

· 临床研究 ·

服用阿托伐他汀的不稳定型心绞痛患者血清 LDL-C 达标率的影响因素

于 薇, 孟存良, 容春莉, 曹东平, 吕军娥, 彭应心[△]

(河北省人民医院心血管内科, 河北石家庄 050051)

摘要:目的 分析使用阿托伐他汀的不稳定型心绞痛患者低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)达标率的临床影响因素。方法 选择血清 LDL-C 水平未达标的 146 例不稳定型心绞痛患者,阿托伐他汀 20 mg 口服,1 次/d,疗程 8 周。分析年龄、性别、体质量指数(BMI)、膳食控制、糖基化血红蛋白 A1c(HbA1c)等因素对服用阿托伐他汀后 LDL-C 达标率的影响。结果 服用阿托伐他汀 8 周后,LDL-C 总达标率为 49.3%;经逐步多元 Logistic 回归分析,年龄与 LDL-C 达标率无显著相关性;BMI 正常组、超体质量组和肥胖组的组间比较,LDL-C 达标率差异无统计学意义($P>0.05$);膳食控制组较无膳食控制组患者 LDL-C 达标率高;血糖控制良好的患者 LDL-C 达标率高。结论 膳食及血糖控制水平为服用阿托伐他汀的不稳定型心绞痛患者 LDL-C 达标率的独立影响因素。

关键词:心绞痛,不稳定型;血糖;低密度脂蛋白-胆固醇;阿托伐他汀

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.16.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)16-1588-03

Influence factors of success rate of serum LDL-C in patients with unstability angina pectoris taking atorvastatin

Yu Wei, Meng Cunliang, Rong Chunli, Cao Dongping, Lv June, Peng Yingxin[△]

(Department of Cardiovascular Medicine, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical influence factors of success rate of serum low density lipoprotein-cholesterol(LDL-C) in patients with unstability angina pectoris taking atorvastatin. **Methods** 146 patients with unstability angina pectoris and unsuccessful level of serum LDL-C were collected. 20 mg atorvastatin were taken orally once a day with treatment course of 8 weeks. Effects of clinical factors such as age, gender, body mass index(BMI), diet control and glycosylated hemoglobin A1c(HbA1c) on success rate of serum LDL-C after atorvastatin administration were analyzed. **Results** The overall success rate of serum LDL-C was 49.3% after 8 weeks of atorvastatin administration; Age had no significant correlation with the success rate of LDL-C according to stepwise multivariate Logistic regression analysis; Comparison of the success rates of LDL-C among BMI normal group, overweight group and obesity group, there were no statistically significant($P>0.05$); Success rates of LDL-C of patients in diet control group were higher than that in non-diet control group; Patients with well-controlled blood glucose showed higher success rates of LDL-C. **Conclusion** Control levels of diet and blood glucose are independent influence factors of success rate of LDL-C in patients with unstability angina pectoris taking atorvastatin.

Key words: angina, unstable; blood glucose; low density lipoprotein-cholesterol; atorvastatin

自 20 世纪 80 年代他汀类药物推出以来,因其能显著降低心血管疾病风险,延缓动脉粥样硬化的进展,已成为治疗不稳定型心绞痛(unstability angina pectoris, UA)患者血脂异常的重要药物。目前中国人群血脂异常的发生率呈上升趋势,他汀类药物在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者中的控制率、达标率还很低^[1],未能起到应有的预防和治疗作用。现对使用阿托伐他汀的 UA 患者低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)达标率的临床影响因素进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选择 2008 年 3 月至 2009 年 5 月本院门诊及住院的 UA 患者 146 例,年龄 40~75 岁;男 82 例,女 64 例。入选标准:(1)经冠状动脉造影证实至少有 1 支冠状动脉狭窄 50% 以上;(2)具有《中国成人血脂异常防治指南(2007 年)》^[2]中规定的危险因素及并发症,空腹血清 LDL-C 未达标且 LDL-C<6.50 mmol/L,空腹血清三酰甘油(triglyceride, TG)<4.52 mmol/L;(3)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2007 年版)》^[3]中糖尿病的判定标准:空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)≥7.0 mmol/L 或口服 75 g 葡萄糖耐量试验(oral

glucose tolerance test, OGTT) 2 h 后血糖(2 h-PG)≥11.1 mmol/L;(4)停用所有调脂药物;(5)签署书面知情同意书。排除标准:(1)无高血压病史;(2)已确诊的纯合子家族性高胆固醇血症患者;(3)正在使用肝素、甲状腺疾病治疗药物及其他影响血脂代谢药物(如各种激素制剂、口服避孕药等)的患者;(4)半年内有急性心肌梗死、脑血管意外、严重创伤或重大手术史者;(5)妊娠、准备怀孕以及哺乳期妇女;(6)肝、肾功能异常者。将患者按年龄分为 A(<50 岁)、B(≥50~60 岁)、C(≥60~70 岁)与 D(≥70 岁)年龄组。

1.2 给药方法 采用自身前后对照的临床试验方法,将入选的 146 名 LDL-C 未达标的 UA 患者,给予阿托伐他汀(商品名:立普妥)20 mg,晚餐后口服,1 次/d。服药前 2 周检查 2 次血脂,服药后第 4 周与第 8 周复查血脂,疗程为 8 周。

1.3 观察指标

1.3.1 体质量指数(body mass index, BMI)和腰臀比(waist to hip ratio, WHR) 测量患者的体质量及身高,计算 BMI, BMI=体质量(kg)/身高的平方(m²)。按照 2004 年中国肥胖问题工作组标准^[4],以 BMI≥24~28 kg/m² 为超体质量, BMI≥28 kg/m² 为肥胖;根据腰围和臀围,计算 WHR, WHR=腰围

[△] 通讯作者, Tel: (0311)85988400; E-mail: Yingxin. Peng@medmail.com.cn.

(cm)/臀围(cm),男性: >0.90,女性: >0.85 为中心性肥胖。

1.3.2 膳食控制 根据《中国成人血脂异常防治指南(2007年)》中膳食评价,将患者分为膳食控制组与无膳食控制组。

1.3.3 生化指标 (1)总胆固醇(total cholesterol,TC)、TG、高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol,HDL-C)、LDL-C、胆红素、尿素氮、肌酐及血糖于服药前 2 周内检查 2 次,服药后于第 4、8 周各复查 1 次。采用 SYNCHRON LX-20 型全自动生化分析仪(美国贝克曼公司),用酶法测定 TC,甘油磷酸氧化酶-过氧化物酶(L- α -Glycerophosphate oxidase-peroxidase,GPO-POD)法测定 TG,免疫比浊法测定 HDL-C,计算出 LDL-C(试剂盒由美国贝克曼公司提供)。(2)采用免疫法(i-CHROMATM 试剂,韩国)于服药后第 8 周测定糖化血红蛋白 A1c(glycosylated hemoglobin A1c,HbA1c)。将患者按 HbA1c 测定值分为血糖控制理想组(HbA1c: $\geq 4.0\%$ ~ 6.5%)及血糖控制不理想组(HbA1c: $\geq 6.5\%$ ~ 9.0%)。

1.4 评价指标 根据《中国成人血脂异常防治指南》中的目标值,判断受试者血清 LDL-C 达标率。达标率=达到目标值的患者数/所研究的患者总数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理 以 SPSS13.0 软件包处理数据。正态分布的数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布的数值以中位数表示,计数资料以率表示,采用 *t* 检验、 χ^2 检验、方差检验、正态性检验及逐步多元 Logistic 回归分析影响阿托伐他汀疗效的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 阿托伐他汀对 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 的影响 服用阿托伐他汀 8 周后,TC 及 LDL-C 较服药前明显下降($P < 0.01$),LDL-C 总达标率为 49.3%,而 TG 及 HDL-C 的改变无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 阿托伐他汀服用 8 周对患者血清 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 的影响

组别	TC	TG	LDL-C	HDL-C
用药前	5.21 \pm 0.56	1.75 \pm 0.43	3.78 \pm 0.52	1.25 \pm 0.23
用药后	4.09 \pm 0.55*	1.47 \pm 0.44#	2.58 \pm 0.40*	1.79 \pm 0.74#

*: $P < 0.05$, #: $P > 0.05$,与用药前比较。

2.2 年龄对阿托伐他汀疗效的影响 A、B、C、D 年龄组患者分别占全部患者的 16.4%、30.8%、37.0%、15.8%,服用阿托伐他汀前各年龄组患者的 LDL-C 值差异无统计学意义($P > 0.05$),服药 8 周后,A(< 50 岁)年龄组、D(≥ 70 岁)年龄组分别与其他年龄组的 LDL-C 达标率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),C($\geq 50 \sim 60$ 岁)年龄组与 D($\geq 60 \sim 70$ 岁)年龄组的 LDL-C 达标率比较,差异无统计学意义。经逐步多元 Logistic 回归分析,年龄与 LDL-C 达标率无显著相关性。见表 2。

2.3 BMI 和 WHR 对阿托伐他汀疗效的影响 BMI 正常 46 例(31.5%),超重质量 78 例(53.4%),肥胖 22 例(15.1%);中心型肥胖 91 例(47.3%)。服用阿托伐他汀前各组 LDL-C 值的差异无统计学意义($P > 0.05$),服药 8 周后,BMI 正常患者、超重质量患者和肥胖患者 LDL-C 达标率差异无统计学意义($P > 0.05$),无中心性肥胖患者和中心性肥胖患者 LDL-C 达标率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 膳食控制对阿托伐他汀疗效的影响 膳食控制组与无膳食控制组的患者服用阿托伐他汀前的 LDL-C 值差异无统计学意义($P > 0.05$),服用阿托伐他汀 8 周后,膳食控制的患者

LDL-C 达标率高于无膳食控制的患者($P < 0.05$)。见表 2。

2.5 血糖控制情况对阿托伐他汀疗效的影响 合并 2 型糖尿病 44 例(30.1%),血糖控制理想 117 例(80.1%),血糖控制不理想 29 例(19.9%)。服用阿托伐他汀前,血糖控制理想的患者与血糖控制不理想患者的 LDL-C 值差异无统计学意义($P > 0.05$)。服用阿托伐他汀 8 周后,血糖控制理想患者中,有或无糖尿病患者 LDL-C 达标率的差异无统计学意义($P > 0.05$),血糖控制理想患者的 LDL-C 达标率高于血糖控制不理想的患者($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各因素对阿托伐他汀治疗后 LDL-C 达标率的影响

变量	入选人数(n)		合计 [n(%)]	达标率 (%)
	达标	未达标		
年龄(岁)				
<50	16	8	24(16.4)	66.7
$\geq 50 \sim 60$	20	25	45(30.8)	44.4
$\geq 60 \sim 70$	25	29	54(37.0)	46.3
≥ 70	8	15	23(15.8)	34.8
性别				
男	40	42	82(56.2)	48.8
女	32	32	64(43.8)	50.0
BMI				
正常	24	22	46(31.5)	52.2
超重质量	38	40	78(53.4)	48.7
肥胖	10	12	22(15.1)	45.5
WHR				
无中心性肥胖	29	26	55(37.7)	52.7
中心性肥胖	43	48	91(62.3)	47.3
膳食控制				
膳食控制	48	37	85(58.2)	56.5
无膳食控制	23	38	61(41.8)	37.7
HbA1c(%)				
4.0~6.5(无糖尿病)	54	48	102(69.9)	52.9
4.0~6.5(有糖尿病)	7	8	15(10.3)	46.7
6.5~9.0	11	18	29(19.9)	37.9

2.6 LDL-C 达标率影响因素的 Logistic 回归分析 以 LDL-C 达标为因变量(达标 $y = 1$,未达标 $y = 0$),以年龄、性别(男 = 1,女 = 0)、BMI、WHR、吸烟史(有 = 1,无 = 0)、饮酒史(有 = 1,无 = 0)、膳食控制(有 = 1,无 = 0)、文化程度(初中及以下 = 1,高中及以上 = 0)、HbA1c 及治疗前 LDL-C 值作为自变量,进行逐步多元 Logistic 回归分析,结果显示患者膳食及血糖控制水平为阿托伐他汀影响 UA 患者 LDL-C 达标率的重要因素。见表 3。

表 3 Logistic 逐步回归分析

变量	回归系数	OR	95%可信区间	P
膳食控制	-0.646	0.894	1.404~2.517	0.035
HbA1c	1.343	1.356	0.847~0.949	0.033

2.7 药物不良反应 发生与他汀类药物作用相关的不良反应者共 15 例(10.3%),其中消化道症状 6 例(4.1%),肌肉疼痛或乏力 5 例(3.4%),转氨酶升高 4 例(2.7%),未发生横纹肌溶解。

3 讨论

目前他汀类药物对糖代谢的作用已经引起人们的关注^[5],这类药物通过抑制肝脏胆固醇合成限速酶羟甲基戊二酰辅酶 A(hydroxymethylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶活性,降低胆固醇合成,反馈性增加肝细胞表面 LDL-C 受体的表达,提高肝细胞对血 LDL-C 的摄取与清除^[6]。临床大规模随机对照试验,奠定了他汀类药物在心血管疾病一、二级预防中的重要地位^[7-8]。

动物实验发现狗的肝细胞 LDL 受体活性随年龄的增加而降低,同时,人体研究提示老年人的 LDL 受体数目减少,认为这可能与其肝细胞 LDL 受体下调有关^[9]。阿托伐他汀的临床药理试验显示其疗效不受年龄与性别的影响。在本研究中,性别对 LDL-C 达标率的影响差异无统计学意义,符合临床试验,年龄小于 50 岁及 70 岁以上患者的 LDL-C 达标率与其他年龄患者的差异有统计学意义,经逐步多元 Logistic 回归分析,年龄与 LDL-C 达标率无显著相关性,说明去除混杂因素后,年龄不能作为使用阿托伐他汀的 UA 患者 LDL-C 达标率的影响因素。

中国高胆固醇血症控制状况调查协作组于 2000 年 5 至 8 月,对 12 个省、市的三级甲等医院中接受药物治疗的高胆固醇血症患者的膳食状况进行调查^[10],结果显示控制膳食者达标率为 28.8%,不控制膳食者达标率为 13.6%,二者差异有统计学意义。Logistic 回归分析显示膳食控制组达标率是无膳食控制组的 2.7 倍。本研究也证明了这一点。随着生活水平的提高,UA 患者常不注意膳食控制,单纯依靠药物降低 LDL-C,这在很大程度上并不能达到预期效果。应用他汀类药物进行 LDL-C 强化治疗的同时,合理膳食也应作为临床治疗措施的重要部分,以充分发挥他汀类药物的疗效。

本研究中合并 2 型糖尿病的患者服用阿托伐他汀 8 周后,血糖控制理想的患者 LDL-C 达标率高于血糖控制不理想者,经逐步多元 Logistic 回归分析,血糖控制水平为阿托伐他汀影响 UA 患者 LDL-C 达标率的重要因素。因此,血糖控制不理想可能影响冠心病患者服用他汀类药物的治疗效果。FPG 和餐后 2 h 血糖升高,即使未达到糖尿病诊断标准,发生心血管疾病的危险性也明显增加^[11-12]。糖代谢异常可通过多种途径促进动脉粥样硬化的发生和发展,如胰岛素抵抗、氧自由基的产生等,慢性高血糖的作用尤为明显^[13]。有报道称糖尿病合并动脉粥样硬化的患者血清 TC、TG 及 LDL-C 明显高于单纯糖尿病患者,表明血脂代谢紊乱是糖尿病患者发生动脉粥样硬化的重要原因^[14]。Poitout 和 Robertson 提出“糖脂毒性”的概念,认为脂质异常对 β 细胞的毒性作用依赖于高糖的存在^[15]。因此,糖尿病患者血清 LDL-C 的控制目标值较非糖尿病患者低,尤其是血糖控制不理想患者,需要比非糖尿病患者服用更高剂量的他汀类药物。

在冠心病二级预防中,使用他汀类药物的同时应结合科学的生活方式,如膳食控制、有氧运动等,尤其合并糖尿病的患者,严格监测血糖,评估影响 LDL-C 达标的临床因素,采用合适的他汀类药物与剂量,以达到有效控制患者病情的目的。

参考文献:

- [1] 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):2-4.
- [2] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(5):390-419.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2007 年版)[J].中华医学杂志,2008,88(18):1227-1245.
- [4] 中国肥胖问题工作组.中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J].营养学报,2004,26(1):1-4.
- [5] Sasaki J, Iwashita M, Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism[J]. J Atheroscler Thromb, 2006,13(3):123-129.
- [6] Alegret M, Silvestre JS. Pleiotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches [J]. Timely Top Med Cardiovasc Dis, 2007,11:E10.
- [7] The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels[J]. N Engl J Med, 1998,339(19):1349-1357.
- [8] Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels; results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study[J]. JAMA, 1998,279(20):1615-1622.
- [9] 刘如辉,陈红,张虎,等.影响辛伐他汀降脂疗效的临床因素[J].中国医药导刊,2003,5(5):347-348.
- [10] 王振杰,田秀芝,李贤,等.药物治疗的高胆固醇血症患者膳食治疗状况与血脂控制达标率——高胆固醇血症临床控制状况多中心协作研究[J].中华心血管病杂志,2005,33(4):372-375.
- [11] Nakagami T, DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin[J]. Diabetologia, 2004,47(3):385-394.
- [12] Lawes CM, Parag V, Bennett DA, et al. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region [J]. Diabetes Care, 2004,27(12):2836-2842.
- [13] Nielson C, Lange T, Hadjokas N. Blood glucose and coronary artery disease in nondiabetic patients [J]. Diabetes Care, 2006,29(5):998-1001.
- [14] 张川.糖尿病并发动脉粥样硬化患者的血脂检测分析[J].重庆医学,2008,37(8):869-870.
- [15] 陈名道.胰岛 β 细胞的“糖毒性”、“脂毒性”与“糖脂毒性”[J].中华内分泌代谢杂志,2009,25(1):5-8.