

瑞舒伐他汀治疗老年冠心病合并高脂血症的机制研究

黄涛¹, 曾恋¹, 田井强¹, 冉旋¹, 冉肇力^{2△}

(1. 重庆医科大学附属第一医院酉阳医院心血管内科 409800; 2. 重庆市第三人民医院心血管内科 400014)

[摘要] **目的** 观察老年冠心病合并高脂血症患者给予瑞舒伐他汀治疗后,血清中血脂、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、乳脂脂肪球表皮生长因子 8(MFG-E8)及 Klotho 基因水平的变化,以探讨瑞舒伐他汀治疗老年冠心病患者高脂血症的作用机制及应用价值。**方法** 将酉阳医院接受治疗的 129 例冠心病合并高脂血症老年患者分为两组,对照组仅接受常规治疗,观察组在常规治疗基础上给予每日 10 mg 瑞舒伐他汀治疗。以 3 个月为治疗周期,比较两组间以及同组治疗前后血脂、hs-CRP、MFG-E8 及 Klotho 水平差异。**结果** 两组患者治疗前血脂、hs-CRP、MFG-E8 及 Klotho 水平均无明显差异。与对照组相比,观察组血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)水平显著下降,而 HDL-C 水平显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。此外,观察组 hs-CRP 水平显著低于对照组($P < 0.05$),观察组血清 MFG-E8 及 Klotho 水平较对照组升高,两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 瑞舒伐他汀可降低血脂和 hs-CRP 水平,上调 MFG-E8 及 Klotho 表达水平,通过减轻炎症反应、抗血管衰老,从而有效地治疗冠心病合并高脂血症的老年患者。

[关键词] 冠心病;高脂血症;瑞舒伐他汀;炎症反应;抗衰老**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)20-2801-03**Mechanisms of rosuvastatin in treatment of elderly patients with coronary heart disease complicating hyperlipidemia**Huang Tao¹, Zeng Lian¹, Tian Jingqiang¹, Ran Xuan¹, Ran Boliz^{2△}

(1. Youyang Branch Hospital, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 409800, China;

2. Chongqing Municipal Third People's Hospital, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To observe the changes of serum lipids, hs-CRP, MFG-E8 and Klotho gene levels after rosuvastatin treatment in elderly patients with coronary heart disease complicating hyperlipidemia for investigating the action mechanisms of rosuvastatin and its application value. **Methods** Totally 129 elderly patients with coronary artery disease complicating hyperlipidemia in our hospital were randomly divided into two groups. The control group received only conventional treatment, while on this basis the rosuvastatin group was given rosuvastatin 10 mg everyday, with 2 months as a treatment cycle. Blood lipids, hs-CRP, MFG-E8 and Klotho gene levels before and after treatment were compared between the two groups. The regulation effect of rosuvastatin was investigated. **Results** The blood lipod, hs-CRP, MFG-E8 and Klotho before treatment had no obvious difference between the two groups. The levels of TC, LDL-C and TG after treatment in the rosuvastatin group were significantly decreased compared with the control group, while the HDL-C level was significantly increased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In addition, the hs-CRP level after treatment in the rosuvastatin group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of MFG-E8 and Klotho after treatment in the rosuvastatin group were increased, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Rosuvastatin could decrease the blood lipid and hs-CRP levels, up-regulates the MFG-E8 and Klotho levels, alleviates the inflammatory reaction and has the anti-vascular aging effect, thus effectively treats the patients with coronary heart disease complicating hyperlipidemia.

[Key words] coronary disease; hyperlipidemia; rosuvastatin; inflammatory reaction; anti-aging

冠心病(coronary heart disease, CHD)作为我国老年人群发病率和死亡率较高的疾病之一,对老年人群健康造成严重伤害,因此应重点关注,高脂血症引起的冠状动脉粥样硬化是 CHD 主要的病理改变。多项研究表明^[1-4],超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、乳脂脂肪球表皮生长因子 8(MFG-E8)等炎症因子通过调节氧化应激反应在高脂血症致动脉粥样硬化的发生和发展过程中起到重要的促进作用,而 Klotho 蛋白是身体内预防衰老的因子,负性调节血管内皮细胞的凋亡和老化,防止血管内皮功能受损,对 CHD 的发生、发展有预防作用。

第 3 代他汀类药物——瑞舒伐他汀,通过特异性地抑制 HMG-CoA 还原酶,能够延缓或者停滞动脉粥样硬化斑块进展,降低 CHD 患者血清中相关炎症因子的表达^[5]。瑞舒伐他汀应用于老年 CHD 伴高脂血症患者对 MFG-E8 及 Klotho 表

达的调节作用报道不多。本研究以酉阳医院接受治疗的 CHD 合并高脂血症老年患者作为研究对象,探讨瑞舒伐他汀对血脂、hs-CRP、MFG-E8 及 Klotho 的影响,为临床治疗提供基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2012 年 1 月至 2015 年 4 月在酉阳医院接受治疗的 CHD 合并高脂血症患者,共 129 例。入选标准:2 周内未使用影响血脂代谢的药物,无他汀类药物过敏史;无肝、肾等器官损伤。入选患者年龄均大于或等于 60 岁,平均年龄(71.2±9.3)岁。所有患者均经选择性冠状动脉造影检查提示至少有 1 支冠状动脉狭窄超过 50%,并且伴有高脂血症,诊断标准依据相关指南^[6-7]。按照随机数字表法将研究对象分为瑞舒伐他汀观察组 69 例、对照组 60 例。

1.2 伦理申明 本研究经过医院伦理委员会批准,并按照医

表 1 两组一般资料基线对比[n(%)]

组别	n	平均年龄(岁)	男/女	高血压	糖尿病	肥胖
观察组	69	71.8±9.4	44/25(63.77/36.23)	53(76.81)	25(36.23)	36(52.17)
对照组	60	70.4±8.9	39/21(65.00/35.00)	47(78.33)	21(35.00)	31(51.67)

表 2 治疗前后血脂水平比较($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	TG		LDL-C		HDL-C		TC	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.94±1.06	1.24±0.86*#	5.98±1.05	2.74±0.98*#	0.98±0.06	1.52±0.06*#	7.15±0.96	4.93±1.01*#
对照组	2.82±1.07	1.84±0.92*	5.88±1.02	5.04±0.81*	0.94±0.08	1.24±0.11*	6.93±1.14	5.95±0.99*

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

院伦理委员会要求对所有的参与者提供书面通知。

1.3 治疗方法 所有患者均首先采用一般常规治疗方案, 如阿司匹林、氯吡格雷抗血小板聚集, 硝酸酯类扩张冠状动脉、曲美他嗪改善心肌细胞代谢, ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂等降压药物治疗, 两组患者基础用药差异无统计学意义($P>0.05$)。在上述治疗基础上, 观察组给予瑞舒伐他汀 10 mg 口服(瑞舒伐他汀钙片, 国药准字 H20080240, 鲁南贝特制药有限公司), 每日 1 次, 以 3 个月为治疗周期, 并在治疗前后检测两组患者的血脂 hs-CRP、MFG-E8 及 Klotho 表达水平。

1.4 样品制备 在禁食、禁饮 12 h 后, 患者在清晨进行静脉采血, 将静脉血放入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝离心管进行离心, 血清标本储存于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 备用。所有操作均符合临床标准指南规定。

1.5 观察指标 将血清标本分别进行如下检测: (1) 采用酶比色法测定血清中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 试剂盒均购自德国 Lipase DC FS 公司。(2) 采用免疫比浊法测定 hs-CRP, 试剂盒均购自德国 Lipase DC FS 公司。(3) 采用酶联免疫吸附试验法检测血清中 MFG-E8 的水平, 试剂盒由上海酶联生物有限公司提供。(4) 采用酶联免疫吸附试验法检测血清中 Klotho 的水平, 试剂盒由德国 Lipase DC FS 公司提供。

1.6 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料基线比较 两组患者年龄、性别、高血压、糖尿病、肥胖、家族史及吸烟等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 1。

2.2 两组治疗前后血脂水平变化 观察组治疗前的血脂水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 观察组和对照组的血脂水平都有下降, 与对照组相比, 观察组的 LDL-C、TC、TG 水平均下降明显, HDL-C 水平显著上升, 结果见表 2。

2.3 两组治疗前后 hs-CRP 水平变化 治疗前, 两组患者的 hs-CRP 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 两组的 hs-CRP 均得到改善, 而治疗组相比于对照组下降更显著, 两组间差异具有统计学意义($P<0.05$), 结果见表 3。

2.4 两组治疗前后 MFG-E8 水平变化 采用酶联免疫吸附试验法检测血清中 MFG-E8 的水平, 对结果比较分析后得出

结论: 治疗前, 两组患者 MFG-E8 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 与对照组相比, 治疗组 MFG-E8 水平有明显升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 结果见表 4。

表 3 治疗前后 hs-CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$, mg/mL)

组别	hs-CRP		
	治疗前	治疗后	P
观察组	3.94±1.01	2.64±0.56	<0.05
对照组	3.94±0.87	3.14±0.59	<0.05
P	>0.05	<0.05	

表 4 治疗前后 MFG-E8 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	MFG-E8		
	治疗前	治疗后	P
观察组	195.89±5.23	509.94±23.06	<0.05
对照组	205.20±6.07	298.94±11.06	<0.05
P	>0.05	<0.05	

2.5 两组治疗前后 Klotho 水平变化 采用酶联免疫吸附试验法检测血清中 Klotho 的水平, 对结果比较分析后得出结论: 治疗前, 两组患者 Klotho 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 与对照组相比, 治疗组 Klotho 水平有明显提升, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 结果见表 5。

表 5 治疗前后 Klotho 水平比较(pg/mL)

组别	Klotho		
	治疗前	治疗后	P
观察组	28.19±1.07	42.43±1.79	<0.05
对照组	29.22±1.56	35.31±1.24	<0.05
P 值	>0.05	<0.05	

3 讨论

血浆中的脂质是细胞基础代谢必需物质, 高脂血症直接威胁身心健康, 如冠心病、动脉粥样硬化、糖尿病等。CHD 伴高脂血症成为临床最常见的心血管疾病之一, 发病率和死亡率高, 对老年人生命健康造成严重威胁^[8-9]。而老年人器官功能减退, 伴发疾病多, 因此 CHD 伴高脂血症的老年患者危险系数更高, 所以选择疗效可靠、安全系数高的降脂药物显得尤为

重要。

他汀类药物是一种治疗高脂血症的常用药物,瑞舒伐他汀作为第 3 代他汀类药物,通过竞争性抑制内源性 HMG-CoA 还原酶,有效降低 LDL-C 水平和升高 HDL-C 水平。本文通过测定患者体内血脂水平,与对照组相比,口服瑞舒伐他汀的观察组降低了 TC、TG、LDL-C 水平 ($P < 0.05$),并且升高了 HDL-C 水平。结果提示瑞舒伐他汀能使血脂水平更接近正常,改善老年 CHD 合并高脂血症患者的临床症状。瑞舒伐他汀通过内在的抗炎作用,改善和修复了血管内皮功能,稳定和缩小了粥样斑块,降低了血栓事件发生。

MFG-E8 糖蛋白具有亲脂性,对巨噬细胞的吞噬作用有一定调节功能,对凋亡细胞清除有着决定性作用^[3]。既往研究认为 MFG-E8 水平下降将使凋亡膜碎片的堆积加重,加速形成动脉粥样硬化斑块^[10]。本文中,采用酶联免疫吸附试验法检测血清中 MFG-E8 的水平,观察组水平显著高于对照组,反映瑞舒伐他汀通过负性调节体内 MFG-E8 水平,可对患者的病理表现有所改善,为瑞舒伐他汀应用于动脉粥样硬化斑块形成提供了理论依据,也为有效治疗 CHD 合并高脂血症提供了新的治疗靶点。

hs-CRP 作为一种促炎症物质,加速体内炎症反应过程,炎症反应已成为 CHD 合并高脂血症的一个主要病理因素;能直接提示血管炎症的存在,也能对动脉粥样硬化的发生、演变和进展起到促进作用^[2]。本文通过对体内 hs-CRP 水平的测定,与对照组相比,瑞舒伐他汀治疗组 hs-CRP 水平降低显著,反映瑞舒伐他汀通过正向调节 hs-CRP 水平,能够有效降低老年人群发生心血管疾病的风险,与既往文献报道保持一致^[11]。

Klotho 为体内抗衰老因子之一,对血管内皮损伤后细胞的老化和凋亡起负向调节作用,能修复血管内皮功能,对 CHD 的发生发展起到积极预防作用^[12]。既往研究 Klotho 基因可能与 CHD 的发病有关,通过检测血清 Klotho 表达水平,得到血清 Klotho 表达水平与 CHD 呈负相关^[4]。本文中,两组治疗前的 Klotho 水平差异无统计学意义,而治疗后,两组 Klotho 水平上升,而治疗组的 Klotho 水平远远高于对照组,反映出瑞舒伐他汀治疗组调节 Klotho 水平的能力更强,这也与瑞舒伐他汀调节 CHD 合并高脂血症的作用保持一致。

综上所述,瑞舒伐他汀通过调节患者血清中血脂和 hs-CRP 水平,上调 MFG-E8 及 Klotho 表达水平,有效改善 CHD 合并高脂血症,为瑞舒伐他汀治疗老年患者 CHD 合并高脂血症提供了有效理论依据。

参考文献

[1] Patel S, Celermajer DS, Bao S. Atherosclerosis-underlying inflammatory mechanisms and clinical implications[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(4): 576-580.

[2] Roth EM, Mckenney JM, Kelly MT, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and fenofibric acid combination therapy versus simvastatin monotherapy in patients with

hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia[J]. *Am J Card Drug*, 2010, 10(3): 175-186.

- [3] Dai W, Li Y, Lv YN, et al. The roles of a novel anti-inflammatory factor, milk fat globule-epidermal growth factor 8, in patients with coronary atherosclerotic heart disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 661-665.
- [4] 刘威, 康林, 曹贵方. 血清 KLOTHO 浓度与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系[J]. *岭南心血管病杂志*, 2012, 18(5): 463-464.
- [5] Ridker PM, Macfadyen JG, Fonseca FA, et al. Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (Jupiter)[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009, 2(6): 616-623.
- [6] Brown TM, Bittner V. Management of stable patients with coronary heart disease: Clinical implications of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2007, 1(6): 564-574.
- [7] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/Non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association Task[J]. *Circulation*, 2011, 123(18): e426-e579.
- [8] Montero-Vega MT. The inflammatory process underlying atherosclerosis[J]. *Crit Rev Immunol*, 2012, 32(5): 373-462.
- [9] Manduteanu I, Simionescu M. Inflammation in atherosclerosis: a cause or a result of vascular disorders? [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(9): 1978-1990.
- [10] Camici PG, Rimoldi OE, Gaemperli O, et al. Non-invasive anatomic and functional imaging of vascular inflammation and unstable plaque[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(11): 1309-1317.
- [11] Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(22): 2078-2087.
- [12] Wang Y, Sun Z. Current understanding of klotho [J]. *Ageing Res Rev*, 2009, 8(1): 43-51.

(收稿日期: 2016-01-21 修回日期: 2016-03-30)