

阿托伐他汀对 UA 患者血清 hs-CRP 和 Hcy 水平变化的影响

何华伟

摘要 **目的** 探讨阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛(UA)的疗效及其对血清血脂、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)水平的影响。**方法** 选择 90 例诊断明确的不稳定型心绞痛患者,随机分成两组,对照组给予拜阿司匹林、氢氯吡格雷抗血小板聚集、低分子肝素抗凝治疗,治疗组在常规组基础上予阿托伐他汀 40mg,每晚 1 次,口服。3 月后比较两组观察患者用药前后血脂、hs-CRP 和 Hcy 水平变化的变化。**结果** 治疗后两组患者心绞痛症状有明显改善,治疗组有效率为 93.33%,优于对照组的 75.56%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前两组血脂、hs-CRP 和 Hcy 水平比较无显著性差异($P>0.05$)。治疗后两组 TC、TG、LDL-C 和 hs-CRP 均较治疗前明显下降($P<0.01$), HDL-C 较治疗前明显升高($P<0.01$),治疗组较对照组变化更为明显($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。对照组在治疗后 Hcy 水平仅出现下降趋势($P>0.05$),但治疗组较治疗前及对照组出现明显下降,差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 阿托伐他汀可提高不稳定型心绞痛的疗效,能降低血中 hs-CRP 和 Hcy 水平,从而降低不稳定型心绞痛及动脉粥样硬化危险因素。

关键词 阿托伐他汀;不稳定型心绞痛;高敏 C 反应蛋白;同型半胱氨酸

中图分类号 R541 **文献标识码** A **文章编号** :1009-9727(2011)10-1273-03

Effect of atorvastatin on the levels of serum hypersensitive C-reactive protein and homocysteine for unstable angina. HE Hua-wei. (Department of Geriatrics, Fengxian District Central Hospital, Shanghai 201400, P.R.China)

Abstract: **Objective** To explore the therapeutic effect of atorvastatin on the levels of the blood lipid, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and homocysteine (Hcy) in treatment of unstable angina. **Methods** The 90 patients with confirmed diagnosis of unstable angina (UA) were divided randomly into control group given aspirin, hydrogen clopidogrel, and low molecular heparin, and the treatment group treated as the same with control group plus atorvastatin (40 mg qd oral at night). The changes of blood lipid, hs-CRP and Hcy level of the two groups were compared 3 months after treatment. **Results** After treatment, there was significant improvement in angina symptoms, the effective rate was 93.33% in the treatment group higher than that of 75.56% in the control group ($P<0.05$). The levels of the TC, TG, LDL-C and hs-CRP in the two groups decreased significantly than that before treatment ($P<0.01$), the level of HDL-C was significantly higher than that before treatment ($P<0.01$), in the treatment group the changes were more obvious than that of the control group ($P<0.01$ or $P<0.05$). In the control group, the level of Hcy after treatment showed only a downward tendency ($P>0.05$), but in the treatment group, the level of Hcy had significantly decreased compared with the control group or the level before treatment ($P<0.01$). **Conclusion** Atorvastatin may enhance the efficacy in treatment of unstable angina and reduce blood levels of hs-CRP and Hcy, thus reduce risk factors of the unstable angina and atherosclerosis.

Key Words: Atorvastatin; Unstable angina; High-sensitivity C-reactive protein; Homocysteine

不稳定型心绞痛(Unstable angina, UA)是指介于稳定型心绞痛和急性心肌梗死之间的一组临床综合征,是在长期引起冠状动脉狭窄的基础上斑块破裂,血小板聚集,血栓形成或冠状动脉发生严重痉挛,造成狭窄程度进一步加重,使心肌供血与需氧之间的矛盾进一步扩大,从而引起心绞痛的发作失去原来稳定的特征^[1]。我们采用阿托伐他汀,明显改善了心脏结构和功能,并发现阿托伐他汀具有降血脂,减少高敏 C 反应蛋白(High-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)和同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)水平,同提高了治疗效果,现报道如下。

1 临床资料与方法

1.1 临床资料 选择 2009 年 1 月~2010 年 12 月奉贤中心医院所住院的冠状动脉造影证实的不稳定型心绞痛患者 90 例,男 51 例,女 39 例,年龄 47~72 岁,平均 (61.3 ± 4.9) 岁。排除以下疾病:①其他心脏疾病者:如扩张型心肌病,肥厚型梗阻性心肌病,风湿性心脏瓣膜病,肺源性心脏病,高血压性心脏病或经

冠状造影证实冠状动脉狭窄病变不足 70%者等;②肝、肾功能不全及心功能 III 级以上或其他原因致肝酶异常者;③合并恶性肿瘤预期寿命不足 1 年者、内分泌及免疫系统疾病患者;④缺血性及出血性脑卒中患者;⑤出血性、血液系统疾患及严重溃疡病致出血者;⑥入院前 1 个月内已应用其他他汀类药物治疗者。入院对象随机分为治疗组 45 例,常规组 45 例。两组年龄、性别、病程等一般资料差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者入院后均根据病情给予拜阿司匹林、氢氯吡格雷抗血小板聚集、低分子肝素等综合治疗;治疗组在此基础上加用阿托伐他汀(美国辉瑞制药公司生产,商品名:立普妥)40mg,晚间顿服,疗程 3 个月。比较两组临床疗效,血脂,hs-CRP 和 Hcy 水平的变化。

1.2.2 疗效判定标准 显效:心绞痛分级改善 ≥ 2 级和/或心电图下移的 ST 段恢复 $\geq 0.1\text{mV}$;有效:心绞痛分级改善 ≥ 1 级

和 / 或心电图下移的 ST 恢复 $\geq 0.05\text{mV}$; 无效: 心绞痛分级及心电图无改善。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.2.3 检测指标 UA 组于入院第 1d 及服药 3 月后分别采集外周空腹静脉血 10ml, 对照组晨起空腹抽取 10ml 外周静脉血, 常温离心取血浆置 -70°C 冰箱保存, 3 个月内同批检测。采用高效液相色谱法 (HPLC) 法测定 Hcy, 采用双试剂酶法测定 TG、TC、HDL-C、LDL-C; 采用免疫浊度法测定 hs-CRP。所有操作尽可能在 4°C 下进行。

1.2.4 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。计数资料用率表示, 两组间率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗后临床疗效分析 治疗后两组患者心绞痛症状

有明显改善, 治疗组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效的比较例 (%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	45	28 (62.22)	14 (31.11)	3 (6.67)	42 (93.33)
对照组	45	16 (35.6)	18 (40.00)	11 (24.44)	34 (75.56)

注: 与对照组比较, “*”表示 $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后血脂水平的比较 由见表 2 可知, 治疗前两组血脂各项水平比较无显著性差异 ($P > 0.05$), 治疗后两组 TC、TG、LDL-C 水平均较治疗前明显下降 ($P < 0.01$), HDL-C 较治疗前明显升高 ($P < 0.01$), 治疗组较对照组变化更为明显 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

2.3 治疗前后 hs-CRP 和 Hcy 水平的变化

表 2 两组治疗前后血脂, hsCRP 和 Hcy 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

检测指标	例数	对照组		治疗组	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TG (mmol/L)	45	3.15 \pm 1.15	2.75 \pm 0.88**	3.18 \pm 1.29	1.89 \pm 0.75** [#]
TC (mmol/L)	45	6.23 \pm 1.43	4.27 \pm 0.78**	6.25 \pm 1.41	3.65 \pm 0.33** [#]
LDL-C (mmol/L)	45	4.36 \pm 0.54	3.56 \pm 0.43**	4.38 \pm 0.64	2.86 \pm 0.47** ^{###}
HDL-C (mmol/L)	45	0.92 \pm 0.29	1.07 \pm 0.31**	0.90 \pm 0.32	1.50 \pm 0.48** [#]
hsCRP (mg/L)	45	8.68 \pm 1.27	3.86 \pm 1.03**	8.73 \pm 1.39	1.38 \pm 0.81** ^{###}
Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	45	19.43 \pm 5.93	17.83 \pm 3.34	19.53 \pm 4.53	13.54 \pm 0.95** ^{###}

注: 与治疗前比较, “**”表示 $P < 0.01$; 与对照组比较, “#”表示 $P < 0.05$, “###”表示 $P < 0.01$ 。

如表 2 所示, 与治疗前比较, 两组治疗后 hs-CRP 的水平出现明显下降 ($P < 0.01$), 而 Hcy 水平仅治疗组较治疗前出现明显下降 ($P < 0.01$)。与对照组比较, 治疗后两组 hs-CRP 和 Hcy 出现明显下降 ($P < 0.01$)。

3 讨论

冠心病是由多种因素导致的慢性疾病, 其病理基础是冠状动脉粥样硬化斑块 (AS) 的形成而致冠状动脉的狭窄。UA 是一种严重的具有潜在危险的急性冠脉综合征。其病情变化多端, 既可逆转为稳定型心绞痛, 也可能迅速进展为急性心肌梗死或心脏猝死。调脂治疗对冠状动脉粥样硬化防治有重要作用, 可明显降低脑卒中和心血管病事件的发生率和病死率。采用高效全面的调脂治疗已成为冠心病现代治疗中最有效的措施之一^[2]。阿托伐他汀为竞争性羟甲基戊二酸单酰辅酶 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-C 的摄取, 升高 HDL, 促使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^[3]。本组在基础治疗的上加用了阿托伐他汀, 其治疗效果优于对照组。同时发现治疗后, 阿托伐他汀能明显降低 TC、TG、LDL-C 水平, 升高 HDL-C 的水平, 进一步证实了上述观点。

炎症反应增强是导致冠脉内结构易损斑块破裂的重要因素。hs-CRP 目前被认为是与动脉粥样硬化关系最密切的炎症标志物之一^[4], hs-CRP 是在感染和组织损伤时血浆中快速升高的主要急性期蛋白之一, 由肝脏细胞合成, 并可在其他局部组织及部位, 如动脉粥样硬化斑块中的部分细胞内合成。hs-CRP 水平可反映冠心病的不稳定程度, 在冠心病病人中, 冠状动脉斑块内生成大量 hs-CRP 因子, hs-CRP 能促进血栓形成, 在预

测斑块的稳定性上有重要价值^[5]。因此, 阻断 hs-CRP 的生成, 降低血清 hs-CRP 水平, 抑制其促炎效应, 有利于减少急性冠状动脉综合征的发生。阿托伐他汀均有抗炎作用, 能明显降低 hs-CRP 的含量, 而这种作用优于其他羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂^[6]。本研究结果表明, 阿托伐他汀能明显降低 UA 患者的 hs-CRP 水平, 与对照组比较, 差异有统计学意义。

另一个危险因素就是高 Hcy 血症, 是近年来新发现的一个独立的心血管危险因素^[7]。Hcy 是一种血管损伤性氨基酸, 其导致动脉粥样硬化发生的机制尚不十分清楚, 可能与损伤动脉血管内皮; 刺激血管平滑肌增殖作用, 促进动脉血栓形成; 促进血小板聚集; 自身氧化产生的氧自由基和过氧化氢可导致低密度脂蛋白的氧化, 影响脂质代谢等几个方面有关^[8,9]。故减少 UA 患者血中 Hcy 水平, 有利于 UA 患者的愈合, 研究表明阿托伐他汀治疗 UA 患者后, 能明显减低患者的 Hcy 水平, 与对照组比较, 差异有统计学意义。

参考文献:

[1] Shanmugasundaram M, Alpert JS . Acute coronary syndrome in the elderly [J] . Clin Cardiol, 2009, 32 (11) : 608-613.
[2] Zhang J H, hang H C, Gao X M, et al . Compound Salvia droplet pill, a traditional Chinese medicine, for the treatment of unstable angina pectoris; a systematic review [J] . Med Sci Monit, 2008, 14 (1) : A1-A7.
[3] Zhao Z, Geng J, Ge Z M, et al . Efficacy and safety of atorvastatin during early hospitalization in elderly patients with unstable angina. [J] . Clin Exp Pharmacol Physiol, 2009, 36 (5-6) : 554-558.
[4] Casas J P, Shah T, Hingorani A D, et al . C-reactive protein and coronary heart disease; a critical review [J] . J Intern Med, 2008, 264 (4) : 295-314.

依曲替酸治疗 Darier's 病的临床研究

莫仲莲 董正蓉 黄远忠 马丹晓 林伯盛

摘要 **目的** 观察依曲替酸治疗 Darier's 病的临床疗效和安全性。 **方法** 采用开放、随机对照临床研究方法,研究组 23 例患者口服依曲替酸,初始剂量为每次 10mg,每天 3 次,对照组 12 例患者口服维胺脂,初始剂量为每次 25mg,每天 3 次。第一个月每周随访一次,一个月后每 2 周随访一次,均治疗随访 2 个月。 **结果** 经 2 个月的观察,研究组临床痊愈率为 69.6%,有效率为 100.0%,对照组临床痊愈率为 25.0%,有效率为 91.7%。常见的副作用是皮肤粘膜反应,两组不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$)。 **结论** 依曲替酸治疗 Darier's 病疗效较好,对治疗 Darier's 病是一种良好的临床选择。

关键词 依曲替酸;毛囊角化病;疗效

中图分类号 R751.05 **文献标识码** B **文章编号** 1009-9727(2011)10-1275-02

Clinical study on acitretin in the treatment of Darier's disease. MO Zhong-lian, DONG Zheng-rong, HUANG Yuan-zhong, et al. (Department of Dermatology, Sian Hospital of Guangdong, Dongguan 523003, Guangdong P. R. China)

Abstract: **Aim** To observe the efficacy and safety of acitretin in patients with Darier's disease. **Methods** An open randomized controlled clinical test was conducted. 23 patients in the test group were treated orally with acitretin capsule 10mg triple daily for the first month, and 12 patients in the control group with vitamin A capsule 25mg triple daily for the first month. The follow up was once every week in the first month and every other week in the second month, and the period of observation was two months in two groups. **Results** The cure rate and the effective rate in test group were 69.6%, 100.0% respectively and in control group 25.0%, 91.7% respectively. The usual side-effect was mucocutaneous reaction, there were no significant differences between two groups with regard to the incidence of adverse reactions.

Conclusions Acitretin is a safe and effective agent and a good clinical choice in the treatment of Darier's disease.

Key words: Acitretin; Darier's disease; Efficacy

Darier's 病(Darier's disease, DD) 又称毛囊角化病(Keratosis follicularis), 是一种较少见的常染色体不规则显性遗传性皮肤病, 可发生于任何年龄, 常在儿童期初发, 男女发生率相当^[1]。该病临床上治疗有一定难度, 目前主要用维 A 酸类药物, 但国内仅见个案治疗报道^[2,3]。本研究使用依曲替酸治疗 23 例 Darier's 病取得了较好的临床效果, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 研究病例为 2007 年 2 月~2010 年 12 月来自于本院皮肤科门诊及本地区部分医院介绍来的病人。Darier's 病的诊

断均依据患者病史、皮损特征及皮肤组织病理检查确定, 纳入研究的病例要求符合: ①患者年龄 18 岁以上; ②治疗前血脂、血糖及肝肾功能检测结果无异常; ③对维 A 酸类药物无过敏史; ④女性患者用药期间及停药 2 年内无生育意愿; ⑤排除妊娠或哺乳期妇女; ⑥一个月内未用系统性药物治疗; ⑦对本研究知情同意。共入选患者 35 例, 随机分为研究组 23 例, 其中男 13 例, 女 10 例, 年龄 18~42 岁, 病程 2 月~23 年; 对照组 12 例, 其中男 7 例, 女 5 例, 年龄 18~38 岁, 病程 1.5 月~19 年。两组患者性别构成、年龄及病程无统计学差异。

作者单位 广东省泗安医院皮肤科, 广东 东莞 523003

- [5] Buckley D I, Fu R, Freeman M, et al. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force [J]. Ann Intern Med, 2009, 151(7): 483-495.
- [6] Yip H K, Youssef A A, Chua S, et al. Re-elevation of high-sensitivity C-reactive protein but not the von Willebrand Factor after withdrawing atorvastatin therapy in patients with unstable angina undergoing coronary artery stenting [J]. Int Heart J, 2006, 47(4): 501-509.
- [7] Nevado J J, Imasa M S. Homocysteine predicts adverse clinical outcomes in unstable angina and non-ST elevation myocardial

infarction: implications from the folate intervention in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina study [J]. Coron Artery Dis, 2008, 19(3): 153-161.

- [8] Guo H, Chi J, Xing Y, et al. Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina [J]. Indian J Med Res, 2009, 129(3): 279-284.
- [9] Vizzardi E, Nodari S, Fiorina C, et al. Plasma homocysteine levels and late outcome in patients with unstable angina [J]. Cardiology, 2007, 107(4): 354-359.

收稿日期 2011-05-23 编辑 崔宜庆