

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.11.027

❖ 临床研究 ❖

依折麦布联合瑞舒伐他汀钙对老年冠心病伴高血脂症患者的临床疗效及心血管功能的影响

彭丽华¹, 李静¹, 许婷媛²

(西部战区总医院, 1. 药剂科; 2. 干部病房, 四川 成都 610083)

【摘要】目的: 探究依折麦布联合瑞舒伐他汀钙对老年冠心病伴高血脂症患者的临床效果及心血管功能的影响。**方法:** 选取 120 例老年冠心病伴高血脂症的患者为研究对象, 根据治疗方式不同分为对照组和观察组, 每组各 60 例。对照组患者采用瑞舒伐他汀钙治疗; 观察组患者采用瑞舒伐他汀钙联合依折麦布治疗, 疗程均为 8 周。比较两组患者临床疗效 [颈动脉内膜-中层厚度 (IMT)、斑块厚度 (PT)、斑块数量 (PN)]、血脂水平 [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)]、血管内皮细胞功能 [血管内皮生长因子 (VEGF)、内皮素 1 (ET-1)、一氧化氮 (NO)]、心功能 [左心室舒张末期内经 (LVDD)、左心室射血分数 (LVEF)、心排量] 及不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 两组患者 IMT、PT、PN 均减小 ($P < 0.05$), 且观察组小于对照组 ($P < 0.05$); TC、TG、LDL-C、VEGF、ET-1 及 LVDD 水平均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); HDL-C、NO、LVEF 水平及心排量均升高 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗期间不良反应发生情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 依折麦布联合瑞舒伐他汀钙对老年冠心病伴高血脂症效果明显, 可调节血脂水平, 改善血管内皮功能, 增强心功能, 安全性好。

【关键词】 冠心病; 高血脂症; 依折麦布; 瑞舒伐他汀钙; 血脂水平; 心功能

【中图分类号】 R54.4 **【文献标志码】** A

Effects of ezetimibe combined with rosuvastatin calcium on serum lipids levels and cardiac function in elderly coronary heart disease with hyperlipidemia

PENG Li-hua¹, LI Jing¹, XU Ting-yuan²

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Cadre Ward, Western Theater General Hospital, Chengdu 610083, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the effects of combination of ezetimibe and rosuvastatin calcium on serum lipids levels and cardiac function in elderly patients with coronary heart disease complicated with hyperlipidemia. **Methods:** 120 elderly patients with coronary heart disease and hyperlipidemia were divided into control group ($n = 60$) and observation group ($n = 60$) by the different treatment methods. The control group was given oral admission of rosuvastatin calcium treatment, and the observation group was given oral admission of rosuvastatin calcium and ezetimibe, the course of treatment was 8 weeks. The clinical efficacy [carotid intium-media thickness (IMT), plaque thickness (PT), plaque number (PN)], blood lipid levels [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)], vascular endothelial cell function [vascular endothelial growth factor (VEGF), endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO)], Cardiac function [left ventricular end-diastolic diameter (LVDD), left ventricular ejection fraction (LVEF)], cardiac output and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the IMT, PT, and PN decreased in both groups ($P < 0.05$), and the observation group was smaller than the control group ($P < 0.05$). TC, TG, LDL-C, VEGF, ET-1 and LVDD decreased in both groups ($P < 0.05$), and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). The levels of HDL-C, NO, LVEF and cardiac output increased in both groups, and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during treatment ($P > 0.05$). **Conclusion:** The combination of ezetimibe and rosuvastatin calcium has a significant effect in the treatment of elderly coronary heart disease with hyperlipidemia, and it can regulate the levels of serum lipids, improve the vascular endothelial function and enhance the cardiac function, with good safety.

【Key words】 Coronary heart disease; Hyperlipidemia; Ezetimibe; Rosuvastatin calcium; Serum lipids levels; Cardiac function

冠心病为老年人群常见心血管疾病,由心血管狭窄、阻塞所致,最终导致心肌缺血、缺氧性损伤,严重影响患者心功能^[1]。血脂水平异常是导致动脉内膜病变,促进冠状动脉粥样硬化的主要因素之一^[2]。近年来,冠心病发病率升高,且年轻化。他汀类药物为降脂药,能够有效调节血脂水平,减少动脉粥样硬化斑块。其中瑞舒伐他汀已在心血管疾病治疗中取得较好疗效,但单一使用效果欠佳,部分患者血脂不能达标,且存在部分副作用^[3]。依折麦布能够抑制机体对胆固醇的吸收,与他汀类药物联用,可增强降血脂效果^[4]。本研究旨在探究依折麦布联合瑞舒伐他汀钙治疗老年冠心病伴有高血脂症患者临床疗效及对心血管心功能的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 6 月至 2022 年 12 月西部战区总医院收治的 120 例老年冠心病伴高血脂症患者为研究对象,根据治疗方式不同分为对照组和观察组,每组各 60 例。本研究经院伦理委员会审核批准,患者及家属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合疾病诊断标准^[5-6];(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)患者知情同意。排除标准:(1)合并其他心血管疾病;(2)入组前接受过心脑血管疾病治疗;(3)冠状动脉手术史者;(4)恶性肿瘤者;(5)免疫系统、血液系统疾病者;(6)严重器官功能障碍者;(7)对所用药物过敏者。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	病程(年)	体质指数(kg/m ²)
	男	女			
观察组(n=60)	37(61.67)	23(38.33)	71.45 ± 4.28	5.12 ± 1.14	29.47 ± 2.51
对照组(n=60)	34(56.67)	26(43.33)	71.74 ± 4.35	5.28 ± 1.21	29.26 ± 2.45
χ^2/t 值	0.310		0.368	0.746	0.464
P 值	0.577		0.713	0.457	0.644

1.2 方法

两组患者均接受舒张血管、抗血小板聚集、营养支持等常规治疗,合并基础病患者给予对症治疗。对照组患者晨起空腹口服瑞舒伐他汀钙(浙江京新药业股份有限公司),10~20 mg/次,1 次/d,剂量根据患者最大耐受调整;观察组患者在对照组基础上口服依折麦布(湖南方盛制药股份有限公司),10 mg/次,1 次/d,疗程均为 8 周。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:治疗前后采用 iu22 型颈动脉超

声检测患者颈动脉内膜-中层厚度(IMT)、斑块厚度(PT)、斑块数量(PN)。(2)血脂水平:治疗前后采集患者空腹静脉血,采用 AU2700 全自动生化分析仪检查总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。(3)血管内皮功能:治疗前后采集患者空腹静脉血,采用 MuItiskan FC 型酶标仪检查血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)水平。(4)心功能:治疗前后采用 IU22 型超声诊断仪检测患者左心室射血分数(LVEF)、心排血量、左心室舒张末期内经(LVDD)水平。(5)不良反应发生情况:腹痛、腹泻、恶心、低血压等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗前,两组患者 IMT、PT 及 PN 无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 IMT、PT 及 PN 均减小($P < 0.05$),且观察组小于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IMT(mm)	PT(mm)	PN(n)
观察组(n=60)			
治疗前	1.85 ± 0.33	2.57 ± 0.48	4.34 ± 1.12
治疗后	1.33 ± 0.26*	1.73 ± 0.21*	3.11 ± 0.65*
对照组(n=60)			
治疗前	1.82 ± 0.31	2.54 ± 0.45	4.38 ± 1.14
治疗后	1.45 ± 0.28*	1.84 ± 0.25*	3.46 ± 0.74*
$t_{\text{治疗后}}$ 值	2.433	2.610	2.753
$P_{\text{治疗后}}$ 值	0.016	0.010	0.007

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.2 两组患者患者血脂水平比较

治疗前,两组患者 TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 TC、TG 及 LDL-C 水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);HDL-C 水平均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者血管内皮功能比较

治疗前,两组患者 VEGF、ET-1、NO 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 VEGF、ET-1 水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组

($P < 0.05$), NO 水平平均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表3 两组患者血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	TC	TG	LDL-C	HDL-C
观察组($n=60$)				
治疗前	6.17 ± 1.85	2.54 ± 0.46	3.68 ± 1.05	1.34 ± 0.37
治疗后	4.01 ± 1.05*	1.45 ± 0.27*	1.44 ± 0.81*	1.81 ± 0.26*
对照组($n=60$)				
治疗前	6.23 ± 1.88	2.59 ± 0.51	3.65 ± 1.03	1.31 ± 0.34
治疗后	4.47 ± 1.19*	1.69 ± 0.32*	1.78 ± 0.89*	1.63 ± 0.22*
$t_{\text{治疗后}}$ 值	2.245	4.440	2.188	4.094
$P_{\text{治疗后}}$ 值	0.027	<0.001	0.031	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

表4 两组患者血管内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF(ng/L)	ET-1(μg/L)	NO(μmol/L)
观察组($n=60$)			
治疗前	125.34 ± 11.48	84.92 ± 6.73	35.19 ± 3.43
治疗后	79.45 ± 7.74*	66.31 ± 5.51*	46.07 ± 4.25*
对照组($n=60$)			
治疗前	125.89 ± 11.57	84.36 ± 6.65	35.32 ± 3.48
治疗后	83.32 ± 8.17*	68.77 ± 5.64*	44.23 ± 4.14*
$t_{\text{治疗后}}$ 值	2.664	2.417	2.402
$P_{\text{治疗后}}$ 值	0.009	0.017	0.018

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.4 两组患者心功能比较

治疗前,两组患者 LVDD、LVEF、心排血量无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 LVDD 均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$); LVEF、心排血量均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组患者心功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LVDD(mm)	LVEF(%)	心排血量(L/min)
观察组($n=60$)			
治疗前	59.64 ± 3.86	40.52 ± 2.76	2.31 ± 0.32
治疗后	51.12 ± 2.63*	59.81 ± 1.85*	4.95 ± 0.46*
对照组($n=60$)			
治疗前	59.47 ± 3.75	40.37 ± 2.73	2.35 ± 0.34
治疗后	52.58 ± 2.93*	57.69 ± 1.76*	4.63 ± 0.42*
$t_{\text{治疗后}}$ 值	2.872	6.431	3.979
$P_{\text{治疗后}}$ 值	0.005	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.5 两组患者不良发应发生情况比较

治疗期间,两组患者不良发应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表6。

表6 两组患者不良反应比较[n(%)]

组别	腹痛	腹泻	恶心	低血压	合计
观察组($n=60$)	0(0.00)	2(3.33)	1(1.67)	1(1.67)	4(6.67)
对照组($n=60$)	1(1.67)	3(5.00)	3(5.00)	2(3.33)	9(15.00)
χ^2 值	-	-	-	-	2.157
P 值	1.000	1.000	0.619	1.000	0.142

“-”为 Fisher 确切概率法检验。

3 讨论

高血脂症是引发冠心病的一个重要因素,机体长期处于高血脂水平会导致血液黏度增大,血流动力学发生变化,并在冠状动脉内集聚,形成粥样斑块,斑块过大时致使冠状动脉阻塞,引发心肌缺血、血氧状态,斑块破裂会发生急性心肌梗死、心绞痛等不良事件,严重威胁到个人生命安全^[7-8]。老年人的新陈代谢和各器官功能降低,血脂水平升高,是冠心病合并高血脂症的好发群体^[9]。目前,临床治疗常用 Na^+ 通道阻滞剂、 β 受体阻滞剂、 Ca^{2+} 通道阻滞剂等,瑞舒伐他汀是一种具有明显临床疗效的经典他汀类药物,常用于冠心病治疗,但单一使用很难达到预期的疗效和预后,且有一定副作用^[10]。依折麦布作为一种抗胆固醇的抑制剂,已有研究^[11]表明,依折麦布与他汀类药物可以起到协同作用,是一种有效的临床降脂药,且其安全性和耐受性与单独使用他汀类药物相当。

颈动脉斑块的形成是血管粥样硬化的一个重要特点,斑块的大小、数量、厚度可以直观地反映出冠心病的严重程度和范围, HDL-C 是动脉粥样硬化的高危因子^[12]。本研究结果显示,治疗后观察组患者临床疗效、血脂水平优于对照组($P < 0.05$),表明依折麦布与瑞舒伐他汀钙联合可以有效治疗老年冠心病伴高血脂症,改善患者血脂水平,可能是因为瑞舒伐他汀钙能抑制 HMG-CoA 还原酶,分子中含有极性甲磺酰胺基,具有亲水性,对肝脏细胞有较好的吸收能力,增强其抑制作用,减少肝脏合成 TC、TG,促进肝脏吸收 LDL-C 受体,促进其分解代谢,从而降低 LDL-C 含量,增加 HDL-C 浓度^[13]。依折麦布是一种新降血脂药物,可以选择性地抑制 NPC1L1 的活性,减少肠道吸收胆固醇,促进肝脏合成 LDL-C 受体,提高 LDL-C 代谢速率,从而降低 LDL-C 的含量,提高 HDL-C 的含量^[14]。此外,折麦布可以在不经过 CYP450 的情况下直接进入人体,抑制外源性胆固醇的吸收,对他汀类药物作用不产生影响,两药联用可进一步增强血脂调节能力^[15]。

VEGF 与血管内皮细胞的增殖和分化有关;ET-1 可加快血管收缩,促进血栓形成;NO 是血管内皮细胞的重要组成部分,它能舒张血管,抑制血小板聚集^[16-17]。本研究结果显示,治疗后观察组血管内皮因子水平及心功能指标优于对照组($P < 0.05$),提示依折麦布联合瑞舒伐他汀钙能够改善老年冠心病伴高血脂症患者血管内皮功能及心功能,可能是他汀类药物具有抗凝、抗炎、抗血栓作用,能增强血管内皮功能,改善患者心肌缺血状况、左心室射血能

力;能抑制肾上腺素的活动,调节心脏的自主神经功能,稳定患者心率值;调节 NO 及酶活性,改善血管内皮功能^[18]。动脉粥样硬化是一种慢性的、非感染性的炎症反应,与血管内皮损伤、血脂紊乱、慢性炎症有关。瑞舒伐他汀对冠状动脉供血有明显的改善作用,对心肌组织的灌注有明显的促进作用。依折麦布对心肌重塑有一定的预防作用,能够改善心肌功能^[19]。

综上,依折麦布联合瑞舒伐他汀钙对老年冠心病伴高血脂症效果显著,可调节血脂水平,改善内皮功能,增强心功能,值得临床推广。

参考文献

[1] Wu WJ, Chen R, Guo R, *et al.* A novel method for assessing cardiac function in patients with coronary heart disease based on wrist pulse analysis[J]. *Irish Journal of Medical Science*, 2023, 1: 23 - 33.

[2] 姚颖, 张敏, 王磊, 等. 依折麦布联合阿托伐他汀对冠心病患者血脂水平、心功能及 IMT 的影响[J]. *心血管康复医学杂志*, 2021, 30(4): 423 - 427.

[3] Jin X, Kim MH, Han KH, *et al.* Efficacy and safety of co-administered telmisartan/amlodipine and rosuvastatin in subjects with hypertension and dyslipidemia[J]. *Journal of Clinical Hypertension*, 2020, 22(10): 1835 - 1845.

[4] Mazza A, Nicoletti M, Lenti S, *et al.* Effectiveness and safety of novel nutraceutical formulation added to ezetimibe in statin-intolerant hypercholesterolemic subjects with moderate-to-high cardiovascular risk[J]. *Journal of Medicinal Food*, 2021, 24(1): 59 - 66.

[5] 龚洁. 冠心病防治指南[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2012: 1 - 9.

[6] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. *中华全科医师杂志*, 2017, 16(1): 15 - 35.

[7] Stewart J, McCallin T, Martinez J, *et al.* Hyperlipidemia[J]. *Pediatrics in Review*, 2020, 41(8): 393 - 402.

[8] Choi HS, Kim CS, Ma SK, *et al.* Treatment of hyperlipidemia with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor in a patient

with nephrotic syndrome: a case report[J]. *Annals of Palliative Medicine*, 2020, 9(4): 2357 - 2360.

[9] Cybulska B, Kłosiwicz-Latoszek L. Landmark studies in coronary heart disease epidemiology. The Framingham Heart Study after 70 years and the Seven Countries Study after 60 years[J]. *Kardiologia Polska*, 2019, 77(2): 173 - 180.

[10] 张启杰, 鄢高亮, 焦慧, 等. 瑞舒伐他汀辅以替格瑞洛对 PCI 老年冠心病患者心功能及血脂的影响[J]. *徐州医科大学学报*, 2020, 40(4): 250 - 254.

[11] Aleem M, Zainab A, Hameed A, *et al.* Comparison of the Efficacy of Rosuvastatin 5 Mg and 10 Mg in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus With Dyslipidemia[J]. *Cureus*, 2022, 14(2): e22595.

[12] 肖楠川, 蔡吉, 张一洁, 等. 依折麦布联合常规疗法对老年冠心病的疗效及颈动脉斑块和内皮细胞功能的影响[J]. *老年医学与保健*, 2022, 28(4): 837 - 841.

[13] Boutari C, Karagiannis A, Athyros VG. Rosuvastatin and ezetimibe for the treatment of dyslipidemia and hypercholesterolemia[J]. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2021, 19(7): 575 - 580.

[14] Chilbert MR, VanDuyn D, Salah S, *et al.* Combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin for dyslipidemia: current insights[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2022, 16: 2177 - 2186.

[15] 李红武, 刘鸿箫, 林素萍. 阿托伐他汀联合依折麦布治疗冠心病合并高脂血症对 ADMA、CX3CL1 的影响[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(9): 1118 - 1121.

[16] Li H, Xie J, Zeng J, *et al.* VEGF gene polymorphisms regulate human retinal vascular endothelial cell proliferation and apoptosis through ASF/SF2-associated alternative splicing[J]. *European Journal of Ophthalmology*, 2022, 32(5): 2726 - 2734.

[17] 王剑, 李燕秋, 唐刚. 培哚普利叔丁胺片和盐酸贝那普利片对急性心肌梗死患者左心室重构的影响[J]. *成都医学院学报*, 2021, 16(4): 495 - 499.

[18] 魏征, 徐飞, 周勇. 麝香保心丸联合阿托伐他汀钙治疗冠心病心力衰竭的效果观察及对心功能的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 18(4): 124 - 127.

[19] 丁永, 郭志红, 姚慧娟, 等. 瑞舒伐他汀联合依折麦布对冠心病患者介入治疗术后心功能和炎症因子的影响[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(12): 58 - 62.

(收稿日期: 2023 - 05 - 14

修回日期: 2023 - 06 - 24)