疗后 NT-proBNP 水平明显下降, 表明 CHF 患者可从阿托伐他汀的干预中能得到一定的益处。

氧化应激是体内氧自由基产生增加超过其清除的一种代谢失衡状态。氧自由基可攻击细胞膜脂质, 产生细胞毒效应而导致 DNA 氧化损伤和蛋白质的表达异常, 造成心肌细胞凋亡和 CHF 等不可逆损害^[10]。MDA 是细胞脂质过氧化反应的主要产物之一, 其含量高可直接反映脂质过氧化的程度, 并可间接反映心肌细胞受自由基攻击并致心肌损伤的程度; 而 SOD 等是体内自由基消除的基础, 具有催化过氧阴离子发生歧化反应的性质, 其含量高可间接反映机体清除氧自由基和抗脂质过氧化的能

力^[11]。MPO 是由氧化应激状态下内皮细胞产生的, 参与调节炎症反应的许多过程, 可促进氧化应激和炎症反应而加重心肌损伤。本研究中阿托伐他汀组治疗后 SOD 明显增高, MDA、MPO 明显下降, 表明阿托伐他汀具有调脂外的抗氧化应激及改善心血管内皮功能的效应。

综上所述, 在常规抗心衰治疗的基础上加用阿托伐他汀, 能有效降低 CHF 患者的 NT-proBNP 水平和抑制患者的氧化应激状态。

参考文献

- [1] 周京敏, 崔晓通, 葛均波. 中国心力衰竭的流行病学概况 [J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(12): 1018-1021.
- [2] 郭寿贵, 张俊松, 邓节喜, 等. 阿托伐他汀对冠心病并慢性心力衰竭患者血清肌钙蛋白 I 水平及预后的影响 [J]. 海南医学, 2011, 22(23): 57-59.
- [3] 崔飞飞, 徐惠. 阿托伐他汀对冠心病性心力衰竭患者血浆 hs-CRP、NT-proBNP 水平及心功能的影响 [J]. 山东医药, 2014, 54(8): 42-44.
- [4] Kanaki A I, Sarafidis P A, Georgianos P I, et al. Low-dose atorvastatin reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension and hypercholesterolaemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. J Hum Hypertens, 2012, 26(10): 577-584.
- [5] 唐世凡, 朱秀华, 王朝晖, 等. 阿托伐他汀治疗慢性心力衰竭的有效性 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(5): 479-483.
- [6] 王震宇, 禹同生, 王健, 等. 阿托伐他汀的药理作用及临床应用进展 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(18): 1684-1687.
- [7] Arsenault B J, Boekholdt S M, Mora S, et al. Impact of highdose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL) [J]. Am J Cardiol, 2014, 113(8): 1378-1382.
- [8] Fassett R G, Robertson I K, Ball M J, et al. Effects of atorvastatin on biomarkers of inflammation in chronic kidney disease [J]. Clin Nephrol, 2014, 81(2): 75-85.
- [9] 王利芳. 阿托伐他汀对慢性心力衰竭患者肾功能的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(5): 820-821.
- [10] 胡坚, 陈发秀, 邱元芝, 等. 髓过氧化物酶在老年慢性心力衰竭患者中的临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(1): 13-15.
- [11] 郭英利, 吕冰, 王小威, 等. 瑞舒伐他汀对慢性心衰患者血清炎症因子、氧化应激及 MPO、MMP-9 的影响 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(11): 1483-1485.