

急性冠脉综合征患者接受强化剂量瑞舒伐他汀治疗的临床观察

刘梅*,李桂伟(天津中医药大学第一附属医院急诊部,天津 300193)

中图分类号 R972*.61;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1510-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.20

摘要 目的:观察急性冠脉综合征(ACS)患者接受强化剂量瑞舒伐他汀治疗的远期疗效,并探讨其可能机制,为临床诊疗提供参考。方法:将我院2013年1月—2015年1月临床治愈后接受瑞舒伐他汀治疗的ACS患者102例,按照瑞舒伐他汀剂量的不同分为观察组和对照组,其中观察组55例,对照组47例。两组患者均在同一组医师的指导下,在常规治疗的基础上接受瑞舒伐他汀钙片治疗,观察组剂量为20 mg, qd, po, 对照组为10 mg, qd, po。两组患者均治疗1年。比较两组患者1年主要心脏事件(MACE)累积发生率、治疗前及治疗3个月后血脂水平、血清细胞因子水平及不良反应发生情况。结果:观察组患者1年内MACE累积发生率显著低于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均较治疗前显著降低,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平较治疗前显著升高,且观察组LDL-C水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者血清白细胞介素 1β (IL- 1β)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者治疗后外周血LDL-C与IL- 1β 、TNF- α 均呈现显著正相关关系,有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:强化剂量瑞舒伐他汀治疗可显著改善ACS患者的远期预后,这可能与其调控脂质代谢及抗炎作用有关。

关键词 急性冠脉综合征;瑞舒伐他汀;主要心血管事件;血脂;预后

Clinical Observation of Intensive Rosuvastatin Therapy in the Treatment of Acute Coronary Syndrome

LIU Mei, LI Guiwei (Dept. of Emergency, the First Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe long-term efficacy of intensive rosuvastatin therapy in the treatment of acute coronary syndrome (ACS) and explore its possible mechanism, so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment. METHODS: ACS patients receiving rosuvastatin after cured in our hospital during Jan. 2013-Jan. 2015 were divided into observation group (55 cases) and control group (47 cases) according to the dose of rosuvastatin. Under same guidance of physicians, 2 groups were additionally given Rosuvastatin calcium tablets (20 mg for observation group, 10 mg for control group, qd, po) orally on the basis of routine treatment. Both groups were treated for 1 year. The incidence of 1-year accumulative main adverse cardiac event (MACE) were compared between 2 groups as well as the levels of blood lipid and serum cytokines, the occurrence of ADR before treatment, after 3 months of treatment. RESULTS: The incidence of accumulative MACE in observation group was significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, the levels of TC and LDL-C in 2 groups were decreased significantly; the level of LDL-C was increased significantly compared to before treatment, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The levels of IL- 1β and TNF- α in 2 groups were decreased significantly ($P<0.05$); the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The peripheral blood LDL-C was positively correlated with IL- 1β and TNF- α in observation group after treatment, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Intensive rosuvastatin therapy can significantly improve the long-term prognosis for ACS patients, which may associate with lipid metabolic regulation and anti-inflammatory effect.

KEYWORDS Acute coronary syndrome; Rosuvastatin; Major adverse cardiac event; Blood lipid; Prognosis

急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)是冠心病病程中出现的一种临床综合征,主要病理基础为冠状动脉粥样硬化斑块侵袭、破裂或冠状动脉血管痉挛所致急性心脏供血不足^[1]。临床上可表现为急性心肌梗死和不稳定性心绞痛。随着急诊医学和心血管医学的发展,ACS的治疗水平有了很大提高,降低了急性期致残、致死率^[2-3]。但此类患者短期内控制症状后仍然会

面临ACS再发的风险^[4]。因此ACS临床治愈后的预防性治疗十分必要。除降血压、抗凝等药物治疗外,以他汀类为代表的脂质代谢调节类药物也被广泛用于心血管疾病的治疗^[5]。笔者的前期临床观察发现,强化剂量的瑞舒伐他汀的疗效优于传统的小剂量治疗,但尚缺乏数据支持。因而,笔者尝试分析强化剂量瑞舒伐他汀钙片治疗ACS的远期疗效并分析其可能的机制,以期为临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

*副主任医师,硕士。研究方向:感染、心脑血管、中西医结合内科、急救医学。电话:022-60269090。E-mail:15922043059@163.com

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:因ACS急性发作来我院接受治疗,获得临床治愈后接受瑞舒伐他汀治疗者。排除标准:(1)他汀类药物过敏者;(2)合并严重肝肾功能障碍者;(3)合并活动性感染者;(4)合并恶性肿瘤等终末期疾病者;(5)合并心脏手术史者;(6)合并其他心脏器质性病变者;(7)合并糖尿病等严重代谢性疾病者;(8)临床资料缺失者。

1.2 研究对象

选取我院2013年1月—2015年1月接受治疗,获得临床治愈后接受瑞舒伐他汀治疗的ACS患者102例。依据瑞舒伐他汀剂量的不同将患者分为观察组及对照组,其中观察组55例,对照组47例。两组患者一般临床资料比较,差异均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案获得医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般临床资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	性别,例		年龄($\bar{x}\pm s$),岁	体质量指数(BMI)($\bar{x}\pm s$),kg/m ²	病程($\bar{x}\pm s$),年	吸烟史,%
		男	女				
观察组	55	31	24	67.5±5.1	22.8±1.5	5.2±1.6	30.9(17/55)
对照组	47	29	18	67.8±5.3	22.6±1.6	4.9±1.3	42.6(20/47)
t/χ^2		0.298	0.291	0.651	1.028	1.486	
P		0.585	0.772	0.517	0.307	0.223	

1.3 治疗方法

ACS的诊断参考美国心脏病学会制定的诊断标准^[6]。两组患者均在同一组医师的指导下接受治疗,常规治疗包括:抗凝药、硝酸酯类、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、 β 受体阻滞药及对症支持治疗。此外,两组患者均接受瑞舒伐他汀钙片(南京先声东元制药有限公司,批准文号:国药准字H20113246,规格:10 mg)治疗,观察组剂量为20 mg, qd, po, 对照组为10 mg, qd, po。两组患者均治疗1年。

1.4 观察指标

(1)比较两组患者1年内主要心血管事件(Major adverse cardiac event, MACE)累积发生率^[7];(2)比较两组患者治疗前及治疗3个月后血脂水平的改变,包括:高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG);(3)比较两组患者治疗前和治疗3个月后血清细胞因子的改变,包括:白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素10(IL-10)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素17(IL-17);(4)分析观察组患者LDL-C水平与炎症因子相关性和不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用非配对 t 检验;非参数的比较采用 χ^2 检验。MACE累积发生率应用Kaplan-Meier曲线计算,发生率的比较采用Log-rank检验。相关性分析采用Pearson相关性检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者1年内MACE累积发生率比较

观察1年内,观察组有7例(12.7%)患者出现MACE,其中心绞痛4例、心律失常3例;对照组有15例(31.9%)患者出现MACE,其中心绞痛9例、心律失常4例、心功能不全2例。观察组患者1年内MACE累积发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见图1。

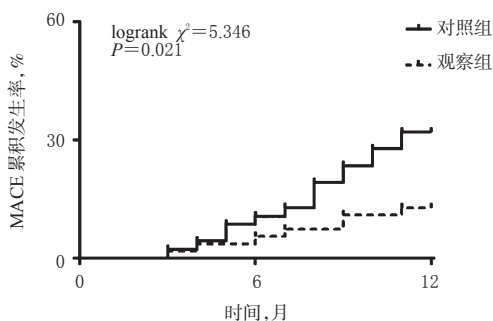


图1 两组患者1年内MACE累积发生率比较

Fig 1 Comparison of the incidence of 1-year accumulative MACE between 2 groups

2.2 两组患者治疗前后血脂水平比较

治疗前,两组患者各项血脂指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者TC及LDL-C水平较治疗前均显著降低,HDL-C水平较治疗前均升高;且观察组LDL-C水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x}\pm s$, mmol/L)
Tab 2 Comparison of blood lipid level between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	n	时期	TC	TG	HDL-C	LDL-C
观察组	55	治疗前	5.32±0.81	1.51±0.62	1.06±0.42	3.15±0.56
		治疗后	4.23±0.73*	1.45±0.73	1.28±0.39*	1.75±0.39**
对照组	47	治疗前	5.46±0.97	1.49±0.71	1.09±0.38	3.18±0.55
		治疗后	4.31±0.85*	1.46±0.69	1.25±0.39*	2.23±0.45*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后血清细胞炎症因子水平比较

治疗前,两组患者的IL-1 β 、IL-17、IL-10和TNF- α 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清IL-1 β 及TNF- α 水平较治疗前均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

2.4 观察组患者LDL-C水平与炎症因子水平的相关性

观察组患者治疗后外周血LDL-C与IL-1 β 、TNF- α 均呈现显著正相关关系,具有统计学意义($P<0.05$),详见图2。

2.5 不良反应

两组患者治疗期间均未发现严重不良反应,观察组有3例出现恶心呕吐,1例出现便秘;对照组有2例出现

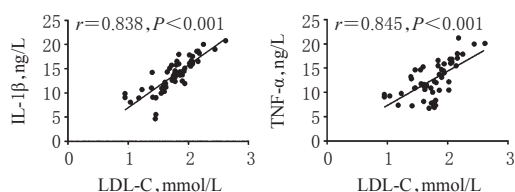
表3 两组患者治疗前后血清细胞炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Tab 3 Comparison of serum cytokines level between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	n	时期	IL-1 β	IL-17	IL-10	TNF- α
观察组	55	治疗前	17.2 \pm 4.3	63.7 \pm 16.3	14.5 \pm 3.8	18.8 \pm 5.2
		治疗后	13.5 \pm 3.6**	61.5 \pm 15.8	14.3 \pm 4.1	12.5 \pm 3.7**
对照组	47	治疗前	17.5 \pm 4.6	65.2 \pm 17.1	14.8 \pm 4.2	18.3 \pm 5.6
		治疗后	15.1 \pm 3.5*	62.6 \pm 14.9	15.1 \pm 4.5	15.1 \pm 4.2*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,** $P < 0.05$



A.LDL-C与IL-1 β 的相关性 B.LDL-C与TNF- α 的相关性

图2 观察组患者LDL-C水平与炎症因子水平的相关性

Fig 2 Relationship of LDL-C level with inflammatory factor level in observation group

恶心呕吐。两组患者不良反应发生率比较(7.3% vs. 4.3%),差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者不良反应均在服药早期出现,且为暂时性,并无因药品不良反应而中止治疗的情况。

3 讨论

随着我国人口老龄化的发展及不良生活饮食方式等的影响,我国心血管系统疾病的发生率在不断升高。随着介入治疗技术的成熟及新药物的不断研发,ACS急性期的治愈率在不断升高^[8,9]。但对于冠心病这种无法根治的疾病来说,预防临床治愈后复发是提高患者远期预后、延长患者寿命的关键^[10]。虽然冠状动脉粥样硬化的发生机制并不十分明确,但越来越充分的证据表明,脂质代谢紊乱及炎症反应在该病理过程中发挥了关键作用^[11-12]。他汀类降血脂药物作用明确,已然被广泛应用于心血管疾病的防治。瑞舒伐他汀是一种高选择性 β -羟- β -甲戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,可有效降低胆固醇水平;同时可促进LDL-C的分解代谢,降低LDL-C在外周血中的水平。他汀类药物的降血脂疗效具有剂量依赖性^[13],传统的10 mg/d剂量对部分患者疗效不佳。因而笔者尝试采用强化剂量(20 mg/d),并以MACE为评价指标观察其疗效,并分析可能的机制。

本研究结果显示,观察组患者1年内MACE累积发生率显著低于对照组,提示强化瑞舒伐他汀治疗在远期疗效上优于传统的小剂量治疗。笔者进一步分析了两组患者血脂水平的改变,结果显示两种剂量治疗均可有效控制血脂水平,但观察组患者LDL-C水平显著低于对照组。LDL-C水平升高是冠心病的独立危险因素,这一结论是国内外学者所公认的^[14-15]。LDL-C水平过高可加

速动脉粥样斑块进展,并降低斑块的稳定性,且可影响系统性脂质代谢。这提示强化剂量的疗效可能部分来源于其能更有效降低LDL-C水平。同时,观察组患者治疗后外周血IL-1 β 、TNF- α 水平显著低于对照组。IL-1 β 和TNF- α 均为非特异性促炎因子,在慢性炎症的维持及急性炎症的级联放大等过程中发挥着关键作用;两者皆参与血管内皮细胞的破坏,而血管内皮细胞功能受损是冠状动脉粥样硬化的起始机制之一^[13,16]。这些结果提示强化瑞舒伐他汀治疗在控制系统性炎症反应上优于传统的低剂量治疗,这可能是其疗效机制之一。笔者进一步采用相关性分析发现观察组患者LDL-C水平与IL-1 β 、TNF- α 均呈现显著性正相关。这提示血脂异常与炎症间存在内部联系,但具体机制尚需进一步研究予以明确。由于本研究的单中心研究样本量较小,所得结果仍需扩大样本量以进一步验证。此外,加用瑞舒伐他汀药物剂量会增加治疗成本,由于样本量有限,本研究并未深入比较疗效-成本比。

综上所述,强化剂量瑞舒伐他汀治疗可显著改善ACS患者的远期预后,这可能与其调控脂代谢及抗炎作用有关。

参考文献

- [1] Boudart C, Tabolcea I, Strachinaru M, et al. Acute coronary syndrome and platypnoea-orthodeoxia with thoracic and interauricular septal aneurysms[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016,20(2):301-304.
- [2] Sun BC, Laurie A, Fu R, et al. Comparison of the HEART and TIMI risk scores for suspected acute coronary syndrome in the emergency department[J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2016,15(1):1-5.
- [3] Yuan MJ, Pan YS, Hu WG, et al. A pilot study of prognostic value of non-invasive cardiac parameters for major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015,8(12):22440-22449.
- [4] Bhatt HA, Sanghani DR, Lee D, et al. Predictors of peak troponin level in acute coronary syndromes: prior aspirin use and SYNTAX score[J]. *Int J Angiol*, 2016, 25(1): 54-63.
- [5] Heo JH, Song D, Nam HS, et al. Effect and safety of rosuvastatin in acute ischemic stroke[J]. *J Stroke*, 2016, 18(1):87-95.
- [6] Beck AJ, Hagemeyer A, Tortolani B, et al. Comparing an unstructured risk stratification to published guidelines in acute coronary syndromes[J]. *West J Emerg Med*, 2015, 16(5):683-689.
- [7] Ghani A, Delnoy PP, Ottervanger JP, et al. Association of apical rocking with long-term major adverse cardiac events in patients undergoing cardiac resynchronization therapy[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(2):146-153.

氨酚羟考酮在腰椎后路融合术后的镇痛效果观察

苗峰^{1*}, 姜复龄^{2#} (1. 湖北医药学院附属人民医院脊柱外科, 湖北十堰 442000; 2. 第三军医大学第三附属医院脊柱外科, 重庆 400042)

中图分类号 R816.8; R971.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1513-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.21

摘要 目的: 观察氨酚羟考酮在腰椎后路融合术后的镇痛效果, 优选脊柱术后镇痛方案。方法: 采用回顾性研究方法, 选择湖北医药学院附属人民医院2013年6月—2014年6月收治的120例腰椎后路融合术患者资料, 按治疗方案不同分为观察组和对照组, 各60例。观察组患者在术后6 h口服氨酚羟考酮330 mg; 术后第1、2天口服氨酚羟考酮330 mg, tid。对照组患者在术后6 h口服塞来昔布200 mg; 术后第1、2天口服塞来昔布200 mg, bid。观察术后两组患者静息状态和活动状态下的镇痛效果[视觉模拟评分法(VAS)评分]、术后胃肠运动功能恢复情况(肛门排气时间)和不良反应发生情况。结果: 无论是在静息状态下还是在活动状态下, 观察组患者术后24、48、72、120 h的VAS评分均显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的肛门排气时间和不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 口服氨酚羟考酮对解除脊柱术后疼痛具有较好的效果, 且镇痛快速、安全。

关键词 腰椎后路融合术; 术后镇痛; 氨酚羟考酮; 塞来昔布

Analgesic Efficacy Observation of Oxycodone Acetaminophen after Posterior Lumbar Fusion

MIAO Feng¹, JIANG Fuling² (1. Dept. of Spinal Surgery, the Affiliated People's Hospital of Hubei Medical College, Hubei Shiyan 442000, China; 2. Dept. of Spinal Surgery, the Third Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe analgesic efficacy of oxycodone acetaminophen after posterior lumbar fusion, and to optimize spinal postoperative analgesia plan. METHODS: In retrospective study, 120 patients underwent posterior lumbar fusion were selected from the Affiliated People's Hospital of Hubei Medical College during Jun. 2013-Jun. 2014, and then divided into observation group and control group according to therapy plan, with 60 cases in each group. Observation group was given oxycodone acetaminophen 330 mg orally 6 h after surgery, and then 330 mg orally on 1st, 2nd day after surgery, tid. Control group was given ce-

- [8] Hyeon SH, Lee WS, Kim DI, et al. A comparison of intravascular imaging modalities for detection of stent struts in acute coronary syndrome[J]. *J Interv Cardiol*, 2016, 29(1):99-107.
- [9] Chen PF, Wang DN, Chen K, et al. Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients ≥ 75 years: one-center study in a Chinese patient group[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(6):626-633.
- [10] Pourafkari L, Ghaffari S, Afshar AH, et al. Predicting outcome in acute heart failure, does it matter?[J]. *Acta Cardiol*, 2015, 70(6):653-663.
- [11] Zhou D, Fan Y, Wan Z, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio improves the predictive power of GRACE risk score for long-term cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome[J]. *Cardiology*, 2016, 134(1):39-46.
- [12] George M, Ganesh MR, Sridhar A, et al. Evaluation of endothelial and platelet derived microparticles in patients with acute coronary syndrome[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(12):OC09-13.
- [13] Jiao Y, Hu F, Zhang Z, et al. Effect of rosuvastatin dose-loading on serum sLox-1, hs-CRP, and postoperative prognosis in diabetic patients with acute coronary syndromes undergoing selected percutaneous coronary intervention (PCI) [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11):21565-21571.
- [14] Wilkins JT, Li RC, Sniderman A, et al. Discordance between apolipoprotein B and LDL-Cholesterol in young adults predicts coronary artery calcification: the CARDIA study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(2):193-201.
- [15] 胡允兆, 黄裕立, 吴焱贤, 等. 不同年龄阶段冠心病患者危险因素的对比如分析[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(5):737-739.
- [16] Ozguler IM, Burma O, Uysal A, et al. Rosuvastatin lowers systemic inflammatory response in coronary artery bypass graft accompanied by cardiopulmonary bypass surgery: a randomized controlled study[J]. *Clin Invest Med*, 2015, 38(4):E154-163.

* 主治医师, 硕士。研究方向: 脊柱外科学。电话: 0719-8637326。E-mail: 89010020@qq.com

通信作者: 主治医师, 硕士。研究方向: 脊柱外科学。电话: 023-68757930。E-mail: jianghu120@hotmail.com

(收稿日期: 2016-04-26 修回日期: 2016-06-03)
(编辑: 晏妮)