

• 药物与临床 •

阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的临床疗效

张寿莉, 都渝

【摘要】 目的 观察阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的临床疗效。方法 选取青海省心脑血管病专科医院心血管内科 2014 年 5 月—2016 年 10 月收治的冠心病心绞痛患者 138 例, 按照随机数字表法分为常规组和观察组, 每组 69 例。常规组患者给予常规治疗, 观察组患者在常规组治疗基础上给予阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗; 两组患者均连续治疗 3 个月。比较两组患者临床疗效, 治疗前后血脂指标、心功能指标及血清组织型纤溶酶原激活物抑制剂 1 (tPAI-1)、单核细胞趋化因子 1 (MCP-1)、可溶性 E-选择素 (sE-selectin) 水平, 并观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。结果 观察组患者临床疗效优于常规组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 TG、TC 及 LDL-C 水平低于常规组, HDL-C 水平高于常规组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者心脏指数 (CI)、心脏每分搏出量 (CO) 及射血分数 (EF) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 CI、CO 及 EF 高于常规组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者血清 tPAI-1、MCP-1 及 sE-selectin 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者血清 tPAI-1、MCP-1 及 sE-selectin 水平低于常规组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 常规组患者发生尿道出血 1 例、皮下出血 1 例, 观察组患者发生皮下出血 1 例; 两组患者均未发生严重出血、血小板减少及过敏反应。结论 阿托伐他汀联合氯吡格雷能有效提高冠心病心绞痛患者临床疗效, 改善患者血脂代谢、心功能及纤溶状态, 减轻炎性反应, 且安全性较高。

【关键词】 冠心病; 心绞痛; 阿托伐他汀; 氯吡格雷; 治疗结果

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标识码】** B **DOI:** 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.09.028

张寿莉, 都渝. 阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的临床疗效 [J]. 实用心肺血管病杂志, 2017, 25 (9): 110-113. [www.syxnf.net]

ZHANG S L, DU Y. Clinical effect of atorvastatin combined with clopidogrel in treating coronary heart disease patients with angina pectoris [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (9): 110-113.

Clinical Effect of Atorvastatin Combined with Clopidogrel in Treating Coronary Heart Disease Patients with Angina Pectoris ZHANG Shou-li, DU Yu

The Third Department of Coronary Heart Disease, Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Specialized Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, China

Corresponding author: DU Yu, E-mail: Duyuqh1119@126.com

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical effect of atorvastatin combined with clopidogrel in treating coronary heart disease patients with angina pectoris. **Methods** From May 2014 to October 2016, a total of 138 coronary heart disease patients with angina pectoris were selected in the Department of Cardiovascular Medicine, Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Specialized Hospital of Qinghai Province, and they were divided into control group and observation group, each of 69 cases. Patients of control group received conventional treatment, while patients of observation group received atorvastatin combined with clopidogrel based on conventional treatment; both groups continuously treated for 3 months. Clinical effect, blood lipids index, index of cardiac function, serum levels of tPAI-1, MCP-1 and sE-selectin before and after treatment were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions was observed during the treatment. **Results** Clinical effect of observation group was statistically significantly better than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of TG, TC, LDL-C or HDL-C was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, TG, TC and LDL-C of observation group were statistically significantly lower than those of control group, while HDL-C of observation group was statistically significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of CI, CO or

EF was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while CI, CO and EF of observation group were statistically significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of serum level of tPAI-1, MCP-1 or sE-selectin was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while serum levels of tPAI-1, MCP-1 and sE-selectin of observation group were statistically significantly lower than those of control group ($P < 0.05$). During the treatment of control group, 1 case occurred urethremorrhage, 1 case occurred subcutaneous hemorrhage, while 1 case of observation group occurred subcutaneous hemorrhage; no one of the two groups occurred severe hemorrhage, thrombocytopenia or anaphylaxis. **Conclusion** Atorvastatin combined with clopidogrel can effectively improve the clinical effect, blood lipid metabolism, cardiac function and fibrinolytic function of coronary heart disease patients with angina pectoris, is helpful to relieve the inflammatory reaction, and is relatively safe.

【Key words】 Coronary disease; Angina pectoris; Atorvastatin; Clopidogrel; Treatment outcome

冠心病心绞痛是临床常见的心血管疾病，具有发病率高、病情进展快等特点，病情进展可导致心律失常、急性心肌梗死甚至猝死^[1]。目前，临幊上治疗冠心病心绞痛常采用经皮冠状动脉介入治疗（PCI），但术后患者再狭窄和出血风险较高^[2]。既往研究显示，阿托伐他汀和氯吡格雷具有抑制血小板活性、增强心功能、调节血脂、改善纤溶状态、减轻炎性反应等作用^[3-4]。但氯吡格雷安全剂量难以把握，故治疗冠心病心绞痛时常与其他药物联合使用。本研究旨在观察阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的临床疗效，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准：（1）择期手术者；（2）年龄18~75岁。排除标准：（1）合并重度神经官能症者；（2）合并抑郁、焦虑和精神障碍者；（3）合并急性心肌梗死等其他类型心脏疾病者；（4）有PCI史、心脏外科手术史及心肌梗死病史者；（5）妊娠期或哺乳期妇女；（6）因胃和食管反流、颈椎病、更年期综合征所致胸痛者；（7）合并重度心肺功能不全、高血压或心律失常者；（8）合并活动性出血、恶性肿瘤和急慢性感染者。

1.2 一般资料 选取青海省心脑血管病专科医院心血管内科2014年5月—2016年10月收治的冠心病心绞痛患者138例，均符合《心血管病诊断治疗学》^[5]中的冠心病心绞痛诊断标准，经心电图、心脏彩色多普勒超声和实验室检查确诊。按照随机数字表法将所有患者分为常规组和观察组，每组69例。常规组中男38例，女31例；平均年龄（58.4±6.5）岁，平均病程（6.1±1.2）年，平均体质指数（25.16±1.73）kg/m²；合并症：糖尿病29例，高血压24例，高脂血症16例；心绞痛类型：初发劳力型心绞痛36例，恶化劳力型心绞痛21例，自发型心绞痛12例。观察组中男41例，女28例；平均年龄（57.9±6.8）岁，平均病程（6.3±1.2）年，平均体质指数（25.44±1.68）kg/m²；合并症：糖尿病28例，高血压23例，高脂血症18例；心绞痛类型：初发劳力型心绞痛34例，恶化劳力型心绞痛20例，自发型心绞痛15例。两组患者性别（ $\chi^2=0.266$ ）、年龄（ $t=0.442$ ）、病程（ $t=0.979$ ）、体质指数（ $t=0.956$ ）、合并症（ χ^2 值分别为0.030、0.032、0.156）及心绞痛类型（ $\chi^2=0.314$ ）比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。所有患者自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.3 治疗方法 常规组患者给予常规治疗，包括卧床休息、

吸氧、镇静及口服 β -受体阻滞剂、硝酸酯类、钙离子拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂等药物。观察组患者在常规治疗基础上给予阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗，具体如下：阿托伐他汀钙片（辉瑞制药有限公司生产，国药准字H20051408）20mg/次，1次/d，晚上服用；硫酸氢氯吡格雷片〔赛诺菲（杭州）制药有限公司生产，国药准字J20130083〕首剂量300mg/次，之后减量至75mg/次，均1次/d。两组患者均连续治疗3个月。

1.4 观察指标 （1）参照《心血管病诊断治疗学》^[5]中的临床疗效判定标准，显效：治疗后，重度心绞痛症状改善至轻度，轻中度心绞痛症状消失，静息状态下心电图恢复正常或ST段改善明显；有效：治疗后，心绞痛发作次数、疼痛程度和持续时间明显改善，心电图检查示主导联T波变浅>50%或倒置T波变为直立，ST段下降较治疗前回升>1.5mm；无效：未达到上述标准。（2）分别于治疗前和治疗3个月后采用酶比色法检测两组患者三酰甘油（TG）和总胆固醇（TC）水平，采用沉淀法检测两组患者低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平。（3）分别于治疗前和治疗3个月后采用彩色多普勒超声检测两组患者心脏指数（CI）、心脏每分钟搏出量（CO）和射血分数（EF）。（4）分别于治疗前和治疗3个月后采用发色底物法检测两组患者血清组织型纤溶酶原激活物抑制剂1（tPAI-1）水平，采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测两组患者血清单核细胞趋化因子1（MCP-1）和可溶性E-选择素（sE-selectin）水平。（5）观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 应用SPSS 20.0统计学软件包进行数据分析，年龄、体质指数、病程、心功能指标、血脂指标及血清tPAI-1、MCP-1、sE-selectin水平为计量资料，均以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，采用两独立样本t检验；性别、合并症、心绞痛类型及不良反应为计数资料，采用 χ^2 检验；临床疗效为等级资料，采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 常规组患者显效21，有效32例，无效16例；观察组患者显效28例，有效36例，无效5例。观察组患者临床疗效优于常规组，差异有统计学意义（ $u=2.098$ ， $P=0.036$ ）。

2.2 血脂指标 治疗前两组患者TG、TC、LDL-C及HDL-C水平比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；治疗后观察组患者

TG、TC 和 LDL-C 低于常规组, HDL-C 高于常规组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2.3 心功能指标 治疗前两组患者 CI、CO 和 EF 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 CI、CO 和 EF 高于常规组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.4 血清 tPAI-1、MCP-1 及 sE-selectin 水平 治疗前两组患者血清 tPAI-1、MCP-1 及 sE-selectin 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者血清 tPAI-1、MCP-1 及 sE-selectin 水平低于常规组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.5 不良反应 治疗期间, 常规组患者发生尿道出血 1 例、皮下出血 1 例, 观察组患者发生皮下出血 1 例; 两组患者均未发生严重出血、血小板减少及过敏反应。

3 讨论

冠心病心绞痛的主要病理学基础是凝血系统异常、血小板功能激活、斑块局部炎症及血管内皮功能低下导致动脉粥样硬化斑块不稳定, 引起局部心肌血流量下降, 冠状动脉斑块纤维帽破裂、出血, 血小板激活、聚集, 进而导致冠状动脉痉挛及血管腔狭窄或闭塞^[6]。

阿托伐他汀钙片是临床常用的降脂药物, 其能有效降低

TC 和脂蛋白水平, 减少低密度脂蛋白 (LDL) 生成, 常用于治疗家族性高胆固醇血症、混合性高脂血症。临床研究显示, 阿托伐他汀可通过减轻炎性反应、改善血管内皮功能及稳定冠状动脉粥样硬化斑块而减少急性心血管事件^[7]; 此外, 阿托伐他汀作为一种羟基酸还可转化成内酯, 该内酯为肝细胞色素 P₄₅₀ (CYP) 3A4 底物, 与 CYP3A4 有良好的亲和力, 故可通过 CYP3A4 途径形成亲水性代谢产物, 并经肾脏清除; 再者, 阿托伐他汀可阻断 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 转化为甲基二羟戊二酸, 提高细胞表面 LDL 受体密度及活性, 增强肝脏对 LDL 的清除能力, 进而降低血脂水平^[8-9]。氯吡格雷属于血小板受体拮抗剂, 是新型抗血小板聚集药物, 能抑制血小板与血小板受体结合, 刺激血小板内部形成腺苷酸环化酶; 此外, 氯吡格雷还能在机体内转化成活性物质, 并与血小板表面二磷酸腺苷受体不可逆地结合, 进而降低血小板聚集率^[10-11]。李雪玲等^[12]研究结果显示, 阿托伐他汀联合氯吡格雷可有效改善不稳定型心绞痛患者的血脂指标, 本研究结果与之相一致。本研究结果显示, 观察组患者临床疗效优于常规组, 治疗后观察组患者 CI、CO、EF 高于常规组, 提示阿托伐他汀联合氯吡格雷能有效提高冠心病心绞痛患者临床疗效, 并改善患者心功能, 与郭小宝^[13]研究结果相一致。

表 1 两组患者治疗前后血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 1 Comparison of blood lipid index between the two groups before and after treatment

组别	例数	TG		TC		LDL-C		HDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	69	2.39 ± 0.52	1.51 ± 0.33	5.67 ± 1.23	4.84 ± 0.72	3.18 ± 0.69	2.71 ± 0.62	1.25 ± 0.28	1.47 ± 0.34
观察组	69	2.48 ± 0.57	1.16 ± 0.24	5.72 ± 1.34	4.21 ± 0.60	3.22 ± 0.73	2.34 ± 0.51	1.29 ± 0.30	1.66 ± 0.38
<i>t</i> 值		0.959	7.125	0.228	5.584	0.331	3.828	0.810	3.095
<i>P</i> 值		0.334	<0.05	0.820	<0.05	0.741	<0.05	0.420	0.002

注: TG = 三酰甘油, TC = 总胆固醇, LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇

表 2 两组患者治疗前后心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of index of cardiac function between the two groups before and after treatment

组别	例数	CI (L · min ⁻¹ · m ⁻²)		CO (L/min)		EF (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	69	2.76 ± 0.41	4.27 ± 0.53	2.96 ± 0.83	3.92 ± 1.06	37.87 ± 7.34	43.51 ± 9.28
观察组	69	2.81 ± 0.44	5.18 ± 0.67	3.02 ± 0.87	5.74 ± 1.25	38.69 ± 7.88	63.24 ± 12.16
<i>t</i> 值		0.691	8.848	0.414	9.224	0.633	10.714
<i>P</i> 值		0.491	<0.05	0.679	<0.05	0.528	<0.05

注: CI = 心脏指数, CO = 心脏每分搏出量, EF = 射血分数

表 3 两组患者治疗前后血清 tPAI-1、MCP-1 及 sE-selectin 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum levels of tPAI-1, MCP-1 and sE-selectin between the two groups before and after treatment

组别	例数	tPAI-1 (kU/L)		MCP-1 (ng/L)		sE-selectin (μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	69	8.28 ± 0.85	7.56 ± 0.63	142.31 ± 18.22	92.64 ± 13.39	47.85 ± 11.72	42.19 ± 9.57
观察组	69	8.33 ± 0.74	4.24 ± 0.51	138.72 ± 16.04	63.88 ± 10.65	48.33 ± 12.06	36.28 ± 7.41
<i>t</i> 值		0.369	34.024	1.228	20.425	0.237	4.056
<i>P</i> 值		0.713	<0.05	0.221	<0.05	0.813	<0.05

注: tPAI-1 = 组织型纤溶酶原激活物抑制剂 1, MCP-1 = 单核细胞趋化因子 1, sE-selectin = 可溶性 E-选择素

tPAI-1 和 sE-selectin 是血管内皮细胞活化后生成的细胞黏附分子, 能介导白细胞、血小板与内皮细胞间的黏附, 有助于血液循环中血小板、白细胞黏附于血管内皮细胞表面, 迁移到内皮而引发炎性反应, 其可作为内皮细胞损伤的分子标志物^[14]; 此外, tPAI-1 和 sE-selectin 还能抑制内源性纤溶系统, 使纤维蛋白原沉积, 与血栓形成、进展及冠状动脉粥样硬化密切相关^[15]。本研究结果显示, 治疗后观察组患者血清 tPAI-1 及 sE-selectin 水平低于常规组, 提示阿托伐他汀联合氯吡格雷能有效降低冠心病心绞痛患者纤溶状态。阿托伐他汀联合氯吡格雷可抑制内皮细胞活化、降低细胞黏附分子水平, 进而防止斑块破裂、延缓动脉粥样硬化进展^[16]。MCP-1 是由巨噬细胞、内皮细胞和心肌细胞等分泌的一种重要炎性因子, 其可在动脉粥样硬化不稳定斑块中大量表达, 同时可诱导巨噬细胞和 T 淋巴细胞在粥样硬化损伤组织中聚集, 促进脂质氧化反应, 造成泡沫细胞产生, 进而参与动脉粥样硬化形成^[17]。本研究结果显示, 治疗后观察组患者血清 MCP-1 水平低于常规组, 提示阿托伐他汀联合氯吡格雷能有效减轻冠心病心绞痛患者炎性反应。

综上所述, 阿托伐他汀联合氯吡格雷能有效提高冠心病心绞痛患者临床疗效, 有效改善患者血脂代谢、心功能及纤溶状态, 减轻炎性反应, 且安全性较高。

参考文献

- [1] 周芳, 梁鹏, 李洪林, 等. 不稳定型心绞痛患者发病危险因素的性别差异分析 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16 (30): 5952–5956. DOI: 10. 13241/j.cnki.pmb. 2016. 30. 041.
- [2] 李燕, 王立忠, 张春来, 等. 替格瑞洛对择期行经皮冠状动脉介入治疗不稳定型心绞痛患者的疗效及安全性研究 [J]. 中国全科医学, 2015, 18 (15): 1824–1827. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-9572. 2015. 15. 019.
- [3] 付东琳, 马懿, 张辉, 等. 阿托伐他汀调脂治疗对冠心病合并代谢综合征患者血脂水平及心脑血管事件发生率的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37 (1): 70–72.
- [4] 梁戎, 张园. 阿司匹林与氯吡格雷双联抗血小板治疗对老年低危不稳定型心绞痛患者的疗效及安全性 [J]. 实用老年医学, 2016, 30 (2): 125–127, 131.
- [5] 陈国伟, 顾菊康, 陈灏珠. 心血管病诊断治疗学 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2003: 422.
- [6] D'SOUZA M, SARKISIAN L, SAABY L, et al. Diagnosis of Unstable Angina Pectoris Has Declined Markedly with the Advent of More-sensitive Troponin Assays [J]. Am J Med, 2015, 128 (8): 852–860. DOI: 10. 1016/j.amjmed. 2015. 01. 044.
- [7] 刘子兴. 阿托伐他汀治疗冠心病心绞痛临床疗效研究 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2014, 22 (1): 24–25. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-5971. 2014. 01. 010.
- [8] KOMUKAI K, KUBO T, KITABATA H, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64 (21): 2207–2217. DOI: 10. 1016/j.jacc. 2014. 08. 045.
- [9] 赵仕玉, 黄泽松, 文娟, 等. 通心络胶囊联合阿托伐他汀治疗冠心病心绞痛的临床疗效观察 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2016, 24 (8): 96–99.
- [10] 章传龙, 漆军华. 硫酸氢氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗急性冠脉综合征的临床疗效 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2017, 25 (6): 143–145.
- [11] 刘云宝, 侯晋, 李馨, 等. 抗血小板治疗药物氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者炎症因子 hs-CRP 及 sICAM-1 的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13 (7): 921–922. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-1349. 2015. 07. 021.
- [12] 李雪玲, 邱蓉. 阿托伐他汀钙联合氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者血脂及血管内皮舒张功能的影响机制 [J]. 中国医药导报, 2016, 13 (15): 162–165.
- [13] 郭小宝. 阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的临床研究 [J]. 中国医药指南, 2014, 12 (21): 37, 39.
- [14] 杨磊, 余信国, 刘俊超, 等. 瑞舒伐他汀辅助冠心病介入术后患者的疗效及其对血清 IGF-I、sE-selectin、TGF- β_1 水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16 (1): 6–9. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2017. 01. 002.
- [15] 方叶青, 谢秀梅, 谢陪益, 等. 冠心病患者内皮祖细胞 tPA 和 PAI 表达的变化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21 (7): 627–630.
- [16] 张梅, 任凌, 罗琳, 等. 阿托伐他汀联合氯吡格雷对急性冠脉综合征 PCI 术后血小板活化指标、斑块稳定性及血小板膜糖蛋白的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20 (7): 25–27. DOI: 10. 7619/jcmp. 201607007.
- [17] 葛慧娟, 庄晓赛, 宁彬, 等. 冠心病患者血清 FKN、MMP-9 及 MCP-1 的水平变化 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8 (3): 349–351. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4055. 2016. 03. 28.

(收稿日期: 2017-07-15; 修回日期: 2017-09-12)

(本文编辑: 谢武英)