

小剂量阿托伐他汀钙辅助治疗对冠心病合并心力衰竭患者血清脑钠肽水平及心功能的影响

张淑平^a, 李永强^b, 刘宏颖^a, 王全力^a, 那雪峰^a

(遵化市人民医院, a 心内科, b 麻醉科, 河北 唐山 064200)

摘要:目的 研究小剂量阿托伐他汀钙对冠心病合并心力衰竭患者血清脑钠肽(BNP)水平及心功能的影响。方法 选取遵化市人民医院2015年2月至2016年2月收治的108例冠心病合并心力衰竭患者,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组54例。对照组给予常规治疗,观察组在此基础上加用阿托伐他汀钙,剂量为 $20\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,两组均连续治疗4周。采用试剂盒测定患者血脂、血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)及BNP水平,采用心脏彩超测定患者左心室射血分数(LVEF),同时观察患者治疗前后6 min步行距离,记录治疗期间不良反应与心脏不良事件(MACE)发生率。结果 治疗后,观察组血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均低于对照组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平高于对照组,组间差异有统计学意义(t 值分别为7.34、2.35、4.45、9.67,均 $P < 0.01$);观察组血清hs-CRP、BNP水平低于对照组,LVEF高于对照组,6 min步行距离远于对照组,组间差异有统计学意义(t 值分别为6.86、10.51、7.90、6.82,均 $P < 0.01$);同时,观察组MACE发生率5.55%低于对照组18.51%,组间差异有统计学意义($\chi^2 = 4.285, P < 0.01$)。结论 小剂量阿托伐他汀钙能够降低血脂水平,减轻机体炎性反应,改善心功能,辅助治疗冠心病合并心力衰竭利于提高疗效,降低MACE发生率,值得临床推广使用。

关键词:冠心病;心力衰竭;利钠肽;脑;每搏输出量;阿托伐他汀钙

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.045

Effects of low-dose atorvastatin calcium supplementation on plasma BNP levels and cardiac function in patients with coronary heart disease and heart failure

ZHANG Shuping^a, LI Yongqiang^b, LIU Hongying^a, WANG Quanli^a, NA Xuefeng^a

(a. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, b. Department of Anesthesiology, Zunhua People's Hospital, Tangshan, Hebei 064200, China)

Abstract: Objective To study the effects of small dose of atorvastatin calcium on plasma brain natriuretic peptide (BNP) and cardiac function in patients with coronary heart disease and heart failure. **Methods** One hundred and eight subjects with coronary heart disease and heart failure in Zunhua People's Hospital from February 2015 to February 2016 were selected. The patients were assigned into control group and observation group randomly, with 54 cases in each group. The patients in the control group were given conventional anti-heart failure treatment, while those in the observation group were given additional treatment of atorvastatin calcium, $20\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, and all patients were treated for 4 weeks. The lipid indicators, the levels of plasma high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) and BNP were detected by reagent box. The left ventricular ejection fraction (LVEF) was detected by cardiac color Doppler ultrasonography, and 6 min walking distance before and after treatment was observed too. At the same time, the adverse reactions and the major adverse events (MACE) incidence during treatment were both recorded. **Results** After 4 weeks of treatment, the levels of serum TC, TG and LDL-C in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the differences between the groups were statistically significant ($t = 7.34, 2.35, 4.45$, respectively, $P < 0.01$), while the level of HDL-C in the observation group was significantly higher than that in the control group ($t = 9.67, P < 0.01$). The levels of hs-CRP and BNP in the observation group were significantly lower than that in the control group ($t = 6.86, 10.51$, respectively, $P < 0.01$). LVEF in the observation group was significantly higher than that in the control group. The 6 min walking distance in the observation group was for longer than the control group, and the difference between the groups was statistically significant ($t = 6.86, 10.51, 7.90, 6.82$, respectively, all $P < 0.01$). The incidence rate of MACE in the observation group was significantly lower than that in the control group (5.55% vs. 18.51%, $\chi^2 = 4.285, P < 0.01$). **Conclusions** Low-dose atorvastatin calcium can improve the patient's cardiac function, reduce the plasma lipid levels and inflammatory response, and assist in the treatment of coronary heart disease combined with heart failure to improve the curative effect and reduce the incidence of MACE, which is worthy of clinical use and promotion.

Key words: Coronary disease; Heart failure; Natriuretic peptide; brain; Stroke volume; Atorvastatin calcium

随着人们饮食结构的改变,冠心病的发病率逐年上升,冠心病合并心力衰竭更是临床常见类型,根据文献报道其5年病死率高达45%^[1]。一旦发生心力衰竭,神经内分泌系统激活,可能促进心室重构,导致心功能恶化,并进一步激活相关细胞因子,诱发炎症损伤^[2-3]。他汀类药物具有良好的调脂作用,是目前预防与治疗心脑血管疾病一线和二线用药,多项研究表明他汀类药物可稳定或缓解动脉粥样硬化进展,对冠心病具有良好疗效^[4-7]。国外研究显示,他汀类药物还能够改善血管内皮功能、缓解机体炎性反应^[8],但目前对他汀类药物治疗不同疾病的时机与剂量把控尚存在一定争议。本研究以小剂量阿托伐他汀钙联合常规抗心力衰竭药物治疗冠心病合并心力衰竭,从血脂、血清炎症因子、心功能及治疗期间不良反应与心脏不良事件(MACE)发生情况等方面综合评估其疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为遵化市人民医院2015年2月至2016年2月收治的冠心病合并心力衰竭患者108例,纳入标准:①所有患者均参照1999年WTO制定的冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准和2007年《慢性心力衰竭诊断治疗指南》慢性心力衰竭诊断标准明确诊断^[9];②心功能分级NYHAⅡ~Ⅲ级;③自愿参加并签署知情同意书。排除标准:①入院前2个月内接受过调脂、非甾体类抗炎药或糖皮质激素等药物治疗;②伴有肺源性心脏病、风湿性心脏瓣膜病等其他心脏疾病;③严重脑血管、肝肾肺等器官组织疾病;④伴有急慢性炎症反应、肿瘤或免疫系统疾病;⑤合并严重的血液系统疾病;⑥妊娠期或哺乳期妇女;⑦对本研究所涉及药物过敏。采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组各54例。对照组:男性35例,女性19例;年龄范围40~78岁;31例有他汀类药物应用史。观察组:男性36例,女性18例;年龄范围41~80岁,27例有他汀类应用史。两组患者在性

别、年龄、运动耐量、冠状动脉介入手术比例、他汀类药物应用史等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1,故具可比性,且本研究经院伦理委员会审核批准。

1.2 方法 所有患者均给予抗血栓治疗,以氯吡格雷为主要抗血小板药物,对照组和观察组分别有13例、9例为冠状动脉介入手术术后患者,行双联抗血小板治疗。具体用药剂型与剂量如下:口服肠溶阿司匹林胶囊,100 mg·d⁻¹,口服硫酸氢氯吡格雷,每天一次,75 mg·d⁻¹。同时,给予利尿药、β-受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂、洋地黄制剂等。在此基础上,观察组患者口服阿托伐他汀钙(辉瑞制药有限公司,生产批号201409015),每天一次,20 mg·d⁻¹,两组患者均治疗4周。

1.3 观察指标 ①比较两组治疗前及治疗后4周空腹血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;②比较两组治疗前及治疗后4周血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)及脑钠肽(BNP)水平;③比较两组治疗前及治疗后4周6 min步行距离及左室射血分数(LVEF);④比较两组治疗后不良反应发生率。⑤比较两组治疗期间MACE发生率。

1.4 检测方法 治疗前及治疗后4周,两组患者均于清晨空腹抽取静脉血10 mL,静置后分离血清,于-50℃冰箱中保存备检。采用免疫散射比浊法检测hs-CRP水平,检测仪器为贝克曼库尔特IMMAGE 800特定蛋白分析仪;采用美国Biosite公司提供的博适定量免疫荧光BNP测定仪测定BNP水平;使用美国GE公司提供的LOGIQ9型彩超仪测定LVEF;采用Bittner方案测定6 min步行距离。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间的对比采用两独立样本的 t 检验,组内治疗前后的对比采用配对设计的 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

表1 两组基线资料对比

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别/例		6 min 步行距离/ (m, $\bar{x} \pm s$)	冠状动脉介入手术 (是/否)/例	他汀类用药史/例(%)			
			男	女			阿托伐他汀	辛伐他汀	氟伐他汀	其他他汀
对照组	54	58.94 ± 8.75	35	19	279.34 ± 56.63	11/43	19(33.3)	7(13.0)	2(3.7)	3(5.6)
观察组	54	59.20 ± 8.81	36	18	281.34 ± 61.93	9/45	17(31.5)	8(14.8)	0(0.0)	2(3.7)
$t(\chi^2)$ 值		0.154	(0.041)		0.175	(0.245)	(0.167)	(0.077)	(0.509)	0.000
P 值		0.878	0.839		0.861	0.620	0.683	0.781	0.475	1.000

表 2 两组血脂指标的对比/(mmol·L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前				治疗后 4 周			
		TG	LDL-C	TC	HDL-C	TG	LDL-C	TC	HDL-C
对照组	54	3.22 ± 1.92	3.59 ± 0.78	6.78 ± 2.11	0.96 ± 0.37	3.12 ± 1.22	3.43 ± 1.21	6.12 ± 1.71	1.03 ± 0.43
观察组	54	3.34 ± 1.87	3.67 ± 0.92	6.65 ± 2.08	1.02 ± 0.52	2.52 ± 1.43	2.36 ± 1.29	3.76 ± 1.63	1.98 ± 0.58
<i>t</i> 值		0.33	0.49	0.32	0.69	2.35	4.45	7.34	9.67
<i>P</i> 值		0.74	0.63	0.75	0.49	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2 结果

2.1 两组血脂指标的对比 治疗前,两组 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平均差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后,观察组 TC、TG、LDL-C 水平低于对照组,HDL-C 水平高于对照组,组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 2。

2.2 两组治疗后血清 hs-CRP 及 BNP 水平的比较 治疗前,两组血清 hs-CRP 及 BNP 水平均差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后 4 周,观察组血清 hs-CRP 及 BNP 水平低于对照组,组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组治疗后血清 hs-CRP 及 BNP 水平的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	BNP/pg·L ⁻¹		hs-CRP/mg·L ⁻¹	
		治疗前	治疗后 4 周	治疗前	治疗后 4 周
对照组	54	452.34 ± 51.34	167.65 ± 41.50	7.81 ± 2.90	5.65 ± 1.76
观察组	54	448.54 ± 61.45	95.13 ± 29.12	7.84 ± 3.18	3.49 ± 1.50
<i>t</i> 值		0.35	10.51	0.05	6.86
<i>P</i> 值		0.73	<0.01	0.96	<0.01

2.3 两组治疗后 6 min 步行距离及 LVEF 的比较 治疗前,两组 6 min 步行距离及 LVEF 均差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,观察组 6 min 步行距离及 LVEF 均高于对照组,组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$),详情见表 4。

表 4 两组治疗后 6 min 步行距离及 LVEF 的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	6 min 步行距离/m		LVEF/%	
		治疗前	治疗后 4 周	治疗前	治疗后 4 周
对照组	54	268.45 ± 43.87	318.53 ± 51.76	32.68 ± 5.87	39.54 ± 5.32
观察组	54	272.59 ± 48.51	389.83 ± 56.73	33.63 ± 5.98	48.43 ± 6.32
<i>t</i> 值		0.47	6.82	0.83	7.90
<i>P</i> 值		0.64	<0.01	0.40	<0.01

2.4 不良反应 对照组患者出现 4 例黑便、大便潜血阳性及 1 例肉眼血尿,总不良反应发生率为 9.26%;观察组患者出现 3 例黑便、大便潜血阳性和 3 例肉眼血尿,总不良反应发生率为 11.11%,未发现肌痛、肝酶升高、皮疹等他汀类药物常见不良反

应。两组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.101, P = 0.750$)。黑便、大便潜血阳性者停用抗血小板药物,并给予胃黏膜保护剂,较严重者加用质子泵抑制剂(PPI),患者 1 周内可恢复正常;血尿患者停用抗血小板药物和阿托伐他汀钙,其中 3 例停药 2 d 复查尿液恢复正常,1 例较重者给予止血敏和补液治疗,2 d 内恢复正常。

2.5 两组 MACE 比较 观察组 MACE 发生率明显低于对照组,见表 5。

表 5 两组患者的心脏不良事件发生率比较

组别	例数	死亡/ 例(%)	再入院/ 例(%)	再次心梗/ 例(%)	心绞痛/ 例(%)	总发生率/ %
对照组	54	2(3.70)	3(5.55)	1(1.85)	4(7.41)	18.51
观察组	54	0(0.00)	2(3.70)	0(0.00)	1(1.85)	5.55 ^a

注:与对照组比较,^a $\chi^2 = 4.285, P = 0.038$

3 讨论

心力衰竭的主要病理生理基础为心肌重构,而 BNP 主要合成于心室,心肌缺血、损伤、心室壁的压力或张力过大均会导致 BNP 水平的提高^[10]。根据文献报道,BNP 可在瞬间合成,能够有效反映心室功能紊乱程度,与心功能分级具有显著对应关系。炎症反应过度激活是引起心肌重塑和心力衰竭发生的重要原因之一,这主要与炎症反应促进斑块生长,进一步加重心肌缺血有关^[11-13]。其中 hs-CRP 是经典炎症因子,当前研究已证实其水平增加可提高心肌梗死的危险性,是预测心血管疾病危险的重要炎症标志物之一^[14]。

他汀类药物是目前最有效的降脂药物,还具有抗炎、抗氧化作用^[15-17]。Shepherd 等^[18]通过 298 例缺血性心力衰竭患者的回顾性研究表明,高剂量阿托伐他汀可以显著减少 MACE 发生率,降低死亡率。有研究发现低剂量阿托伐他汀辅助治疗伴随心绞痛的扩张性心肌病利于提高患者心功能,降低血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)及 BNP 水平^[19]。本研究结果表明,小剂量阿托伐他汀钙联合常规抗心力衰竭药物治疗冠心

病合并心力衰竭能有效降低患者血脂及外周血 hs-CRP 与 BNP 水平,同时提升患者 6 min 步行水平及 LVEF,减少治疗期间 MACE。提示小剂量阿托伐他汀钙能够短期内降低冠心病合并心力衰竭患者炎症反应程度,改善心功能。笔者查阅大量文献后^[20-23],考虑其主要机制为:①他汀类药物能够发挥其抗氧化作用,减少机体氧自由基的合成,对于心肌炎性损伤和再灌注损伤具有一定预防作用;②他汀类药物能够降低肾脏交感神经活性,调节心脏自主神经功能,对患者的心率变异性具有一定的改善效果;③他汀类药物对血管内皮功能具有一定的保护作用,且研究已证实其药理机制与抑制内皮肽-1 表达及增加一氧化氮含量有关;④他汀类药物能够抑制异戊二烯中间体形成,进一步抑制 G 蛋白的类异戊二烯化,从而阻断信号转导通路所致的心肌肥大。

综上所述,小剂量阿托伐他汀钙能够降低血脂水平,减轻机体炎症反应,改善心功能,辅助治疗冠心病合并心力衰竭利于提高疗效,降低 MACE 发生率,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 陈芬兰,徐琳,曾凡杰,等.阿托伐他汀对心肌梗死后无症状心力衰竭患者左心室重构及心功能的影响[J].山东医药,2015,55(40):40-41.
- [2] NAN J,HUANG J,YANG S. ASSA14-10-03 atorvastatin for coronary heart disease with chronic heart failure in Chinese population: A meta-analysis[J]. Heart,2015,101(Suppl 1):A32.
- [3] 王姝,王瑞,蒋雅楠,等.阿托伐他汀通过调节钠-钙交换体改善心力衰竭大鼠心脏功能[J].中国病理生理杂志,2016,32(10):1900-1904.
- [4] FERRARI R,FOX K. Heart rate reduction in coronary artery disease and heart failure[J]. Nature Reviews Cardiology,2016,13(8):493-501.
- [5] 师志芳,李立鹏,代婧,等.不同剂量氟伐他汀强化治疗对老年冠心病心力衰竭患者血运重建后血浆 BNP 及心功能的影响[J].临床和实验医学杂志,2016,15(5):448-451.
- [6] ROSENDORFF C. Treatment; special conditions; co-existing heart disease; coronary artery disease, myocardial infarction, heart failure[J]. Journal of the American Society of Hypertension,2015,9(8):651-654.
- [7] 谈兆斌.阿托伐他汀钙片联合酒石酸美托洛尔片治疗冠心病心力衰竭的临床疗效及对血浆氨基末端 B 型脑利钠肽前体水平的影响[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(12):277-280.
- [8] LAVOIE L,KHOURY H,WELNER S,et al. Burden and prevention of adverse cardiac events in patients with concomitant chronic heart failure and coronary artery disease: a literature review[J].

Cardiovascular Therapeutics,2016,34(3):152-160.

- [9] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.
- [10] GEORGE J,RAPSOMANIKI E,PUJADESRODRIGUEZ M,et al. How does cardiovascular disease first present in women and men? Incidence of 12 cardiovascular diseases in a contemporary cohort of 1 937 360 people[J]. Circulation,2015,132(14):1320-1328.
- [11] 彭环庆,彭志允,范志勇,等.阿托伐他汀对不同血脂水平的慢性心力衰竭患者血管内皮功能的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(19):5486-5487.
- [12] 陈福晖,刘达兴,容松.心肌缺血再灌注损伤发生机制的研究进展[J].安徽医药,2017,21(12):2145-2148.
- [13] 王娟,张勇,何江,等.阿托伐他汀联合重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死合并心力衰竭的临床观察[J].中国药房,2016,14(9):1182-1185.
- [14] YU X,SUN Y,ZHAO Y,et al. Prognostic value of plasma galectin-3 levels in patients with coronary heart disease and chronic heart failure[J]. International Heart Journal,2015,56(3):314-318.
- [15] 叶萍贞,叶萍仙,朱建华,等.阿托伐他汀钙降低运动高血压反应和改善运动耐量的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(8):599-602.
- [16] YAN M,LIAO H,CHEN D. GW26-e2337 clinical significance of serum C-reactive protein and blood homocysteine detection in patients with coronary heart disease[J]. Journal of the American College of Cardiology,2015,66(16):C268-C269.
- [17] 邹云丞,吕云,白洁,等.依折麦布联合小剂量阿托伐他汀钙对老年冠心病患者颈动脉斑块的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(5):464-466.
- [18] SHEPHERD J,BREAZNA A,DEEDWANIA PC,et al. Relation between change in renal function and cardiovascular outcomes in atorvastatin-treated patients (from the treating to new targets [TNT] study) [J]. American Journal of Cardiology,2016,117(8):1199-1205.
- [19] 叶萍贞,叶萍仙,朱建华,等.他汀类药物治疗改善患者心脏舒张功能与降低运动后脑利钠肽水平的作用[J].中国临床药理学杂志,2015,31(7):487-490,504.
- [20] KUNUTSOR SK,KHAN H,LAUKKANEN JA. Serum magnesium and risk of new onset heart failure in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Study[J]. European Journal of Epidemiology,2016,31(10):1035-1043.
- [21] MUNTNER P,WHITTLE J,LYNCH AI,et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: A cohort study[J]. Annals of Internal Medicine,2015,163(5):329-338.
- [22] 李明初,廖长琦,杨晓平. 血塞通注射液联合阿托伐他汀钙治疗糖尿病合并脑梗死疗效及对患者神经功能的影响[J].中国现代医学杂志,2015,25(31):49-52.
- [23] DORN GW,CRESCHI S. Genome-wide association studies of coronary artery disease and heart failure: where are we going? [J]. Pharmacogenomics,2009,10(2):213-223.

(收稿日期:2017-05-11,修回日期:2018-07-25)