doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.22.041

两种剂量阿托伐他汀治疗老年急性冠脉综合征的疗效及影响炎症、凝血因子的研究

向 勇 朱建萍 尤志珺△ 刘丹荣 张 林

(湖北省十堰市人民医院 湖北医药学院附属人民医院 老年病科 湖北 十堰 442000)

摘要 目的: 探讨两种剂量阿托伐他汀治疗老年急性冠脉综合征的疗效及对炎症、凝血因子的影响。**方法:** 选择我院 2010 年 1 月～2012 年 12 月收治的 120 例老年急性冠脉综合征患者作为观察对象,根据住院号随机分为观察组和对照组,每组均 60 例,两组患者均采用阿托伐他汀治疗,对照组予以 10 mg/d,观察组予以 20 mg/d,比较两组的临床效果以及炎症因子、凝血因子的变化。**结果:** 治疗后,两组血脂达标率均显著提高,观察组治疗后 1 个月的血脂达标率为 33.3%,治疗后 3 个月的血脂达标率为 46.7%,均显著高于对照组的 15.0%、23.3%,差异均具有统计学意义(均 P<0.05);治疗后 1 个月和 3 个月所有患者血浆 CRP 和 TF 均显著下降,观察组治疗后 1 个月和 3 个月 CRP 和 TF 水平均显著低于对照组,差异均具有显著性(均 P<0.05);观察组治疗后 3 个月 TFPI 水平显著高于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05)。**结论:** 大剂量阿托伐他汀治疗老年急性冠脉综合征患者临床疗效优于小剂量,对炎症因子和凝血因子的影响有利于预后的改善,值得临床进一步推广应用。

关键词: 急性冠脉综合征;老年患者;阿托伐他汀;炎症因子;凝血因子

中图分类号: R541.4;R592 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)22-4356-03

Study on the Effect and Influence on Inflammation, Coagulation Factor of two Doses of Atorvastatin in the Treatment of Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome

XIANG Yong, ZHU Jian-ping, YOU Zhi-jun△, LIU Dan-rong, ZHANG Lin

(Geriatrics department, Shiyan people's hospital, Shiyan, Hubei, 442000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect and influence on inflammation, coagulation factor of two doses of atorvastatin in the treatment of elderly patients with acute coronary syndrome. **Methods:** 120 elderly patients with acute coronary syndrome in our hospital from January 2010 to December 2012 were chosen as observation object, according to the number of hospitalized, the cases were randomly divided into observation group and control group, each group of 60 cases, two groups of patients were treated with atorvastatin treatment, control group was given 10 mg/d, while observation group 20 mg/d, compared the clinical effect and the changes of inflammatory factors, coagulation factor in two groups. **Results:** After treatment, two groups of lipid standard rate increased significantly, the compliance rate in observation group after 1 months treatment was 33.3%, after 3 months was 46.7%, significantly higher than that of 15.0%, 23.3% in control group, the differences were statistically significant (P<0.05); after 1 and 3 months treatment for all patients plasma CRP and TF were significantly decreased, CRP and TF levels in observation group after 1 months and 3 months' treatment were significantly lower than those in control group, the differences were significant (P<0.05); TFPI level in observation group after 3 months treatment, was significantly higher than control group, the difference had statistical significance (P<0.05). **Conclusion:** The clinical curative effect of high dose atorvastatin in the treatment of elderly patients with acute coronary syndrome is better than the small dose atorvastatin, the effects on the inflammatory factors and coagulation factors can improve the prognosis, and it is worthy of further clinical application.

Key words: Acute coronary syndrome; Elderly patients; Atorvastatin; Inflammatory factor; Coagulation factor

Chinese Library Classification: R541.4; R592 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2014)22-4356-03

前言

急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome,ACS)是一组临床综合征,通常由急性心肌缺血引起,分为急性心肌梗死(AMI)和不稳定型心绞痛(UA),前者包括急性 ST 段抬高性心肌梗死(STEMI)和急性非 ST 段抬高性心肌梗死(NSTEMI)[1]。临床特征是存在于冠状动脉中的不稳定性斑块破裂、糜烂以及出血会形成血栓,甚至心肌梗死,最终导致猝死[2],其中炎症反应贯穿动脉粥样硬化全程。ACS 早期会并发诸多并发症[3],发病 30 天内死亡发生率高,早期加强治疗方案有利于预后的改善。他汀类药物不仅对降脂功效显著,还能发挥抗炎和抗血栓功效

作者简介:向勇(1974-),男,硕士研究生,主要研究方向:心血管疾病高血压及老年病,电话:13972465846

△通讯作者:尤志珺,电话:13687204493

(收稿日期:2014-02-18 接受日期:2014-03-15)

[4],有助于改善预后。因此,笔者选择我院 2010 年 1 月～2012 年 12 月收治的 120 例老年急性冠脉综合征患者作为观察对象,行不同剂量阿托伐他汀治疗,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择我院 2010 年 1 月～2012 年 12 月收治的 120 例老年 ACS 患者作为观察对象。ACS 入选标准:典型胸痛 >1 次;心电图 T 波倒置, 肌钙蛋白阳性,ST 段抬高或倒置等心肌缺血表现;ACS 排除标准:肝肾功能不全者,感染者,心衰者。其中男 64 例,女 56 例,年龄 65~81 岁,平均年龄(68.9± 5.8)岁。根据住院号随机分为观察组和对照组,每组均 60 例。其中观察组男 32 例,女 28 例,年龄 65~80 岁,平均年龄(68.2± 3.6)岁。对照组男 32 例,女 28 例,年龄 66~81 岁,平均年龄(69.1± 1.3)岁。两组患者在性别、年龄、类型和血脂水平等基线特征均无显著性差异(P>0.05),具有可比性。

1.2 方法

所有患者给予阿托伐他汀(商品名:立普妥;厂家:辉瑞制药)治疗,睡前服药。对照组予以 10mg/d,观察组予以 20mg/d,治疗 3 月。所有患者于治疗 1 个月后和 3 个月后测量血脂水平(采用冠心病血脂达标标准 2.1 mmol/L 作为标准); 测定血浆 CRP 水平(采用免疫比浊法定量检测);测定 TF 和 TFPI 水平(采用酶联免疫吸附法检测)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 软件系统分析所有数据,计量资料采用 $\bar{x}\pm S$ 表示,组间比较采用 t 检验,组间计数资料比较采用 X^2 检验,P<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

两组血脂达标率均显著提高,对照组治疗后 3 个月的血脂达标率为 23.3%,显著高于基线的血脂达标率 8.3%,差异具有统计学意义(P<0.05);观察组治疗后 1 个月和 3 个月的血脂达标率,均显著高于基线的血脂达标率,差异均具有统计学意义(均 P<0.05); 观察组治疗后 1 个月和 3 个月的血脂达标率,均显著高于对照组治疗后 1 个月和 3 个月的血脂达标率,差异均具有显著性 (均 P<0.05)。提示阿托伐他汀具有显著的调脂作用,且大剂量优于小剂量,见表 1。

表 1 血脂达标率比较(n,%)

Table 1 Comparison of blood lipid standard rate (n,%)

组别 Group	血脂 Blood lipid		
	基线 Baseline	治疗后 1 月 After 1 month treatment	治疗后 3 月 After 3 months treatment
对照组 Control group	5(8.3)	9(15.0)	14(23.3[a])
观察组 Observation group	4(6.7)	20(33.3[ab])	28(46.7[ab])
X^2	0.129	5.502	7.180
P	0.719	0.025	0.005

注:与基线比较,[a]P<0.05;与对照组比较,[b]P<0.05

Note: Compared with the baseline, [a]P<0.05;compared with the control group, [b]P<0.05

2.2 炎症因子比较

治疗后 1 个月和 3 个月所有患者血浆 CRP 均显著下降,对照组治疗后 1 个月和 3 个月 CRP 水平, 均显著低于基线 CRP 水平(均 P<0.05);观察组治疗后 1 个月和 3 个月 CRP 水平, 均显著低于基线 CRP 水平和对照组治疗后 1 个月和 3 月个 CRP 水平,差异均具有统计学意义(均 P<0.05)。提示阿托伐他汀可能通过对血管内皮功能的改善和对平滑肌细胞迁移或增殖的抑制作用发挥抗炎作用,见表 2。

表 2 炎症因子 - 血浆 CRP 变化(mg/L)

Table 2 Changes of inflammatory factors and plasma CRP(mg/L)

组别 Group	基线 Baseline	治疗后 1 月 After 1 month treatment	治疗后 3 月 After 3 months treatment
对照组 Control group	11.67± 1.88	11.14± 1.58[a]	11.13± 1.58[a]
观察组 Observation group	11.71± 1.86	10.44± 1.23[ab]	9.47± 0.86[ab]
T	0.169	4.708	7.548
P	0.681	0.029	0.006

注:与基线比较,[a]P<0.05;与对照组比较,[b]P<0.05

Note: Compared with the baseline, [a]P<0.05;compared with the control group, [b]P<0.05

2.3 凝血因子比较

治疗后 1 个月和 3 个月,所有患者 TF 均显著下降。观察组和对照组治疗后 1 个月和 3 个月 TF 水平,均显著低于基线 TF 水平(均 P<0.05);观察组治疗后 1 个月和 3 个月 TFPI 水平,均显著高于基线 TFPI 水平,差异均具有统计学意义(均 P<0.05);观察组治疗后 1 个月和 3 个月 TF 水平均显著低于对照组治疗

后 1 个月和 3 个月 TF 水平,差异均具有统计学意义(均 P<0.05);观察组在治疗后 3 月 TFPI 水平显著高于对照组治疗后 3 月 TFPI 水平,差异均具有显著性(均 P<0.05)。提示提示阿托伐他汀具有稳定斑块,抑制血小板聚集的作用,见表 3。

表 3 凝血因子比较

Table 3 Comparison of coagulation factor

组别 Group	TF(pg/ml)			TFPI(ng/ml)		
	基线 Baseline	治疗后 1 月 After 1 month treatment	治疗后 3 月 After 3 months treatment	基线 Baseline	治疗后 1 月 After 1 month treatment	治疗后 3 月 After 3 months treatment
对照组 Control group	335.67± 90.88	312.32± 64.32[a]	311.05± 62.24[a]	45.54± 17.34	45.89± 16.65	47.05± 16.84
观察组 Observation group	330.89± 91.74	278.13± 61.08[ab]	236.09± 58.44[ab]	44.86± 17.56	50.53± 18.22[a]	56.44± 18.88[ab]
T	1.371	4.286	6.801	0.326	1.456	4.875
P	0.242	0.032	0.003	0.568	0.230	0.028

注:与基线比较,[a]P<0.05;与对照组比较,[b]P<0.05

Note: Compared with the baseline, [a]P<0.05;compared with the control group, [b]P<0.05

3 讨论

近年来,ACS 概念形成和诊疗发展是心血管领域取得的一项重大进展[5],研究普遍认为,ACS 发生的根本病因是冠脉内动脉产生粥样硬化斑块,一旦斑块破裂,会使得血管内皮下胶原组织暴露,使血小板粘附和聚集,进而形成血栓,导致冠状动脉阻塞[6]。根据机体代偿和阻塞程度差异,所致后果亦不尽相同,因此其分类较多。但不可否认,ACS 是心脏疾病的严重阶段,且 ACS 就诊率极低,仅 20%的患者因典型胸痛就医[7],大多数患者会延误病情,使得动脉粥样硬化迅速进展,增加心肌梗死的发生率,进而增加病死病残率。此外,炎症反应贯穿 ACS 斑块发生至破裂全程,不利于预后,因此,尽早使用合理的药物治疗改善血栓和纠正炎症至关重要。

阿托伐他汀是降低脂蛋白水平和低密度脂蛋白的药物[8],选择性抑制 HMG-CoA 还原酶,治疗作用有充分循证证据[9],是延缓和逆转动脉粥样硬化的基石药物,目前国内外指南普遍推荐阿托伐他汀用于 ACS 二级预防[10],这不仅得益于阿托伐他汀调脂功效,而且国内外众多研究表明[11-13],其还具有抗炎症和抗血栓疗效,大大减少心血管事件发生率,有利于预后。而血浆 CRP 是一种蛋白[14],通常产生于炎症急性期,当组织损伤及发生炎症反应时,其表达增加。CRP 还能反作用于斑块进展[15],改变斑块结构,加速其破裂,加剧炎症反应,加快动脉粥样硬化进展。因此,可通过对 CRP 的检测评估阿托伐他汀对炎症反应影响。TF 是外源性凝固反应起始因子[16],大量存在于粥样斑块内,斑块破裂导致活性 TF 大量暴露于血液循环,进而凝血,加剧血栓形成。因为 TF 的作用,炎症反应和血栓相辅相成,导致冠脉急性事件发生,因此,TF 和 TFPI 可以反映患者疾病程度和预后[17]。

阿托伐他汀对 ACS 二级预防作用毋庸置疑,然而各种剂量的风险收益比尚有争议,本研究对老年早期 ACS 患者 120 例行阿托伐他汀 10 mg/d 和 20 mg/d 治疗。结果表明,治疗后,两组血脂达标率均显著提高,且观察组血脂达标率显著高于对照组;所有患者血浆 CRP 均显著下降,但观察组下降更显著;所有患者 TF 均显著下降,但观察组下降更显著;治疗后对照组 TFPI 无变化,但观察组显著升高。说明阿托伐他汀 20mg/d 治疗不仅具有显著调脂作用,同时还可能通过对血管内皮功能改善和对平滑肌细胞迁移或增殖的抑制作用,以及发挥抗炎作用,稳定斑块,抑制血小板聚集。因此,阿托伐他汀大剂量治疗老年急性冠脉综合征患者临床疗效优于小剂量,对炎症因子和凝血因子影响有利于预后,值得临床推广。

参 考 文 献(References)

[1] 杨志寅,孔令斌,崔芬,等.急性冠脉综合征发生的遗传与行为交互作用分析[J].中华行为医学与脑科学杂志,2010, 19(9): 776-780
Yang Zhi-yin, Kong Ling-bin, Cui Fen, et al. The occurrence of acute coronary syndrome genetic and behavioral interaction analysis [J]. Journal of Medical Entomology, 2010, 19(9): 776-780

[2] 汤达鹏,刘凌华,陈涛,等.不同剂量阿托伐他汀在冠脉介入治疗围手术期的应用研究[J].海南医学院学报,2012, 18(6): 830-832
Tang Da-peng, Liu Ling-hua, Chen Tao, et al. The effects of different doses of atorvastatin intervention for the treatment of peri operation period of coronary artery in the application [J]. Journal of Hainan Medical University, 2012, 18(6): 830-832

[3] 史文举,浦奎.炎性细胞因子与急性冠脉综合征关系的研究进展[J].中华保健医学杂志,2010, 12(2): 151-154
Shi Wen-ju, Pu Kui. Inflammatory cytokines and acute coronary syndrome research progress of [J]. National Medical Journal of China, 2010, 12 (2): 151-154

[4] 李海苗,袁明远,吴朝晖,等.阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者抗炎作用研究[J].中华全科医学,2009, 7(7): 697-698
Li Hai-miao, Yuan Ming-yuan, Wu Zhao-hui, et al. The effect of atorvastatin on patients with acute coronary syndrome and anti inflammatory effects of [J]. Chinese family medicine, 2009,7 (7): 697-698

[5] 王显,胡大一,杨士伟,等.冠状动脉斑块形态学与血浆炎症介质的关系[J].中华内科杂志,2008, 47(1): 27-30
Wang Xian, Hu Da-yi, Yang Shi-wei, et al. The relationship between coronary plaque morphology and serum levels of inflammatory mediators [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2008, 47 (1): 27-30

[6] 洪浩敏,陈松深,邱浩强,等.他汀类药物对冠心病支架术后患者脂蛋白(a)的影响研究[J].海南医学院学报,2012,18(5):622-624

(下转第 4368 页)

[9] Wood DE, Farjah F. Global differences in the training, practice, and interrelationship of cardiac and thoracic surgeons [J]. Ann Thorac Surg, 2009,88(2):515-521

[10] Parmelee DX, Michaelsen LK. Twelve tips for doing effective Team-Based Learning (TBL) [J]. Med Teach,2010,32(2):118-122

[11] Parmelee D, Michaelsen LK. Team-based learning: it's here and it WORKS [J]. Acad Med, 2010,85(11):1658-1658

[12] Parmelee DX. Team-based learning: moving forward in curriculum innovation: a commentary [J]. Med Teach, 2010,32(2):105-107

[13] Norose T, Ito M, Endo K, et al. Introduction of Team-based Learning to the Pharmacy Experiential Practice Course for First-year Pharmacy Students [J]. Yakugaku Zasshi, 2014,134(2):179-183

[14] Ofstad W, Brunner LJ. Team-based learning in pharmacy education [J]. Am J Pharm Educ, 2013,77(4):70

[15] Walters DE. Team-based learning applied to a medicinal chemistry course [J]. Med Princ Pract, 2013,22(1):2-3

[16] Vasan NS, DeFouw DO, Compton S. Team-based learning in anatomy: an efficient, effective, and economical strategy [J]. Anat Sci Educ, 2011,4(6):333-339

[17] Koles PG, Stolfi A, Borges NJ, et al. The impact of team-based learning on medical students' academic performance [J]. Acad Med, 2010,85(11):1739-1745

[18] Allen RE, Copeland J, Franks AS, et al. Team-based learning in US colleges and schools of pharmacy [J]. Am J Pharm Educ, 2013, 77(6): 115

[19] Brich J. Feasibility, acceptance and impact of team-based learning in neurology: a pilot study [J]. GMS Z Med Ausbild, 2013, 30(2): 20

[20] 王毅, 陈夏平. TBL 教学法在临床麻醉学实习中的应用[J]. 医学信息学, 2013,26(3):14-15
Wang Yi, Chen Xia-ping. Application of TBL method in anesthesia clinical teaching [J]. Med info, 2013, 26(3):14-15

（上接第 4358 页）

Hong Hao-min, Chen Song, Qiu Hao-qiang, et al. Effect of statins on serum lipoprotein in patients after coronary stenting (a) to study the effect of [J]. Journal of Hainan Medical University, 2012, 18 (5): 622-624

[7] Boger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor [J].Cardiovasc Res, 2003, 59 (4): 824-833

[8] 郑小燕,刘玲,赵水平,等.早期阿托伐他汀联合普罗布考治疗对急性冠状动脉综合征患者血管内皮功能的影响[J].中华心血管病杂志, 2009, 37(10): 900-903
Zheng Xiao-yan, Liu Ling, Zhao Shui-ping, et al. Early atorvastatin and probucol treatment effect on acute coronary vascular endothelial function in patients with syndrome[J]. Chinese Journal of cardiovascular diseases, 2009, 37(10): 900-903

[9] 李芝峰,殷跃辉.不同剂量阿托伐他汀治疗老年人急性冠状动脉综合征临床疗效观察[J].中华老年医学杂志, 2012, 31(12): 1048-1050
Li Zhi-feng, Yin Yue-hui. Effects of different doses of atorvastatin in treatment of syndrome [J]. Chinese Journal of geriatrics of acute coronary artery in elderly patients, 2012, 31(12): 1048-1050

[10] 史文举,浦奎,赵琳燕,等.冠心病炎性细胞因子的血清水平及阿托伐他汀的干预作用[C].2009 年第五届海河之滨心脏病学会议论文集, 2009: 164-169
Shi Wen-ju, Pu Kui, Zhao Lin-yan, et al. The intervention effect of atorvastatin in coronary heart disease and serum levels of inflammatory cytokines of atorvastatin[C]. Association in 2009 fifth session of Haihe river sea heart talk, 2009: 164-169

[11] 汤成春,马根山,冯毅,等.不同剂量阿托伐他汀早期应用治疗急性冠脉综合征的疗效观察[C].2008 江苏省心血管病学学术会议论文集, 2008: 325-326
Tang Cheng-chun, Ma Gen-shan, Feng Yi, et al. Different doses of atorvastatin early statin therapy in acute coronary syndrome in Jiangsu province [C]. 2008 cardiology Conference on, 2008: 325-326

[12] 徐宛玲,张莹,吴霁辉,等.抗抑郁干预对急性冠脉综合征患者超敏 C-反应蛋白的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2010, 19(2): 153
Xu Wan-ling, Zhang Ying, Wu Ji-hui, et al. Antidepressant intervention for acute coronary syndrome is of high sensitivity C- reactive protein in patients with [J]. Journal of Medical Entomology, 2010, 19 (2): 153

[13] 苏津自,薛艳,蔡文钦,等.高敏 C 反应蛋白水平与阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者对比剂所致肾功能损害影响的关系 [J].中华心血管病杂志,2011, 39(9): 807-811
Su Jin-zi, Xue Yan, Cai Wen-qin, et al. relationship between high sensitivity C reactive protein level and the effects of atorvastatin in patients with contrast induced renal damage in patients with acute coronary syndrome [J]. Chinese Journal of cardiovascular diseases, 2011, 39 (9): 807-811

[14] 马承恩,王可富,公茂磊,等.急性冠状动脉综合征患者急性期血凝状态及抗凝治疗的影响 [J]. 中华老年医学杂志,2007, 26(7): 492-494
Ma Cheng-en, Wang Ke-fu, Gong Mao-lei, et al. Acute coronary syndrome in patients with acute cerebral blood coagulation and anticoagulation treatment [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2007, 26 (7): 492-494

[15] Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke J P, et al.Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis [J]. Circulation, 1999, 99(9): 1141-1146

[16] Valkonen V P, Paiva H, Salonen J T, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine[J]. Lancet, 2001, 358 (9299):2127-2128

[17] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial[J]. JAMA, 2004, 291(19):1071-1080