

# 不同他汀类药物对高龄冠心病病人实验室指标水平、心血管不良事件及死亡风险的影响



许迎春, 缪春波, 许秀丽, 郭宝强

**摘要:**目的 探讨阿托伐他汀、普伐他汀及瑞舒伐他汀对高龄冠心病病人实验室指标水平、心血管不良事件及死亡风险的影响。方法 选取我院 2015 年 10 月—2017 年 6 月收治的高龄冠心病病人 180 例,以随机数字表法分为 A 组(60 例)、P 组(60 例)及 R 组(60 例),分别给予阿托伐他汀、普伐他汀及瑞舒伐他汀口服治疗。比较 3 组病人治疗前后低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)控制达标率、实验室指标水平、随访心脑血管不良事件发生率及死亡率。结果 治疗后,3 组 LDL-C、non-HDL-C 达标率均较治疗前高( $P < 0.05$ )。3 组治疗后 LDL-C 和 non-HDL-C 控制达标率组间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );3 组治疗后三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、LDL-C 及 non-HDL-C 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );3 组治疗后 TC、LDL-C、non-HDL-C 水平较治疗前降低( $P < 0.05$ )。3 组治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酸激酶(CK)及肌酐(Cr)水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );3 组病人随访 1 年心脑血管不良事件发生率和死亡率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 阿托伐他汀、普伐他汀及瑞舒伐他汀用于高龄冠心病病人治疗具有相近血脂控制效果和远期预后,且安全性较好。

**关键词:**冠心病;高龄;阿托伐他汀;普伐他汀;瑞舒伐他汀;血脂;安全性

**中图分类号:**R541.4 R256.2 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.22.030

冠心病病人因动脉粥样硬化病情进展而导致症状加重,如未及时控制可诱发多种心脑血管不良事件,严重威胁生命安全<sup>[1]</sup>。已有研究显示,血脂水平异常是导致冠心病病情加重的关键始动因素,且血脂水平与病人远期预后具有相关性<sup>[2]</sup>;以阿托伐他汀、普伐他汀及瑞舒伐他汀为代表,他汀类目前被广泛用于冠心病病人调脂干预,在延缓动脉粥样斑块形成和提高斑块稳定性方面效果良好<sup>[3]</sup>。但高龄冠心病人群受限于高危因素多、肝肾功能下降明显,他汀类药物应用不良事件发生风险可能增高,故越来越多学者开始认识到他汀类药物选择的重要性<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨阿托伐他汀、普伐他汀及瑞舒伐他汀对高龄冠心病病人实验室指标水平、心血管不良事件及死亡风险的影响,为制定药物方案积累充足循证医学依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取我院 2015 年 10 月—2017 年 6 月收治的高龄冠心病病人 180 例,以随机数字表法分为 A 组、P 组及 R 组,每组 60 例。A 组:男 33 例,女 27 例;年龄( $82.59 \pm 4.20$ )岁;体质指数(BMI)为( $23.04 \pm 3.51$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;合并 2 型糖尿病 33 例,原发性高血压 51 例,脑血管疾病 26 例;有吸烟史者 26 例。P 组:男 35 例,女

25 例;年龄( $82.80 \pm 4.24$ )岁;BMI( $23.11 \pm 3.54$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;合并 2 型糖尿病 35 例,原发性高血压 52 例,脑血管疾病 21 例;有吸烟史者 28 例。R 组:男 34 例,女 26 例;年龄( $82.04 \pm 4.13$ )岁;BMI( $29.97 \pm 3.48$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;合并 2 型糖尿病 31 例,原发性高血压 54 例,脑血管疾病 27 例;有吸烟史者 23 例。纳入标准:①符合冠心病诊断标准<sup>[5]</sup>;②年龄 $\geq 75$ 岁;③研究方案经伦理委员会批准;④病人及家属知情同意。排除标准:①严重心力衰竭;②原发性高血压难以控制;③肝肾功能障碍;④严重内分泌系统疾病;⑤服用其他种类降脂药物;⑥恶性肿瘤;⑦精神系统疾病;⑧临床资料不全。3 组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.2 方法** A 组病人口服阿托伐他汀(北京嘉林药业股份有限公司生产,国药准字 H20093819),20 mg/d;P 组病人口服普伐他汀(海正辉瑞制药有限公司生产,国药准字 H20050149),40 mg/d;R 组病人口服瑞舒伐他汀(浙江京新药业股份有限公司生产,国药准字 H20143284),10 mg/d;疗程均为 6 个月。

**1.3 观察指标** ①低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)控制达标率判定标准为<sup>[6]</sup>:LDL-C $< 1.8$  mmol/L,non-HDL-C $< 2.6$  mmol/L;或 LDL-C 水平较治疗前降低 50%以上;或 LDL-C 水平治疗前正常且治疗后较治疗前降低 30%以上;②三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及 non-HDL-C 水平检测采用贝克曼 AU3800 全自动生化分析仪;③药物安全性评价指标包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酸激酶(CK)及肌酐(Cr)水平,检测仪器为罗氏 Cobas

作者单位 聊城市第二人民医院(山东临清 252600),E-mail: xycyc831@163.com

引用信息 许迎春,缪春波,许秀丽,等.不同他汀类药物对高龄冠心病病人实验室指标水平、心血管不良事件及死亡风险的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(22):3567-3570.



2.4 3 组病人远期预后比较 3 组病人随访 1 年心脑血管不良事件发生率和死亡率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表 4。

表 4 3 组病人远期预后比较 例(%)

组别	例数	心脑血管不良事件	死亡
A 组	60	10(16.67)	3(5.00)
P 组	60	12(20.00)	2(3.33)
R 组	60	8(13.33)	2(3.33)
P		$> 0.05$	$> 0.05$

### 3 讨论

冠心病作为心内科常见疾病类型之一,因冠状动脉粥样硬化斑块形成,堵塞供血血管,导致心肌处于持续缺氧缺血状态,最终诱发心绞痛出现<sup>[7]</sup>。他汀类药物是冠心病病人首选二级预防药物之一,在预防心脑血管不良事件和死亡风险方面已获得广泛认可<sup>[8]</sup>;但以往研究主要集中在 65 岁以下人群,而对于 75 岁及以上人群采用不同类型他汀类药物后疗效安全性受益仍无明确定论,需要更多前瞻性随机对照研究证实。

本研究结果显示,3 组病人治疗后 LDL-C 和 non-HDL-C 控制达标率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );3 组病人治疗后 TG、TC、LDL-C、HDL-C 及 non-HDL-C 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),证实 3 种类型他汀类药物治疗高龄冠心病病人在控制血脂效果方面较为接近,与以往 65 岁以下人群报道基本一致<sup>[9]</sup>。本研究观察到病人治疗前 TG 水平高于以往研究中国成年冠心病病人水平,而这一差异可能与治疗前用药情况差异有关,相关回顾性报道中部分病人已口服他汀类药物治疗;同时正常动脉硬化性心血管疾病病人 50%~60% 存在明显血脂异常,而随着年龄增加这一比例增多亦解释了这一问题<sup>[10]</sup>。已有研究显示,对于 LDL-C 水平正常或偏低者加用他汀类药物可有效抑制血管炎症,增强动脉粥样硬化斑块稳定性,促进内皮细胞功能修复,并有助于抑制动脉平滑肌细胞增生,而这对于控制动脉粥样硬化病情具有重要意义<sup>[11]</sup>。本研究中 3 组病人治疗后 LDL-C 和 non-HDL-C 控制达标率与既往多中心研究相符,调脂效果与 60~80 岁人群亚组分析结果接近<sup>[12]</sup>。目前冠心病诊疗指南均提示应在药物调脂同时重视饮食控制和运动干预的重要性,本研究中病人治疗后血脂达标率仍 $< 70%$ <sup>[13]</sup>,认为年龄增加导致身体机能下降,使得大部分病人难以完成系统身体锻炼,同时饮食结构改变难度亦较大,这可能是导致总体疗效欠佳的关键原因。

本研究中 3 组病人随访 1 年心脑血管不良事件发生率和死亡率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示高龄冠心病病人口服 3 种他汀类药物远期预后基本一致,且总体发生率与国外报道亦接近<sup>[14]</sup>;同时国外学者还认为 80 岁以上人群口服他汀类药物后可获得与 60~80 岁人群相近总体临床收益。美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)血脂异常诊疗指南推荐冠心病病人应将及时有效控制动脉硬化放在首位,而不要求 LDL-C 和非 HDL-C 水平必须达到目标值<sup>[15]</sup>;而这亦进一步提示针对高龄冠心病病人积极给予他汀类药物干预更有助于避免严重并发症发生。

大量临床报道提示,老年人群口服他汀类药物安全性和耐受性均令人满意,肝肾功能和心肌损伤风险较低;但对于 75 岁及以上人群往往合并明显肝肾功能下降,药物成分排除速率明显降低,而服用治疗多种基础疾病药物亦加重脏器负担,故临床对于此类人群他汀类药物应用安全性仍有争议<sup>[16]</sup>。本研究中 3 组病人治疗前后 ALT、CK 及 Cr 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),则进一步表明他汀类药物治疗高龄冠心病病人安全性符合临床需要。

综上所述,阿托伐他汀、普伐他汀及瑞舒伐他汀用于高龄冠心病病人治疗,具有相近血脂控制效果和远期预后,且安全性较好。但本研究受限于纳入样本量不足、随访时间短及单一中心等因素,所得研究结论仍有待更大样本多中心临床研究确证。

#### 参考文献:

- [1] STONE N J, ROBINSON J G, LICHTENSTEIN A H, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(25): 2889-2934.
- [2] O'BRIEN E C, WU J, SCHULTE P J, et al. Statin use, intensity, and 3-year clinical outcomes among older patients with coronary artery disease[J]. Am Heart J, 2016, 173(6): 27-34.
- [3] LU Y, CHENG Z, ZHAO Y, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with statins for coronary heart disease: a Bayesian network meta-analysis[J]. Atherosclerosis, 2016, 254(3): 215-227.
- [4] REIBIS R, JANNOWITZ C, HALLE M, et al. Management and outcomes of patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction in cardiac rehabilitation centers[J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(2): 211-219.
- [5] 陈灏珠.实用心脏病学[M].上海:上海科学技术出版社, 2016: 113-114.
- [6] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南[J].中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
- [7] 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识组.血脂异常老年

- 人使用他汀类药物中国专家共识[J].中华内科杂志,2015,54(5):467-477.
- [8] JACOBSON T A, ITO M K, MAKI K C, et al. National lipid association recommendations for patient - centered management of dyslipidemia: part 1 executive summary[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(5): 473-488.
- [9] DRAPALA A, SIKORA M, UFNAL M. Statins, the rennin-angiotensin-aldosterone system and hypertension- a tale of another beneficial effect of statins[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2014, 15(3):250-258.
- [10] SANO H, KASAMA S, FUJIMOTO S, et al. Effects of statin therapy on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with chronic heart failure: a propensity score -matched analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(27):e214.
- [11] HORITA N, MIYAZAWA N, KOJIMA R, et al. Statins reduce all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. Respir Res, 2014, 15(1):80-86.
- [12] LOWE R N, VANDE GRIEND J P, SASEEN J J. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease in the elderly[J]. Consult Pharm, 2015, 30(1):20-30.
- [13] GAGGIN H K, JANUZZI J L J R. Natriuretic peptides in heart failure and acute coronary syndrome[J]. Clin Lab Med, 2014, 34(1):43-58.
- [14] ZHAO Y, YU P, WU R, et al. Renal celcarcinoma-adjacent tissues enhance mobilization and recruitment of endothelial progenitor cells to promote the invasion of the neoplasm[J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(7):643-649.
- [15] NICHOLLS S J, PURL R, ANDERSON T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GIAGOV randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 316(22): 2373-2384.
- [16] BLE A, HUGHES P M, DELGADO J, et al. Safety and effectiveness of statins for prevention of recurrent myocardial infarction in 12 156 typical older patients: a quasi-experimental study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017, 72(2):243-452.

(收稿日期:2018-06-25)  
(本文编辑 王丽)

# 冠心病病人血清 vWF、GDF-15、PCSK-9、APN 的变化特点及与冠状动脉病变程度的关系



常方圆,冯泽瑞,王志敏

**摘要:**目的 探讨冠心病(CHD)病人血清血管性血友病因子(vWF)、前蛋白酶枯草溶菌素 9(PCSK-9)、生长分化因子-15(GDF-15)、脂联素(APN)的水平与冠状动脉病变程度的关系。方法 选取 2016 年 2 月—2016 年 12 月我院经冠状动脉造影或血管内超声确诊的冠心病病人(CHD 组)128 例,另选择 60 名非冠心病志愿者作为对照组。检测两组血清 vWF、GDF-15、PCSK-9、APN 水平,并分析冠心病病人血清 vWF、GDF-15、PCSK-9、APN 水平与冠状动脉病变程度的关系。结果 CHD 组血清 vWF、GDF-15、PCSK-9 水平均高于对照组( $P < 0.05$ ),APN 低于对照组( $P < 0.05$ );CHD 组单支病变、双支病变、三支病变病人的血清 vWF、GDF-15、PCSK-9 水平呈逐渐升高的趋势( $P < 0.05$ ),APN 水平呈逐渐降低趋势( $P < 0.05$ );冠心病病人的血清 vWF、GDF-15、PCSK-9 水平与 Gensini 评分呈正相关( $P < 0.05$ ),APN 水平与 Gensini 评分呈负相关( $P < 0.05$ )。结论 冠心病病人血清 vWF、GDF-15、PCSK-9 水平升高,APN 水平降低,并且与冠状动脉病变程度关系密切。

**关键词:**冠心病;血管性血友病因子;前蛋白酶枯草溶菌素 9;生长分化因子-15;脂联素;冠状动脉;病变程度;相关

**中图分类号:**R541.4 R256.2 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.22.031

冠心病(coronary heart disease, CHD)的发生能够加剧心肌细胞的缺血和坏死,增加病人的病死率。对于不同血管病变程度的 CHD 病人的准确诊断和病情评估具有重要的临床意义,能够指导临床上介入或

者早期抗凝等治疗,进而改善预后<sup>[1-2]</sup>。常规超声心动图检查虽然能够评估心脏的结构性改变,但对于冠状动脉病变程度评估价值不高。螺旋 CT 冠状动脉造影检查的费用较高,难以在基层医疗机构广泛开展。血清学指标的评估能够在心血管疾病的诊断或者临床预后中发挥重要的作用。血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)、前蛋白酶枯草溶菌素 9(protease subtilisin 9, PCSK-9)、生长分化因子-15(growth differentiation factor -15, GDF-15)等能够加剧氧化应

**作者单位** 聊城市第二人民医院(山东临清 252600), E-mail: chenhouy6@163.com

**引用信息** 常方圆,冯泽瑞,王志敏.冠心病病人血清 vWF、GDF-15、PCSK-9、APN 的变化特点及与冠状动脉病变程度的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(22): 3570-3573.