

### 【临床研究】

作者简介:彭 敏(1975-),女,陕西城固人,学士,主管药师,研究方向:临床药学。

synthase (NOS), asymmetric dimethylarginine (ADMA) between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). The brachial artery FMD and serum NO, NOS levels after treatment were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the level of ADMA after treatment was significantly lower than that before treatment in the observation group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in brachial artery FMD and serum NO, NOS, ADMA levels before and after treatment in the control group ( $P > 0.05$ ). The brachial artery FMD and serum NO, NOS levels in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the level of ADMA in the observation group was significantly lower than that in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Rosuvastatin calcium can significantly improve the oxidation-antioxidation system and VEC function in elderly patients with CHF.

**Key words:** rosuvastatin calcium; chronic heart failure; oxidation-antioxidation system; vascular endothelial cell

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是由不同病因引起的器质性心血管病的主要综合征, 最初的研究认为 CHF 为“泵衰竭”, 治疗多采用利尿、强心、扩血管等对症支持综合治疗<sup>[1]</sup>。随着对 CHF 病理生理学研究的深入, 近年来研究发现, CHF 患者存在氧化-抗氧化系统失衡<sup>[2]</sup>。另外, 多种炎症因子介导血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC) 功能障碍, 在 CHF 的发生和发展中起着重要作用, 是心力衰竭难以纠正的重要原因之一<sup>[3]</sup>。研究显示, 他汀类药物对纠正 CHF 有益<sup>[4]</sup>。目前, 他汀类药物对 CHF 患者 VEC 功能及氧化-抗氧化系统影响的研究较少。本研究旨在探讨瑞舒伐他汀钙对老年 CHF 患者氧化-抗氧化系统及 VEC 功能的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2015 年 6 月至 2016 年 5 月汉中市中心医院收治的老年 CHF 患者, 入选标准: (1) 符合欧洲心脏病学会制定的 CHF 诊断标准<sup>[5]</sup>; (2) 年龄  $\geq 60$  岁; (3) 心脏超声检查显示左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)  $< 45\%$ ; (4) 无他汀类药物使用禁忌证; (5) 未服用过他汀类药物, 或停用他汀类药物 3 个月以上。排除标准: (1) 合并感染者; (2) 合并肝、肾功能异常者; (3) 对他汀类药物过敏者; (4) 合并恶性肿瘤、类风湿性关节炎、甲状腺疾病、严重高脂血症者。共纳入老年 CHF 患者 92 例, 根据治疗方法分为观察组和对照组, 每组 46 例。对照组: 男 25 例, 女 21 例, 平均年龄  $(69.7 \pm 12.8)$  岁; CHF 类型: 缺血性 CHF 29 例, 非缺血性 CHF 17 例; 纽约心脏学会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级: II 级 13 例, III 级 26 例, IV 级 7 例。观察组: 男 26 例, 女 20 例, 平均年龄  $(68.4 \pm 11.6)$  岁; CHF 类型: 缺血性 CHF 30 例, 非缺血性 CHF 16 例; NYHA 心功能分级: II 级 13 例, III 级 25 例, IV 级 8 例。2 组患者的年龄、性别、CHF 类型及 NYHA 心功能分级比较差异均无

统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 2 组患者入院后均给予常规治疗, 包括血管紧张素转换酶抑制剂、血管扩张剂、利尿剂、阿司匹林、 $\beta$  受体阻滞剂、螺内酯等。观察组患者在常规治疗基础上给予瑞舒伐他汀钙 (阿斯利康中国制药有限公司, 国药准字 J20090091) 5 mg, 口服, 每日 1 次, 连续治疗 4 周。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 氧化-抗氧化系统指标检测** 分别于治疗前及治疗后抽取患者外周静脉血 5 mL,  $3\,000\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 5 min, 取上清液待测。血清脂质过氧化物 (lipid peroxides, LPO) 水平检测采用硫代巴比妥酸 (thiobarbituric acid, TBA) 荧光法, 试剂盒购自上海钰博生物科技有限公司; 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性检测采用比色法, 试剂盒购自南京建成生物工程研究所; 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-PX) 活性检测采用二硫代二硝基苯甲酸 (dithio-bis-nitrobenzoic acid, DTNB) 直接法, 过氧化氢酶 (catalase, CAT) 活性检测采用紫外分光光度法, 丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平检测采用 TBA 比色法, 试剂盒购自上海化学试剂厂。

**1.3.2 VEC 功能检测** 分别于治疗前及治疗后抽取患者外周静脉血 5 mL,  $3\,000\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 5 min, 取上清液待测。采用酶联免疫吸附试验法检测血清一氧化氮 (nitric oxide, NO)、一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 活性、非对称性二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 水平 (试剂盒购自上海生物工程有限公司), 严格按试剂盒说明书步骤操作。应用彩色多普勒超声检测肱动脉流量介导的舒张功能 (flow-mediated dilation, FMD)。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 19.0 软件进行数据分析, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两两比较采用  $t$  检验, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者血清氧化-抗氧化系统指标比较 结果见表 1。治疗前 2 组患者血清 SOD、CAT、GSH-PX 活性和 LPO、MDA 水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组患者治疗后血清 SOD、CAT、GSH-PX

表 1 2 组患者血清氧化-抗氧化系统指标比较

Tab.1 Comparison of the indexes of serum oxidation-antioxidation system between the two groups							( $\bar{x} \pm s$ )
组别	<i>n</i>	SOD/( $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ )	CAT/( $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ )	GSH-PX/( $\text{kU} \cdot \text{g}^{-1}$ )	LPO/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	MDA/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	
对照组	46						
		429.7 $\pm$ 36.7	200.3 $\pm$ 26.9	95.8 $\pm$ 16.7	7.6 $\pm$ 1.2	7.4 $\pm$ 1.0	
		431.5 $\pm$ 36.4	203.4 $\pm$ 27.9	96.7 $\pm$ 15.9	7.4 $\pm$ 1.3	7.1 $\pm$ 0.9	
观察组	46						
		435.9 $\pm$ 52.7	201.8 $\pm$ 33.4	96.1 $\pm$ 19.4	7.8 $\pm$ 1.6	7.2 $\pm$ 0.8	
		568.1 $\pm$ 63.8 <sup>ab</sup>	269.0 $\pm$ 38.1 <sup>ab</sup>	149.7 $\pm$ 21.8 <sup>ab</sup>	5.1 $\pm$ 1.2 <sup>ab</sup>	3.8 $\pm$ 0.5 <sup>ab</sup>	

注:与治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患者 VEC 功能比较 结果见表 2。治疗前 2 组患者肱动脉 FMD 及血清 NO、NOS 活性、ADMA 水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组患者治疗后肱动脉 FMD 及血清 NO、NOS 活性显著高于治疗前( $P < 0.05$ ),ADMA 水平显著低于治疗前( $P < 0.05$ );对照组患者治疗前后肱动脉 FMD 及血清 NO、NOS 活性、ADMA 水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,观察组患者肱动脉 FMD 及血清 NO、NOS 活性显著高于对照组( $P < 0.05$ ),ADMA 水平显著低于对照组( $P < 0.05$ )。

表 2 2 组患者肱动脉 FMD 及血清 NO、NOS 活性、ADMA 水平比较

Tab.2 Comparison of brachial artery FMD and serum NO, NOS,ADMA levels between the two groups						( $\bar{x} \pm s$ )
组别	<i>n</i>	FMD/%	NO/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	NOS/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	ADMA/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	
对照组	46					
		8.1 $\pm$ 1.0	69.8 $\pm$ 7.6	10.9 $\pm$ 1.7	261.7 $\pm$ 22.3	
		8.3 $\pm$ 1.3	69.6 $\pm$ 7.9	11.5 $\pm$ 1.9	260.9 $\pm$ 21.1	
观察组	46					
		8.0 $\pm$ 1.2	69.7 $\pm$ 6.8	11.2 $\pm$ 1.3	260.4 $\pm$ 20.7	
		10.6 $\pm$ 1.5 <sup>ab</sup>	77.1 $\pm$ 8.3 <sup>ab</sup>	16.7 $\pm$ 2.5 <sup>ab</sup>	230.7 $\pm$ 19.4 <sup>ab</sup>	

注:与治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

3 讨论

他汀类药物可明显减少冠状动脉粥样硬化性心脏病的发病率,预防心血管事件的发生<sup>[6]</sup>。同时,有研究显示,辛伐他汀可以显著降低心力衰竭发生率<sup>[7]</sup>。瑞舒伐他汀钙是他汀类药物的一种,药理作用是竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶还原酶,发挥降血脂作用,其优点是降血脂作用强,肝脏代谢较少;另外,瑞舒伐他汀钙还具有抗炎、调节免疫等作用,用于 CHF 患者的治疗,可使患者获益<sup>[8]</sup>。随着临床研究的深入,瑞舒伐他汀钙对改善血管内皮功能、抑制

活性显著高于治疗前( $P < 0.05$ ),LPO、MDA 水平显著低于治疗前( $P < 0.05$ )。对照组患者治疗前后血清 SOD、CAT、GSH-PX 活性和 LPO、MDA 水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,观察组患者血清 SOD、CAT、GSH-PX 活性显著高于对照组( $P < 0.05$ ),LPO、MDA 水平显著低于对照组( $P < 0.05$ )。

氧化应激、调节氧化-抗氧化系统等的作用也逐渐显现,其可能通过抗炎、改善血管内皮功能、抗氧化、抑制心室重构及促进新生血管形成等发挥对 CHF 的治疗作用,从而改善 CHF 患者的预后<sup>[9]</sup>,但其确切的作用靶点及机制尚不明确。

正常情况下,人体内的抗氧化酶系统可单独或协同发挥作用,保护机体免受氧自由基的损伤。在 CHF 患者心力衰竭未纠正时,心输出量减少,机体处于持续缺氧状态,会产生大量氧自由基,而机体为了清除氧自由基必然会消耗大量的抗氧化物酶,造成氧化-抗氧化系统失衡<sup>[10]</sup>。血管内皮是机体最大的内分泌腺,内皮功能正常可维护血管稳定,防止血栓形成。研究显示,血管内皮功能失调存在于冠状动脉粥样硬化性心脏病发病之前,是动脉粥样硬化斑块形成和发展的始动因素之一<sup>[11]</sup>。NO 是维持血管内平衡的关键点,其与体内相关物质结合可提高组织型纤溶酶原激活剂活性,是调节众多生理过程的重要信使。NOS 是调节 NO 产生的酶,NO、NOS 活性正常可维持 VEC 的正常功能,NO、NOS 生成减少则可能导致 VEC 功能紊乱,血小板稳定性降低,血管内膜脂质沉积导致动脉粥样硬化发生<sup>[12-13]</sup>。

本研究结果显示,观察组患者治疗后血清 SOD、CAT、GSH-PX 活性显著升高,LPO、MDA 水平显著降低;且治疗后观察组患者血清 SOD、CAT、GSH-PX 活性显著高于对照组,LPO、MDA 水平显著低于对照组;而对照组患者治疗前后血清 SOD、CAT、GSH-PX 活性和 LPO、MDA 水平比较差异均无统计学意义;提示瑞舒伐他汀钙可以显著消除氧自由基和脂质过氧化物,并增强 SOD、CAT、GSH-PX 等抗氧化物酶活性,从而提高机体的抗氧化能力,减少脂质沉积,改善老年 CHF 患者预后。本研究结果还显示,观察组患者治疗

后肱动脉 FMD 及血清 NO、NOS 活性显著升高,ADMA 水平显著减低;且治疗后观察组患者肱动脉 FMD 及血清 NO、NOS 活性显著高于对照组,ADMA 水平显著低于对照组;而对照组患者治疗前后肱动脉 FMD 及血清 NO、NOS 活性、ADMA 水平比较差异均无统计学意义。提示瑞舒伐他汀钙可以有效提升机体的抗氧化能力,增强抗氧化酶活性,改善老年 CHF 患者的预后。

综上所述,瑞舒伐他汀钙可以显著改善老年 CHF 患者氧化-抗氧化系统及 VEC 功能。但本研究样本量较少,观察时间较短,瑞舒伐他汀钙对 CHF 的治疗作用仍需大样本的研究证实。

**参考文献:**

[1] 贺文奇,楚英杰. 老年急性失代偿心力衰竭患者临床特点及近期预后危险因素分析[J]. 中华老年医学杂志,2016,35(1):8-10.

[2] 王玺,王福. 急性心肌梗死患者冠脉内注射替罗非班联合血栓抽吸治疗对其内皮细胞功能的影响[J]. 国外医学医学地理分册,2016,37(4):335-337.

[3] 葛慧娟. 重组人脑利钠肽对于急性心肌梗死后老年心力衰竭患者疗效及预后的影响[J]. 中国老年学杂志,2016,36(2):602-604.

[4] 姜领,林少华,齐恒涛,等. 高压氧联合瑞舒伐他汀对舒张期心力

衰竭患者血管炎症因子的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志,2013,20(6):417-418.

[5] 崔炜. 2012 欧洲心脏病学会心力衰竭指南更新要点[J]. 中国心血管杂志,2012,17(5):324-326.

[6] 郑进民,卫任龙,李新. 不同剂量瑞舒伐他汀钙治疗慢性心力衰竭患者心功能的影响分析[J]. 中国医刊,2015,50(10):77-79.

[7] 罗萍. 阿托伐他汀联合依折麦布治疗急性冠脉综合征患者的临床观察[D]. 济南:山东大学,2014.

[8] 吴铮,李文铮,程妹娟. 瑞舒伐他汀强化治疗急性冠脉综合征疗效观察[J]. 新乡医学院学报,2015,32(11):1041-1044.

[9] 熊爱琴,马萍,刘俊梅,等. 瑞舒伐他汀对慢性心力衰竭大鼠的心脏保护作用及其对非对称二甲基精氨酸代谢通路的影响[J]. 中国循环杂志,2014,29(9):743-747.

[10] 范亚坤,梁芳,赵旭兰,等. 曲美他嗪对老年冠心病心力衰竭患者内皮功能的影响[J]. 河北医药,2015,37(21):3285-3287.

[11] 陈广辉. 瑞舒伐他汀对慢性心力衰竭患者心功能的影响[J]. 中国医药导报,2013,10(30):101-103.

[12] 刘萍. 瑞舒伐他汀钙对慢性心力衰竭患者血清炎症因子及心功能的影响[J]. 浙江临床医学,2016,18(3):434-436.

[13] TOUSOULIS D, ANDREOU I, TSIATAS M, *et al.* Effects of rosuvastatin and allopurinol on circulating endothelial progenitor cells in patients with congestive heart failure: the impact of inflammatory process and oxidative stress[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 214(1):151-157.

( 本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超 )

( 上接第 750 页 )

照组,并发症发生率低于对照组,证实了损伤控制性外科技术对于提高腹部严重创伤及急腹症患者治疗效果、降低并发症的发生等方面具有重要价值。

本研究虽然对损伤控制性外科技术在腹部严重创伤及急腹症患者救治中的应用进行了探讨,为临床工作提供了一定的指导,但仍存在不足之处:(1)本研究选取病例数偏少,并且具有地区性,所得结论代表性不足;(2)本研究中未能对患者进行术后随访,无法对不同治疗方式的手术后遗症进行比较;(3)本研究选取的观察指标不够全面,仍需在以后工作中不断补充和完善。

综上所述,采取损伤控制性外科技术处理腹部严重创伤及急腹症患者具有积极意义,值得在临床进行推广。

**参考文献:**

[1] 郭庆源. 腹部创伤急救 165 例临床分析[J]. 中国老年学杂志,2012,32(22):5063-5064.

[2] 陈敏,顾珮瑜,马静,等. 腹部严重创伤控制性手术与 ICU 复苏的价值评估[J]. 武汉大学学报(医学版),2013,34(5):780-783.

[3] 任艺,邵旦兵,刘红梅,等. MEWS 评分、SCS 评分和 APACHEⅡ评分在评估急诊危重患者预后中的作用[J]. 中国急救医学,2013,33(8):711-714.

[4] 胡妙仙,梅仙蓉,叶莹莹,等. 一体化护理模式在严重腹部创伤院前、院内急救中的应用[J]. 中国实用护理杂志,2012,28(8):40-41.

[5] 向江侠,胡平,高劲谋,等. 304 例合并严重腹部损伤的多发伤诊治分析[J]. 重庆医学,2013,42(16):1828-1829,1832.

[6] 黄强,杨洋,魏安卿,等. 损伤控制性复苏对创伤性凝血障碍的影响[J]. 中国急救医学,2013,33(10):901-903.

[7] 刘国辉,康新,陈功,等. 损伤控制性理论在胰腺横断伤合并十二指肠裂伤患者中的应用[J]. 中华急诊医学杂志,2012,21(4):428-430.

[8] 刘变化,张思森,王国涛,等. 高渗氯化钠羟乙基淀粉 40 注射液对创伤失血性休克兔血浆内皮素-1 水平的影响[J]. 新乡医学院学报,2016,33(3):178-181.

[9] 肖虹,黄警锐,胡唏,等. 损伤控制性手术在 178 例以重型颅脑损伤为主的多发伤中的应用[J]. 第三军医大学学报,2012,34(19):2012-2015.

( 本文编辑:杨 博 英文编辑:杨 博 )