

【临床评价】

瑞舒伐他汀联合氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能及尿酸、血脂水平的影响

陆阿楠¹, 薛敬伟²

1. 河南省焦作煤业集团有限公司中央医院, 河南 焦作 454000

2. 山东省泰安市中心医院 药剂科, 山东 泰安 271000

摘要: 目的 探讨瑞舒伐他汀联合氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能及尿酸、血脂水平的影响。方法 96例住院治疗的不稳定型心绞痛患者随机分为观察组($n=48$)和对照组($n=48$), 对照组患者给予常规治疗和晨服硫酸氢氯吡格雷 75 mg, 联合组在对照组基础上睡前口服瑞舒伐他汀钙 10 mg, 均治疗 4 周。治疗后评估疗效, 记录治疗前后心绞痛发作频率和持续时间, 不良反应发生情况, 检测两组患者治疗前后血清血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、尿酸(UA)和血脂水平。**结果** 观察组患者治疗后总有效率 95.8%, 高于对照组的 83.3%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组患者治疗后心绞痛发作频率和持续时间均较治疗前减少, 且观察组优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比, 对照组患者治疗后血清 VEGF 和 NO 水平升高, 而 UA 水平降低, 观察组的 VEGF 和 NO 水平均升高, 而 ET-1、UA、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 治疗后观察组血清 VEGF 和 NO 水平均升高, 而 ET-1、UA、TC、TG 和 LDL-C 水平均降低, 与对照组相比差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未出现横纹肌溶解, 转氨酶升高及消化道反应发生率均无统计学意义。**结论** 瑞舒伐他汀联合氯吡格雷可有效提高不稳定型心绞痛患者临床疗效, 改善血管内皮功能、抑制炎症反应、降低血脂水平, 且不增加不良反应的发生。

关键词: 不稳定型心绞痛; 瑞舒伐他汀; 氯吡格雷; 内皮功能; 血脂

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)03-0479-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.017

Effects of rosuvastatin combined with clopidogrel on endothelial function and serum levels of uric acid and lipid in patients with unstable angina

LU Anan¹, XUE Jingwei²

1. Jiaozuo Coal Industry Group Co., Ltd. Central Hospital, Jiaozuo 454000, China

2. Department of Pharmacy, Taian Central Hospital, Taian 271000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of rosuvastatin combined with clopidogrel on endothelial function and serum levels of uric acid and lipid in patients with unstable angina. **Methods** A total of 96 cases of hospitalized patients with unstable angina were randomly divided into combined group ($n=48$) and control group ($n=48$). Patients in the control group were given conventional therapy and morning service clopidogrel bisulfate 75 mg. Patients in the combined group were given orally rosuvastatin calcium 10 mg at bedtime. All patients in the two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical effect was evaluated; The seizure frequencies and durations before and after treatment and adverse drug reaction was recorded; VEGF, ET-1, NO, UA, TC, TG, LDL-C, and HDL-C levels of two groups were detected. **Results** The total efficiency rate after treatment in the combined group was 95.8%, which was higher than 83.3%, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the before treatment, the seizure frequencies and durations after treatment in the two groups were reduced, the seizure frequencies and durations after treatment in the combined group were less than the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared

收稿日期: 2018-06-10

基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2015HL130)

第一作者: 陆阿楠,男,本科,主管药师,研究方向为药学。Tel: 13703894301 E-mail: 3324851803@qq.com

with before treatment, the serum levels of VEGF and NO after treatment in the control group were increased, while levels of UA were decreased, the serum levels of VEGF and NO after treatment in the combined group were increased, while the levels of ET-1, UA, TC, TG and LDL-C were decreased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, the serum levels of VEGF and NO after treatment in the combined group were increased, while the levels of ET-1, UA, TC, TG and LDL-C were decreased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The rhabdomyolysis were not appearing in the two groups. The differences of the reaction rates of elevated transaminases and gastrointestinal reaction between the two groups were not significant. **Conclusion** Rosuvastatin combined with clopidogrel could effectively improve the clinical efficacy in patients with unstable angina, improve endothelial function, inhibit inflammation, reduce blood lipid levels, and without increasing the incidence of adverse reactions.

Key words: unstable angina; rosuvastatin; clopidogrel; endothelial function; lipid

不稳定型心绞痛作为急性冠脉综合征的一种类型,发作时若得不到及时处理,可导致患者心肌梗死甚至猝死,严重威胁患者生命健康^[1]。该病的发生机制主要涉及冠状动脉粥样硬化斑块破裂或血栓形成、血小板聚集、冠状动脉痉挛等所致心肌供血、供氧不足^[2],因而治疗关键在于抗血小板聚集、避免血栓形成、解除梗阻^[3]。瑞舒伐他汀作为新一代他汀类降脂药,不仅具有很强的调节脂质代谢功能,而且在抗炎、抑制血小板聚集、增加斑块稳定性等方面发挥重要作用^[4],氯吡格雷作为二磷酸腺苷受体拮抗剂,在抗血小板聚集中发挥重要作用^[5]。本研究将瑞舒伐他汀联合氯吡格雷应用于不稳定型心绞痛患者,探讨其对患者血管内皮功能及尿酸、血脂水平的影响,以期为临床实践提供有益的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年2月—2016年3月在泰安市新汶矿业集团中心医院内科住院治疗的不稳定型心绞痛患者96例,其中男55例、女41例,年龄28~78岁、平均年龄(51.4 ± 9.6)岁,病程1~7年、平均病程(3.5 ± 0.9)年,所有患者均符合中华医学会心血管分会制定《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》中的有关诊断标准^[6]。

排除急性心肌梗死、心力衰竭、血流动力学不稳定、心脏瓣膜病及其他类型心脏病者,急慢性感染、免疫系统疾病、内分泌系统疾病、凝血功能障碍者,以及恶性肿瘤、肝肾等重要脏器严重功能障碍者。

利用随机数字表将所有患者随机分为观察组和对照组,每组48例。观察组48例,其中男29例、女19例,平均年龄(50.9 ± 9.3)岁,平均病程(3.4 ± 0.8)年;对照组48例,男26例、女22例,平均年龄(51.7 ± 9.8)岁,平均病程(3.7 ± 1.1)年,两组患者在性别、年龄、病程等一般情况无差异($P > 0.05$),均衡可比。

本研究通过泰安市新汶矿业集团中心医院伦理委员会批准(2013YJK123685),所有患者均知情同意。

1.2 试药与主要仪器

硫酸氢氯吡格雷由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,规格:75 mg/片,生产批号:3A707;瑞舒伐他汀钙由鲁南贝特制药有限公司生产,规格:5 mg/片,生产批号:44140403。

全自动生化分析仪(日本东芝公司),血管内皮生长因子(VEGF)试剂盒购自上海酶联生物公司,一氧化氮(NO)试剂盒购自江苏碧云天生物公司,内皮素-1(ET-1)试剂盒、尿酸(UA)、血脂总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒均购自南京建成生物。

1.3 治疗方法

两组患者均接受不稳定型心绞痛常规治疗方案,包括吸氧以改善通气,硝酸酯类及美托洛尔缓释片抗心肌缺血、阿司匹林抗血小板、肝素抗凝等治疗,对照组在常规治疗基础上口服硫酸氢氯吡格雷75 mg,1次/d,晨服。观察组在对照组基础上,给予瑞舒伐他汀钙10 mg,1次/d,睡前口服。两组患者均治疗4周。

1.4 临床疗效评估^[7]

所有患者于治疗后评估治疗效果。显效:心绞痛发作次数 $\leq$ 原来的25%,或心电图基本恢复正常;有效:心绞痛发作次数 $<$ 原来的75%,或心电图ST段显著改善;无效:心绞痛发作次数改变不明显甚至出现恶化。记录两组患者治疗前后心绞痛发作频率和持续时间,以及不良反应发生情况。

总有效率=(显效例数+有效例数)/本组例数

1.5 血清指标的检测

分别于治疗前和治疗后抽取两组患者晨起空腹静脉血6 mL,于3 500 r/min离心5 min后,留取上层血清,保存于-30℃冰箱以备检。利用酶联免疫

吸附试验(ELISA法)检测 VEGF 水平,放射免疫法检测 ET-1 水平,硝酸还原酶法检测 NO 水平,利用全自动生化分析仪对血清中 UA、TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平进行检测。

1.6 统计学处理

利用 SPSS 21.0 统计分析软件进行统计学处理,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用率值表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较

治疗后,对照组患者显效 25 例、有效 15 例,总有效率 83.3%;观察组患者显效 32 例、有效 14 例,总有效率 95.8%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者疗效比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on treatment effects between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	25	15	8	83.3
观察	48	32	14	2	95.8*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组心绞痛发作频率和发作时间比较

两组患者治疗后心绞痛发作频率和持续时间均较治疗前减少,且观察组患者治疗后发作频率和持续时间均少于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清指标比较

治疗前,两组患者血清 VEGF、ET-1、NO、UA、TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平差异均无统计学意

表 2 两组患者治疗前后心绞痛发作频率和发作时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on frequency and onset time of angina pectoris before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	发作频率/(次·周 ⁻¹)		持续时间/s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	14.3±1.5	7.9±1.1 [#]	13.1±3.2	5.7±1.2 [#]
观察	48	14.6±1.7	6.5±0.9 [#]	13.4±2.8	4.2±0.8 [#]

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

[#] $P < 0.05$ vs same group before treatment; * $P < 0.05$ vs control group after treatment; same as below

义。与治疗前相比,对照组患者治疗后血清 VEGF 和 NO 水平升高,而 UA 水平降低,观察组患者治疗后血清 VEGF 和 NO 水平均升高,而 ET-1、UA、TC、TG 和 LDL-C 水平均降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后与对照组相比,观察组患者血清 VEGF 和 NO 水平均升高,而 ET-1、UA、TC、TG 和 LDL-C 水平均降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应情况

两组患者均未出现横纹肌溶解;对照组患者有 3 例转氨酶升高、观察组有 2 例,对照组有 7 例出现消化道反应、观察组有 5 例,两组患者转氨酶升高及消化道反应发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

不稳定型心绞痛作为冠心病的一种急性过度状态,具有起病急、进展快、死亡率高等特点,若治疗不及时,可发生急性心肌梗死甚至猝死^[8]。有研究证实,冠状动脉粥样硬化斑块形成是导致不稳定型心绞痛的主要病理基础^[9]。血小板集聚作为重要致病因素,抗血小板治疗已得到临床认可^[10]。氯吡

表 3 两组患者治疗前后血清指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum indexes before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	观察时间	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	ET-1/(ng·mL ⁻¹)	NO/(ng·L ⁻¹)	UA/(μmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	337.6±54.7	64.9±5.1	33.8±6.2	542.6±73.5
	治疗后	428.2±55.9 [#]	62.6±4.4	43.4±7.3 [#]	421.7±89.4 [#]
观察	治疗前	341.7±59.5	66.4±5.5	34.1±6.7	538.7±69.4
	治疗后	572.4±60.8 [#]	54.1±7.2 [#]	53.5±7.9 [#]	317.5±77.2 [#]
组别	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	6.4±0.6	2.3±0.4	4.2±0.7	1.3±0.2
	治疗后	6.2±0.8	2.1±0.3	4.0±0.6	1.4±0.2
观察	治疗前	6.5±0.7	2.2±0.3	4.4±0.8	1.4±0.3
	治疗后	2.7±0.5 [#]	1.6±0.6 [#]	2.5±0.5 [#]	1.5±0.4

格雷作为新型抗血小板聚集药物,可通过选择性抑制二磷酸腺苷(ADP)与其受体结合及由ADP介导的复合物而达到抗血小板聚集的作用^[11]。治疗不稳定型心绞痛时,在阿司匹林、硝酸盐、低分子肝素、 β -受体阻滞剂等常规治疗基础上,加用氯吡格雷,可有效改善心绞痛症状,减少发作次数及持续时间^[12-13]。本研究在常规治疗和氯吡格雷的基础上,联合应用他汀类调脂药,依据为他汀类调脂药可调节血脂,加固斑块稳定性、调节内皮功能,减少炎症反应^[14]。瑞舒伐他汀作为新一代他汀类药物,不仅具有他汀类药物的功能,而且可竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶还原酶,减少胆固醇合成,抑制载脂蛋白生成,从而减少脂蛋白和TG的产生^[15-16]。而且有临床报道,瑞舒伐他汀对不稳定型心绞痛患者冠状动脉支架植入术后的心肌有保护作用^[17]。

本研究结果显示,观察组患者治疗后总有效率95.8%,高于对照组的83.3%,两组患者治疗后心绞痛的发作频率和持续时间均较治疗前减少,且观察组患者的发作频率和持续时间均少于对照组的,说明瑞舒伐他汀联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛,治疗后临床效果优于氯吡格雷单用,与齐国华等^[18]报道结论一致。本研究显示,与治疗前相比,对照组患者治疗后血清VEGF和NO水平升高,观察组患者治疗后血清VEGF和NO水平均升高,而ET-1水平均降低,与对照组相比,观察组患者治疗后血清VEGF和NO水平均升高,而ET-1水平均降低,说明瑞舒伐他汀联合氯吡格雷可有效改善不稳定型心绞痛患者内皮细胞功能。分析其原因,瑞舒伐他汀可调节血脂及发挥抗炎作用,可改善斑块稳定性,而氯吡格雷可抑制血小板聚集,可减少动脉粥样硬化斑块面积,减少对内膜的损伤作用^[19],从而改善了内膜功能。本研究结果亦显示,与对照组相比,观察组患者治疗后血清UA、TC、TG和LDL-C水平均降低,说明联合治疗可有效抑制炎症反应,降低血脂水平,有利于改善冠状动脉粥样硬化斑块稳定性,减少对内皮的损伤。两组患者均未出现横纹肌溶解,两组患者转氨酶升高及消化道反应发生率差异均无统计学意义($P>0.05$),说明联合用药并不会增加不良反应的发生。

综上,瑞舒伐他汀联合氯吡格雷应用于不稳定型心绞痛患者,可提高临床疗效,改善血管内皮功能、抑制炎症反应、降低血脂水平,且不增加不良反应的发生,近期疗效安全有关。

参考文献

- [1] Gao Z, Wei B, Qian C. Puerarin injection for treatment of unstable angina pectoris: a Meta-analysis and systematic review[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 14577-14594.
- [2] Rajpurohit N, Ayaz S Z, Yee J, et al. Review of acute coronary syndromes: diagnosis and management of unstable angina and non ST-elevation myocardial infarction [J]. S D Med, 2015, 68(2): 71-73, 75.
- [3] Basra S S, Virani S S, Paniagua D, et al. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction [J]. Cardiol Clin, 2014, 32(3): 353-370.
- [4] Qian C, Wei B, Ding J, et al. Meta-analysis comparing the effects of rosuvastatin versus atorvastatin on regression of coronary atherosclerotic plaques [J]. Am J Cardiol, 2015, 116(10): 1521-1526.
- [5] Oliphant C S, Trevarrow B J, Dobesh P P. Clopidogrel response variability: review of the literature and practical considerations [J]. J Pharm Pract, 2016, 29(1): 26-34.
- [6] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛诊断和治疗建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 409-412.
- [7] 汪言信, 章永根. 氯吡格雷联合瑞舒伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛的疗效观察 [J]. 心脑血管病防治, 2015, 15(1): 46-47.
- [8] Silva F M, Pesaro A E, Franken M, et al. Acute management of unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction [J]. Einstein (Sao Paulo), 2015, 13(3): 454-461.
- [9] Nozue T, Fukui K, Yamamoto S, et al. C-reactive protein and future cardiovascular events in statin-treated patients with angina pectoris: the extended TRUTH study [J]. J Atheroscler Thromb, 2013, 20(9): 717-725.
- [10] Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(13): 1298-1310.
- [11] Soo C G, Torre P K, Yolland T J, et al. Clopidogrel and hip fractures, is it safe? A systematic review and Meta-analysis [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2016, 17(1): 136-139.
- [12] De Servi S, Goedicke J, Schirmer A, et al. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2014, 3(4): 363-372.
- [13] 邱军杰, 雷肖鑫, 王西辉. 银杏达莫注射液联合氯吡格雷治疗急性冠脉综合征的临床研究 [J]. 现代药物与临

- 床, 2017, 32(10): 1859-1863
- [14] Rouhi-Boroujeni H, Rouhi-Boroujeni H, Heidarian E, et al. Herbs with anti-lipid effects and their interactions with statins as a chemical anti-hyperlipidemia group drugs: A systematic review [J]. *Arya Atheroscler*, 2015, 11(4): 244-251.
- [15] Qian C, Wei B, Ding J, et al. Meta-analysis comparing the effects of rosuvastatin versus atorvastatin on regression of coronary atherosclerotic plaques [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(10): 1521-1526.
- [16] 库德热提·艾比布拉. 稳心颗粒联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(8): 954-957.
- [17] 何勇, 张月. 瑞舒伐他汀对不稳定型心绞痛患者冠状动脉支架植入术后的心肌保护作用 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(2): 233-236.
- [18] 齐国华. 氯吡格雷与瑞舒伐他汀钙联用方案治疗不稳定型心绞痛的临床疗效 [J]. *航空航天医学杂志*, 2015, 26(9): 1120-1121.
- [19] Siasos G, Oikonomou E, Zaromitidou M, et al. Clopidogrel response variability is associated with endothelial dysfunction in coronary artery disease patients receiving dual antiplatelet therapy [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(1): 102-108.