

普伐他汀对心衰伴急性冠脉综合征患者临床疗效及预后的影响

洪舟, 吴震, 周威, 吴柏云

西安市第五医院 急诊科, 陕西 西安 710082

摘要: **目的** 探讨普伐他汀对心衰伴急性冠脉综合征患者临床疗效及预后的影响。**方法** 选择2014年1月—2017年3月在西安市第五医院诊治的心衰伴急性冠状动脉综合征(ACS)患者119例,根据治疗方法的不同分为观察组60例与对照组59例。对照组在基础治疗的基础上给予阿托伐他汀治疗,观察组在基础治疗的基础上给予普伐他汀治疗,都治疗观察1个月。比较两组治疗前后血脂、血管内皮相关指标的变化情况,比较两组临床疗效及心血管不良事件的发生情况。**结果** 治疗后两组三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)值低于治疗前,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)值高于治疗前,对比差异都有统计学意义($P < 0.05$),组间对比差异无统计学意义。观察组与对照组治疗后的氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)水平显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组也显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组的反应性充血内径变化率显著高于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组也高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗前后肱动脉基础内径与反应性充血时内径对比差异无统计学意义。观察组治疗的总有效率(95.00%)显著高于对照组(89.83%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。所有患者治疗后随访1年,观察组的心源性死亡、再发心肌梗死、靶病变血管重建等MACE发生率为5.0%,对照组为18.6%,观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 普伐他汀在心衰伴ACS患者中的应用可起到调节血脂与抑制OX-LDL的双重作用,从而改善血管内皮功能,提高临床疗效,改善患者的远期预后。

关键词: 普伐他汀; 心衰; 急性冠脉综合征; 血管内皮

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)07-1411-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.07.031

Effects of pravastatin on clinical efficacy and prognosis of patients with heart failure combined with acute coronary syndrome

HONG Zhou, WU Zhen, ZHOU Wei, WU Baiyun

Emergency Department, Xi'an No.5 Hospital, Xi'an 710082, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of pravastatin on clinical efficacy and prognosis of patients with heart failure combined with acute coronary syndrome(ACS). **Methods** From January 2014 to March 2017, 119 cases of heart failure combined with ACS patients were selected and were divided into the 60 cases in the observation group and 59 cases in the control group accorded to the different treatment methods. The control group was treated with atorvastatin, the observation group was treated with pravastatin on the basis of the control group, and the two groups were treated for 1 months. The changes of blood lipids and vascular endothelium related parameters before and after treatment were compared between the two groups, and the clinical efficacy and occurrence of adverse cardiovascular events in the two groups was compared. **Results** After treatment, the values of TG, TC and LDL-C in the two groups were lower than those before the treatment, while the HDL-C values were significantly higher than those before the treatment ($P < 0.05$), and there were no significant difference in the comparison between the groups. The content of OX-LDL in the observation group and the control group after treatment were significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the observation group were also significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the change rate of reactive hyperemia in the two groups were significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), and the observation group were also higher than that of the control group ($P < 0.05$), there were no significant difference compared between the two groups of brachial artery base diameter and reactive hyperemia before and after treatment. The total effective rate (95.00%) in the observation group was significantly higher than that in the control group (89.83%) ($P < 0.05$). All patients were followed up for 1 years, the

收稿日期: 2019-01-12

第一作者: 洪舟(1972—),男,陕西西安人,硕士,副主任医师,研究方向为心血管、急诊医学。E-mail: hongzhou197209@163.com

incidence of MACE in the observation group were 5%, so that were 18.6% in the control group, and the observation group were lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** The application of pravastatin in patients with heart failure combined ACS can play a dual role in regulating blood lipids and inhibiting OX-LDL, thus improve vascular endothelial function, clinical efficacy and the long-term prognosis of patients.

Key words: Pravastatin; Heart failure; Acute coronary syndrome; Vascular endothelium

随着我国人口结构与饮食结构的变化,当前急性冠脉综合征(ACS)的发病率呈逐年上升的趋势,且有显著年轻化的趋势^[1-2]。ACS由冠状动脉内粥样硬化斑块破裂,继发完全或不完全闭塞性血栓形成,导致心脏急性严重缺血。ACS的合并症比较多,重症者可出现心力衰竭,主要临床表现有胸痛、胸闷、心律失常、心力衰竭等,甚至猝死。有研究显示,ACS入院时合并心力衰竭高达30%,可导致患者的致残率与死亡率显著增加^[3-4]。有研究表明,脂质氧化尤其是低密度脂蛋白(LDL)氧化产生氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)是心衰伴ACS发生的中心环节,血管内皮细胞损伤是ACS发病的重要环节,而OX-LDL是损伤内皮细胞导致ACS形成的关键原因之一^[5-6]。他汀类药物可竞争性抑制细胞内胆固醇合成早期过程中限速酶的活性,加速抑制胆固醇的生物合成,也能够抑制相关炎症因子的表达,还具有抗血栓形成、抗平滑肌细胞增殖等多种作用^[7-8]。普伐他汀作为具有抗氧化作用的他汀类药

物,还具有抗动脉粥样硬化、抗血管狭窄的作用;同时还可调节血脂、抑制内膜增生与血管重塑、调节血管内皮细胞功能等^[9-11]。本文具体探讨了普伐他汀对心衰伴ACS患者临床疗效及预后的影响,以促进改善患者预后。

1 临床资料

1.1 研究对象

选择2014年1月—2017年3月在西安市第五医院诊治的心衰伴ACS患者119例,根据治疗方法的不同分为观察组60例与对照组59例,两组患者一般资料对比无显著差异,见表1。

纳入标准:年龄大于18岁,小于80岁;符合心衰伴ACS的诊断标准;患者签署知情同意书;医院伦理委员会批准了此次研究。排除标准:入院前3个月内有服用任何类型的血脂调节药物史;合并感染或有全身炎症性疾病史患者;妊娠或哺乳期妇女;对实验药品过敏者;心源性晕厥或有不明原因晕厥者;恶性肿瘤患者。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	疾病类型/例			病变血管数	体质量指数/(kg·m ⁻²)	性别/例		年龄/岁	合并疾病/例		
		NSTEMI	STEMI	UAP			男	女		高血压	糖尿病	高脂血症
对照	59	14	26	19	2.38±1.82	22.09±2.11	30	29	54.00±1.84	11	8	10
观察	60	15	25	20	2.44±1.04	22.18±1.82	34	26	54.10±2.18	8	10	11

1.2 治疗方法

所有患者都常规给予阿司匹林、β-受体阻滞剂、硝酸酯类、血管紧张素转换酶抑制剂、强心利尿药等基础治疗。对照组在基础治疗的基础上给予阿托伐他汀治疗,每次口服阿托伐他汀片(北京嘉林药业股份有限公司,国药准字H19990258,规格10 mg,生产批号:130625、151028、160518)20 mg,1次/d。观察组在基础治疗的基础上给予普伐他汀治疗,每次口服普伐他汀钠片(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20050150,规格20 mg,生产批号:130521、150610、160810)0.2 g,1次/d。两组都治疗观察1个月。

1.3 观察指标

1.3.1 血脂检测 在治疗前后采用全自动生化分析检测仪(日本奥林巴斯公司生产)测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量。应用ELISA方法检测OX-LDL含量,试剂盒购自美国ADL公司。

1.3.2 血管内皮功能测定 在治疗前后应用血管超声于舒张末期测量基础状态下肱动脉前后内膜之间内径。然后将血压计袖带束于患者右前臂,充气加压持续4 min,放气后60~90 s内测量肱动脉内径,同时计算反应性充血内径变化率。

1.3.3 主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 所有患者治疗后随访1年,观察随访期间的MACE发生情况,包括心源性死亡、再发心肌梗死、靶病变血管重建等。

1.4 临床疗效判定标准

显效为心功能改善2级以上,胸闷、气促、活动困难症状消失;有效为心功能改善1级,胸闷、气促、活动困难症状明显改善;无效为临床症状无改善或出现恶化。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

1.5 统计分析

用SPSS 20.00,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数数据以构成比表示,用t检验、 χ^2 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 常规血脂水平变化对比

两组治疗后TG、TC与LDL-C值均显著低于治疗前,而HDL-C值均显著高于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$),但组间差异无统计学意义。见表2。

表2 两组治疗前后常规血脂水平变化对比

Table 2 Comparison on lipid levels before and after treatment between two groups

组别	n/例	TG/(mmol·L ⁻¹)		TC/(mmol·L ⁻¹)		LDL-C/(mmol·L ⁻¹)		HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	59	2.81±0.61	1.92±0.51*	6.81±0.91	4.33±0.71*	4.33±0.78	2.57±0.55*	1.00±0.54	1.62±0.56*
观察	60	2.78±0.55	1.90±0.47*	6.78±0.89	4.36±0.67*	4.28±0.71	2.53±0.34*	1.02±0.54	1.59±0.45*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment

2.2 OX-LDL水平变化对比

观察组与对照组治疗后的OX-LDL含量显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组也显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组治疗前后OX-LDL含量变化对比

Table 3 Comparison on changes in OX-LDL level before and after treatment between two groups

组别	n/例	OX-LDL/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	59	611.47±67.13	478.20±85.13*
观察	60	609.22±64.29	389.48±89.11**

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 肱动脉内皮依赖血管舒张功能变化对比

治疗后两组的反应性充血内径变化率显著高于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$),观察组也高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗前后肱动脉基础内径与反应性充血时内径对比差异无统计学意义。见表4。

2.4 临床疗效对比

观察组治疗的总有效率(95.00%)显著高于对照组(89.83%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表5。

2.5 MACE发生率对比

所有患者治疗后随访1年,观察组的心源性死亡、再发心肌梗死、靶病变血管重建等MACE发生率为5.0%,对照组为18.6%,观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表6。

表4 两组治疗前后肱动脉内皮依赖血管舒张功能变化对比

Table 4 Comparison on brachial artery endothelium-dependent vasodilation function before and after treatment between two groups

组别	n/例	肱动脉基础内径/mm		反应性充血时内径/mm		反应性充血内径变化率/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	59	4.00±0.60	4.08±0.71	4.20±0.71	4.28±0.86	7.29±1.44	9.35±1.67*
观察	60	3.98±0.66	4.06±0.65	4.18±0.55	4.30±0.81	7.25±1.49	12.48±1.84**

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5 两组临床疗效对比

Table 5 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	59	40	13	6	89.83
观察	60	49	8	3	95.00*

表6 两组随访MACE发生率对比

Table 6 Comparison on incidence of MACE between two groups

组别	n/例	心源性死亡/例	再发心肌梗死/例	靶病变血管重建/例	发生率/%
对照	59	2	4	5	18.6
观察	60	0	1	2	5.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

随着生活水平提高及生活压力增大,心衰伴ACS在我国有年轻化趋势,已成为我国居民的主要死亡原因之一。心衰伴ACS既是独立病种,又是血管及脏器疾病的主要基础病变之一^[12]。有研究表明,ACS中沉积的脂质,以游离胆固醇及胆固醇酯为主。当血管内皮受损或高脂血症时,可使得脂质在内膜中的蓄积增加,导致ACS的发生。ACS可能造成左室收缩及舒张功能障碍,从而导致患者合并心衰的发生^[13]。

他汀类药物是目前临床应用的主要降脂药物,阿托伐他汀属HMG-CoA还原酶抑制剂,本身无活性,口服吸收后的水解产物在体内竞争性地抑制羟甲戊二酰辅酶A还原酶,使低密度脂蛋白受体合成增加与胆固醇的合成减少^[14]。有研究表明,阿托伐他汀不仅加强了降胆固醇的效果,也改善了对TG水平的控制^[15]。普伐他汀也能竞争性抑制HMG-CoA还原酶,抑制甲羟戊酸的产生,从而抑制胆固醇合成^[16]。本研究结果显示,治疗后两组TG、TC与LDL-C值低于治疗前,而HDL-C值高于治疗前,对比差异都有统计学意义($P < 0.05$),在组内对比差异无统计学意义,表明普伐他汀与阿托伐他汀都有较好的调节血脂的作用。高剂量的OX-LDL促进冠脉平滑肌细胞的凋亡,导致斑块不稳定;低剂量OX-LDL可增加细胞外基质的分泌,促进动脉粥样硬化斑块的形成^[17]。本研究结果显示,观察组与对照组治疗后的OX-LDL含量显著低于治疗前($P < 0.05$),

观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。从机制上分析,普伐他汀拥有强大的抗氧化能力,可使得表面反应性氨基酸脱失,抑制脂质过氧化物产生的氧化改变;并且普伐他汀可消耗氧自由基,形成相对稳定的化学基团,从而有效地阻止LDL氧化修饰;普伐他汀也可防止HDL氧化,还可阻滞血小板,从而有可能抑制动脉粥样硬化的发生^[18]。

随着对血管内皮功能认识的不断深入,对心衰伴ACS发病机制的研究重点逐渐转向血管内皮功能障碍。血管内皮是人体最大的内分泌和旁分泌器官,可通过产生和释放各种活性物质,调节血栓形成、血管张力和免疫反应,从而影响血管功能^[19-20]。阿托伐他汀不仅具有降脂作用,还有抑制炎症和抗氧化反应、抑制心肌细胞重塑等作用。普伐他汀可直接激活一氧化氮合酶,引起内皮细胞一氧化氮迅速释放,产生血管内皮依赖性的舒张反应^[21]。此外,普伐他汀有强大的抗氧化作用,还具有改善内皮细胞功能、抑制内膜增生和血管重塑的作用^[22]。本研究结果显示治疗后两组的反应性充血内径变化率显著高于治疗前($P < 0.05$),观察组高于对照组($P < 0.05$),两组治疗前后肱动脉基础内径与反应性充血时内径对比差异无统计学意义。从机制上分析,普伐他汀分子内所含的酚羟基很容易被氧化而发生断链,捕捉氧离子形成酚氧基,从而有效地降低血浆氧自由基浓度,使泡沫细胞合成减少,间接地调节血管内皮功能^[23]。

心衰伴ACS患者的病情比较危重,病死率较高。常规治疗急性冠脉综合征虽然能取得一定效果,但改善是有限的^[24]。本研究结果显示,观察组治疗的总有效率(95.00%)显著高于对照组(89.83%)($P < 0.05$),对所有患者治疗后随访1年,发现观察组的心源性死亡、再发心肌梗死、靶病变血管重建等MACE发生率为5.0%,对照组为18.6%,观察组低于对照组($P < 0.05$)。主要原因可能是普伐他汀通过抑制OX-LDL的形成,抑制炎症反应,从而阻止或延缓斑块生长,显著提高临床疗效,减少MACE的发生^[25]。

总之,普伐他汀在心衰伴ACS患者中的应用能起到调节血脂与抑制OX-LDL的双重作用,从而改善血管内皮功能,阻止或延缓斑块生长,显著提高临床疗效,改善患者的远期预后。

参考文献

- [1] Golomb B A, Verden A, Messner A K, et al. Amyotrophic lateral sclerosis associated with statin use: A

- disproportionality analysis of the FDA's adverse event reporting system [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(4): 403-413.
- [2] Desai P, Wallace R, Anderson M L, et al. An analysis of the association between statin use and risk of endometrial and ovarian cancers in the Women's Health Initiative [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(3): 540-546.
- [3] 刘璟瑜, 贺攀峰, 何辉, 等. 普伐他汀对T2DM并发高血压患者血清中炎症因子和血脂的影响 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(4): 524-526.
- [4] Smit R A J, Jukema J W, Postmus I, et al. Visit-to-visit lipid variability: Clinical significance, effects of lipid-lowering treatment, and (pharmaco) genetics [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(2): 266-276.
- [5] Advani A S, Li H, Michaelis L C, et al. Report of the relapsed/refractory cohort of SWOG S0919: A phase 2 study of idarubicin and cytarabine in combination with pravastatin for acute myelogenous leukemia (AML) [J]. *Leuk Res*, 2018, 4(67): 17-20.
- [6] 郭燕蓉, 陈结仪, 孔伟清. 阿托伐他汀与普伐他汀在心血管病患者中降血脂的疗效对比分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11(5): 64-66.
- [7] 孟锐, 李新建, 何水波, 等. 强化他汀治疗对急性冠脉综合征患者外周血淋巴细胞亚群的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(15): 3732-3734.
- [8] 刘庆堂, 张奇志, 陈泽生. 普伐他汀钠治疗高血压合并冠心病临床研究 [J]. *中国实用医药*, 2017, 12(13): 103-104.
- [9] Huai J, Yang Z, Yi YH, et al. Different effects of pravastatin on preeclampsia-like symptoms in different mouse models [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(4): 461-470.
- [10] Shen H, Li R, Yan R, et al. Adjunctive therapy with statins in schizophrenia patients: A meta-analysis and implications [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 4(262): 84-93.
- [11] 都虹, 郝杰, 呼海娟, 等. 辛伐他汀增强阿司匹林对胶原诱导的血小板活化抑制作用的研究 [J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(11): 1040-1043.
- [12] Lin T K, Liou Y S, Lin C H, et al. High-potency statins but not all statins decrease the risk of new-onset osteoporotic fractures: a nationwide population-based longitudinal cohort study [J]. *Clin Epidemiol*, 2018, 18(10): 159-165.
- [13] 王志尹, 杨沐怿, 段晓宇, 等. 普伐他汀抑制脂多糖诱导的人绒毛外滋养细胞微小RNA-155表达并改善滋养细胞功能 [J]. *中华围产医学杂志*, 2017, 20(10): 705-711.
- [14] McFarland A J, Davey A K, McDermott C M, et al. Differences in statin associated neuroprotection corresponds with either decreased production of IL-1 β or TNF - α in an *in vitro* model of neuroinflammation-induced neurodegeneration [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 1(344): 56-73.
- [15] Oi M, Donner D, Peart J, et al. Pravastatin improves risk factors but not ischaemic tolerance in obese rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 5(826): 148-157.
- [16] 王慧, 孔令杰, 朱立勤. 普伐他汀的药代动力学及影响因素 [J]. *天津药学*, 2017, 29(5): 55-58.
- [17] Weber M L. Can Pravastatin influence Pregnancies at High-risk for Preeclampsia? [J]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2018, 222(1): 31-33.
- [18] Koh Y K, Kim K H, Choi M S, et al. Simvastatin reduces adrenal catecholamine secretion evoked by stimulation of cholinergic nicotinic and angiotensinergic AT(1) receptors [J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(3): 333-346.
- [19] 陶蕾, 纪立伟, 王艳春. 他汀类药物对动脉粥样硬化的疗效研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(14): 93-98.
- [20] Khokhar B, Simoni W L, Slejko J F, et al. In-hospital mortality following traumatic brain injury among older medicare beneficiaries, comparing statin users with nonusers [J]. *J Pharm Technol*, 2017, 33(6): 225-236.
- [21] Hosomi N, Kitagawa K, Nagai Y, et al. Desirable low-density lipoprotein cholesterol levels for preventing stroke recurrence: A post hoc analysis of the J-STARS study (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) [J]. *Stroke*, 2018, 49(4): 865-871.
- [22] 陈丹, 吴基良, 李晶. 内质网应激信号通路在高脂诱导的心肌细胞损伤中的作用 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(7): 966-971.
- [23] Li H, Wang C, Sun J, et al. Pravastatin decreases infarct size induced by coronary artery ischemia / reperfusion with elevated eNOS expression in rats [J]. *Int Heart J*, 2018, 59(1): 154-160.
- [24] Esteve V E, Ferrer O R, Gil A N, et al. Pravastatin for preventing and treating preeclampsia: A systematic review [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2018, 73(1): 40-55.
- [25] 刘政. 普伐他汀联合瑞舒伐他汀对高血压合并血脂血症患者血脂水平及血清炎症因子的影响 [J]. *临床研究*, 2017, 25(6): 119-120.