

• 临床研究 •

急性冠脉综合征患者早期应用辛伐他汀对血管内皮功能的保护作用

陈思远¹, 贾三庆², 赵敏², 张谦²

[摘要] 目的 观察他汀类降脂药物对急性冠脉综合征患者血管内皮功能的短期效果。方法 60例急性冠脉综合征(急性心肌梗死、非ST段抬高心肌梗死、不稳定心绞痛)患者被随机分为2组,对照组30例,辛伐他汀组30例(辛伐他汀20 mg/d)。服药前和服药3~5 d后分别重复测定右侧肱动脉的血管内皮依赖性舒张百分数(FMD)。结果 FMD治疗前两组间无显著性差异,对照组FMD在治疗后无明显变化($P=0.525$),而辛伐他汀组的FMD在治疗后由 $(2.65 \pm 2.95)\%$ 上升至 $(4.19 \pm 2.59)\%$ ($P=0.027$)。FMD的改善与总胆固醇(TC)($R^2=0.081$, $P=0.37$)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)($R^2=0.056$, $P=0.46$)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)($R^2=0.073$, $P=0.40$)的变化没有相关性。硝酸甘油诱导的血管扩张在两组患者在治疗前后均无显著性改变。结论 急性冠脉综合征的患者在口服辛伐他汀后短期即可以改善血管内皮功能;此药理作用与血脂下降程度无相关性。

[关键词] 急性冠脉综合征;胆固醇;辛伐他汀;内皮

Simvastatin Improve Endothelial Function Early after Acute Coronary Syndromes CHEN Si-yuan, JIA San-qing, ZHAO Min, et al.
Department of Internal Medicine, Beijing Charity Hospital, Beijing 100068, China

Abstract: **Objective** To explore the value of simvastatin in improving endothelial function in the patients with acute coronary syndromes in shorter time. **Methods** 60 patients with acute coronary syndrome (acute myocardial infarction and unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction) were randomized to be treated with placebo ($n=30$) or simvastatin 20 mg daily ($n=30$) for 3~5 d. At the admission and endpoint, Brachial ultrasound was used to measure endothelium-dependent flow-mediated dilatation (FMD) and response to endothelium-independent nitroglycerin. **Results** FMD was unchanged with placebo, but increased with simvastatin, from $(2.65 \pm 2.95)\%$ to $(4.19 \pm 2.59)\%$ ($P=0.027$). Responses to nitroglycerin were similar during the time course of the study in the 2 groups. The improvement of FMD was not correlated with the level of TC ($R^2=0.081$, $P=0.37$), LDL-C ($R^2=0.056$, $P=0.46$) or HDL-C ($R^2=0.073$, $P=0.40$). **Conclusion** Simvastatin initiated early after acute coronary syndromes rapidly improves endothelial function in short course. No correlation has been detected between the pharmacological effects of simvastatin with the fall in TC and LDL-C.

Key words: acute coronary syndrome; cholesterol; simvastatin; endothelium

[中图分类号] R541.4 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2006)11-0992-03

[本文著录格式] 陈思远,贾三庆,赵敏,等.急性冠脉综合征患者早期应用辛伐他汀对血管内皮功能的保护作用[J].中国康复理论与实践,2006,12(11):992-994.

急性冠脉综合征是因不稳定的冠状动脉粥样斑块破裂激发血栓形成所致的急性心肌缺血综合征。血管内皮在斑块破裂和血栓形成中起重要作用。降低血清胆固醇水平,特别是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)能够降低冠心病发病率和主要冠脉事件,近年来的大样本安慰剂对照的临床试验证实了HMG-CoA还原酶抑制剂(statin)在冠心病二级预防中的益处,应用statin降脂治疗可以降低心肌梗死的死亡率和发病率^[1-3]。现在已经明确高胆固醇血症在动脉粥样硬化症中的致病作用,statin可以安全有效地降低血清总胆固醇水平,并且它还可以通过一些其他的机制改善冠心病患者的预后,这些机制是独立于降脂作用之外的。这些

可能的机制包括:改善内皮功能;抗细胞增殖;降低形成血小板血栓的倾向;降低损伤部位的炎症反应等^[3-5]。RECIFE研究已经证实,急性冠脉综合征的患者经过6周的普伐他汀降脂治疗后,通过测量肱动脉血管内皮依赖性舒张而反映的血管内皮功能有明显改善^[6]。现在已有研究证实,服用statin后3 d即可观察到内皮功能改善^[7]。本研究的目的在于希望证实辛伐他汀可以在短期内改善血管内皮功能,为急性冠脉综合征患者早期服用statin提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象与分组 入选 2003年6月~12月期间北京友谊医院心血管中心冠心病监护室(CCU)收治的急性冠脉综合征患者(急性ST段抬高心肌梗死、急性非ST段抬高心肌梗死、不稳定心绞痛)60例。男性53人,女性7人;年龄41~80岁,平均61.44岁。所有患者在不禁忌症的情况下常规应用阿司匹林、 β 阻滞剂、

作者单位:1. 北京博爱医院内科,北京市 100068;2. 首都医科大学附属友谊医院心血管中心,北京市 100050。作者简介:陈思远(1971-),女,上海市人,硕士,主治医师,主要研究方向:心血管内科。

硝酸酯类、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 以及低分子肝素等急性冠脉综合征的治疗方案。有介入治疗适应征者接受进一步急诊或择期冠脉造影, 并进行介入干预。入选患者随机分为空白对照组 (n=30) 和辛伐他汀组 (n=30), 予辛伐他汀 20 mg/d。各组临床特征基本相似, 在入选时, 两组患者之间的年龄、性别、吸烟、合并疾病等情况经比较无显著性差异。入院后的肌酸磷酸激酶同工酶 (CKMB) 峰值、射血分数、心率、血压、血脂以及药物治疗也没有显著性差异。见表 1。

表 1 两组之间基线对比

	对照组	辛伐他汀组
男性/女性 (例)	27/3	26/4
年龄 (岁)	59.91 ±12.68	63.38 ±12.51
体重指数 (kg/m ²)	24	22
NSTEMI/UAP ^a	6	8
高血压 (例)	25	24
糖尿病 (例)	6	8
吸烟 (例)	27	24
CKMB峰值 (U/L)	231.91 ±250.31	114.44 ±135.7
心率 (/min)	73.91 ±12.95	68.56 ±7.31
收缩压 (mmHg)	128.18 ±29.18	131.94 ±24.04
舒张压 (mmHg)	73.64 ±14.16	80.00 ±11.97
总胆固醇	174.88 ±37.11	179.33 ±40.61
低密度脂蛋白胆固醇 (mg/dl)	109.00 ±30.07	110.33 ±33.93
高密度脂蛋白胆固醇 (mg/dl)	39.59 ±9.09	38.83 ±5.04
ACEI治疗 (例)	24	26
β受体阻滞剂治疗 (例)	18	21
阿司匹林治疗 (例)	30	30

注: a: NSTEMI: 非 ST段抬高心肌梗死; UAP: 不稳定心绞痛。

1.2 观察指标 所有患者均在入院第 2 天清晨空腹测定血一氧化氮 (NO)、内皮素 (ET-1)、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), 应用超声测定右上肢动脉内皮功能, 包括内皮依赖性血管舒张百分数和非内皮依赖性血管舒张百分数。服药 3~5 d 后重复测定上述指标。

1.3 统计学方法 所有结果用 SPSS 10.0 软件进行分析。计数资料采用 χ^2 检验, 两组间计量资料比较采用两独立样本 *t* 检验, 组内计量资料比较采用配对 *t* 检验。*P* < 0.05 为有显著性差异。

2 结果

2.1 血脂 治疗前, 两组总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇水平无显著性差异; 终点时, 辛伐他汀组的 HDL-C (*P* = 0.023)、TC (*P* =

0.006)、LDL-C (*P* = 0.001) 较本组治疗前下降; 对照组中, TC 治疗前后无显著性差异, HDL-C 和 LDL-C 有下降 (*P* = 0.001 和 *P* = 0.047)。见表 2。

表 2 两组治疗前后血脂变化

组别	血脂	治疗前	治疗后	<i>P</i>
对照组	TC	174.88 ±37.11	167.71 ±35.08	0.248
	LDL-C	109.00 ±30.68	99.24 ±33.37	0.047
	HDL-C	39.59 ±9.09	33.12 ±5.60	0.001
辛伐他汀组	TC	179.33 ±40.61	153.17 ±37.74	0.006
	LDL-C	110.33 ±33.93	86.00 ±36.30	0.001
	HDL-C	38.83 ±5.04	34.42 ±5.32	0.023

2.2 内皮功能 对照组和辛伐他汀组治疗前 FMD 分别为 (2.69 ±2.23)% 和 (2.65 ±2.95)% (*P* = 0.966); 治疗后 FMD 分别为 (3.89 ±2.41)% 和 (4.19 ±2.59)%, 辛伐他汀组 FMD 较治疗前有改善 (*P* = 0.027)。辛伐他汀组中, FMD 的改善与总胆固醇的变化没有相关性 (R^2 = 0.081, *P* = 0.37), 同样 FMD 的改善与 LDL-C、HDL-C 的变化也没有相关性 (R^2 = 0.056, *P* = 0.46; R^2 = 0.073, *P* = 0.40)。含服硝酸甘油后引起的血管非内皮依赖性舒张 (Nitroglycerin Dilatation) 在两组中治疗前后均无显著性差异 (*P* = 0.226, *P* = 0.162)。

2.3 一氧化氮和内皮素 对照组在治疗前后的 NO、ET 均无显著性差异, 而辛伐他汀组在治疗后 NO 水平上升 (*P* = 0.043)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 NO、ET 的变化

组别	时间	NO	ET
对照组	治疗前	67.35 ±20.22	51.49 ±27.04
	治疗后	70.39 ±13.33	48.32 ±29.80
辛伐他汀组	治疗前	62.40 ±13.66	46.08 ±24.53
	治疗后	73.03 ±17.25 ^a	43.95 ±20.59

注: a: 与治疗前比较, *P* = 0.043。

3 讨论

目前大量研究表明, 血管内皮不仅是一个屏障, 而且是一个具有许多生理功能的活性器官。内皮细胞感受血流压力变化、炎性信号及循环中激素的水平, 调节血管舒缩状态及细胞的生衰, 具有重要的生理功能^[7-9]。高脂血症的患者或者有多种冠心病危险因素的动脉粥样硬化的患者在疾病的早期即可显示出冠脉内皮功能的损伤, 而且在动脉粥样硬化斑块的发展和并发症 (如血管痉挛、血栓形成) 发生中发挥重要作用, 可能参与急性冠状动脉综合征 (ACS) 的发病过

程^[9]。现已有研究证实,急性冠脉综合征患者存在冠状动脉内皮功能异常。本研究发现,急性冠脉综合征患者发病后服用辛伐他汀 3~5 d后,血管内皮依赖性舒张有改善。

一氧化氮(NO)是由L-精氨酸在内皮NO合成酶(eNOS)的作用下合成的。NO是一种强力的血管舒张因子,有效地对抗血管收缩因子的活化,如:血管紧张素Ⅱ、ET等^[9]。高胆固醇血症是内皮功能异常的重要因素,LDL-C促进过氧化物的合成,氧化的LDL-C与内皮细胞表面受体结合,影响NO的产生,降低NO的生物活性,与血管内皮功能异常密切相关^[10]。包括他汀类在内的降脂药物可以通过降脂治疗改善血管内皮功能^[10-11]。我们的研究发现,血管内皮功能的改善与辛伐他汀的降脂程度无明显相关性,我们在入选患者时对血脂的水平也没有限制。这说明,辛伐他汀对于血脂正常的患者血管内皮功能的改善同样有意义,其效益不依赖于降脂作用。

正常血管内皮功能,特别是冠状动脉的血管内皮功能对于维持血管的平滑和血流畅通,抑制动脉粥样硬化病变的进展,维持正常的心肌供血,改善心肌的收缩功能具有重要意义。因而改善血管内皮功能逐渐成为冠心病防治的重要目标。强化降脂降低心肌缺血研究(MIRACL)是第一个观察他汀类药物早期应用于ACS的大型临床实验,16周后,阿托伐他汀组一级终点事件(死亡、非致死性心肌梗死、心脏停搏或心绞痛恶化住院的联合终点)危险较安慰剂组下降16%^[12]。于2004年完成的PROVE-IT研究也发现,急性冠脉综合征患者早期强化降脂治疗有更大的得益^[13]。因此,目前主张急性冠状动脉综合征患者越早应用他汀类药物越好。

[参考文献]

[1] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on cor-

onary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators[J]. N Engl J Med, 1996, 335: 1001 - 1009.

[2] Gotto AM. Lipid lowering, regression, and coronary events. A review of the Interdisciplinary Council on Lipids and Cardiovascular Risk Intervention, Seventh Council meeting[J]. Circulation, 1995, 92: 646 - 656.

[3] Antonio M, Gotto JR. Ongoing clinical trials of statins[J]. Am J Cardiol, 2001, 88(suppl): 36F - 40F.

[4] Massy Z, Guijarro C. Statins: effects beyond cholesterol lowering[J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16: 1738 - 1741.

[5] Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2001, 104: 365 - 372.

[6] Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RE-CIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) Trial[J]. Circulation, 1999, 99: 3227 - 3233.

[7] Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and disease[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1993, 22(4): s1 - s14.

[8] 韩梅, 韩文生. 内皮细胞的功能障碍及诊治[J]. 心血管病学进展, 2003, 24(2): 140 - 143.

[9] Vema S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist[J]. Circulation, 2002, 105: 546 - 549.

[10] Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, et al. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans[J]. Circulation, 1996, 93: 1647 - 1650.

[11] Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 1995, 332: 481 - 487.

[12] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2001, 285: 1711 - 1718.

[13] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes[J]. N Engl J Med, 2004, 350(15): 1495 - 1504.

(收稿日期: 2006-08-11)