

# 加倍剂量阿托伐他汀对冠心病伴慢性心力衰竭 ET、NO、CHI3L1、Tei 指数及预后的影响\*

齐亚娟<sup>1</sup>, 刘素阁<sup>1△</sup>, 王淑锦<sup>2</sup>, 靳 娜<sup>2</sup>, 李伟刚<sup>3</sup>

(河北省廊坊市第四人民医院 1. 内科; 2. 呼吸内科; 3. 心内科, 廊坊 065700)

**摘要** 目的:探讨加倍剂量阿托伐他汀对冠心病合并慢性心力衰竭(CHF)患者内皮素(ET)、一氧化氮(NO)、几丁质酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)、Tei 指数及预后的影响。方法:选取 2015 年 1 月至 2017 年 3 月在河北省廊坊市第四人民医院确诊为冠心病合并 CHF 老年患者 116 例,按随机数字表法将患者分为观察组( $n=58$ )和对照组( $n=58$ )。在常规治疗基础上,对照组给予 10 mg/d 阿托伐他汀治疗,观察组给予 20 mg/d 阿托伐他汀治疗。两组疗程均为 6 个月。观察比较两组治疗前、后血脂、血液流变学、血管内皮功能相关指标及血浆 N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平、左室舒张末内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)、二尖瓣血流舒张早期流速(VE)、心房收缩期流速(VA)、Tei 指数。记录不良反应发生情况。结果:观察组治疗后总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血浆黏度、全血黏度(低切、高切)、红细胞比容(Hct)、红细胞聚集指数(EAI)、ET、CHI3L1、LVEDD、NT-proBNP、Tei 指数均较治疗前及对照组明显下降( $P<0.05$ ),NO、LVEF、VE/VA 明显增高( $P<0.05$ )。观察组在心功能改善率、心衰再住院率方面均优于对照组(均  $P<0.05$ )。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),均未发现肝、肾功能异常情况。结论:加倍剂量阿托伐他汀对于改善冠心病合并 CHF 患者心功能和预后效果更好。

**关键词** 冠心病;阿托伐他汀;慢性心力衰竭;心功能;预后

**中图分类号:**R259 **文献标志码:**A **文章编号:**1005-930X(2018)11-1572-04

**DOI:**10.16190/j.cnki.45-1211/r.2018.11.026

冠心病是老年人的常见病,是慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的主要病因。研究表明,冠心病心肌缺血、缺氧损伤后,多条信号通路被激活,引起多种炎性细胞因子表达上调、血管内皮细胞受损以及心肌重构,并最终导致心力衰竭和死亡<sup>[1]</sup>。因此,改善心功能、延缓其病情加重对患者的预后具有重要意义。目前,他汀类药物已广泛用于冠心病的治疗,对于冠心病合并 CHF 的疗效也已得到临床肯定,但不同剂量阿托伐他汀的临床效果尚存在争议<sup>[2]</sup>。阿托伐他汀治疗冠心病合并 CHF 的常用剂量为 10 mg/d 和 20 mg/d,本研究通过对比不同剂量阿托伐他汀对冠心病合并 CHF 患者血脂、血液流变学、血管内皮功能、Tei 指数及预后的影响,为临床阿托伐他汀剂量的选择提供参考依据,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2017 年 3 月

在河北省廊坊市第四人民医院确诊为冠心病合并 CHF 老年患者 116 例,均符合《中国冠心病合并心力衰竭诊断和治疗指南》<sup>[3]</sup>中的相关诊断标准。纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级 II~IV 级,其中 II 级 23 例,III 级 54 例,IV 级 39 例;左室射血分数(LVEF)≤50%。排除标准:①急性冠脉综合征及严重心动过缓;②严重肝、肾功能不全及严重感染;③糖尿病、恶性肿瘤、脑卒中、慢性阻塞性肺疾病及甲状腺功能减退者;④对阿托伐他汀钙过敏或不耐受者。按随机数字表法将患者分为观察组( $n=58$ )和对照组( $n=58$ )。两组性别、年龄、病程、吸烟、高血压、糖尿病、冠脉病变、心绞痛(CCS)分级、心功能分级(NYHA)比较,差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。所有入选对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法 所有患者均给予常规抗心力衰竭治疗,主要包括低盐低脂饮食、强心、利尿、血管紧张素转化酶抑制剂、β受体阻滞剂等,酌情加用地高辛对症治疗。在常规基础上,对照组给予阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408)10 mg/d,观察组则给予加倍剂量阿托伐他汀 20 mg/d,晚饭

\* 基金项目:廊坊市科学技术研究与发展计划(No. 2017013074)

△通信作者, E-mail: lfsytjzx@163.com

收稿日期:2018-03-27

后顿服。两组疗程均为 6 个月。

表 1 两组患者一般临床资料比较

项目	观察组 (n=58)	对照组 (n=58)	P
性别(男/女),n	35/23	38/20	0.709
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	70.6±16.5	68.9±18.7	0.531
病程/年, $\bar{x}\pm s$	7.36±4.16	7.19±3.95	0.413
吸烟,n(%)	17(29.3)	19(32.8)	0.416
高血压,n(%)	23(39.7)	25(43.1)	0.409
糖尿病,n(%)	17(29.3)	15(25.9)	0.280
冠脉病变/支, $\bar{x}\pm s$	2.6±0.7	2.5±0.9	0.413
CCS,n(%)			
II级	16(27.6)	18(31.0)	0.398
III级	34(58.6)	33(56.9)	0.506
IV级	8(13.8)	7(12.1)	0.150
NYHA 分级,n(%)			
II级	20(34.5)	22(37.9)	0.371
III级	30(51.7)	29(50.0)	0.528
IV级	8(13.8)	7(12.1)	

1.3 观察指标 (1)实验室指标:①采用 AU5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司)及配套试剂测定血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。②采用 LBY-N6Compact 全自动血液流变仪(北京普利生仪器有限公司)测定血浆黏度、全血黏度(低切、高切)、红细胞比容(Hct)及红细胞聚集指数(EAI)。③采用硝酸还原酶法测定血浆内皮素(ET)、一氧化氮(NO)水平。采用酶联免疫吸附法测定血浆几丁质酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)水平。④采用 Ax SYM 免疫分析仪(美国 Abbott 公司)及配套试剂测定血浆 N 末端 B 型脑钠肽前体(Nt-proBNP)水平。(2)心功能相关指标:①按 NYHA 分级标准进行心功能评估;②采用 Vivid7 彩色多普勒诊断仪(美国 GE 公司)测量左室舒张末内径(LVEDD)、LVEF、二尖瓣血流舒张早期流速(VE)、心房收缩期流速(VA)及 Tei 指数。Tei 指数=等容收缩期时间+等容舒张期时间/心室射血时间。

1.4 预后随访 平均随访时间 1 年,记录心功能改善(NYHA 下降 $\geq$ I 级)、心衰再住院率、心源性病死率。

1.5 药物不良反应 两组治疗期间行肝、肾功能检查。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组内比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组治疗前、后血脂水平比较 治疗后,观察组 TC、TG、LDL-C 均较治疗前及对照组明显下降(均  $P<0.05$ ),见表 2。

2.2 两组治疗前、后血液流变学指标比较 两组治疗后血浆黏度、低切全血黏度、高切全血黏度、Hct、EAI 均较治疗前下降,而观察组变化程度大于对照组( $P<0.05$ ),见表 3。

2.3 两组治疗前、后 ET、NO、CHI3L1 比较 与治疗前比较,两组治疗后 ET、CHI3L1 下降,NO 增高(均  $P<0.05$ ),而观察组变化程度明显高于对照组(均  $P<0.05$ ),见表 4。

2.4 两组治疗前、后心功能相关指标比较 两组组治疗后 LVEF、VE/VA 增高,LVEDD、Nt-proBNP、Tei 指数下降,且观察组优于对照组,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ),见表 5。

2.5 两组预后情况比较 观察组在心功能改善率、心衰再住院率方面均优于对照组(均  $P<0.05$ ),见表 6。

2.6 药物不良反应 观察组出现头晕 1 例,恶心 1 例,但症状较轻,对症处理后即好转;对照组无不良反应发生,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组均未发现肝、肾功能异常情况。

表 2 两组治疗前、后血脂水平比较(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
观察组(n=58)	治疗前	6.28±1.59	2.20±0.80	0.69±0.16	3.69±1.13
	治疗后	4.35±1.06 <sup>ab</sup>	1.87±0.62 <sup>ab</sup>	0.72±0.17	2.76±0.91 <sup>ab</sup>
对照组(n=58)	治疗前	6.23±1.65	2.18±0.76	0.71±0.13	3.66±1.10
	治疗后	6.09±1.53	2.13±0.71	0.72±0.11	3.59±1.06

与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表 3 两组治疗前、后血液流变学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	血浆黏度/ (mPa/s)	全血低切黏 度/(mPa/s)	全血高切黏 度/(mPa/s)	Hct, %	EAI
观察组 (n=58)	治疗前	1.96±0.16	11.56±1.86	6.09±0.49	43.09±2.49 <sup>a</sup>	2.87±0.77
	治疗后	1.31±0.09 <sup>ab</sup>	8.63±1.32 <sup>ab</sup>	4.86±0.38 <sup>ab</sup>	37.83±2.27 <sup>ab</sup>	2.21±0.68 <sup>ab</sup>
对照组 (n=58)	治疗前	1.94±0.17	11.69±1.78	6.04±0.51	43.16±2.60	2.90±0.79
	治疗后	1.53±0.12 <sup>a</sup>	9.81±1.40 <sup>a</sup>	5.19±0.43 <sup>a</sup>	40.11±2.56 <sup>a</sup>	2.63±0.56 <sup>a</sup>

与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前、后 ET、NO、CHI3L1 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	ET/(pg/ml)	NO/( $\mu$ mol/L)	CHI3L1 /( $\mu$ g/L)
观察组(n=58)	治疗前	109.3±16.4	51.6±3.9	153.6±70.3
	治疗后	68.9±10.8 <sup>ab</sup>	70.9±4.5 <sup>ab</sup>	76.4±27.3 <sup>ab</sup>
对照组(n=58)	治疗前	106.5±15.3	53.0±3.7	149.5±64.1
	治疗后	87.6±12.7 <sup>a</sup>	62.8±3.9 <sup>a</sup>	94.8±39.0 <sup>a</sup>

与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 5 两组治疗前后心功能相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	LVEF/%	LVEDD/mm	Nt-proBNP/ (ng/L)	VE/VA	Tei 指数
观察组 (n=58)	治疗前	32.41±6.64	57.65±8.18	3 683.3±297.0	0.70±0.10	0.69±0.13
	治疗后	44.85±5.42 <sup>ab</sup>	48.87±5.07 <sup>ab</sup>	2 046.8±209.4 <sup>ab</sup>	0.83±0.13 <sup>ab</sup>	0.43±0.09 <sup>ab</sup>
对照组 (n=58)	治疗前	33.21±6.85	58.61±9.25	3 598.1±307.9	0.71±0.09	0.66±0.11
	治疗后	41.38±7.06 <sup>a</sup>	52.32±6.75 <sup>a</sup>	2 364.5±195.8 <sup>a</sup>	0.77±0.10 <sup>a</sup>	0.54±0.12

与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 6 两组预后情况比较[n(%)]

组别	心功能 改善率	心衰再 住院率	心源性 病死率
观察组(n=58)	45(77.6) <sup>a</sup>	7(12.1) <sup>a</sup>	1(1.7)
对照组(n=58)	32(55.2)	20(34.5)	4(6.9)

与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

CHF 是冠心病的最严重阶段,常表现为疲劳、呼吸困难等,生活质量明显下降,约 40% 的患者确诊后 1 年内死亡<sup>[4]</sup>。阿托伐他汀可调控多条信号转导途径,除了具有显著的降脂稳斑作用外,还具有抗炎、抗氧化、抗心律失常等多种非降脂依赖性心血管保护效应,在临床实践中已将其作为急性冠脉综合征的常规用药。由于阿托伐他汀具有独立于其降脂作用之外的多效性,近年来人们越来越关注阿托伐他汀对冠心病合并 CHF 的益处。有 Meta 分析显示,在常规治疗上加用阿托伐他汀可明显改善冠心病合并 CHF 患者的心功能和心肌重塑,是治疗冠心病 CHF 的有效药物<sup>[5]</sup>。但目前对于阿托伐他汀治疗冠心病合并 CHF 最适剂量未有明确论断。阿托伐他汀常规剂量一般为 10 mg/d,最大剂量为 80 mg/d,本研究纳入病例为老年冠心病 CHF 患者,由

于其特殊的病理生理特征,且常合并使用其他药物,常引起肝、肾功能等不良反应。基于目前的研究,老年患者常规剂量治疗时不良反应发生率较低,但仍应充分评估老年患者风险效益比,本研究选用 10 mg/d 和 20 mg/d 两种剂量进行对比观察,同时监测药物不良反应,预防严重不良事件的发生。

血管内皮功能障碍在 CHF 病情进展过程中起到重要作用,ET、NO、CHI3L1 与血管内皮功能具有较好的相关性。近年研究证明,当发生 CHF 时,心肌细胞缺血、缺氧和血管内皮细胞受损,使 ET 分泌增加;另外,肾血流量减少,肾小球滤过率降低,导致 ET 清除减少。因此,CHF 患者 ET 血浆浓度水平增高<sup>[6]</sup>。有研究显示,CHF 患者 ET 血浆浓度水平可高出正常人 2 倍以上<sup>[7]</sup>。另有研究显示,ET 水平升高可能是 CHF 不同程度的代偿反应<sup>[8]</sup>。但随着心衰病情的进展,ET 分泌增多,甚至刺激心肌细胞和血管内皮细胞增生肥大,促使心肌间质纤维化,最终导致心脏重构<sup>[9]</sup>。此外,过量的 ET 分泌还可抑制细胞膜上的乳酸转运,影响心肌细胞的乳酸代谢,从而使 CHF 病情加重<sup>[10]</sup>。NO 是由内皮细胞中内皮型一氧化氮合酶(eNOS)催化 L-精氨酸而生成的强烈血管扩张因子,具有减缓心肌肥厚的作用,是心

肌重构的重要抑制因子,其分泌减少可减弱血管舒张效应。CHI3L1 是导致血管内皮功能障碍的重要因素,近年研究证实 CHI3L1 参与炎症、基质重构和纤维化为特征的心血管疾病的发生发展过程,可作为心血管疾病预防和治疗的新靶点,在疾病诊断、病情和预后评估中具有重要价值<sup>[11]</sup>。一项大样本的临床研究显示,CHF 患者 CHI3L1 血浆水平显著高于正常对照组,CHI3L1 水平增高可作为因心衰住院和病死的独立危险因素<sup>[12]</sup>。本研究中,观察组 ET、NO 和 CHI3L1 水平明显低于对照组(均  $P < 0.05$ )。提示 20 mg/d 阿托伐他汀较 10 mg/d 阿托伐他汀能更有效地改善冠心病合并 CHF 患者的血管内皮功能,从而更好地发挥药效。

Nt-proBNP 对心衰的诊断具有高度敏感性和特异性,在心衰危险分层中具有重要价值;VE/VA 比值是反应左室舒张功能的有效指标;而 Tei 指数是心室功能的综合评估指标,不受心脏形态、血压、心率及瓣膜反流等的影响<sup>[13]</sup>。本研究中,观察组治疗后 LVEF、VE/VA 升高,LVEDD、Nt-proBNP、Tei 指数下降,与治疗前及对照组比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),进一步证实了给药剂量为 20 mg/d 阿托伐他汀对冠心病合并 CHF 患者心功能作用效果更佳。本研究还显示,观察组在心功能改善率、心衰再住院率方面均优于对照组(均  $P < 0.05$ )。表明较大剂量他汀能够有效改善冠心病合并 CHF 患者的预后,与崔艳红等<sup>[14]</sup>研究结果相一致。此外,观察组出现头晕 1 例,恶心 1 例,但症状较轻,未发现肝肾功能异常情况。表明阿托伐他汀 20 mg/d 的使用剂量安全性良好。

综上所述,20 mg/d 阿托伐他汀能更有效地改善冠心病合并 CHF 血管内皮功能、心功能和预后,值得临床推广应用。

## 参考文献:

[1] 王金凤.老年慢性心衰患者血清中内皮素-1、一氧化氮和基质金属蛋白酶-7 的表达及意义[J].中国老年学杂志,2013,33(15):3728-3729.

- [2] 郭寿贵,郭佳茹,许惠莲,等.阿托伐他汀对冠心病并慢性心力衰竭及心房纤颤患者的预后研究[J].海南医学,2015,26(4):486-489.
- [3] 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.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[S].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.
- [4] 丁旭林,海龙,李雅洁,等.老年慢性心力衰竭患者临床特点分析[J].中国循证心血管医学杂志,2014,6(2):215-217.
- [5] 武智晓,黎明江.阿托伐他汀对心衰患者 LVEF 影响的 Meta 分析[J].海南医学,2012,23(1):132-134.
- [6] 肖本胜,郭涛.心力衰竭严重程度与生化指标的关系[J].慢性病学杂志,2013,14(11):837-840.
- [7] 张维锋.缺血性心脏病合并左心衰竭患者血清脑钠肽和内皮素-1 的变化[J].心脑血管病防治,2013,13(4):306-307.
- [8] 钱伟莉,杨新春,张娟,等.慢性心力衰竭患者 N 端脑钠肽前体、内皮素与心功能的关系[J].中国循证心血管医学杂志,2014,6(3):311-313.
- [9] 蔡大炜.脑钠肽、内皮素和超敏 C 反应蛋白检测在心力衰竭患者中的应用[J].中华全科医学,2014,12(1):70-71.
- [10] 高彩丽,叶武成.瑞舒伐他汀治疗慢性心力衰竭的临床疗效及其对内皮素和炎症因子的影响[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(10):58-60.
- [11] 钱琦,龙明智,陈忠,等.CHI3L1-329G/A 基因多态性与冠心病相关性的研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2012,32(6):841-844.
- [12] HARUTYUNYAN M,CHRISTIANSEN M,JOHANSEN J S,et al.The inflammatory biomarker YKL-40 as a new prognostic marker for all-cause mortality in patients with heart failure[J].Immunobiology,2012,217:652-656.
- [13] 农丽录,邢晨芳.组织多普勒和脉冲多普勒测定 Tei 指数评价慢性心力衰竭患者右心功能的对比研究[J].现代医用影像学,2013,22(2):99-101.
- [14] 崔艳红,马翠芳.不同剂量阿托伐他汀治疗冠心病慢性心力衰竭的疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(1):59-61.

(本文编辑:杜顺霞)