

长期小剂量阿托伐他汀联合非诺贝特对颈动脉粥样硬化的影响^{*}

吕颖¹, 张军波^{2**}, 刘仲伟¹, 韩稳琦¹, 程曼丽³, 赵朝³

(1. 西安交通大学第三附属医院, 陕西省人民医院 心内科, 陕西 西安 710068; 2. 西安交通大学第一附属医院 周围血管科, 陕西 西安 710061; 3. 西安市第一医院 心内3科, 陕西 西安 710002)

[摘要] **目的:** 观察小剂量阿托伐他汀联合非诺贝特对冠心病、冠心病等危征、代谢综合征等患者颈动脉粥样硬化内中膜厚度(IMT)及血脂成分的影响。**方法:** 冠心病、冠心病等危征及代谢综合征患者82例, 随机分为联合用药组及对照组, 对照组单纯给与阿伐托拉丁治疗, 联合用药组加用非若贝特治疗, 共12月; 彩色超声检查两组患者治疗前后颈动脉IMT、斑块数量及斑块稳定性, 对IMT值与总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)及脂蛋白a(apo-A)进行相关性分析。**结果:** 治疗后联合用药组IMT减小, 斑块数量及不稳定斑块数量减少($P < 0.05$), 对照组3项指标与治疗前比较无显著变化($P > 0.05$); 相关性分析结果显示, IMT与血清中TC、TG、LDL及apo-A正相关, 与HDL负相关。**结论:** 长期小剂量阿托伐他汀联合非诺贝特治疗冠心病、冠心病危象及代谢综合征患者可以减缓颈动脉粥样硬化病变进程。

[关键词] 动脉粥样硬化; 调血脂药; 非诺贝特; 阿托伐他汀; 颈动脉内中膜厚度

[中图分类号] R543.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)07-0833-05

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.07.018

Effect of Long-term Low Dose Atorvastatin Combined with Fenofibrate on Lipid Regulation and Carotid Atherosclerosis

LV Ying¹, ZHANG Junbo², LIU Zhongwei¹, HAN Wenqi¹, CHENG Manli³, ZHAO Chao³

(1. Department of Cardiovascular Medicine, the Third Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, China; 3. Department of Cardiovascular Medicine, Xi'an No. 1 Hospital, Xi'an 710002, Shaanxi, China)

[Abstract] **Objective:** To examine the effects of low-dose atorvastatin combined with fenofibrate on intima-media thickness (IMT) of carotid atherosclerosis and lipid composition in patients with coronary heart disease (CHD), or CHD risk equivalents or other metabolic syndromes. **Methods:** 82 patients with CHD, or CHD risk equivalents, or other metabolic syndromes were randomly divided into the combination group and the control group. The control group was given 10 mg atorvastatin alone, and the combination group was treated with 10 mg atorvastatin plus 200 mg fenofibrate. The treatment lasted 12 months. Color ultrasound was used to examine carotid IMT, plaque number and plaque stability before and after treatment. The correlation of IMT value with total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C) and lipoprotein a (apo-A) were analyzed. **Results:** The combination treatment significantly decreased the IMT values, the number of plaques and the number of unstable plaques ($P < 0.05$), but atorvastatin alone did not significantly in-

^{*}[基金项目] 国家自然科学基金项目(81600646)

^{**} 通信作者 E-mail: bobzjb@163.com

网络出版时间: 2019-07-18 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190718.0040.018.html>

fluence these three indexes in control group ($P > 0.05$). The correlation analysis showed that IMT is positively correlated with serum TC, TG, LDL and apo-A, but negatively correlated with HDL. **Conclusion:** Long-term low-dose atorvastatin combined with fenofibrate can reduce the progression of carotid atherosclerosis in patients with CHD, or CHD risk equivalents, or other metabolic syndrome.

[**Key words**] atherosclerosis; lipid-regulating drug; fenofibrate; atorvastatin; carotid intima-media thickness

在血脂的成分中,低密度脂蛋白(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)是公认的动脉粥样硬化及冠心病死亡的独立危险因素。研究证实,LDL-C 每下降 1 mmol/L,首次冠脉事件的就减少 23%^[1],但单纯降低 LDL-C 仍有致动脉粥样硬化的残留风险存在,因此,其他脂质成分如甘油三酯(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)等也值得重视。颈动脉内中膜厚度(intima-media thickness, IMT)是早期反映血脂代谢紊乱和动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的敏感指标,可以用来预测冠心病,也可以用于评价各种干预的效果^[2]。本课题组前期的研究结果已经证实阿托伐他汀联合非诺贝特治疗脂代谢异常患者安全有效^[3],本研究旨在进一步观察长期小剂量阿托伐他汀联合非诺贝特治疗对于糖脂代谢异常患者血脂与颈动脉 IMT 以及动脉粥样硬化斑块的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2011 年 3 月~2014 年 2 月门诊和住院的冠心病、冠心病等危症以及代谢综合征患者共 82 例,其中男 42 例、女 40 例,28~79 岁,冠心病合并血脂异常 61 例、糖尿病 24 例、周围动脉硬化 47 例、腔隙性脑梗塞 9 例、糖耐量异常 22 例、代谢综合征 53 例。所有入选患者均符合入排标准并知情同意。纳入标准:(1)20~80 岁;(2)各种类型冠心病患者;(3)冠心病等危症,指非冠心病患者,但其风险与已经确诊冠心病的患者等同,包括有临床表现的非心脏血管的动脉硬化及 2 型糖尿病等患者;(4)代谢综合征,符合中国糖尿病学会 2004 年的定义作为标准^[4]。排除标准:严重肝肾功能不全、甲状腺机能低下等内分泌疾病、结缔组织病、血液系统疾病、恶性肿瘤中晚期患者,极低体质量、重度营养不良患者。

1.2 分组

入选患者随机分为阿托伐他汀组(对照组)及阿托伐他汀联合非诺贝特组(联合用药组),每组 41 例,两组基线特征及合并症比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组患者每晚口服 10 mg 阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司),联合用药组在对照组基础上加用 200 mg 非诺贝特(利博尼亚公司)、每日 1 次、午饭后口服,两组均用药 12 个月。对照组 3 例失访,联合用药组 2 例失访,其余患者均随访至 12 月。

1.3 观察指标及测定方法

比较两组患者治疗前后 IMT 值,使用彩超仪(美国产 ATL—HDI5000 型彩色多普勒超声诊断仪)测量,测定颈总动脉起始部 1 cm 处(无斑块部位)质量好的图像,取左、右两侧颈总动脉 IMT 检测的平均值。比较两组患者治疗前后颈动脉斑块数量及斑块稳定性,斑块的诊断标准为突出于内膜表面或 $IMT > 1.3 \text{ mm}$ ^[1-2],稳定斑块又称硬斑、超声下表现为血管内部局限性增厚或斑块呈强回声、后方可以伴声影;不稳定斑块又称软斑或混合斑、斑块超声下呈略低回声、结构疏松、软斑内部及周边有强回声光斑附着。所测 IMT 值与 TC、TG、HDL-C、LDL-C 及脂蛋白 a(apolipoprotein a, apo-A)进行相关性分析。

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS 10.0 统计软件进行统计分析。计数资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间资料的比较采用独立样本 t 检验,用药前后资料的比较采用配对 t 检验;计数资料用率表示,组间比较采用卡方检验;IMT 值与血脂指标的相关性分析采用直线相关分析法。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IMT

治疗后对照组颈动脉 IMT 无明显改变,而联

合用药组颈动脉 IMT 显著小于治疗前($P < 0.05$)；治疗后联合用药组颈动脉 IMT 小于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后颈动脉 IMT
Tab. 1 The effect of the treatment on IMT values

组别	n	IMT(mm)		变化率 (%)
		治疗前	治疗 12 月	
对照组	38	1.02 ± 0.20	1.01 ± 0.20	0.98
联合用药组	39	0.99 ± 0.20	0.89 ± 0.19 ⁽¹⁾⁽²⁾	10.10 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ 与对照组比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾ 与治疗前比较, $P < 0.05$

2.2 斑块数量及稳定性

两组患者治疗后颈动脉斑块数量及不稳定斑块数量均减少, 而联合用药组效果更明显($P < 0.05$)。见表 2 及图 1。

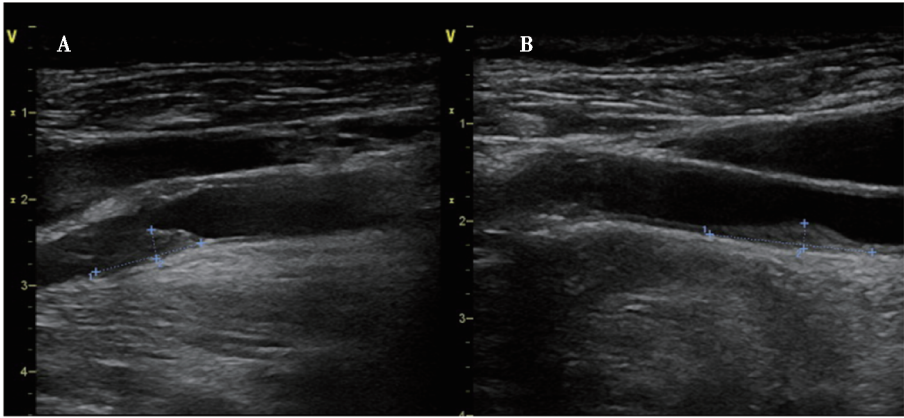
2.3 IMT 值与血脂指标的相关性

将所有患者的颈动脉 IMT 值与血脂各个指标进行相关性分析, 结果提示, 颈动脉 IMT 与血 TC 呈正相关($r = 0.550, P < 0.05$), 与血 TG 呈正相关($r = 0.364, P < 0.05$), 与血 LDL-C 呈正相关($r = 0.426, P < 0.05$), 与血 apo-A 呈正相关($r = 0.314, P < 0.05$), 与血 HDL-C 呈负相关($r = -0.336, P < 0.05$)。见图 2。

表 2 两组患者治疗前后颈动脉斑块数量及稳定性
Tab. 2 The effect of the treatment on carotid plaque number and plaque stability

组别	n	斑块数(个)		斑块消退率(%)	不稳定斑块数(个)		斑块稳定率(%)
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
对照组	38	58	57	1.72	24	18	25
联合用药组	39	56	52	7.14 ⁽¹⁾	23	11 ⁽¹⁾⁽²⁾	52.17 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ 与对照组比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾ 与治疗前比较, $P < 0.05$



注: A 为治疗前颈动脉斑块, 可见斑块形态不规则, 表面不光滑, 斑块内多为低回声及无回声区域, 提示斑块不稳定;
B 为治疗后颈动脉斑块, 可见斑块较前减小, 形态规则, 表面光滑, 斑块内等回声, 提示为稳定斑块
图 1 阿托伐他汀联合非诺贝特联合调脂治疗 12 月时颈动脉斑块的改变情况

Fig. 1 The effects of the treatment on carotid plaques

3 讨论

多项大型临床试验证实 LDL-C 是冠心病的独立预测因素, 降低 LDL-C 可使冠心病危险显著下降, 两者之间呈对数线性关系。NCEP ATP III 指南将降低 LDL-C 视为降脂的首要目标, 且对于冠心病及其等危症患者, 只要其血浆 TC > 3.5 mmol/L, 就应进行降胆固醇治疗。除了 LDL-C 外, 对其他

血脂成分的研究提示 TG 也是动脉粥样硬化及冠心病死亡的危险因子^[5]。虽然对高 TG 血症的流行病学及临床意义等还有待于进一步研究, 但对于高 TG 血症也应积极处理的意见基本一致。低 HDL-C 也是导致动脉粥样硬化的元凶, 糖尿病、代谢综合征和肥胖患者尤其如此。上世纪 90 年代后期的研究结果显示, HDL-C 每升高 10 mg/L, 冠心病危险降低 2% ~ 3%^[6]。近年来同样有证据显示 apo-A 升高呈明显遗传倾向, 高脂血症者 apo-A 增

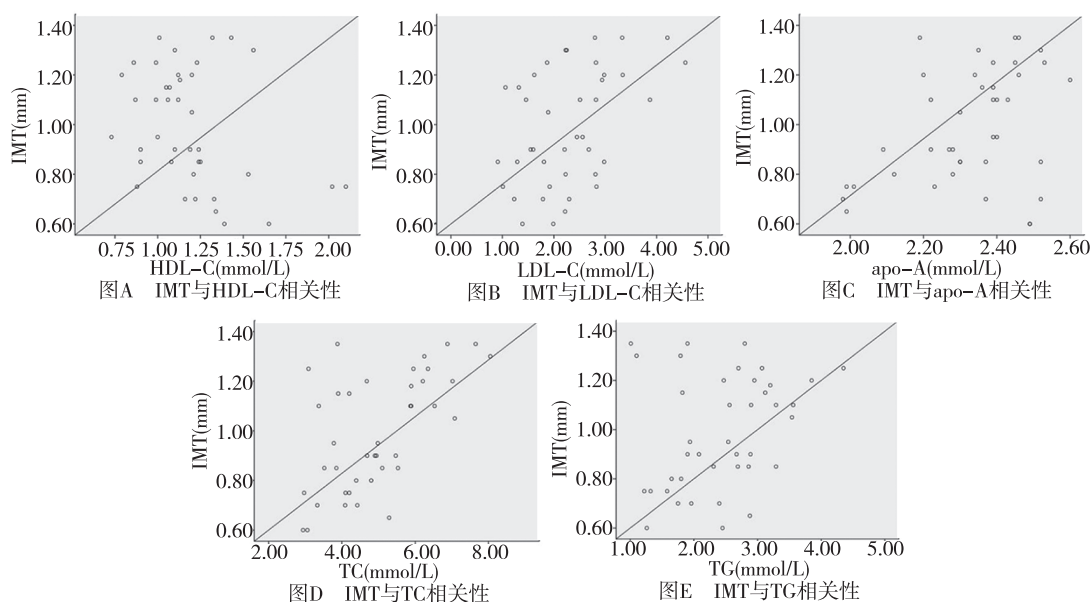


图 2 动脉粥样硬化患者颈动脉 IMT 值与血脂指标的相关性

Fig. 2 Correlation between carotid IMT values and serum lipids in patients with atherosclerosis

高明显,高水平 apo-A 与冠脉病变严重程度相关^[7]。和上述结果相似,在本研究中,代表动脉硬化的 IMT 与血清中 TC、TG、LDL-C 及 apo-A 正相关,与 HDL-C 负相关。

他汀类药物作为防治动脉粥样硬化的首选药物,具有降低 LDL-C 及胆固醇、同时轻度升高 HDL 的作用,此外还有调脂外的有益作用,包括抗炎、改善内皮功能、减少血小板聚集、抑制高血糖对血管的损害等^[8,9]。通过以上机制,他汀类药物能显著减少动脉粥样硬化性心血管疾病事件。贝特类药物(纤维酸衍生物)主要通过激活核膜上的过氧化物酶增殖体活化受体 α (peroxisome proliferator activated receptor- α , PPAR- α),达到降低 TG、升高 HDL-C 的作用,同时促进 LDL-C 的清除,还可以抑制血管紧张素 II 介导的血管平滑肌炎性增生从而抑制动脉硬化进展^[10]。一些糖尿病和代谢综合征患者存在多个的致动脉硬化脂蛋白异常,表现为高 TG、高 LDL-C 和低 HDL-C,即“致动脉硬化性脂质三联征”^[11]。贝特类药物可以通过降低 TG 并升高 HDL-C,来延缓上述患者动脉粥样硬化的进程^[12]。

动脉粥样硬化常表现为多血管床病变,颈动脉粥样硬化与冠状动脉粥样硬化有着显著的相关性:IMT 每增加 0.1 mm,心肌梗死危险增加 10% ~ 15%^[13]。研究发现调脂治疗可以减少斑块内平滑肌细胞的增生并消除斑块内的脂质,尤其对不稳定

斑块具有显著的作用^[14]。本研究采用他汀类联合贝特类药物治疗后,动脉粥样硬化患者 IMT 明显减小、斑块数量减少,斑块稳定性增强,效果优于单用他汀类药物治疗。他汀类和贝特类药物联合应用的卓越降脂疗效可能与两药在作用机制上的相互协同有关^[15]。贝特类药物为 PPAR α 的配体药物,而他汀类药物可以抑制 Rho 信号通路,从而激活 PPAR α ,上调 ApoA-I 表达^[16];两类药物的联合应用可以进一步提高 PPAR α 活性,起到增强的调脂、抗炎、稳定和逆转斑块等作用,从而降低颈动脉 IMT,促进斑块的稳定和消退。

综上所述,长期小剂量阿托伐他汀联合非诺贝特调脂治疗可以全面改善糖脂代谢异常人群(糖尿病人群、冠心病及其等危症人群、代谢综合征人群)的血脂异常,同时可以减小颈动脉 IMT,有可能减缓甚至逆转动脉粥样硬化病变。

4 参考文献

- [1] ROBINSON J G. Management of complex lipid abnormalities with a fixed dose combination of simvastatin and extended release niacin[J]. Vasc Health Risk Manag, 2009, 5 (1):31-43.
- [2] OOI Y C, GONZALEZ N R. Management of extracranial carotid artery disease[J]. Cardiology Clinics, 2015, 33 (1):1-35.
- [3] 吕颖,程曼丽,赵朝,等.长期小剂量阿托伐他汀联合

- 非诺贝特对脂代谢异常高危人群血脂的影响[J]. 陕西医学杂志, 2011, 40(2):207-209.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中国糖尿病杂志, 2004, 12(3):156-161.
- [5] MILLER M, STONE N J, BALLANTYNE C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2016, 123(20):2292-3333.
- [6] ORTH-GOMER K, MITTLENAN M A, SCHENCK-GUS-RAFASSON K, et al. Lipoprotein(a) as a determinant of coronary heart disease in young women [J]. *Circulation*, 1997, 95:329-334.
- [7] VIRANI S S. Lipoprotein a, and cardiovascular disease, current state and future directions for an enigmatic lipoprotein [J]. *Frontiers in Bioscience*, 2018, 23(3):1099-1112.
- [8] 廖玉华, 程翔, 黄恺, 等. ASCVD 患者逆转斑块他汀治疗专家共识[J]. 临床心血管病杂志, 2015, (1):1-5.
- [9] JR G A. Statins, cardiovascular disease, and drug safety [J]. *American Journal of Cardiology*, 2006, 97(8):S3-S5.
- [10] JI Y Y, LIU J Y, LIU N, et al. PPAR α activator modulates angiotensin II-induced inflammatory responses in vascular smooth muscle cells via the TLR4-dependent signaling pathway [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2009, 78(9):1186-1197.
- [11] 姜妮, 苏津自, 许昌声, 等. 微粒化非诺贝特对自发性高血压大鼠颈动脉球囊损伤后内膜增生的影响[J]. 中华高血压杂志, 2006, 14(6):715-718.
- [12] TSUNODA F, ASZTALOS I B, HORVATH K V, et al. Fenofibrate, HDL, and cardiovascular disease in Type-2 diabetes: The DAIS trial [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247(1):35-39.
- [13] LATHEEF K, PRAVEEN M, VANAJAKSHAMMA V, et al. Correlation of coronary artery disease angiographic severity with intima-media thickness of carotid artery [J]. *Journal of Indian College of Cardiology*, 2012, 2(4):144-149.
- [14] GUYTON J R, BAYS H E, GRUNDY S M, et al. An assessment by the statin intolerance panel: 2014 update [J]. *Journal of Clinical Lipidology*, 2014, 8(3 Suppl):72.
- [15] JOSE G J, GREGORY H. Simvastatin/fenofibrate combination in the treatment of dyslipidemia: current evidence [J]. *Research and Reports in Endocrine Disorders*, 2015, (5):1-13.
- [16] VEGA G L, DUEZ H, BLANQUART C, et al. Effects of adding fenofibrate (200 mg/d) in patient with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome [J]. *Am J cardiol*, 2003, 91:956-960.

(2019-03-18 收稿, 2019-06-19 修回)

中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 张启芳

(上接第 832 页)

- [2] 王彦利, 梁雨露, 王智彬, 等. 冠心病患者中冠脉血管狭窄程度与睡眠呼吸暂停低通气指数及嗜睡的相关性[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(5):51-54.
- [3] 王丽丽, 于瀚宇, 黄晓, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对冠心病患者心脏的 TIB 以及 Gensini 评分影响的研究[J]. 中华保健医学杂志, 2018(4):324-326.
- [4] GAMI A S, OLSON E J, SHEN W K, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: A longitudinal study of 10,701 adults [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62(7):610-616.
- [5] 严爱芬, 吴伟萍, 陈捷, 等. 老年冠心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者 ghrelin/obestatin 比值的变化及意义[J]. 中华全科医学, 2017(2):302-323;327.
- [6] 段兴连. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征及其干预治疗对心血管疾病的临床意义[J]. 心血管病学进展, 2016, 37(3):589-563.
- [7] 王前胜, 王艳伟, 刘东亮, 等. 强化他汀治疗对合并睡眠呼吸暂停综合征的冠心病患者 PCI 术后的影响[J]. 实用药物与临床, 2017(7):697-703.
- [8] 赵健, 贺治青, 厉娜, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系[J]. 国际心血管病杂志, 2018, 56(3):469-472.
- [9] 刘伶俐, 苏晓灵. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与心血管事件[J]. 临床心血管病杂志, 2016(2):116-118.
- [10] MOKHLESI B, AYAS N T. Cardiovascular events in obstructive sleep apnea-Can CPAP therapy save lives [J]. *N Engl Jmed*, 2016, 375(10):994.

(2019-03-06 收稿, 2019-06-15 修回)

中文编辑: 刘 平; 英文编辑: 丁廷森