

# 曲美他嗪联合瑞舒伐他汀对冠状动脉慢血流患者血管内皮功能的影响

张海燕, 丁平<sup>△</sup>

(解放军第 153 中心医院心内科, 郑州 450042)

**摘要 目的:**探讨曲美他嗪联合瑞舒伐他汀对冠状动脉慢血流(CSF)患者血管内皮功能的影响。**方法:**选取 2014 年 1 月至 2017 年 7 月解放军第 153 中心医院心内科收治的 CSF 患者 133 例,随机分为实验组(45 例)、常规组(45 例)和对照组(43 例)。对照组给予基础药物治疗,常规组在对照组治疗基础上加用瑞舒伐他汀,实验组在常规组治疗基础上加用曲美他嗪,所有患者均治疗 8 周。比较 3 组临床疗效及治疗前、后血管内皮功能。**结果:**治疗 8 周后,常规组和实验组超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和内皮素-1(ET-1)均较治疗前显著降低,且实验组显著低于常规组,常规组显著低于对照组;常规组和实验组一氧化氮(NO)和肱动脉血流介导的内皮依赖性舒张功能(FMD)均较治疗前显著升高,且实验组高于常规组,常规组显著高于对照组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。实验组治疗总有效率显著高于常规组( $P < 0.05$ ),而常规组治疗总有效率显著高于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**曲美他嗪联合瑞舒伐他汀可改善 CSF 患者血管内皮功能,疗效优于单用瑞舒伐他汀。

**关键词** 冠状动脉慢血流;曲美他嗪;瑞舒伐他汀;血管内皮功能

**中图分类号:**R541.4 **文献标志码:**A **文章编号:**1005-930X(2018)11-1560-04

**DOI:**10.16190/j.cnki.45-1211/r.2018.11.022

随着冠状动脉介入手术在临床上的广泛开展,冠状动脉慢血流(coronary slow flow,CSF)现象日益引起重视。CSF 指在冠状动脉造影中未发现冠状动脉狭窄病变而存在冠脉血流灌注延迟的现象<sup>[1]</sup>。CSF 患者反复出现胸闷、胸痛症状,甚至导致急性心肌梗死等心血管不良事件的发生<sup>[2]</sup>。其发病机制目前认为可能与血管内皮功能不全等因素相关<sup>[3]</sup>。曲美他嗪是一种新型的心肌细胞代谢调控药物,临床上常用于抗心绞痛治疗。而他汀类药物不仅能降血脂,还具有多项心血管保护作用。本研究通过观察治疗前、后 CSF 患者血清超敏 C 反应蛋白(hyper-sensitive C-reactive protein,hs-CRP)、内皮素-1(endothelin 1,ET-1)和一氧化氮(nitric oxide,NO)浓度及肱动脉血流介导的内皮依赖性舒张功能(flow-mediated diameter,FMD)的变化,探讨曲美他嗪联合瑞舒伐他汀对 CSF 患者血管内皮功能的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 1 月至 2017 年 7 月解放军第 153 中心医院心内科收治的 133 例 CSF 的心绞痛患者,均经冠状动脉造影确诊,其中男 91 例,女 42 例;年龄 43~73 岁,平均(58.4±6.3)

岁。排除标准:(1)急性心肌梗死患者;(2)经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention,PCI)、冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft,CABG);(3)合并其他类型心脏病如风湿性心脏病、心肌病、先天性心脏病;(4)有脑血管病及其并发症;(5)低血压、休克、严重肺功能不全及肝、肾功能不全;(6)依从性差及无法定期随访者。按随机数字表法将患者分为实验组(45 例)、常规组(45 例)和对照组(43 例)。3 组年龄、性别、吸烟史、高血压史等一般资料比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 1。所有患者均已签署知情同意书。

**1.2 研究方法** 对照组给予拜阿司匹林 0.1 g/d,单硝酸异山梨酯 20 mg/d,合并高血压、糖尿病者给予相应药物治疗。常规组在对照组治疗基础上加用瑞舒伐他汀钙(阿斯利康制药)治疗,10 mg/d。实验组在对照组治疗基础上加用曲美他嗪(施维雅制药)及瑞舒伐他汀钙(阿斯利康制药)治疗:曲美他嗪 20 mg/次,3 次/d;瑞舒伐他汀钙 10 mg/d。所有患者均连续治疗 8 周。

**1.3 观察指标** (1)分别于治疗前、后清晨空腹抽取肘静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血清 hs-CRP、ET-1 浓度,硝酸还原酶法测定血清 NO 浓度。(2)检测肱动脉 FMD 变化率,选用 SiemensG50 彩色多普勒超声诊断仪,测定安静状态下内径(D0)和反应性充血后肱动脉内径(D1)。FMD

<sup>△</sup>通信作者,E-mail:dingping153@163.com

收稿日期:2018-03-13

变化率=(D1-D0)/D0×100%。(3)心绞痛疗效判定:心绞痛疗效标准参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》<sup>[4]</sup>,显效:治疗后心绞痛症状消失或发作次数较治疗前减少80%以上(静息心电图恢复正常)。有效:治疗后心绞痛症状明显改善或发作次数较治疗前减少50%~80%(静息心电图ST段下移治疗后回升0.05 mV以上但未达正常。无效:治疗前、后心绞痛症状无改善或发作次数较治疗前减少

50%以下,以及加重者(心电图无变化件)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析处理,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验,组内治疗前后比较采用配对*t*检验;计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 3组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女), <i>n</i>	年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	吸烟, <i>n</i> (%)	高血压, <i>n</i> (%)	糖尿病, <i>n</i> (%)
对照组( <i>n</i> =43)	29/14	58.3±5.9	12(27.0)	21(48.8)	7(16.3)
常规组( <i>n</i> =45)	30/15	58.7±6.3	15(33.3)	21(46.7)	8(17.8)
实验组( <i>n</i> =45)	32/13	58.1±6.8	13(28.9)	19(42.2)	7(15.6)
组别	心率/min, $\bar{x} \pm s$	体重指数/ (kg/m <sup>2</sup> ), $\bar{x} \pm s$	低密度脂蛋白/ (mmol/L), $\bar{x} \pm s$	收缩压/ kPa, $\bar{x} \pm s$	舒张压/ kPa, $\bar{x} \pm s$
对照组( <i>n</i> =43)	73.2±14.1	23.3±1.9	3.1±0.7	17.7±2.3	10.6±1.3
常规组( <i>n</i> =45)	73.6±13.2	23.7±1.5	3.2±0.4	17.4±2.1	10.6±1.4
实验组( <i>n</i> =45)	75.3±10.7	22.9±1.8	3.1±0.5	18.0±1.8	10.8±1.6

## 2 结果

2.1 3组治疗前、后血清hs-CRP、ET-1、NO水平和FMD变化率比较 常规组和实验组治疗后hs-CRP、ET-1均分别较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),NO和FMG均较治疗前显著升高( $P < 0.05$ )。治疗后,实验组hs-CRP、ET-1显著低于常规组( $P < 0.05$ ),常规组hs-CRP、ET-1显著低于对照组( $P <$

0.05);治疗后,实验组NO和FMG显著高于常规组( $P < 0.05$ ),常规组NO和FMG显著高于对照组( $P < 0.05$ )。对照组治疗前、后hs-CRP、ET-1、NO和FMG无明显变化( $P > 0.05$ ),见表2。

2.2 3组心绞痛疗效比较 治疗8周后,实验组总有效率显著高于常规组( $P < 0.05$ ),而常规组总有效率显著高于对照组( $P < 0.05$ ),见表3。

表2 3组治疗前、后血管内皮功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	hs-CRP/(mg/L)		ET-1/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组( <i>n</i> =43)	5.6±0.8	5.3±0.6	108.0±7.5	102.0±9.8
常规组( <i>n</i> =45)	5.8±0.9	4.2±0.7* <sup>△</sup>	104.7±8.9	88.5±10.7* <sup>△</sup>
实验组( <i>n</i> =45)	5.5±1.1	3.1±0.8* <sup>#</sup>	108.3±9.3	64.6±12.4* <sup>#</sup>
组别	NO/(μmol/L)		FMD%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组( <i>n</i> =43)	38.7±6.8	41.0±4.7	6.7±3.8	6.5±4.3
常规组( <i>n</i> =45)	41.2±7.3	53.4±6.1* <sup>△</sup>	7.2±4.6	8.0±5.0* <sup>△</sup>
实验组( <i>n</i> =45)	39.9±8.7	64.4±9.2* <sup>#</sup>	6.9±4.9	9.2±4.8* <sup>#</sup>

与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与常规组治疗后比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

表3 3组心绞痛疗效比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	43	4(9.3)	12(27.9)	27(62.8)	37.2
常规组	45	9(20.0)	21(46.7)	15(33.3)	66.7 <sup>△</sup>
实验组	45	26(57.8)	13(28.9)	6(13.3)	86.7* <sup>#</sup>

与常规组比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

2.3 不良反应比较 所有患者在治疗随访期间均未发生死亡、急性心肌梗死及脑卒中事件。治疗过程中对照组3例乏力,实验组2例轻微头痛,均予对症处理。所有患者治疗后均未出现明显肝、肾功能损害。

### 3 讨 论

研究表明,CSF 现象可以导致恶性心律失常、急性冠状动脉综合征甚至猝死<sup>[5-6]</sup>。大量的研究表明,冠状动脉内皮功能受损及炎症反应在 CSF 发病机制中发挥了重要作用,表现为内皮依赖性血管舒张功能减退,缩血管因子 ET 水平升高和舒张因子 NO 水平降低,两者平衡受损造成血管收缩,微小动脉功能障碍,引发 CSF 现象并推动动脉粥样硬化进程<sup>[7]</sup>。Celebi 等<sup>[8]</sup>研究发现,与健康对照组相比,CSF 患者 NO 水平明显降低,ET 水平明显增高并与冠状动脉血流速度负相关。

炎症反应标志物 C 反应蛋白(CRP)通过激活补体系统诱发脂质沉积,损伤血管内皮细胞,促进血小板和炎症细胞浸润和黏附,参与 CSF 和动脉粥样硬化的形成。Madak 等<sup>[9]</sup>和 Li 等<sup>[10]</sup>均发现,CSF 患者中 CRP 水平明显升高,且与冠脉血流 TIMI 分级血流帧数呈明显正相关关系。本研究结果也显示,治疗前 CSF 患者 ET、NO 和 CRP 水平均有不同程度异常。

他汀类是临床上常用的降脂药物,其抗炎、改善血管内皮功能等多效性已被充分证实,并广泛应用于冠心病的防治<sup>[11]</sup>。多项研究发现,在使用他汀类药物治疗后 CSF 患者 CRP、ET-1 均明显下降,CSF 患者的心肌灌注明显改善<sup>[12-13]</sup>。本研究中常规组使用瑞舒伐他汀治疗后,不仅 hs-CRP、ET-1 较治疗前显著降低,NO 和 FMD 较治疗前显著升高,而且均优于对照组,心绞痛发作次数较对照组明显减少。再次表明他汀类具有抑制炎症、改善内皮功能的作用。曲美他嗪是一种新型心肌代谢性药物,临床上常用来治疗心绞痛,其选择性抑制线粒体上 3-酮酰辅酶 A 硫解酶,抑制部分游离脂肪酸氧化,防止钙超载和氧自由基生成,具有膜保护和增强葡萄糖代谢作用<sup>[14]</sup>。曲美他嗪能在不增加氧耗、不影响血流动力学的同时,生成更多的三磷酸腺苷,达到心脏能量最优化,从而改善心肌供血,提高冠脉血流储备,预防心绞痛的发生。Topal 等<sup>[15]</sup>发现,CSF 患者口服曲美他嗪 4 周后 ET-1 水平下降,NO 水平升高,提示曲美他嗪可通过改善血管内皮功能来缓解心绞痛症状。孟建宏等<sup>[16]</sup>研究显示,曲美他嗪能显著减低劳力型心绞痛的发作。本研究采用曲美他嗪联合瑞舒伐他汀治疗 CSF 患者,无论是 CRP、ET-1、NO 水平变化,还是肱动脉血流介导的 FMD 和缓解心绞痛症状,均显著优于单用瑞舒伐他汀,表明曲美他嗪联

合瑞舒伐他汀治疗对 CSF 患者血管内皮功能的改善作用更为显著。

综上所述,CSF 患者联合使用曲美他嗪和瑞舒伐他汀,能够明显改善血管内皮功能,有效降低心绞痛发作、缓解临床症状。

### 参 考 文 献:

- [1] 邓松柏, 余 强, 肖 茵. 冠状动脉慢血流现象及影响因素[J]. 中华高血压杂志, 2009, 17(6): 537-540.
- [2] CUTRI N, ZEITZ C, BELTRAME J F, et al. ST/T wave monitoring during an acute coronary syndrome presentation in patients with the coronary slow phenomenon (CSFP) [J]. Int J Cardiol, 2011, 146(3): 456-458.
- [3] VICTONIA A K, MEGAN A S, PETER H, et al. Potential mechanisms of the acute coronary syndrome presentation in patients with the coronary slow flow phenomenon-insight from a plasma proteomic approach [J]. Int J Cardiol, 2012, 156(1): 84-91.
- [4] 中国人民解放军总后勤部卫生部. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 北京: 人民军医出版社, 1987: 31.
- [5] TATLI E, YILDIRIM T, AKTOZ M. Does coronary slow flow phenomenon lead to myocardial ischemia[J]. Int J Cardiol, 2009, 131(3): e101-e102.
- [6] SADR-AMELI M A, SAEDI S, SAEDI T, et al. Coronary slow flow; Benign or ominous? [J]. Anatol J Cardiol, 2015, 15(7): 531-535.
- [7] JIA R, NIE X, LI H, et al. Impact of attenuated plaques on TIMI grade flow and clinical outcomes of coronary artery disease patients; a systematic review and meta-analysis [J]. J Thorac Dis, 2016, 8(3): 527-536.
- [8] CELEBI H, CATAKOKOGLU A B, KURTOGLU H, et al. The relation between coronary flow rate, plasma endothelin-1 concentration and clinical characteristics in patients with normal coronary arteries [J]. Dardiovasc Revasc Med, 2008, 9(3): 144-148.
- [9] MADAK N, NAZLI Y, MERGEN H, et al. Acute phase reactants in patients with coronary slow flow phenomenon [J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2010, 10(5): 416-420.
- [10] LI J J, QIN X W, LIZ C, et al. Increased plasma creatinine protein and interleukin-6 concentration in patients with slow coronary flow [J]. Clin Chim Acta, 2007, 385, (1-2): 43-47.
- [11] ARRIVI A, TANZILLI G, PUDDU P E, et al. Rosuvastatin was effective in acute heart failure and slow coronary flow: A hypothesis-generating case report [J]. Open Cardiovasc Med J, 2013, 7(1): 12-15.
- [12] SADR-AMELI M A, SAEDI S, SAEDI T, et al. Coronary slow flow; benign or ominous? [J]. Anatol J Cardiol,