

阿托伐他汀联合氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者超敏 C-反应蛋白及预后的影响

康玲玲

唐山工人医院心血管内科, 河北唐山 063000

通信作者: 康玲玲, Email: haozhenwang666@163.com

【摘要】 目的 观察阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗对不稳定型心绞痛患者临床疗效和对超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)及预后的影响。**方法** 收集唐山工人医院 2013 年 1 月至 2017 年 12 月收治的 430 例不稳定型心绞痛患者的临床资料,根据服药种类将患者分为对照组与观察组,每组 215 例。两组均给予常规治疗;对照组在常规治疗基础上给予肠溶阿司匹林(初始剂量为 300 mg,维持剂量 100 mg/d)同时口服阿托伐他汀(20 mg、每日 1 次),皮下注射 4.1 kU 低分子肝素钙,每隔 12 h 1 次,共 7 d;观察组在常规治疗基础上口服阿托伐他汀(20 mg、每日 1 次)同时给予了氯吡格雷(初始剂量为 30 mg,维持剂量为 75 mg/d)。两组均治疗 6 个月后评价临床疗效。比较两组治疗前后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、hs-CRP 的差异,并观察两组临床疗效及用药不良反应发生率。**结果** 观察组治疗后总有效率明显高于对照组[92.56% (199/215) 比 73.48% (158/215), $P < 0.05$]。两组治疗后 TC、TG 及 hs-CRP 水平均较治疗前降低,且观察组治疗后上述指标均明显低于对照组[TC (mmol/L): 2.28 ± 0.29 比 3.81 ± 1.33 , TG (mmol/L): 4.35 ± 0.32 比 7.77 ± 0.24 , hs-CRP (mg/L): 5.41 ± 2.26 比 7.15 ± 3.22 , 均 $P < 0.05$]。观察组和对照组不良反应发生率比较差异无统计学意义[7.91% (17/215) 比 10.25% (22/215), $P > 0.05$]。**结论** 阿托伐他汀联合氯吡格雷用于治疗不稳定型心绞痛,可有效降低 hs-CRP 水平,减轻炎症反应的刺激作用,对改善患者预后有重要意义。

【关键词】 不稳定型心绞痛; 阿托伐他汀; 氯吡格雷; 超敏 C-反应蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.011

Influences of atorvastatin combined with clopidogrel on hypersensitive C-reactive protein and prognosis of patients with unstable angina pectoris Kang Lingling

Department of Cardiology, Tangshan Worker's Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China

Corresponding author: Kang Lingling, Email: haozhenwang666@163.com

【Abstract】 Objective To observe clinical efficacy of atorvastatin combined with clopidogrel for treatment of patients with unstable angina and its influences on hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and prognosis of such patients. **Methods** Data of four hundred and thirty patients with unstable angina pectoris admitted to Tangshan Worker's Hospital from January 2013 to December 2017 were collected, and according to difference in drug application, they were divided into control group and observation group, with 215 patients in each group. Both groups were treated with routine western therapy; the patients in the control group were subjected to enteric-coated aspirin (the initial dose was 300 mg and the maintenance dose 100 mg/d) atorvastatin therapy (20 mg orally taken, once a day) on the basis of conventional therapy, subcutaneous injection of 4.1 kU low molecular weight heparin calcium every 12 hours once time for 7 days; the patients in the observation group were subjected to atorvastatin therapy (similar dosage used in the control group) and clopidogrel therapy (the initial dose was 30 mg and the maintenance dose was 75 mg/d) on the basis of conventional treatment. After both groups were treated for 6 months, their clinical efficacies were evaluated. The differences of cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), hs-CRP were compared before and after treatment between the two groups, and the clinical curative effect, and drug adverse reaction were observed in the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group [92.56% (199/215) vs. 73.48% (158/215), $P < 0.05$, $P < 0.05$]. After treatment, the levels of TC, TG and hs-CRP in the two groups were lower than those before treatment, and the above indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group [TC (mmol/L): 2.28 ± 0.29 vs. 3.81 ± 1.33 , TG (mmol/L): 4.35 ± 0.32 vs. 7.77 ± 0.24 , hs-CRP (mg/L): 5.41 ± 2.26 vs. 7.15 ± 3.22 , all $P < 0.05$]. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the observation group and the control group [7.91% (17/215) vs. 10.25% (22/215), $P > 0.05$]. **Conclusion** Atorvastatin combined with clopidogrel for treatment of unstable angina pectoris can effectively lower the level of hs-CRP, and it has important significance for improving the prognosis of such patients.

【Key words】 Unstable angina; Atorvastatin; Clopidogrel; Hypersensitive C-reactive protein

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.011

不稳定型心绞痛是急性冠状动脉(冠脉)综合征(ACS)的一种类型,是心血管内科常见病和多发病之一^[1],其临床表现根据严重程度介于急性心肌

梗死(AMI)和稳定型心绞痛之间,具有发病率高,病情发展迅速的特点,可快速发展为 AMI,甚至导致患者猝死,对患者生命安全造成严重威胁。但不稳定

型心绞痛具有可逆性,可逆转为稳定型心绞痛。研究表明,血小板的激活和炎症因子大量释放贯穿于不稳定型心绞痛的整个发病过程^[2]。他汀类药物具有调脂、抑制炎症反应的作用;氯吡格雷可抑制血小板的聚集^[3]。本研究采用阿托伐他汀和氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛患者,观察其对患者血脂及炎症因子水平的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:收集 2013 年 1 月至 2017 年 12 月本院心血管内科诊治的 430 例不稳定型心绞痛患者的病例资料。

1.1.1 纳入标准:①患者均符合中华医学会心血管病学分会制定的相关诊断标准^[4],并经心电图及心肌酶学明确诊断;②治疗和检测方法均取得患者或家属知情同意。

1.1.2 排除标准:①凝血功能障碍;②有出血倾向;③有严重肝肾功能不全、感染及恶性肿瘤。

1.2 研究分组及一般资料:按服药种类不同将患者分为对照组与观察组,每组 215 例。两组性别、年龄、心绞痛类型等基线资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表 1),有可比性。

表 1 两组不稳定型心绞痛患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	$\bar{x} \pm s$
对照组	215	125	90	48~84	53.8±3.6
观察组	215	130	85	45~82	54.1±3.4

组别	例数 (例)	心绞痛类型(例)		
		初发劳力型	梗死后	静息性
对照组	215	97	73	45
观察组	215	95	79	41

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组:给予患者镇静、吸氧、卧床休息,维持水、电解质和酸碱平衡等常规治疗;在常规治疗基础上给予肠溶阿司匹林初始剂量 300 mg,维持剂量 100 mg/d,同时给予阿托伐他汀 20 mg、每日 1 次口服;皮下注射 4.1 kU 低分子肝素钙,每隔 12 h 1 次,共 7 d。

1.3.2 观察组:给予患者镇静、吸氧、卧床休息,维持水、电解质和酸碱平衡等常规治疗;在常规治疗基础上口服阿托伐他汀(剂量同对照组)和氯吡格雷〔由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产〕,初始剂量 300 mg,维持剂量 75 mg/d,共 7 d。

1.4 观察指标及方法:于治疗前和疗程结束后取患者清晨空腹静脉血 5 mL, 37℃放置 1 h 后 4℃冰箱

过夜,离心 10 min,采用酶法测定两组患者总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)的变化;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平。记录两组不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准:显效为轻中度心绞痛症状基本消失,重度心绞痛症状明显减轻,心电图基本恢复正常或静息状态下心电图 ST 段得到明显改善;有效为治疗后患者心绞痛发作次数、程度、发作时间均较治疗前减轻,心电图 ST 段明显改善;无效为治疗后患者临床症状较治疗前无明显改善,甚至加重,心电图改善不明显。总有效=显效+有效。

1.6 统计学处理:使用 SPSS 15.0 统计软件处理数据,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后 TC、TG 及 hs-CRP 水平变化比较(表 2):两组治疗后 TC、TG 及 hs-CRP 水平均较治疗前降低,且观察组的降低程度较对照组更显著(均 $P<0.05$)。

表 2 两组不稳定型心绞痛患者治疗前后 TC、TG 及 hs-CRP 水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	hs-CRP (mg/L)
对照组	治疗前	215	5.76±1.34	12.58±1.11	13.07±2.86
	治疗后	215	3.81±1.33	7.77±0.24	7.15±3.22
观察组	治疗前	215	5.82±1.27	12.42±1.08	12.88±3.19
	治疗后	215	2.28±0.29 ^a	4.35±0.32 ^a	5.41±2.26 ^a

注:与对照组治疗后比较,^a $P<0.05$

2.2 两组患者临床疗效比较(表 3):观察组治疗后总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

表 3 两组不稳定型心绞痛患者临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效(例)			总有效率 [% (例)]
		显效	有效	无效	
对照组	215	75	83	57	73.48 (158)
观察组	215	144	55	16	92.56 (199) ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

2.3 不良反应发生情况比较:观察组在治疗期间有 17 例(7.91%)患者发生不良反应,其中 6 例牙龈出血,11 例胃肠道反应;对照组 22 例(10.23%)患者发生不良反应,其中 15 例胃肠道反应,7 例一过性转氨酶轻度升高,对症处理后均好转,未发生严重不良反应。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

近年来不稳定型心绞痛的发病率呈不断上升的趋势,其发病机制主要是冠脉粥样硬化斑块引起器质性狭窄,斑块破裂、出血或冠脉痉挛。病理学研究表明,性质不稳定的动脉粥样斑块中聚集着大量淋巴细胞、泡沫细胞、肥大细胞等,炎症细胞可激活基质金属蛋白酶,使胶原蛋白发生变性,甚至发生斑块破裂^[5]。研究也证实,炎症细胞也是导致动脉粥样硬化的一个重要因素^[6]。因此,在不稳定型心绞痛的治疗中,抑制炎症因子的刺激作用十分重要。

CRP 是在组织损伤和炎症反应时肝脏所分泌的一种反应性蛋白,其水平高低可反映病情严重程度、预后等情况。此外,大量 CRP 可聚集或间接产生细胞因子,对内皮细胞造成损伤,减少心肌供血,加重心肌损伤^[7]。目前,对 CRP 的测定可精确到 0.15 mg/L,即 hs-CRP,其水平可反映冠心病患者的预后情况。苏显都等^[8]研究表明,血清 hs-CRP 水平与冠心病的严重程度及冠状动脉病变支数相关。阿托伐他汀与氯吡格雷治疗可有效降低不稳定型心绞痛患者的 hs-CRP 水平,抑制炎症介质释放,减少心脏不良事件的发生。这是由于阿托伐他汀是一种选择性 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂,具有较强的调脂作用,可通过抑制 HMG-CoA 还原酶和胆固醇在肝脏的生物合成,从而降低胆固醇和脂蛋白水平。此外,还可影响炎症细胞功能及细胞因子水平,血清 CRP 水平和动脉粥样硬化的发生过程有十分密切的关系,能促进不稳定斑块的形成和发展,也能对血清 CRP 水平起到抑制作用,降低心脏不良事件的发生。氯吡格雷是一种血小板聚集抑制剂,主要通过与小血小板膜表面的二磷酸腺苷 (ADP) 受体结合,阻止纤维蛋白原和糖蛋白的结合,ADP 无法使血小板活化,从而减低血小板的聚集^[9]。本研究显示,治疗后观察组与对照组 TG、TC 及 hs-CRP 均较治疗前降低,且观察组的降低程度较对照组更显著。提示阿托伐他汀联合氯吡格雷能有效降低 hs-CRP 水平,减轻炎症反应的刺激作用,提高临床疗效,这与刘英华^[9]的报道结果一致。

综上所述,本研究显示,hs-CRP 作为独立危险因素在不稳定心绞痛的发病中具有重要意义,但由于他汀类药物对心肌梗死后心室重构作用的临床报道较少,加之受他汀类药物使用次数的限制,他汀类药物在心绞痛治疗领域的应用还有待进一步发展,

未来应进行大量更为深入的临床研究进一步探讨他汀类药物的药理学作用。

参考文献

- [1] 赵慧艳,张福全.阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗 UAP 疗效及对 IL-6 和 hs-CRP 影响[J].中国现代医生,2010,48(16):32-34. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9701.2010.16.017.
- [2] Zhao HY, Zhang FQ. Effects of atorvastatin and clopidogrel on unstable angina and IL-6 and hs-CRP [J]. China Mod Doct, 2010, 48(16): 32-34. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9701.2010.16.017.
- [3] 鹿田.瑞舒伐他汀对不稳定型心绞痛患者血脂、超敏 C 反应蛋白及同型半胱氨酸的影响[J].临床合理用药杂志,2012,5(13):11-13. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3296.2012.13.009.
- [4] Tuo T. Effect of rosuvastatin on the levels of lipid, hypersensitive C-reactive protein and homocystein in patient with unstable angina [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2012, 5(13): 11-13. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3296.2012.13.009.
- [5] 王五保,吉信宾,冯希云,等.辛伐他汀联合氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者血脂和超敏 C 反应蛋白水平的影响[J].河南职工医学院学报,2011,23(3):279-281. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9276.2011.03.014.
- [6] Wang WB, Ji XB, Feng XY, et al. Effect of simvastatin combined with clopidogrel on serum lipid and hypersensitive C-reactive protein levels in patients with unstable angina pectoris [J]. J Henan Med Coll Staff Work, 2011, 23(3): 279-281. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9276.2011.03.014.
- [7] 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.不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304. DOI: 10.3760/j.issn.0253-3758.2007.04.003.
- [8] Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Cardiology, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guideline for diagnosis and treatment of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Chin J Cardiol, 2007, 35(4): 295-304. DOI: 10.3760/j.issn.0253-3758.2007.04.003.
- [9] Lee JH, Won YS, Park KH, et al. Celastrol inhibits growth and induces apoptotic cell death in melanoma cells via the activation ROS-dependent mitochondrial pathway and the suppression of PI3K/AKT signaling [J]. Apoptosis, 2012, 17(12): 1275-1286. DOI: 10.1007/s10495-012-0767-5.
- [6] Rajendran P, Li F, Shanmugam MK, et al. Celastrol suppresses growth and induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma through the modulation of STAT3/JAK2 signaling cascade *in vitro* and *in vivo* [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2012, 5(4): 631-643. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0420.
- [7] 裴晓黎,程蕾蕾,宋飞艳,等.蕙环类药物早期所致右心系统形态学改变的研究[J].国际生物医学工程杂志,2016,39(3):153-157. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4181.2016.03.006.
- [8] Pei XL, Cheng LL, Song FY, et al. Early subclinical dysfunction of right cardiac system induced by anthracycline manifested as morphological changes [J]. Int J Biomed Engin, 2016, 39(3): 153-157. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4181.2016.03.006.
- [8] 苏显都,孙蕾,王海,等.超敏 C 反应蛋白、纤维蛋白原、D-二聚体在冠心病诊断中的临床价值[J].实用检验医师杂志,2011,3(2):97-100. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2011.02.009.
- [9] Su XD, Sun L, Wang H, et al. The clinical value of hypersensitive C-reactive protein, fibrinogen and D-dimer in diagnosis of coronary heart disease [J]. Chin J Clin Pathol, 2011, 3(2): 97-100. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2011.02.009.
- [9] 刘英华.阿托伐他汀及辅酶 Q10 对冠脉介入术后血清妊娠相关蛋白 A 及超敏 C 反应蛋白的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2012,4(5):465-467. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2012.05.027.
- [9] Liu YH. Effects of combination atorvastatin and coenzyme Q10 on plasma C-reactive protein and PAPP-A after percutaneous coronary intervention [J]. Chin J Evidence-Based Cardiovasc Med, 2012, 4(5): 465-467. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2012.05.027.

(收稿日期:2018-10-24)