

瑞舒伐他汀治疗颈动脉粥样硬化斑块的临床研究

刘玉昊¹ 王 晶² 王 旭¹ 邵一兵¹ 许文亮¹ 惠 波¹ 武 越¹

(1 青岛市市立医院东院区心内科 山东 青岛 266071 ;2 青岛市市立医院东院区呼吸内科 山东 青岛 266071)

摘要 目的:研究瑞舒伐他汀对颈动脉粥样硬化斑块的治疗效果。方法:将在本院接受治疗的 250 例颈动脉粥样硬化斑块患者随机分成治疗组 125 例和对照组 125 例,治疗组服用瑞舒伐他汀 10mg/晚,对照组行其他非瑞舒伐他汀药物治疗,进行为期 6 个月的观察对比。结果:治疗组治疗后总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)水平显著下降,高密度脂蛋白(HDL)水平显著升高($P<0.05$),颈动脉内膜-中层厚度(IMT)、斑块面积变小,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$),对照组治疗前后无显著性差异($P>0.05$)。结论:瑞舒伐他汀对降低血脂、减缓不稳定型心绞痛早期动脉粥样硬化、稳定斑块和预防脑血管疾病起到非常重要的作用。

关键词 瑞舒伐他汀;颈动脉粥样硬化;临床研究

中图分类号 R743 文献标识码 A 文章编号:1673-6273(2012)01-123-03

Clinical Research of Rosuvastatin in Treating Carotid Atherosclerosis Plaque

LIU Yu-hao¹, WANG Jing², WANG Xu¹, SHAO Yi-bing¹, XU Wen-liang¹, HUI Bo¹, WU Yue¹

(1 Department of Cardiology, East Branch of Qingdao Municipal Hospital;

2 Department of Respiration, East Branch of Qingdao Municipal Hospital, 266071, Qingdao, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of rosuvastatin on carotid atherosclerosis plaque. **Methods:** A total of 250 patients with carotid atherosclerosis plaque who were therapied in our hospital average randomly divided into two groups: rosuvastatin group (n=125) and routine therapy control group (control group, n=125). Rosuvastatin group was given rosuvastatin in 10mg per night, routine therapy control group was given treatment without rosuvastatin. Two groups both were evaluated for 6 months. **Results:** The levels of TC, TG and LDL of rosuvastatin group after treatment decreased significantly, HDL increased. IMT and area of carotid atherosclerotic plaque decreased significantly. There was statistical significance between pretreatment and post-treatment in the rosuvastatin group($P<0.05$), but there was no obvious change in the control group($P>0.05$). **Conclusion:** Rosuvastatin can lower blood-lipid level and prevent the progression of early atherosclerotic plaque of unstable angina. At the same time it improves the stabilization of plaque and plays an active role in prevention of cerebral vascular disease.

Key words: Rosuvastatin; Carotid atherosclerosis plaque; Clinical research

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)01-123-03

前言

颈动脉粥样硬化是由于颈动脉血管壁硬化脆弱出现裂缝,这时会有一些浓的像粥一样的血团与胆固醇等杂物在动脉壁上沉积,堵住裂缝。但是它是盲目堆积的,没有裂缝的地方也会出现堆积现象,大大增厚了血管壁,阻碍了血液的正常流通。瑞舒伐他汀具有降脂、逆转和稳定动脉粥样硬化斑块的作用。本文针对瑞舒伐他汀对颈动脉粥样硬化斑块的治疗作用进行详细研究,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

2008 年 12 月~2010 年 9 月在本医院确诊为颈动脉粥样硬化斑块并接受治疗的 250 例患者,将其随机分成治疗组和对照

组各 125 例。治疗组 125 例,其中,男 68 例,女 57 例;年龄 40~83 岁。对照组 125 例,其中,男 70 例,女 55 例,年龄 42~85 岁。两组间性别构成比例、年龄、各种血脂浓度和颈动脉内膜-中层厚度(IMT)、斑块面积等差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

治疗组给予服用瑞舒伐他汀 10mg/晚,同时根据病情服用其他正规抗高血压、降血糖等药物,并实时检查肝功能,出现异常或严重并发症则退出研究组,对照组除了不给予服用瑞舒伐他汀外,其他都和治疗组一样,当出现血脂异常时,给予非他汀类降脂药物治疗。对治疗组和对照组进行为期 6 个月的临床研究。

1.3 观察标准

分别对治疗组和对照组患者在治疗前和治疗 6 个月后进行检测。①采用 SA-8000 彩色多普勒血流诊断仪对两侧颈动脉进行检查,有专业人士操作,患者行仰卧位,从锁骨的内侧端横向扫描颈总动脉,然后将探头沿动脉走向向头侧移位,跨过分叉部,依次检测患者双侧颈总动脉、颈动脉分叉部、颈内动脉、

作者简介:刘玉昊(1979-)男,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:冠心病和先心病介入诊疗。

电话:0532-88905447 E-mail:liu981102@tom.com

(收稿日期:2011-05-31 接受日期:2011-06-27)

颈外动脉以及颈动脉内膜-中层厚度(IMT) 检测有无形成斑块及形成斑块形态、大小、范围以及软硬度。一般将局部回声结构突出管腔,厚度大于 0.13cm 定义为斑块。斑块的面积是根据测量斑块的三条直径,选择数值最大的两条直径作为斑块的长和宽,相乘就得出斑块的面积;②禁食 12h 空腹静脉抽血 5ml,检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)浓度。

1.4 统计学方法

研究所得数据采用均数± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,应用

SPSS12.0 统计软件进行数据统计分析。组间比较采用成组 t 检验,构成比的比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 瑞舒伐他汀对血脂的影响

治疗组治疗后 TC、TG、LDL 水平显著下降,HDL 水平显著升高,与治疗前比较差异有统计学意义(P<0.05);对照组治疗前后比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

表 1 两组治疗前、后血脂水平比较($\bar{x} \pm s$) mmol/L
Table 1 Lipids of the patients before and after the treatment

Groups	Treating for 6 months	TC	TG	LDL	HDL
Rosuvastatin group	Before treatment	6.56± 1.20	2.88± 0.66	4.53± 0.93	1.18± 0.33
	After treatment	5.12± 0.70 [*]	1.98± 0.72 [*]	3.21± 0.73 [*]	1.65± 0.70 [*]
Control group	Before treatment	6.68± 1.21	3.02± 0.69	4.65± 1.06	1.16± 0.29
	After treatment	6.21± 1.18 [△]	2.89± 0.65 [△]	4.23± 1.05 [△]	1.05± 0.31 [△]

Note: Compared with the effect before treatment, P^{*}<0.05,P[△]>0.05

2.2 瑞舒伐他汀对 IMT 及颈动脉粥样硬化斑块的影响
治疗组经治疗后颈动脉 IMT、粥样硬化斑块面积变小,与

治疗前比较,差异有统计学意义(P<0.05)。对照组治疗前后比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

表 2 两组治疗前、后颈动脉 IMT、斑块面积比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 IMT and area of carotid atherosclerotic plaque of the patients before and after the treatment

Groups	Treating for 6 months	IMT(mm)	Area of carotid atherosclerotic plaque(mm ²)
Rosuvastatin group	Before treatment	1.63± 0.70	27.0± 9.98
	After treatment	1.15± 0.45 [#]	19.2± 8.06 [#]
Control group	Before treatment	1.62± 0.72	25.1± 11.92
	After treatment	1.58± 0.71 [△]	25.6± 11.82 [△]

Note: Compared with the effect before treatment, P[#]<0.05,P[△]>0.05

2.3 两组发生的不良反应

治疗组发生 1 例脑卒中、1 例心肌梗死、5 例肌肉疼痛并有肌酸激酶(CK)升高,共 7 例退出观察;对照组发生 2 例脑卒中、1 例心肌梗死,共 3 例退出观察。

3 讨论

目前大量研究显示,IMT 增厚是心脑血管事件的独立危险因素^[1],IMT 比传统的心血管危险因素能更有效地预测心脑血管事件的发生,颈动脉粥样硬化是心血管事件如心肌梗死、脑卒中发生的有效预测因子^[2]。多项研究证实调脂治疗能有效降低动脉粥样硬化患者心脑血管事件的发生率^[3]。此前 KAPS^[4]实验发现,他汀治疗使颈总动脉 IMT 等于 2.0mm 组发生了 0.0071mm/a 的净消退。他汀类药使斑块消退的机理目前尚未完全明了,斑块减小的可能机制主要有(1)调脂效果。①LDL 的降低造成斑块内外胆固醇的浓度梯度,有利于斑块内脂质的清除,减少泡沫细胞的形成和 LDL-C 对内皮细胞的毒性,研究证

实 LDL 降至 125mg/dL 以下即可抑制血管壁增厚的进展^[5];②HDL 的逆向转运, HDL 的分子质量小,能穿过动脉内膜,并在经过细胞膜时可作为游离胆固醇的合适接受体,将游离胆固醇携带出血管壁,返回肝脏降解。(2)其他生物学效应。①抗氧化作用^[6],他汀类药物可通过 HDL 抑制金属离子介导的 LDL 的氧化修饰,并具有摄取、贮存、转运及清除过氧化脂的作用;②通过成熟胶原的牵引作用,使斑块变得致密^[7],从而起到稳定斑块的作用。③抑制巨噬细胞和淋巴细胞释放炎症细胞因子^[8]。

近年来研究表明,颈动脉粥样硬化斑块的形成与冠状动脉粥样硬化的病变是平行的,IMT 与冠心病的发生及严重程度呈显著正相关^[9]。目前大量研究结果已充分表明,脂代谢异常,即血浆 TC、TG、LDL-C 水平升高和 HDL-C 水平降低在动脉粥样硬化的发生和发展过程中起着很重要的作用,被公认为是冠心病的危险因素。稳定斑块和减少炎症反应是他汀类药物治疗动脉粥样硬化的非降脂作用之一^[10,11]。他汀类调脂药物瑞舒伐他汀为甲基羟戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,能够抑

制内源性胆固醇的合成,通过受体途径促进肝脏对 LDL 的摄取,升高 HDL,促进斑块内胆固醇逆向转运,减少斑块内脂质成分和炎性细胞,减轻炎症反应,防止斑块基质降解,促进胶原纤维增生,通过调脂作用及调脂外作用多途径对抗动脉粥样硬化^[12],并可以稳定和消退动脉粥样硬化斑块,延缓动脉粥样硬化的进程。近期的动物实验也证实了这一点^[13]。

近年来的国外研究表明^[14],颈动脉粥样硬化斑块是引起缺血性脑卒中的主要原因之一,其与缺血性脑血管疾病之间的关系正逐渐被临床所重视。另有研究表明^[15,16],软斑和混合斑发展快,易伴发斑块的溃疡、破裂、出血,诱发栓子生成物质的产生,促使管壁的血栓形成,是脑栓塞栓子的重要来源之一。治疗颈动脉粥样硬化,尤其是抑制软斑及混合斑的发生、发展,在防治脑卒中方面起重要作用。通过本组研究表明,服用瑞舒伐他汀能够缩小斑块面积,治疗 6 个月后差异有统计学意义($P<0.05$)。瑞舒伐他汀能够有效地改善颈动脉粥样硬化患者的动脉血流,减少血管阻力,减少动脉内膜厚度,缩小斑块面积,对防治脑血管疾病起到一定的作用。

由此可见,瑞舒伐他汀对减缓不稳定型心绞痛早期动脉粥样硬化、稳定斑块和预防脑血管疾病起到非常重要的作用。

参考文献(References)

- [1] Lee YH, Cui LH, Shin MH, et al. Associations between carotid intima-media thickness, plaque and cardiovascular risk factors [J]. J Prev Med Pub Health, 2006, 39:477
- [2] Parikh A, Daneman D. Is carotid ultrasound a useful tool in assessing cardiovascular disease in individuals with diabetes [J]. Diabetes Technol Ther, 2004, 6:65-69
- [3] Grundy SM, Clemen JL, Mers CN, et al. Implication of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel guideline [J]. Circulation, 2004, 110: 227-230
- [4] Nyssonen K, Porkkala E, Rummukainen J, et al. Kuopio atherosclerosis prevention study (KAPS): A population based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries [J]. Circulation, 1995, 92:758-764
- [5] Arai Y, Hirose N, Yamamura K, et al. Long-term effect of lipid-lowering therapy on atherosclerosis of abdominal aorta in patients with hypercholesterolemia: noninvasive evaluation by a new image analysis program [J]. Angiology, 2002, 53: 57-68
- [6] 张园园, 张运, 张梅, 等. 舒降之、普罗布考、开搏通和祛瘀消斑胶囊对食饵性兔动脉粥样硬化血管内皮舒缩功能的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11: 118-122

Zhang Yuan-yuan, Zhang Yun, Zhang Mei, et al. The effect and mechanism of simvastatin, probucal, captopril and chinese medicine on vascular endothelium function [J]. Chinese Journal of Arterial Lerosis, 2003, 11: 118-122

- [7] Sukhova GK, Schonbeck H, Rabkin E, et al. Evidence for increased collagenolysis by atheromatous plaques [J]. Circulation, 1999, 99: 503-509
- [8] 严鹏科, 廖瑞芳, 杨永宗. 普罗布考对巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶 9 的抑制作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11: 199-202
Yan Peng-ke, Liao Rui-fang, Yang Yong-zong. Probucol reduces matrix metalloproteinase-9 secretion of THP-1 monocyte-derived macrophages induced by oxidized low density lipoprotein [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2003, 11: 199-202 (In Chinese)
- [9] 王海艳, 郝玉明, 李涛, 等. 冠心病患者周围动脉内膜 - 中层厚度的研究 [J]. 中国心血管病杂志, 2004, 9(4):282-285
Wang Hai-yan, Hao Yu-ming, Li Tao, et al. The study of intima-media thickness of peripheral arteries in patients with coronary artery atherosclerosis [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2004, 9(4):282-285(In Chinese)
- [10] Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFL trial [J]. Circulation, 1999, 99: 3227-3233
- [11] Waters DD, Azar RR. Should intensive cholesterol lowering play a role in management of acute coronary syndromes [J]. Am J Cardiol, 2000, 86[Suppl]: 35-43
- [12] Corrado E, Novo S. High sensitivity of C-reactive protein in primary prevention [J]. G Ital Cardiol(Rome), 2007, 8(6): 327-334
- [13] Lin Y, Yan F. Aqueous extract of rhubarb stabilizes vulnerable atherosclerotic plaques due to depression of inflammation and lipid accumulation [J]. Phytother Res, 2008, 22(7): 935-942
- [14] Hassan A, Markus HS. Genetics and Ischaemic Stroke [J]. Brain, 2000, 123: 1784-1789
- [15] 高庆春, 黄如训. 颈动脉粥样硬化超声检查的新进展 [J]. 国外医学脑血管疾病分册, 2001, 9 (5) :291-294
Gao Qing-chun, Huang Ru-xun. New progress of ultrasonography to study carotid atherosclerosis plaque [J]. Cerebrovascular Diseases Foreign Medical Sciences, 2001, 9 (5) :291-294(In Chinese)
- [16] 李凤莉, 张丽娜. 高血压患者颈动脉粥样硬化斑块发生率的临床分析 [J]. 中国现代医生, 2009, 47(1): 26
Li Feng-li, Zhang Li-na, et al. Clinical analysis of incidence of carotid atherosclerotic plaque in patients with hypertension [J]. China Modern Doctor, 2009, 47(1): 26(In Chinese)