

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.16.011

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220406.1713.008.html\(2022-04-07\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220406.1713.008.html(2022-04-07))

## 阿托伐他汀长期强化治疗对首诊冠心病患者 血脂及炎症指标的影响\*

刘彬,苏海龙<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第三医院心血管内科 401120)

**[摘要]** **目的** 探讨阿托伐他汀长期强化治疗对首诊冠心病(CHD)患者血脂及炎症指标的影响。**方法** 选取2019年1月至2020年12月该院收治的首诊CHD患者204例(CHD组),另选60名健康体检的志愿者作为健康对照组(NC组)。CHD组进一步采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组102例,对照组口服阿托伐他汀20 mg/d,观察组口服阿托伐他汀40 mg/d,均治疗6个月后评估疗效。检测并比较各组研究对象血脂水平、心功能指标及血清分选蛋白(Sortilin)、枯草溶菌素转化酶9(PCSK9)、生长分化因子-15(GDF-15)、正五聚蛋白3(PTX3)水平。**结果** CHD组患者N末端B型脑钠肽前体、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、Sortilin、PCSK9、GDF-15、PTX3水平均明显高于NC组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)明显低于NC组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组和对照组患者治疗后血浆TG、TC、LDL-C、GDF-15、PTX3水平及左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)均明显降低,HDL-C、PCSK9水平及左心室射血分数(LVEF)均明显升高,且观察组患者治疗后血浆TG、TC、LDL-C、GDF-15、PTX3水平及LVESD、LVEDD均明显低于对照组,HDL-C、PCSK9水平及LVEF均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组和对照组患者治疗前后Sortilin水平、不良反应及主要不良心血管事件发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 阿托伐他汀强化降脂能有效调节首诊CHD患者血脂并保护心功能,下调GDF-15、PTX3表达,但可导致血清PCSK9水平升高。

**[关键词]** 冠心病;阿托伐他汀;分选蛋白;枯草溶菌素转化酶9;生长分化因子-15;正五聚蛋白3

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)16-2755-07

## Influence of atorvastatin long-term intensive treatment on blood lipids and inflammatory indicators in patients with initially diagnosed coronary heart disease\*

LIU Bin, SU Hailong<sup>△</sup>

(Department of Cardiovascular Medicine, Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the influence of long-term intensive treatment on the blood lipids and inflammatory indicators in the patients with initially diagnosed coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 204 initially -diagnosed CHD patients (CHD group) admitted and treated in this hospital from January 2019 to December 2020 were selected, and other 60 healthy volunteers were selected as the healthy control group (NC group). The CHD group was further randomly divided into the observation group and control group with 102 cases in each group, and given oral atorvastatin 20 mg/d and 40 mg/d respectively. The effects were evaluated after 6-month treatment. The blood lipid levels, heart function indexes and levels of serum sorting protein (Sortilin), proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), growth differentiation factor-15 (GDF-15) and pentraxin 3 (PTX3) were detect and compared among the groups. **Results** The levels of N-terminal B-type brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), Sortilin, PCSK9, GDF-15 and PTX3 in the CHD group were significantly higher than those in the NC group, and the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was significantly lower than that in the NC group, and the differences were statistically significant

\* 基金项目:中国管理科学研究院教育科学研究所科教创新研究项目(KJCX11150)。 作者简介:刘彬(1984-),主治医师,本科,主要从事心血管内科的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:650066@hospital.cqmu.edu.cn。

( $P < 0.05$ ). The levels of plasma TG, TC, LDL-C, GDF-15 and PTX3, LVESD and LVEDD after treatment in the observation group and control group were significantly reduced, the levels of HDL-C and PCSK9, and LVEF were significantly increased, moreover the levels of plasma TG, TC, LDL-C, GDF-15 and PTX3, LVESD and LVEDD after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group, the levels of HDL-C and PCSK9, and LVEF were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ); the Sortilin level before and after treatment, incidence rates of adverse reactions and major adverse cardiovascular events had no statistical differences between the observation group and control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The atorvastatin intensive lipid-lowering can effectively regulate blood lipids and protect the heart function, down-regulate the expression of GDF-15 and PTX3, but can lead to increase of serum PCSK9 level.

**[Key words]** coronary heart disease; atorvastatin; Sortilin; proprotein convertase subtilisin/kexin 9; growth differentiation factor-15; pentraxin 3

动脉粥样硬化(AS)是冠心病(CHD)的主要病理基础, AS 斑块破裂导致的继发性血栓可进一步加重 CHD<sup>[1]</sup>。脂质代谢紊乱是 AS 发生及发展的基础, 故调脂治疗是 CHD 一级和二级预防的基础, 且目前临床已建立了以甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)为主的典型生物标记物检测体系<sup>[2]</sup>。他汀类药物是 CHD 防治的基石, 目前以阿托伐他汀应用最多, 其能有效降低 LDL-C 等而降低 CHD 患者的主要不良心血管事件(MACE)发生风险, 但仍有相当部分患者采用常规剂量他汀类药物调脂不达标<sup>[3]</sup>。有研究表明, 强化降脂治疗可进一步降低 LDL-C 水平, 有望延缓甚至逆转 CHD 患者冠状动脉内斑块进程, 但既往研究多集中于颈内膜-中膜厚度的观察及 MACE 的随访, 机制研究仍局限于血脂变化<sup>[4]</sup>。探索他汀类药物以外的调脂途径成为抗 AS 和防治 CHD 的新热点, 也是当前临床医师面临的新挑战。近年来, 多种新型生物标记物被发现并用于 CHD 的诊断疗效评估, 如分选蛋白(Sortilin)、枯草溶菌素转化酶 9(PCSK9)等血脂相关标记物和生长分化因子 15(GDF-15)、正五聚蛋白 3(PTX3)等炎症标记物<sup>[5]</sup>。作为当前调脂治疗的基石, 他汀类药物调脂是否影响这些新型标记物尚缺乏充分研究。本研究选取 204

例首诊 CHD 患者检测其外周血 Sortilin、PCSK9、GDF-15、PTX3 水平变化, 观察阿托伐他汀长期降脂对其的影响, 旨在为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月本院收治的首诊 CHD 患者 204 例(CHD 组), 进一步采取随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 102 例。另选取同期健康体检的志愿者 60 例作为健康对照组(NC 组)。3 组患者性别、年龄、体重指数(BMI)、吸烟饮酒史等比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 观察组和对照组基础疾病、冠状动脉病变支数比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 1。本研究获得医院伦理委员会的审批。纳入标准: (1) CHD 诊断符合《稳定性冠心病诊断和治疗指南》<sup>[6]</sup>中相关标准; (2) 首次诊断, 因典型胸痛就诊, 经冠状动脉造影检查确诊; (3) 年龄 40~75 岁; (4) 既往未使用过他汀类药物; (5) 自愿参与本研究, 并签署知情同意书。排除标准: (1) 合并甲状腺功能异常、肝肾功能障碍、脑血管疾病及血液系统疾病; (2) 合并恶性肿瘤; (3) 合并自身免疫性疾病; (4) 入组前 1 个月有感染性疾病史; (5) 对他汀类药物过敏或过敏性体质; (6) 妊娠期或哺乳期女性。

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	n	性别(n)		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	吸烟 (n)	饮酒 (n)	高血压 (n)	糖尿病 (n)	冠状动脉病变(n)		
		男	女							单支	两支	三支
NC 组	60	35	25	58.34 ± 5.69	22.57 ± 4.26	17	17	7	5			
观察组	102	60	42	60.15 ± 6.17	21.89 ± 4.02	43	33	46	24	35	51	16
对照组	102	63	39	59.88 ± 5.72	22.31 ± 4.17	39	30	42	21	39	50	13
$\chi^2/F$		0.258		1.855	1.017	3.118	0.351	20.274	5.977	0.536		
P		0.879		0.169	0.311	0.210	0.839	<0.001	0.050	0.765		

## 1.2 方法

### 1.2.1 治疗方法

CHD 组接受标准 CHD 治疗方案, 即在饮食控制、适当运动、戒烟戒酒等基础上针对基础疾病给予

降血压、降血糖、抗血小板治疗等。对照组给予阿托伐他汀钙片 20 mg/d, 每天睡前口服; 观察组给予阿托伐他汀钙片 40 mg/d, 每天睡前口服。两组患者均连续用药 6 个月后进行临床评估。

1.2.2 血液标本采集

NC 组于体检当天或入组次日晨采集空腹静脉血 2 管各 5 mL, 分别置于相应抗凝管与促凝管中。促凝血立即以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清标本。CHD 患者在入院当天或次日(用药前)及他汀类药物干预 6 个月采用相同方法采集血液标本, 置于 -70 °C 冰箱中保存待测。

1.2.3 血液指标检测

(1) 采用日立 7100 全自动生化分析仪检测血浆 TG、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平; (2) 采用全自动生化分析仪以双抗夹心酶联免疫吸附试验检测血清 Sortilin、PCSK9、GDF-15、PTX3 水平; (3) 采用双向测流免疫法测定血浆 N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平。

1.2.4 心功能指标检测

采用 Philips iE33 彩色多普勒超声诊断仪测量左心室收缩末期内径(LVESD)和左心室舒张末期内径(LVEDD), 测算左心室射血分数(LVEF)。

1.2.5 随访

CHD 组患者均通过复诊、电话随访等方式随访 6 个月, 记录 MACE 发生情况, 包括心律失常、心肌梗死、心源性猝死等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 进行统计分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组比较采用方差分析, 两两比较用  $t$  检验; 计数资料以率表示, 采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异

有统计学意义。

2 结 果

2.1 CHD 组与 NC 组患者血脂指标比较

CHD 组 TC、TG、LDL-C 均明显高于 NC 组, HDL-C 均明显低于 NC 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

2.2 CHD 组与 NC 组患者血清 Sortilin、PCSK9、GDF-15、PTX3 水平比较

CHD 组患者血清 Sortilin、PCSK9、GDF-15、PTX3 水平均明显高于 NC 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

2.3 不同冠状动脉病变支数 CHD 患者血清 Sortilin、PCSK9、GDF-15、PTX3 水平比较

随着 CHD 病变支数的增加, 患者血清 Sortilin、PCSK9、GDF-15、PTX3 水平均呈明显升高趋势, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

2.4 不同剂量阿托伐他汀治疗前后血脂指标比较

观察组和对照组患者治疗前血脂指标比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。观察组和对照组患者治疗后 TC、TG、LDL-C 均明显降低, 且观察组均低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); HDL-C 明显升高, 且观察组明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 2 CHD 组与 NC 组患者血脂指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	n	TC	TG	LDL-C	HDL-C
NC 组	60	4.03 ± 0.59	1.53 ± 0.42	2.31 ± 0.52	1.43 ± 0.25
CHD 组	204	5.01 ± 1.12	2.68 ± 0.52	3.33 ± 0.95	1.16 ± 0.11
t		6.279	14.558	7.662	9.474
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 CHD 组与 NC 组血清患者 Sortilin、PCSK9、GDF-15、PTX3 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Sortilin(ng/mL)	PCSK9(ng/L)	GDF-15(ng/L)	PTX3(ng/L)
NC 组	60	1.34 ± 0.33	321.45 ± 62.74	41.26 ± 11.38	1.24 ± 0.37
CHD 组	204	1.91 ± 0.52	396.41 ± 112.08	101.89 ± 26.53	2.61 ± 0.51
t		7.630	4.757	16.800	18.174
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 不同冠状动脉病变支数 CHD 患者血清 Sortilin、PCSK9、GDF-15、PTX3 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

CHD 病变支数	n	Sortilin(ng/mL)	PCSK9(ng/L)	GDF-15(ng/L)	PTX3(ng/L)
单支	74	1.61 ± 0.48	361.02 ± 66.71	61.79 ± 13.61	1.97 ± 0.42
双支	101	1.98 ± 0.53	398.79 ± 89.72	109.96 ± 28.85	2.73 ± 0.59
三支	29	2.43 ± 0.66	478.43 ± 124.95	176.11 ± 30.26	3.83 ± 0.85
F		6.839	5.711	13.795	19.832
P		0.002	0.006	<0.001	<0.001

2.5 不同剂量阿托伐他汀治疗前后血清 Sortilin、PCSK9、GDF-15、PTX3 水平比较

观察组和对照组患者治疗前血清 Sortilin、PCSK9、GDF-15、PTX3 水平比较, 差异均无统计学意义

( $P>0.05$ )。观察组和对照组患者治疗后 Sortilin 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );PCSK9 均升高,且观察组明显高于对照组,GDF-15、PTX3 水平均明显降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 6。

## 2.6 不同剂量阿托伐他汀治疗前后心功能指标比较

观察组和对照组患者治疗后 LVEF 均较治疗前升高,LVESD、LVEDD、血浆 NT-proBNP 水平均较治疗前降低,且观察组均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 7。

表 5 不同剂量阿托伐他汀治疗前后血脂指标比较( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)

组别	n	TC	TG	LDL-C	HDL-C
观察组	102				
治疗前		5.06±1.17	2.77±0.59	3.39±0.98	1.14±0.11
治疗后		2.75±0.52 <sup>a</sup>	1.63±0.32 <sup>a</sup>	1.78±0.21 <sup>a</sup>	1.45±0.18 <sup>a</sup>
t		18.221	17.154	16.224	14.842
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组	102				
治疗前		4.96±1.08	2.59±0.51	3.27±0.95	1.18±0.13
治疗后		4.07±0.65	1.98±0.41	2.61±0.34	1.27±0.15
t		7.131	9.415	6.606	4.579
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与对照组治疗后比较。

表 6 不同剂量阿托伐他汀治疗前后血清 Sortilin、PCSK9、GDF-15、PTX3 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	Sortilin(ng/mL)	PCSK9(ng/L)	GDF-15(ng/L)	PTX3(ng/L)
观察组	102				
治疗前		1.94±0.56	399.13±116.85	104.42±27.89	2.64±0.69
治疗后		2.03±0.57	479.24±141.97 <sup>a</sup>	59.74±12.69 <sup>a</sup>	1.70±0.51 <sup>a</sup>
t		1.137	4.400	14.727	11.064
P		0.257	<0.001	<0.001	<0.001
对照组	102				
治疗前		1.88±0.51	393.69±106.94	99.36±25.74	2.58±0.66
治疗后		1.96±0.55	435.12±132.77	75.89±16.71	2.12±0.59
t		1.077	2.454	7.724	5.248
P		0.283	0.015	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与对照组治疗后比较。

表 7 不同剂量阿托伐他汀治疗前后心功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	LVEF(%)	LVESD(mm)	LVEDD mm)	NT-proBNP(ng/L)
观察组	102				
治疗前		41.05±5.26	48.62±5.35	57.42±4.71	1 683.74±159.21
治疗后		47.39±7.87 <sup>a</sup>	44.40±4.16 <sup>a</sup>	53.41±4.19 <sup>a</sup>	791.13±38.72 <sup>a</sup>
t		6.764	6.289	6.424	55.019
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组	102				
治疗前		41.59±5.43	48.11±5.06	56.83±4.59	1 621.85±146.77
治疗后		44.52±6.28	46.53±4.81	54.79±4.41	1 013.24±57.89
t		3.564	2.286	3.236	38.958
P		0.001	0.023	0.001	<0.001

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与对照组比较。

## 2.7 观察组和对照组不良反应发生情况比较

观察组患者中出现胃肠道不适 2 例,肌肉酸痛 2 例,头晕头痛 2 例,轻度丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高 1 例,不良反应率为 6.86%;对照组患者中胃肠不

适 2 例,头晕头痛 1 例,肌肉酸痛 1 例,不良反应率为 3.92%。两组患者不良反应率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.369$ , $P=0.543$ )。

## 2.8 观察组和对照组随访情况比较

观察组和对照组随访期间均无心源性死亡病例。观察组患者中发生再发心绞痛 2 例,心肌梗死 1 例,心律失常 1 例,心力衰竭 1 例,MACE 发生率为 4.90%;对照组患者中发生再发心绞痛 4 例,心肌梗死 2 例,心律失常 6 例,心力衰竭 2 例,MACE 发生率为 13.73%。观察组患者中发生 MACE 发生率明显低于对照组,但差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.629, P = 0.057$ )。

### 3 讨 论

脂代谢异常尤其是 TC 和(或)LDL-C 升高是 CHD 发生的独立危险因素,故调节血脂尤其是控制 LDL-C 是 CHD 防治的重点。已有研究表明,血浆 LDL-C 每下降 1.0 mmol/L, MACE 年发生率可下降 20%左右<sup>[7]</sup>。阿托伐他汀被誉为“超级他汀”,除通过调脂稳定 AS 斑块外,还具有抗炎、抗氧化、抗血栓等独立于降脂作用以外的心血管保护效应<sup>[8]</sup>。此外,阿托伐他汀可抑制心肌平滑肌细胞的增殖及血小板聚集,保护血管内皮功能,抑制甚至逆转心室重构进程<sup>[9]</sup>。国内外相关指南指出,对高危或极高危 CHD 患者采取他汀类药物强化降脂治疗,降低 LDL-C 25%以上可降低发生 MACE 的风险<sup>[10-11]</sup>。考虑到国人对他汀类药物的耐受性以及平均胆固醇水平较欧美人群低,故本研究对常规剂量和中等强度的阿托伐他汀(分别为 20 mg/d、40 mg/d)治疗进行了比较,结果显示,观察组和对照组患者治疗后血浆 TC、TG、LDL-C 水平均明显下降,且观察组患者降幅明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示 40 mg/d 剂量的调脂效果更好。同时,观察组和对照组治疗后 HDL-C 均明显升高,而观察组患者升高率为 26.32%,明显高于对照组的 6.78%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示常规剂量阿托伐他汀(20 mg/d)即可发挥良好的调脂作用,但对 HDL-C 的升高作用有限,提高用药剂量可提高调脂效果。本研究进一步评估心功能指标显示,观察组和对照组患者治疗后 LVEF 均明显升高,LVESD、LVEDD 和血浆 NT-proBNP 水平均明显降低,而观察组患者改善幅度均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),虽然不能排除基础用药对心功能的影响,但足以证明中高剂量阿托伐他汀强化治疗较常规剂量阿托伐他汀治疗更有利于保护心功能,抑制左心室重构,这对 CHD 及其相关并发症的防治具有积极意义。分析其原因,可能是由于阿托伐他汀具有抗炎、抗氧化、抗血栓形成及心血管保护作用,尤其是强化降脂治疗在进一步下调 LDL-C 水平的同时更好地发挥抑制心肌肥厚及左心室重塑进程等作用,有利于促进心功能的恢复<sup>[12-13]</sup>。范东娜<sup>[14]</sup>研究表明,即便是对血脂正常的老年 CHD 患者,使用较高剂量的阿托伐他汀(40 mg/d)也可较常规剂量(20 mg/d)更好地保护心功能,降低炎症反应并改善患者预后,这与阿托伐他汀非调脂依

赖性心血管保护作用有关。CHUA 等<sup>[15]</sup>研究表明,高剂量阿托伐他汀能更有效地遏制不稳定心绞痛患者的冠状动脉临界病变 AS 斑块进展,降低发生 MACE 的风险。本研究观察组和对照组患者 MACE 发生率差异不显著(分别为 4.90%、13.73%),但观察组患者 MACE 仍较对照组呈现降低趋势,证实了上述观点。

除常规血脂指标外,多种脂代谢相关标记物也被证实参与了心脑血管疾病的发生及发展过程。PCSK9 是一种前蛋白转化酶,可降解肝细胞表面的 LDL-C 受体(LDLR),减少 LDL-C 与 LDLR 的结合,削弱肝细胞对 LDL-C 的清除作用,导致外周血 LDL-C 水平上升,已被证实是 CHD 等心血管疾病发生的独立危险因素<sup>[16]</sup>。Sortilin 是一种溶酶体分选受体,能够诱导脂代谢相关蛋白进入细胞中参与代谢过程,从而参与细胞内脂质代谢<sup>[17]</sup>。有研究表明,Sortilin 能诱导极低密度脂蛋白的合成与释放,促进 LDL-C 的升高,并可与 PCSK9 相互作用,加速 LDLR 的降解,导致血浆 LDL-C 水平升高,还可促进多种炎症细胞因子,如白细胞介素(IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等的释放而加速 AS 进程<sup>[18-19]</sup>。本研究 CHD 组患者血清 PCSK9、Sortilin 水平均明显高于 NC 组,且随着冠状动脉病变支数的增加呈现显著上升趋势,与 TC、LDL-C 表现出良好的一致性。部分研究亦表明,血清 PCSK9、Sortilin 水平与 CHD 患者 TC、TG、LDL-C 水平及部分促炎性细胞因子呈显著正相关性,这也是二者参与 AS 及 CHD 病理生理过程的重要机制<sup>[20]</sup>。由此可见,在常规检测血脂四项的基础上,可通过检测 PCSK9、Sortilin 水平变化评价 CHD 患者病情及预后。但本研究结果显示,观察组和对照组患者使用阿托伐他汀治疗后 PCSK9 水平不降反升,观察组患者增高率高于对照组(分别为 18.51%、9.74%)。分析其原因,PCSK9 与 LDLR 均属于激活固醇调节元件结合蛋白-2(SREBP-2)调节下游基因,而阿托伐他汀主要通过抑制胆固醇合成限速酶 3-羟基-3 甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA)、减少肝细胞内胆固醇、激活 SREBP-2 等来增加 LDLR 发挥调脂作用,故在使用阿托伐他汀调脂过程中随着 LDLR 的增加也伴随 PCSK9 表达升高,可能是其限制他汀类药物调脂作用的原因之一<sup>[21]</sup>。同时,观察组和对照组治疗后 Sortilin 均升高但升高程度不显著,考虑 Sortilin 除与 PCSK9、LDLR 有关外,还通过降解极低密度脂蛋白(VLDL)、抑制炎症等途径而发挥调脂作用,与 PCSK9 升高的反作用可能相互抵消,其机制及阿托伐他汀对其的影响尚有待于进一步观察。由此推测,高剂量他汀强化降脂治疗在提高降脂效果的同时也可能造成 PCSK9 水平升高,进一步影响其降脂作用,且可能增加药物不良反应。由于 CHD 属于终身性疾病,需长期用药,故药物不良反应需高度

重视。本研究观察组和对照组不良反应率并无明显差异(分别为 6.86%、3.92%),但观察组患者中出现轻度 ALT 升高 1 例,其安全性问题仍值得重视。部分学者认为,可在使用常规剂量他汀治疗的同时联合 PCSK9 抑制剂强化降脂,提高降脂效果的同时强化耐受性与安全性<sup>[22]</sup>。2017 年,国内自主研发的新型降脂药物 PCSK9 抑制剂已获得临床试验资格,且有研究发现 PCSK9 抑制剂对不耐受他汀类药物的 CHD 高危患者以及家族性高 TC 患者也具有良好的降脂效果,这将为 CHD 的治疗开辟新途径<sup>[23]</sup>。本研究不仅观察到 CHD 患者具有明显的 PCSK9 高表达,且与冠状动脉病变程度有关,而阿托伐他汀治疗可能导致 PCSK9 水平升高,为 PCSK9 抑制剂与他汀类药物的联合降脂治疗提供了参考依据。

脂质代谢紊乱患者常伴有炎症反应,慢性、持续性炎症反应在 CHD 的发生及发展中具有重要作用<sup>[24]</sup>。除 IL-6、TNF- $\alpha$ 、C 反应蛋白(CRP)等经典炎症标记物外,多种新型炎症生物标记物被证实与脂代谢及 CHD 有关。PTX3 是一种具有促炎作用的炎症脂肪因子,其过表达可增加斑块的不稳定性,从而加速斑块的破裂<sup>[25]</sup>。PTX3 的灵敏度较 CRP 更高,能更好地反映体内炎症活动水平。周鹏等<sup>[26]</sup>研究表明,血清 PTX3 与 CHD 患者冠状动脉狭窄程度及斑块性质呈正相关。GDF-15 属于转化生长因子  $\beta$  家族成员,在心肌缺血再灌注损伤、缺氧损伤及心力衰竭等情况下可大量表达,被认为是诊断心室肥厚的潜在指标,且对 MACE 及心源性死亡具有较高的预测价值<sup>[27]</sup>。本研究结果显示,CHD 患者不仅存在明显的脂代谢紊乱,且血清 GDF-15、PTX3 水平均较 NC 组明显升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时,CHD 组患者随着冠状动脉狭窄支数的增加血清 GDF-15、PTX3 水平呈明显递增趋势,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。采用阿托伐他汀治疗后观察组和对照组患者血清 GDF-15、PTX3 水平均明显降低,且观察组患者降低幅度较对照组更为显著,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。表明阿托伐他汀能抑制 CHD 患者体内的慢性炎症反应,从而抑制病情进展,而中等剂量阿托伐他汀可能抑炎效果更理想。

综上所述,外周血 Sortilin、PCSK9、GDF-15、PTX3 水平在首诊 CHD 患者中明显升高,且与冠状动脉病变程度密切相关,上述指标可作为 CHD 日常管理的参考依据。阿托伐他汀可有效纠正 CHD 患者的脂代谢紊乱,尤其是可显著降低 TC、LDL-C 水平,而中等剂量(40 mg/d)的调脂效果明显优于常规剂量(20 mg/d),且可更好地改善心功能和抑制左心室重构,但也可导致血清 PCSK9 水平升高,在今后的研究及治疗中可考虑联合 PCSK9 抑制剂治疗。

## 参考文献

- [1] 王建南,何青. 冠心病领域诊疗进展[J]. 中国心血管杂志,2019,24(4):301-303.
- [2] 白艳辉,张春来,冯玉斌,等. 冠心病二级预防中降脂药物服用及血脂水平控制危险因素调查研究[J]. 中国全科医学,2018,21(8):970-974.
- [3] 马颖艳,韩雅玲. 降脂治疗的新选择:PCSK9 抑制剂[J]. 中华心血管病杂志,2019,47(2):164-167.
- [4] 齐婷,左红,黎国红,等. 不同剂量阿托伐他汀钙片联合阿司匹林肠溶片对糖尿病患者动脉粥样硬化斑块稳定性影响的对比分析[J]. 陕西医学杂志,2019,48(1):92-95.
- [5] 王刚,莫中成,赵赛邴,等. 新型生物标记物在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2019,27(4):359-363.
- [6] 中华医学会心血管病分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会,血栓防治专业委员会和中华心血管病杂志编辑委员会. 稳定性冠心病诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2018,4(9):680-694.
- [7] 郭雷生,丁守坤,韩跃刚,等. 他汀类药物强化治疗对首诊冠心病的糖尿病患者血脂和动脉内皮功能的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(6):631-634.
- [8] 齐亚娟,刘素阁,王淑锦,等. 加倍剂量阿托伐他汀对冠心病伴慢性心力衰竭 ET、NO、CHI3L1、Tei 指数及预后的影响[J]. 广西医科大学学报,2018,35(11):1572-1575.
- [9] 刘素阁,齐亚娟,王淑锦,等. 阿托伐他汀强化治疗对冠心病慢性心力衰竭病人 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、Hcy 水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(1):96-98.
- [10] FRANCOIS M, BAIGENT C, ALBERICO L C, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. Russ J Cardiol,2020,25(5):3826.
- [11] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志,2016,44(10):937-953.
- [12] YEBOYO H G, ASCHMANN H E, KAUFMANN M, et al. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized

- trials with 94 283 participants[J]. *Am Heart J*, 2019, 210(1):18-28.
- [13] 徐丽丽, 龚亚娜. 瑞舒伐他汀对 2 型糖尿病心脏病病人 MMP-2、TIMP-1 水平及心功能的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(14): 2175-2177.
- [14] 范东娜. 较大剂量阿托伐他汀对血脂正常老年冠心病病人心功能、炎症反应及预后的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(18): 2686-2688.
- [15] CHUA S, TIOLECO G, DAYRIT C, et al. Atorvastatin as adjunctive therapy for chronic plaque type psoriasis versus betamethasone valerate alone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2017, 83(4):441-447.
- [16] 林润杰, 魏锦坤, 周丽红. 冠心病患者血清循环 PCSK9 水平与脂代谢和颈动脉粥样硬化的关系分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(6):684-687.
- [17] 刘悟, 李峰, 张育民, 等. 血清 Sortilin 蛋白在冠心病诊断与病情评估中的临床价值[J]. *广西医学*, 2020, 42(4):386-390.
- [18] GOETTSCH C, KJOLBY M, AIKAWA E. Sortilin and its multiple roles in cardiovascular and metabolic diseases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(1):19-25.
- [19] 钟丽园, 彭田红, 高安博, 等. 分拣受体 Sortilin 促进巨噬细胞内脂质蓄积[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(2):139-143.
- [20] 唐媛媛, 王晓书. PCSK9 在 T2DM 合并冠心病患者中的表达及其临床意义[J]. *河北医学*, 2019, 25(8):1363-1367.
- [21] 高秋. 不同他汀类药物对 ST 段抬高性心肌梗死的疗效及血清 PCSK9 水平变化分析[J]. *河北医药*, 2019, 41(4):553-556.
- [22] LAPPEGÅRD K T, KJELLMO C A, LJUNGGREN S, et al. Lipoprotein apheresis affects lipoprotein particle subclasses more efficiently compared to the PCSK9 inhibitor evolocumab, a pilot study[J]. *Transfus Apher Sci*, 2018, 57(1):91-96.
- [23] 张航, 叶朴聪, 王绪敏, 等. 家族性高胆固醇血症遗传类型与 PCSK9 抑制剂疗效的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(6):572-579.
- [24] 张绍金, 唐诚, 陈红, 等. 冠脉 CTA 钙化积分与冠心病患者血清炎症因子、斑块稳定性指标的相关性[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(4):452-455.
- [25] 刘佟, 史菲, 丁振江, 等. 单核细胞、高密度脂蛋白比值与炎症脂肪因子水平及冠动脉疾病严重程度的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(11):1159-1164.
- [26] 周鹏, 王烁, 任艳玲. 冠心病患者冠状动脉 CT 特征与血清脂蛋白(a)、脂联素、PTX3 的相关性研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(2):244-248.
- [27] FALK M, HUH N R, BEHMENBURG F, et al. Biomechanical stress in myocardial infarctions: can endothelin-1 and growth differentiation factor 15 serve as immunohistochemical markers? [J]. *Int J Legal Med*, 2018, 132(2):509-518.

(收稿日期:2021-10-18 修回日期:2022-01-08)

(上接第 2754 页)

- 脏瓣膜置换患者自体血回输对免疫、携氧及凝血指标的影响[J]. *海南医学*, 2018, 29(3):327-331.
- [17] 芮诗齐, 张郁林. 心脏瓣膜置换术后非外科性出血的相关因素分析及术后精准输血的相关进展[J]. *国际外科学杂志*, 2019, 46(3):208-212.
- [18] 陈晓东, 黄巧文, 龚俊松, 等. 心脏手术患者贫血与输血策略的研究进展[J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(9):930-932.
- [19] 葛立华, 王星怡, 程小林, 等. 心脏瓣膜置换术围术期大量输注红细胞的危险因素分析[J]. *中国输血杂志*, 2019, 32(11):1124-1127.
- [20] KENNEDY-METZ L R, DIAS R D, SREY R, et al. Analysis of dynamic changes in cognitive workload during cardiac surgery perfusionists' interactions with the cardiopulmonary bypass pump[J]. *Hum Factors*, 2021, 63(5):757-771.
- [21] CHRISTOPHER C, KATHY W B, GERARD J M. 在接受心脏手术的住院患者中, 总血红蛋白的测定减少红细胞输注量: 一项回顾性数据库分析[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2018, 25(9):742-749.
- [22] 王占锋, 吴耀华, 赵林城. 删失回归模型中一个 LASSO 型变量选择和估计方法[J]. *应用概率统计*, 2010, 26(1):66-80.

(收稿日期:2021-11-29 修回日期:2022-05-10)