



高脂血症是多种疾病(如动脉粥样硬化心血管疾病)的主要病因<sup>[1]</sup>。高脂血症导致的心血管疾病的发生和发展机制主要涉及持续的内皮功能障碍和血管炎症反应<sup>[2]</sup>。有文献报道,辛伐他汀可使血脂紊乱得到纠正,其发生机制可能与通过下调患者炎症因子、降低机体炎性细胞因子如C反应蛋白(CRP)水平有关<sup>[3]</sup>。在本研究中,笔者回顾性分析了不同剂量辛伐他汀治疗高脂血症的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

回顾性收集浙江省象山县中医医院2013年6月—2014年6月收治的60例高脂血症患者的临床资料。其中,男性32例,女性28例;年龄25~74岁,平均(46.12±1.65)岁。纳入标准:(1)明确诊断为高脂血症,符合《中国成人血脂异常防治指南》的诊断标准<sup>[4]</sup>:总胆固醇(TC)≥5.20 mmol/L,或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)≥3.38 mmol/L,或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.04 mmol/L,或三酰甘油(TG)≥1.70 mmol/L中任一项者;TC≥6.24 mmol/L,或LDL-C≥4.16 mmol/L,或HDL-C < 1.04 mmol/L,或TG≥5.20 mmol/L中任一项;(2)无既往病史及其他合并症。排除标准:(1)正在服用抗凝药、环孢霉素、维拉帕米、胺碘酮等其他影响血脂代谢的药物;(2)甲状腺功能低下,低蛋白血症;(3)妊娠或近3个月内有雌激素使用史;(4)近6个月内有心肌梗死或脑卒中病史;(5)酗酒史;(6)依从性差、流动人口等。按给药剂量的不同将所有患者资料均分为小剂量组和大剂量组。两组患者的年龄、性别、基础疾病等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经浙江省象山县中医医院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较(例)

Tab 1 Comparison of general data of patients in 2 groups (case)

组别	n	男性/女性	年龄,岁	高血压	冠心病	糖尿病
小剂量组	30	15/16	45.29±2.86	6	5	8
大剂量组	30	17/13	46.98±3.49	5	7	6

### 1.2 治疗方法

两组患者均给予低脂饮食、坚持运动、戒烟酒等常规治疗。在此基础上,两组患者分别给予辛伐他汀片(浙江京新制药,规格:20 mg/片)20、40 mg,口服,每晚顿服。两组患者疗程均为8周。

### 1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后TC、TG、LDL-C、HDL-C、白介素6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及不良反应发生情况。

### 1.4 疗效判定标准

(1)显效:TC下降率≥20%或TG下降率≥40%或HDL-C≥0.26 mmol/L;(2)有效:TC下降率为10%~20%或TG下降率为20%~40%或HDL-C上调0.1~0.25 mmol/L;(3)无效:未达上述指标。下降率=(治疗前指标-治疗后指标)/治疗前指标×100%。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0和GraphPad Prism 5统计软件对所得数据

进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,数据间先进行方差齐性检验和Shapiro-Wilk test正态性检验。若两者均符合,则采用单因素方差分析(One-way ANOVA)和LSD-t检验;若有1项不符,则采用Kruskal-Wallis H检验和Dunn's多重检验。计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

大剂量组患者总有效率显著高于小剂量组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy of patients in 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率,%
小剂量组	30	25(83.3)	3(10.0)	2(6.7)	93.3
大剂量组	30	21(70.0)	4(13.3)	5(16.7)	83.3

### 2.2 两组患者治疗前后血脂水平比较

治疗前,两组患者血脂水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后两组患者的TC、TG、LDL-C水平均显著低于同组治疗前,且大剂量组显著低于小剂量组;而HDL-C显著高于同组治疗前,且大剂量组显著高于小剂量组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血脂水平比较( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)

Tab 3 Comparison of blood lipid levels of patients in 2 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)

指标	小剂量组(n=30)		大剂量组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC	5.92±0.31	4.57±0.33*	5.96±0.32	3.83±0.28**
TG	1.96±0.38	1.65±0.26*	1.97±0.40	1.33±0.27**
LDL-C	3.99±0.34	3.29±0.36*	3.96±0.38	2.79±0.31**
HDL-C	1.13±0.24	1.45±0.2*	1.12±0.22	1.46±0.24**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与小剂量组比较,\*\* $P<0.05$

Note:vs. before treatment,\* $P<0.05$ ; vs. small dose group,\*\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后IL-6、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 比较

治疗前,两组患者IL-6、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组患者IL-6、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 均显著低于同组治疗前,且大剂量组显著低于小剂量组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表4。

表4 两组患者治疗前后IL-6、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 4 Comparison of IL-6, the hs-CRP and TNF- $\alpha$  of patients in 2 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

指标	小剂量组(n=30)		大剂量组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-6,pg/ml	14.75±2.48	11.24±2.56*	14.79±0.56	8.25±3.23**
hs-CRP,mg/L	6.87±1.49	5.45±1.41*	6.89±1.46	4.42±1.09**
TNF- $\alpha$ ,pg/ml	57.97±1.51	41.31±2.12*	58.92±1.52	31.57±2.48**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与小剂量组比较,\*\* $P<0.05$

Note:vs. before treatment,\* $P<0.05$ ; vs. small dose group,\*\* $P<0.05$

### 2.4 不良反应

两组患者治疗期间均为未见明显不良反应发生。

## 3 讨论

高脂血症已被认为是一个世界性的心血管疾病,是心血管疾病死亡的最常见原因,每年有近17万人死于此类疾病<sup>[5]</sup>。他汀类药物是最有效的抗高脂血症药物。辛伐他汀通过可逆

性竞争抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶,而促进LDL-C受体合成和数量的增加,使低密度脂蛋白(LDL)和极低密度脂蛋白(VLDL)的消除增加,进而升高HDL-C水平;而高密度脂蛋白(HDL)的升高可提供载脂蛋白C和胆固醇脂,随着脂蛋白酶的激活、VLDL的转化和消除,最终减轻HDL和高LDL血症所致的动脉粥样硬化,将动脉硬化斑块稳定或缩小,从而达到抗血栓的作用<sup>[6]</sup>。除此之外,有研究表明,辛伐他汀能有效抑制高脂血症的机制可能与通过下调患者炎症因子的表达有关<sup>[7]</sup>。辛伐他汀作为新一代HMG-CoA还原酶抑制剂,不仅能通过HMG、CoA有效改善高脂血症患者的高胆固醇状态,还具有抗炎、抑制细胞凋亡等辅助作用<sup>[8-9]</sup>。

高脂血症也可以被理解为是一种炎症疾病,血管内皮损伤的炎症反应被部分学者认为是导致高脂血症疾病发生的中心环节<sup>[10]</sup>。由于高脂血症患者的血管内皮功能受损而导致血管重塑障碍,引发血流灌注不足、血管周围细胞缺血缺氧、局部出现氧化应激反应,进而造成血管周围组织脂质过氧化,同时释放hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6等炎症介质,导致大量毒性因子的产生和类脂过氧化物的持续生成<sup>[11-12]</sup>。已有研究表明,患者发生急性冠状动脉综合征等疾病时,hs-CRP水平显著高于正常对照人群,而高血压及心血管类疾病的严重程度与hs-CRP水平呈正相关<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,治疗后两组患者TC、TG、LDL-C水平均显著低于同组治疗前,且大剂量组低于小剂量组;HDL-C显著高于同组治疗前,且大剂量组显著高于小剂量组,差异均有统计学意义。这可能与辛伐他汀阻断HMG-CoA还原酶的作用有关。治疗后,两组患者IL-6、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 均显著低于同组治疗前,且大剂量组低于小剂量组,差异均有统计学意义。这提示辛伐他汀可显著下调高脂血症患者血清中IL-6、hs-CRP和TNF- $\alpha$ 的表达,具有改善慢性炎症的作用,该效应可能与辛伐他汀从机体免疫方面改善高脂血症患者的血管功能,调节患者恢复正常血脂状态有关。大剂量组患者的总有效率显著高于小剂量组,两组比较差异有统计学意义,说明大剂量辛伐他汀治疗高脂血症疗效优于小剂量。安全性方面,两组患者治疗期间均为未见明显不良反应发生,说明辛伐他汀治疗高脂血症的安全性较好。

综上所述,大剂量辛伐他汀治疗高脂血症较小剂量辛伐他汀疗效更显著,安全性较好。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] Sikora J, Kostka B, Marczyk I, *et al.* Effect of statins on platelet function in patients with hyperlipidemia [J]. *Arch Med Sci*, 2013, 9(4):622.
- [2] Le NA, Jin R, Tomassini JE, *et al.* Changes in lipoprotein particle number with ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in hyperlipidemic patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(4):e000 037.
- [3] 赵济忠,曹科林.国内阿托伐他汀及辛伐他汀研究概况[J].*中国药师*, 2009(12):1 816.
- [4] 胡大一,王家宏.我国血脂异常防治现状[J].*中国实用内科杂志*, 2009, 29(1):2.
- [5] Fu Q, Li YP, Gao Y, *et al.* Lack of association between SLCO1B1 polymorphism and the lipid-lowering effects of atorvastatin and simvastatin in Chinese individuals[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(6):1 269.
- [6] Nakou E, Babageorgakas P, Bouchliou I, *et al.* Statin-induced immunomodulation alters peripheral invariant natural killer T-cell prevalence in hyperlipidemic patients[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012, 26(4):293.
- [7] Guyton JR, Fazio S, Adewale AJ, *et al.* Effect of extended-release niacin on new-onset diabetes among hyperlipidemic patients treated with ezetimibe/simvastatin in a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(4):857.
- [8] Lin YC, Chiang CH, Chang LT, *et al.* Simvastatin attenuates the additive effects of TNF- $\alpha$  and IL-18 on the connexin 43 up-regulation and over-proliferation of cultured aortic smooth muscle cells [J]. *Cytokine*, 2013, 62(3):341.
- [9] Krysiak R, Okopień B. Lymphocyte-suppressing action of simvastatin in patients with isolated hypertriglyceridemia[J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(3):756.
- [10] Narsipur SS, Srinivasan B, Singh B. Effect of simvastatin use on autonomic function in patients with end stage renal disease[J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2011, 11(1):53.
- [11] Farah R, Shurtz-Swirski R, Dorlehter F. Primed polymorphonuclear leukocytes constitute a possible link between inflammation and oxidative stress in hyperlipidemic patients: effect of statins[J]. *Minerva Cardioangiol*, 2010, 58(2):175.
- [12] Lin PY, Chang AY, Lin TK. Simvastatin treatment exerts antidepressant-like effect in rats exposed to chronic mild stress[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014(124):174.
- [13] Abdel-Zaher AO, Elkoussi AE, Abudahab LH, *et al.* Simvastatin enhances the antihypertensive effect of ramipril in hypertensive hypercholesterolemic animals and patients. Possible role of nitric oxide, oxidative stress, and high sensitivity C-reactive protein[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012, 26(6):701.

(收稿日期:2014-08-05 修回日期:2015-01-27)

(编辑:陈宏)