

# 负荷量瑞舒伐他汀对非ST段抬高型急性冠脉综合征早期介入术后患者血管内皮功能的影响<sup>Δ</sup>

许向东\*,李宏松(上海市嘉定区中心医院心内科,上海 201800)

中图分类号 R972;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1088-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.24

**摘要** 目的:评价负荷量瑞舒伐他汀对非ST段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)早期介入术后患者血管内皮功能的影响。方法:128例NSTE-ACS并行早期介入术治疗的患者采用动态随机方法分为常规剂量组63例和负荷剂量组65例。术前,所有患者均给予硫酸氢氯吡格雷片300 mg和阿司匹林肠溶片100 mg。在此基础上,常规剂量组患者口服瑞舒伐他汀钙片10 mg,负荷剂量组患者口服瑞舒伐他汀钙片20 mg。术后,两组患者均连续口服瑞舒伐他汀钙片(10 mg)3个月,qd,并继续服用阿司匹林肠溶片(100 mg/d)和硫酸氢氯吡格雷片(75 mg/d)。分别于术前、术后8 h、术后24 h采集患者的血液标本,检测血清中肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白(cTn)T、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、内皮素(ET)和一氧化氮(NO)的水平;并记录患者术后3个月主要心血管事件的发生情况。结果:与术前比较,所有患者在术后8 h和术后24 h血清中的CK-MB、cTnT、hs-CRP和ET水平均显著升高,NO水平显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );但负荷剂量组的变化幅度显著小于常规剂量组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者的心血管事件发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:针对NSTE-ACS并行早期介入术治疗的患者,负荷剂量的瑞舒伐他汀保护作用更强,更能够抑制手术中引起的血管内皮细胞损伤。

**关键词** 瑞舒伐他汀;负荷剂量;经皮冠状动脉介入术;非ST段抬高型急性冠脉综合征;血管内皮细胞损伤

## Effects of Loading-dose Rosuvastatin on Vascular Endothelial Function in Patients with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes after Early Interventional Therapy

XU Xiangdong, LI Hongsong (Dept. of Cardiology, Shanghai Jiading District Central Hospital, Shanghai 201800, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the effects of loading-dose rosuvastatin on vascular endothelial function in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes (NSTE-ACS) after early interventional therapy. METHODS: Totally of 128 NSTE-ACS patients underwent early interventional therapy were randomly divided into conventional dose group (63 cases) and loading dose group (65 cases). Before operation, all patients were given Clopidogrel sulfate tablets 300 mg and Aspirin enteric-coated tablets 100 mg; on this basis, conventional dose group was given Rosuvastatin calcium tablets 10 mg orally; loading dose group was given Rosuvastatin calcium tablets 20 mg orally. After PCI, both groups were given Rosuvastatin calcium tablets 10 mg orally, qd, and Aspirin enteric-coated tablets (100 mg/d) and Clopidogrel sulfate tablets (75 mg/d), for consecutive 3 months. The blood samples were collected before surgery, 8 h and 24 h after surgery. The serum levels of CK-MB, cTn T, hs-CRP, ET and NO were detected. The occurrence of major adverse cardiovascular events was recorded within 3 months after surgery. RESULTS: Compared with before surgery, the serum levels of CK-MB, cTn T, hs-CRP and ET were increased significantly 8 h and 24 h after surgery, while the level of NO was decreased, with statistical significance ( $P<0.05$ ). However, the change range of loading dose group was lesser than that of conventional dose group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of adverse cardiovascular events between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: For NSTE-ACS patients underwent early interventional therapy, loading dose of rosuvastatin can protect the patients and inhibit the injury of vascular endothelial cell induced by the surgery.

**KEYWORDS** Rosuvastatin; Loading dose; Percutaneous coronary intervention; Non-ST segment elevation acute coronary syndrome; Vascular endothelial cells injury

非ST段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)是一种不稳定性冠状动脉疾病,包括不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死,为急性冠脉综合征(ACS)最常见的一种形式<sup>[1]</sup>。ACS的治疗主要包括血运重建、抗血小板、抗凝、他汀类药物、抗心肌缺血、再生医学与干细胞治疗以及中医药治疗。血运重建主要包括经皮冠脉介入治疗(PCI)和冠状动脉旁路移植术(CABG),其中PCI能够快速有效地实现再灌注,缓解局部缺血,是冠脉血运重建主要的微创治疗方法<sup>[2]</sup>。早期介入术是

指患者入院后直接行冠脉造影,根据造影结果确定是否行血运重建。早期介入术治疗能降低不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死的全因病死亡率、心肌梗死发生率及因心绞痛再入院率<sup>[3]</sup>。但是,在PCI手术过程中,由于球囊扩张、支架置入的机械挤压以及支架对局部组织的刺激,容易损伤血管内皮细胞,促进血栓形成<sup>[4-5]</sup>。

研究表明,他汀类药物具有改善血管内皮功能、抗血栓等作用,而ACS患者于术前使用他汀类药物可以降低围术期心肌梗死的发生率,并改善预后<sup>[6-7]</sup>。瑞舒伐他汀(Rosuvastatin)是一种新型的他汀类药物,对3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶的抑制能力远大于阿托伐他汀、辛伐他

<sup>Δ</sup> 基金项目:上海市嘉定区科委医学科研课题(No.2013-KW-21)

\* 主任医师。研究方向:冠心病介入。电话:021-67073214。E-mail:Xuxiangdong8416@163.com

汀、普伐他汀等,且酶抑制时间较长。本研究的目的在于评价负荷量瑞舒伐他汀对NSTE-ACS早期介入术后患者血管内皮功能的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准为NSTE-ACS患者,并且满足:(1)在强化药物治疗的基础上,静息或小运动量时仍有反复的心绞痛或缺血发作;(2)心肌标志物[肌钙蛋白(cTn)T或cTn I]升高;(3)新出现的ST段明显压低。

排除标准:(1)高危NSTE-ACS急需PCI术的患者;(2)ST段抬高型急性心肌梗死患者;(3)有PCI或CABG史的患者;

(4)入院前用过他汀类药物者;(5)心脏射血分数<30%者;(6)转氨酶过高者;(7)伴有肾功能障碍的患者;(8)有肌病或肝病史的患者。

### 1.2 研究对象

选择2013年9月—2015年1月在我院心内科住院并行PCI术的NSTE-ACS患者128例,采用动态随机方法分为常规剂量组63例和负荷剂量组65例。两组患者的性别、年龄等基本资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,患者均知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 治疗方法

表1 两组患者基本资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	年龄,岁	性别(男/女),例	高血压史,例(%)	高血脂史,例(%)	糖尿病史,例(%)	吸烟史,例(%)	收缩压,mm Hg	舒张压,mm Hg	血糖,mmol/L	总胆固醇,mmol/L	三酰甘油,mmol/L	低密度脂蛋白,mmol/L	高密度脂蛋白,mmol/L
常规剂量组	63	61.3±12.1	31/32	38(60.3)	25(39.7)	11(17.5)	36(57.1)	158.6±21.3	86.8±15.7	7.1±1.8	6.4±2.1	2.8±0.6	3.3±0.6	0.9±0.2
负荷剂量组	65	62.2±11.5	37/28	39(60.0)	27(41.5)	9(13.8)	37(56.9)	161.5±23.4	87.6±16.2	7.3±2.2	6.3±2.4	2.6±0.9	3.5±0.8	1.0±0.6
$\chi^2$			0.894	0.001	0.046	0.317	0.001							
t		0.431						0.732	0.284	0.562	0.251	1.475	1.885	1.257
P		0.667	0.344	0.971	0.831	0.573	0.980	0.465	0.777	0.575	0.803	0.143	0.062	0.211

注:1 mm Hg=0.133 kPa

Note: 1 mm Hg=0.133 kPa

所有患者均于PCI术前给予硫酸氢氯吡格雷片(法国Sanofi Clir SNC,注册证号:国药准字J20130083,规格:75 mg)300 mg和阿司匹林肠溶片(意大利Bayer S.p.A.,注册证号:20130192,规格:100 mg)100 mg。在此基础上,常规剂量组患者口服常规剂量(10 mg)的瑞舒伐他汀钙片(南京正大天晴制药有限公司,批准文号:国药准字H20080670,规格:10 mg),负荷剂量组患者口服负荷剂量(20 mg)的瑞舒伐他汀钙片。PCI术后,两组患者均连续口服瑞舒伐他汀钙片(10 mg)3个月,qd,并继续服用阿司匹林肠溶片(100 mg/d)和硫酸氢氯吡格雷片(75 mg/d)。

### 1.4 实验室检查

分别于术前、术后8 h和术后24 h采集患者的血液标本,检测血清中相关实验室指标,包括肌酸激酶同工酶(CK-MB)、cTn T和高敏C反应蛋白(hs-CRP);分别采用放射免疫法和比色法测定血清中内皮素(ET)和一氧化氮(NO)的含量,试剂盒分别购自北京东亚免疫技术研究所和南京聚力生物医学研究所。

### 1.5 心血管事件观察

观察两组患者围术期心血管事件的发生情况,包括心源性休克、心源性死亡、再次心肌梗死以及再次血运重建等。患者出院后进行电话长期随访。根据美国心血管造影与介入学会对冠脉介入术后心肌梗死的定义<sup>[9]</sup>判断是否发生再次心肌梗死;血运重建包括外科搭桥手术和靶血管的再次介入治疗。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用t检验;计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者实验室指标比较

本研究中的所有患者均成功完成PCI术治疗。术前两组患者的实验室指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。术后8 h和术后24 h,两组患者的CK-MB、cTn T、hs-CRP和ET水平均显著升高,NO水平显著降低,与术前比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );但负荷剂量组的改变幅度显著小于常规剂

量组,组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者实验室指标比较见图1。

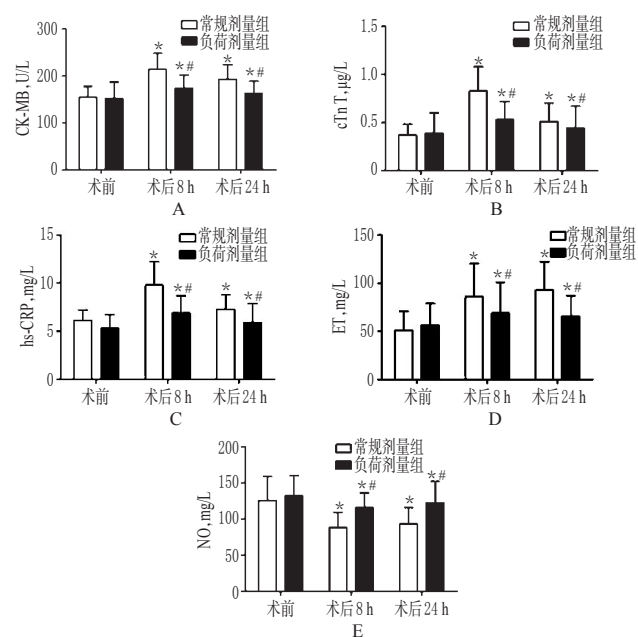


图1 两组患者实验室指标比较

A.CK-MB; B.cTn T; C.hs-CRP; D.ET; E.NO

注:与术前比较,\* $P<0.05$ ;与常规剂量组比较,\* $P<0.05$

Fig 1 Comparison of lab indicators between 2 groups

A.CK-MB; B.cTn T; C.hs-CRP; D.ET; E.NO

Note: vs. before operation,\* $P<0.05$ ; vs. conventional dose group,\* $P<0.05$

### 2.2 两组患者心血管事件发生情况比较

术后对所有患者进行为期3个月的随访。随访结果显示,两组患者的心血管事件比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2。

## 3 讨论

瑞舒伐他汀可以有效地调节血脂,减少动脉粥样硬化,从

表2 两组患者心血管事件发生情况比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of new vascular events between 2 groups [case(%)]

组别	n	心源性休克	心源性死亡	再次心肌梗死	再次血运重建
常规剂量组	63	0(0)	2(3.2)	1(1.6)	3(4.8)
负荷剂量组	65	1(1.5)	1(1.5)	1(1.5)	2(3.1)
$\chi^2$		0.977	0.374	0.001	0.242
P		0.323	0.541	0.982	0.623

而预防心血管疾病的发生<sup>[9]</sup>。临床研究发现,负荷剂量的瑞舒伐他汀能够改善急性ST段抬高型心肌梗死介入术后患者心肌血流再灌注,并减少心肌细胞的损伤<sup>[10]</sup>。Yun KH等<sup>[11]</sup>也发现,术前给予瑞舒伐他汀能够改善患者的心肌损伤情况。杨放等<sup>[12]</sup>研究发现,瑞舒伐他汀对高脂血症伴糖尿病患者的血管内皮细胞具有较好的保护作用。然而,负荷剂量的瑞舒伐他汀对NSTE-ACS介入术患者的影响和对其血管内皮细胞的保护作用尚不清楚。因此,本研究考察了负荷剂量瑞舒伐他汀对NSTE-ACS早期介入术后患者血管内皮功能的影响。

CK-MB和cTn T是公认的心肌损伤的临床指标。本研究发现,PCI术后患者血清中CK-MB和cTn T水平显著上升,但负荷剂量组患者的上升幅度显著小于常规剂量组,表明瑞舒伐他汀对心肌损伤有一定的保护作用。hs-CRP是ACS的炎性标记物,研究发现,hs-CRP与心血管事件有密切联系<sup>[13-14]</sup>。大量临床试验表明,瑞舒伐他汀能够通过降低hs-CRP的水平从而降低心血管疾病发生的风险<sup>[15-16]</sup>。本研究发现,PCI术后患者血清中hs-CRP水平显著升高,但负荷剂量组患者的上升幅度显著小于常规剂量组,与上述报道一致。

ET和NO分别是血管内皮细胞合成的主要收缩因子和舒张因子。当血管内皮细胞损伤时,ET含量升高,NO含量降低,因此检测ET和NO的水平可间接反映血管内皮细胞的损伤程度<sup>[17]</sup>。本研究发现,PCI术后患者的ET水平升高、NO水平降低,表明PCI术对血管内皮功能有一定的损伤,患者有血小板激活的趋势和血栓形成的危险。而负荷剂量的瑞舒伐他汀能够在一定程度上抑制血管内皮细胞的损伤,具有重要的临床意义。

综上所述,与常规剂量组相比,负荷剂量的瑞舒伐他汀对NSTE-ACS早期介入术患者有一定的保护作用,能够抑制PCI术中引起的血管内皮细胞损伤。然而,本研究并未对最佳负荷剂量和最佳给药时间进行考察;且本研究仅对常规剂量瑞舒伐他汀和负荷剂量瑞舒伐他汀进行了比较,而未设阿托伐他汀或其他类型的他汀类药物对照。因此,负荷剂量瑞舒伐他汀与其他类型的他汀类药物是否具有同样的效果有待进一步证实。

## 参考文献

[1] Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46(4):517.

[2] 郑昊钊, 龙芳, 杨华, 等. 急性冠脉综合征的发病机制及治疗进展[J]. *中国药房*, 2014, 25(30):2 846.

[3] 于子翔, 马依彤, 杨毅宁, 等. 非ST段抬高急性冠脉综合征介入治疗的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2010, 10

(11):1 331.

[4] 彭长农, 胡雪松, 方卫华, 等. 非ST段抬高急性冠脉综合征的早期介入治疗研究[J]. *中国基层医药*, 2004, 11(7): 777.

[5] 陈章强, 洪浪, 王洪, 等. 急性冠状动脉综合征患者介入术前血小板活化及血管内皮功能的变化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15(5):381.

[6] Herrmann J, Lerman A, Baumgart D, et al. Preprocedural statin medication reduces the extent of periprocedural non-Q-wave myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2002, 106(17):2 180.

[7] Chang SM, Yazbek N, Lakkis NM. Use of statins prior to percutaneous coronary intervention reduces myonecrosis and improves clinical outcome[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004, 62(2): 193.

[8] Moussa ID, Klein LW, Shah B, et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(17):1 563.

[9] 叶瑛, 贾楠. 瑞舒伐他汀的临床研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2010, 29(11):813.

[10] 李平, 黄翠娟, 甘剑挺, 等. 负荷量瑞舒伐他汀对急性ST段抬高型心肌梗死急诊介入治疗患者的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 29(10):732.

[11] Yun KH, Jeong MH, Oh SK, et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 137(3):246.

[12] 杨放, 刘雪梅. 瑞舒伐他汀对高脂血症伴糖尿病患者血管内皮细胞的保护作用[J]. *重庆医学*, 2011, 40(18):1 815.

[13] Dallmeier D, Koenig W. Strategies for vascular disease prevention: the role of lipids and related markers including apolipoproteins, low-density lipoproteins (LDL)-particle size, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) and lipoprotein(a) [Lp(a)] [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014, 28(3):281.

[14] Miller M, Zhan M, Havas S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the third national health and nutrition examination survey[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(18):2 063.

[15] Liao JK. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2009, 11(4):243.

[16] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21):2 195.

[17] 何作云, 高凌云. 血管内皮功能损伤的标志物、检测方法和意义[J]. *重庆医学*, 2002, 31(1):1.

(收稿日期:2015-06-03 修回日期:2015-09-24)

(编辑:胡晓霖)