DOI:10.16016/j.1000-5404.201604022

依折麦布对冠心病患者血脂代谢及颈动脉斑块的影响

王振华,张 倩,刘建平,钟 理,张志辉,舒茂琴,胡厚源,迟路湘,景 涛,宋治远,仝识非 (400038 重庆,第三军医大学西南医院心血管内科)

[**摘要**] **目的** 探讨依折麦布对冠心病患者血脂代谢及颈动脉斑块的影响。**方法** 选取我科2013年9月至2014年9月确诊的冠心病患者96例(男性68例,女性28例),按随机数字表法分为观察组($n=48$,采用依折麦布 10 mg/d 联合瑞舒伐他汀 10 mg/晚)与对照组($n=48$,仅用瑞舒伐他汀10 mg/晚),给予标准的冠心病二级预防治疗。分别在治疗前、治疗后6个月及1年检测患者血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,并比较两组患者治疗1年前后超敏C反应蛋白(hs-CRP)、颈动脉粥样斑块变化及不良心血管事件发生率。**结果** ①两组患者治疗后TC、TG、LDL-C及hs-CRP水平均显著低于治疗前;与对照组相比较,观察组TC、LDL-C及hs-CRP水平下降更为显著[(3.21±0.58)mmol/L *vs* (3.72±0.80) mmol/L、(1.87±0.43)mmol/L *vs* (2.33±0.64)mmol/L、(1.31±1.73)mg/L *vs* (2.27±2.69)mg/L,$P<0.05$]。②观察组患者治疗后颈动脉斑块积分显著低于治疗前[(3.2±1.2)mm *vs* (4.2±1.5)mm,$P<0.05$],亦明显好于对照组[(3.2±1.2)mm *vs* (3.8±1.4)mm,$P<0.05$]。对照组患者治疗前后颈动脉斑块积分无明显差异($P>0.05$)。③观察组患者随访期间再发不稳定型心绞痛1例(2.1%),稳定型心绞痛2例(4.2%),主要不良心血管事件总发生率为6.3%,显著低于对照组(6.3% *vs* 22.8%,$P<0.05$)。**结论** 依折麦布联合他汀类药物可更好改善冠心病患者的血脂水平与炎性因子,延缓甚至逆转颈动脉粥样硬化进程,减少主要不良心血管事件发生。

[**关键词**] 冠心病;依折麦布;血脂代谢;颈动脉斑块;不良心血管事件
[**中图法分类号**] Q591.5; R541.4; R972.6 [**文献标志码**] A

Effect of ezetimibe on lipid metabolism and carotid plaque in patients with coronary heart disease

Wang Zhenhua, Zhang Qian, Liu Jianping, Zhong Li, Zhang Zhihui, Shu Maoqin, Hu Houyuan, Chi Luxiang, Jing Tao, Song Zhiyuan, Tong Shifei (Department of cardiology, Chongqing Institute of Interventional Cardiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of ezetimibe on lipid metabolism and carotid plaque in the patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 96 confirmed CHD patients (68 males and 28 females) admitted in our department from September 2013 to September 2014 were subjected in this study. They were randomly divided into the observation group (combined treatment with 10 mg/d ezetimibe and 10 mg/d rosuvastatin) and control group (only with 10 mg/d rosuvastatin). Standard secondary prevention and treatment for CHD were given to all the patients. The levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were detected before and in 6 to 12 months after treatment. The level of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), Crouse score of carotid artery plaque and incident rate of adverse cardiovascular events were compared between the 2 groups before and after 1 year's treatment. **Results** ①After the treatment, the levels of TC, TG, LDL-C and hs-CRP were significantly lower in the 2 groups. Comparing with control group,

[**基金项目**] 中华医学会临床医学科研专项资金项目(14010030540)
[**通信作者**] 宋治远, E-mail:zysong@126.com
仝识非, E-mail:tsfjl1998@aliyun.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160630.1305.001.html (2016-06-30)

the declines of TC, LDL-C and hs-CRP were more significant in the observation group (3.21 ± 0.58 *vs* 3.72 ± 0.80 mmol/L, 1.87 ± 0.43 *vs* 2.33 ± 0.64 mmol/L, 1.31 ± 1.73 *vs* 2.27 ± 2.69 mg/L, $P<0.05$). ②The Crouse score of carotid artery plaque was significantly decreased after treatment in the observation group (3.2 ± 1.2 *vs* 4.2 ± 1.5 mm, $P<0.05$), better than the control group (3.2 ± 1.2 *vs* 3.8 ± 1.4 mm, $P<0.05$). No difference was seen in the score in the control group before and after treatment ($P>0.05$). ③The incidence of adverse cardiovascular events was 2.1% for unstable angina pectoris (1 case) and 4.2% for stable angina pectoris (2 cases) in the observation group, and the total incidence of the events was remarkably lower in the observation group than the control group (6.3% *vs* 22.8%, $P<0.05$). **Conclusion** Ezetimibe combined with rosuvastatin can improve the levels of lipids and inflammation factors, slow even recover the progress of carotid atherosclerosis and reduce the incidence of adverse cardiovascular events in the CHD patients.

[**Key words**] coronary heart diseases; ezetimibe; lipid metabolism; carotid artery plaque; adverse cardiovascular events

Supported by the Special Project of Clinical Medical Scientific Research of Chinese Medical Association (14010030540). Corresponding author: Song Zhiyuan, E-mail: zysong@126.com; Tong Shifei, E-mail: tsfjl1998@aliyun.com

血脂代谢异常是动脉粥样硬化性心血管病(atherosclerotic cardiovascular disease,ASCVD)的独立危险因素,有效控制患者血脂水平,对抑制疾病进展、降低心血管风险具有重要作用。目前,他汀类降脂药物已成为ASCVD治疗的基石,但近年来部分研究表明单纯应用他汀类药物治疗并不能显著提高临床疗效[1-2]。依折麦布作为一种胆固醇吸收抑制剂是他汀诞生以来第一种全新机制的降胆固醇药物,在临床应用于部分高脂血症患者。本研究通过对比观察冠心病患者依折麦布治疗前后的血脂水平、超敏C反应蛋白(hypersensitive c-reactive protein,hs-CRP)、颈动脉斑块变化及不良心血管事件发生率,评估依折麦布在冠心病治疗中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

我科2013年9月至2014年9月收治冠心病患者96例,符合世界卫生组织(WHO)关于冠心病诊断标准,按随机数字表法分为对照组与观察组各48例。纳入标准:①年龄18~79岁;②经冠脉造影检查证实存在1处或多处冠脉狭窄≥50%,行或未行经皮冠状动脉介入治疗;③根据我国心血管病预防指南循证医学证据[3]纳入患者其低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)水平为2.07 mmol/L以上或血清总胆固醇(total cholesterol,TC)水平为3.11 mmol/L以上;④治疗前签署知情同意书,明确相关药物的应用禁忌。排除标准:①具有依折麦布与他汀类药物用药禁忌;②存在药物滥用史;③合并严重肝肾功能障碍、免疫系统或消化道内科疾病者;④顽固性高血压或血糖难以控制的糖尿病患者;⑤近2个月内参加过其他药物试验者或临床试验医师认为不适宜者。两组患者治疗前年龄、性别等基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

1.2 研究方法

两组患者均给予冠心病"ABCDE"二级预防等治疗,合并高血压或糖尿病患者持续进行药物调控,同时联合生活习惯指导措施。对照组患者在此基础上单纯应用瑞舒伐他汀(10 mg/晚);观察组患者给予依折麦布联合瑞舒伐他汀治疗,选用瑞舒伐他汀(10 mg/晚)+依折麦布(10 mg/d)。

1.3 随访方法

治疗前与治疗后6个月、1年分别对两组患者开展血脂指标检测,空腹采集静脉血后经全自动生化分析仪获取其TC、TG、HDL-C及LDL-C等水平。治疗前、治疗后1年应用免疫比浊法获取其hs-CRP水平,同时应用超声测定两组患者颈动脉斑块,并评定其粥样斑块积分[4][即各个斑块的最大厚值(mm)之和]来反映颈动脉斑块变化情况。随访过程中准确记录患者稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛及心肌梗死等主要不良心血管事件发生率。

表1 两组冠心病患者基线水平一般资料对比($n=48$, $\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	男/女(例)	冠脉狭窄程度(%)	高血压[n(%)]	糖尿病[n(%)]	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	hs-CRP(mg/L)	粥样硬化积分(mm)
观察组	60.8±8.9	33/15	79.5±8.7	23(47.9)	9(18.8)	4.90±0.98	1.72±1.16	3.13±0.73	4.61±5.31	4.2±1.5
对照组	60.7±8.8	35/13	81.9±8.8	29(60.4)	13(27.1)	5.03±1.12	1.96±1.04	3.11±0.77	4.44±5.33	4.3±1.7

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件,计数资料以率表示,行χ^2检验,计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,行两独立样本t检验或t'检验(当方差不齐时),两组患者血脂水平不同时间点比较行重复测量资料的方差分析。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血脂指标水平比较

重复测量方差分析结果显示,治疗前后不同时间相比(即时间效应)TC、TG、LDL-C水平在两组患者均呈下降趋势,有统计学差异(P均<0.05),HDL-C水平治疗前后无统计学差异($P>0.05$)。组间比较(即分组效应)显示,观察组TC水平由(4.90±0.98)mmol/L治疗后降至(3.21±0.58)mmol/L,降幅达34.5%,LDL-C水平由(3.13±0.73)mmol/L治疗后降至(1.87±0.43)mmol/L,降幅达40.3%,下降幅度明显高于对照组(TC、LDL-C降幅分别为26.0%、25.1%),差异有统计学意义(P均<0.05),两组患者TG水平治疗前后组间比较无明显差异($P>0.05$)。另外时间因素及治疗方案对TC、LDL-C水平变化存在交互效应(P均<0.05),即随着治疗时间延长,观察组TC、LDL-C水平较对照组有明显下降,见表2。

表2 两组冠心病患者治疗前、后血脂指标变化情况($n=48$, mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
观察组				
治疗前	4.90±0.98	1.72±1.16	1.11±0.30	3.13±0.73
治疗6个月后	3.62±0.78^{abc}	1.49±1.17^{a}	1.07±0.25	2.18±0.46^{abc}
治疗12个月后	3.21±0.58^{abd}	1.30±0.81^{a}	1.04±0.23	1.87±0.43^{abd}
对照组				
治疗前	5.03±1.12	1.96±1.04	1.06±0.21	3.11±0.77
治疗6个月后	4.16±0.82^{a}	1.75±1.04^{a}	1.08±0.23	2.58±0.73^{a}
治疗12个月后	3.72±0.80^{a}	1.67±1.20^{a}	1.07±0.24	2.33±0.64^{a}

a:$P<0.05$,与治疗前比较;b:$P<0.05$,与对照组比较;c:$F=4.773$,$P<0.05$,d:$F=12.870$,$P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后炎性因子水平与颈动脉粥样斑块积分比较

两组患者治疗前hs-CRP水平及颈动脉粥样斑块积分无明显差异($P>0.05$)。治疗1年后两组患者hs-CRP水平均明显低于治疗前($P<0.05$),差异具有统计学意义。两组相比,观察组患者治疗后hs-CRP水平下降更为明显[(1.31±1.73)mg/L *vs* (2.27±2.69)mg/L,$P<0.05$]。治疗1年后观察组患者颈动脉粥样斑块积分明显低于治疗前[(3.2±1.2)mm *vs* (4.2±1.5)mm,$P<0.05$],亦明显低于对照组[(3.2±1.2)mm *vs* (3.7±1.4)mm,$P<0.05$]。对照组患者治疗前后颈动脉粥样斑块积分无明显差异($P>0.05$,表3)。

表3 两组冠心病患者治疗前后的hs-CRP及颈动脉粥样斑块积分变化情况($n=48$, $\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP(mg/L)	粥样斑块积分(mm)
观察组		
治疗前	4.61±5.31	4.2±1.5
治疗1年后	1.31±1.73^{ab}	3.2±1.2^{ab}
对照组		
治疗前	4.44±5.33	4.3±1.7
治疗1年后	2.27±2.69^{a}	3.8±1.4

a:$P<0.05$,与治疗前比较;b:$P<0.05$,与对照组比较

2.3 两组患者1年后心血管事件发生率比较

观察组患者治疗期间再发不稳定型心绞痛1例,稳定型心绞痛2例,未出现急性心肌梗死,主要不良心血管事件发生率为6.3%(3/48)。对照组患者治疗期间再发不稳定型心绞痛4例,稳定型心绞痛6例,急性心肌梗死1例,主要不良心血管事件发生率为22.8%(11/48),两组相比较观察组主要不良心血管事件发生率明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

高胆固醇血症是动脉粥样硬化性疾病的重要危险因素,其所导致的动脉粥样硬化性心脑血管疾病已成为威胁人类健康的头号杀手。目前,他汀类降脂药物是冠心病及高胆固醇血症患者治疗的基础,但其降脂效果和肌病、肝脏毒性等不良反应发生率与他汀剂量直接相关[5]。调查[6]发现我国接受调脂药物治疗的冠心病患者中,他汀类药物使用率和血脂达标率均较低。虽然近年来我国血脂异常患者达标率有所提高,但并无实质意义上的显著改善,增加他汀剂量并未显著提高LDL-C达标率,但药物不良反应相应增加,故联合用药是必然趋势[7-8]。依折麦布作为一种胆固醇吸收抑制剂,经口服用药后调节小肠上皮细胞的胆固醇吸收程度,从而抑制血浆中胆固醇水平。对于单独应用他汀类药物胆固醇水平不能达标或不能耐受较大剂量他汀治疗的患者,联合应用他汀类药物和依折麦布为合理选择,且耐受性及安全性良好[9-10]。本研究结果发现,与对照组相比,治疗6个月后观察组患者TC、LDL-C水平有明显降低;治疗1年后,观察组患者LDL-C平均下降幅度达40.3%,LDL-C达标率(≤1.8 mmol/L)明显提高。治疗前后血脂指标变化的重复测量方差结果进一步证实时间效应与分组效应存在交互作用,随着降脂治疗时间的延长,联合治疗方案会将LDL-C控制

到更为理想的水平。同时,观察组患者的 hs-CRP 水平显著低于对照组。提示冠心病患者采用瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗可改善其血脂代谢情况,促进血脂达标,减少机体炎症反应。

血脂异常导致的动脉粥样硬化往往累及全身动脉血管。研究[11-12]发现颈动脉斑块形成同冠状动脉病变具有密切相关性,两者均为主动脉重要分支,在解剖学上有相似之处。鉴于冠状动脉造影的有创性及相对高昂的经济成本,颈动脉超声检查在冠心病早期诊断及随访中有重要意义,是临床最常用的检测项目之一。其中颈动脉粥样硬化 Crouse 积分(即颈部各独立斑块厚度之和)为一定量指标,在评估斑块进展及药物疗效时重复性好,对比性强[13]。本研究中观察组患者治疗后的粥样硬化积分为(3.2 ± 1.2)mm,显著低于治疗前和对照组,证实依折麦布能够很好地控制冠心病患者的颈动脉粥样硬化进展。这与 Farmer 等[14-15]的研究结论基本一致。

死亡、心梗等主要不良心血管事件常作为冠心病患者心血管临床研究的终点,是判断治疗措施、方案的临床效果与评估其安全性的重要指标之一。Agarwala 等[16]发现单纯应用他汀类调脂药物并无法显著改善冠心病患者的血管功能与炎性反应,而应用依折麦布后,通过调节各项生理指标可降低不良心血管事件的发生。本研究中随访 1 年,观察组患者心血管不良事件总发生率为 6.3%,显著低于对照组。进一步说明依折麦布药物能够抑制冠心病患者主要不良心血管事件的发生,具有较好的临床疗效及较高的安全性。

综上所述,与单纯瑞舒伐他汀治疗比较,冠心病患者采用联合依折麦布治疗方案可改善血脂代谢状态与减轻炎性反应,缓解颈动脉斑块的进展,减少主要不良心血管事件发生,具有很好的临床应用价值。

参考文献:

[1] 杜海燕, 方振威, 林阳. 他汀类药物防治动脉粥样硬化性心血管疾病相关指南解读及其临床应用现状分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(2): 148-153. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2015.02.002

[2] 卢熠, 杨悦. 降血脂药物的临床应用与展望[J]. 中国当代医药, 2014, 21(5): 180-182.

[3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(1): 3-22.

[4] Grouse J R 3rd, Grobbee D E, O'Leary D H, *et al*. Carotid intima-media thickness in low-risk individuals with asymptomatic atherosclerosis: baseline data from the METEOR study [J]. Curr Med Res Opin, 2007, 23(3): 641-648. DOI: 10.1185/030079907X178711

[5] 赵水平, 胡大一. 大剂量他汀类药物临床应用的理性思考[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(5): 353-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2013.05.001

[6] Hu D Y, Wang Y J, Zhao S P, *et al*. Persistent dyslipidemia in Chinese patients treated with lipid-lowering drugs: interim results of the dyslipidaemia international study (DYSIS) China[J]. European Heart Journal, 2013, 34(1): P4306-P4306. DOI: 10.1093/eurheartj/eht309.P4306

[7] Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F, *et al*. IMPROVE-IT clinical implications. Should the "high-intensity cholesterol-lowering therapy" strategy replace the "high-intensity statin therapy"? [J]. Atherosclerosis, 2015, 240(1): 161-162. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.002

[8] HPSZ-THRIVE Collaborative Group, Landray M J, Haynes R, *et al*. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients[J]. N Eng J Med, 2014, 371(3): 203-212. DOI: 10.1056/NEJMoa1300955

[9] Baigent C, Landray M J, Reith C, *et al*. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2011, 377(9784): 2181-2192. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3

[10] 选择性胆固醇吸收抑制剂临床应用中国专家共识(2013版)[J]. 中国医刊, 2014, 49(3): 103-106.

[11] Imori Y, Akasaka T, Ochiai T, *et al*. Co-Existence of carotid artery disease, renal artery stenosis, and lower extremity peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(1): 30-35. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.09.015

[12] 彭松, 万静, 李凯勇, 等. 颈动脉粥样硬化与冠状动脉 SYNTAX 积分的相关性研究[J]. 心肺血管病杂志, 2015, 34(8): 602-605, 610.

[13] 傅阳, 李拥军, 李涛, 等. 颈动脉超声 Crouse 积分法评价颈动脉斑块与血压、血脂及血尿酸的关系[J]. 临床荟萃, 2014, 29(4): 405-409.

[14] Farmer J A. Effect of ezetimibe on carotid intimal thickness: the VYCTOR Study[J]. Curr Atheroscler Rep, 2010, 12(5): 288-290. DOI: 10.1007/s11883-010-0088-5

[15] Luo P, Li L, Wang L X, *et al*. Effects of atorvastatin in combination with ezetimibe on carotid atherosclerosis in elderly patients with hypercholesterolemia [J]. Genet Mol Res, 2014, 13(2): 2377-2384. DOI: 10.4238/2014.April.3.10

[16] Agarwala A, Kajani Z, Miedema M D, *et al*. The Role of Ezetimibe in the Treatment of Cardiovascular Disease[J]. Curr Atheroscler Rep, 2016, 18(2): 8. DOI: 10.1007/s11883-016-0560-y

(**收稿**:2016-04-12;**修回**:2016-06-12)

(编辑 栾 嘉)