

# 瑞舒伐他汀对冠状动脉侧枝循环形成的影响

侯方杰<sup>1</sup>, 邢明青<sup>2</sup>, 戴红艳<sup>1</sup>, 王晏平<sup>1</sup>, 管军<sup>1</sup>

(1. 青岛市市立医院内科; 2. 青岛市市立医院检验科, 山东省青岛市 266000)

[关键词] 瑞舒伐他汀; 侧枝循环; 冠心病

[摘要] **目的** 探讨瑞舒伐他汀对严重冠心病患者冠状动脉侧枝循环形成的影响, 及是否具有时间依赖性。**方法** 选取冠状动脉造影结果显示至少 1 支主要冠状动脉血管狭窄  $\geq 95\%$  的冠心病患者 395 例 (男性 299 例, 年龄  $65 \pm 15$  岁) 作为研究对象进行回顾性研究, 侧枝的形成按照 Rentrop 分级系统进行评级, 评分 0 ~ 1 分为侧枝循环形成不佳, 2 ~ 3 分为侧枝循环形成良好。记录患者性别、年龄、临床表现、高血压、糖尿病、心肌梗死、冠状动脉搭桥术、吸烟、服用他汀类药物情况及其他药物服用史、血脂水平等, 采用 SPSS 16.0 软件及多因素 Logistic 回归分析等进行统计学分析。**结果** 术前服用瑞舒伐他汀患者有利于侧枝循环形成 ( $P < 0.01$ ), 根据术前服用瑞舒伐他汀的时间分两组,  $\leq 3$  月组对冠状动脉侧枝循环的形成无明显作用 ( $P = 0.11$ ),  $> 3$  月组对侧枝循环的形成有显著意义 ( $P = 0.003$ ), 病变冠状动脉的数量越多 ( $P < 0.05$ ) 和稳定型心绞痛患者 ( $P < 0.01$ ) 侧枝循环越好, 糖尿病患者侧枝循环形成不良 ( $P < 0.05$ )。**结论** 长期服用瑞舒伐他汀 ( $> 3$  月)、稳定型心绞痛、多支病变与严重冠心病患者冠状动脉侧枝形成密切相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Effect of Rosuvastatin Therapy on Coronary Collateral Growth

HOU Fang-Jie<sup>1</sup>, XING Ming-Qing<sup>2</sup>, DAI Hong-Yan<sup>1</sup>, WANG Yan-Ping<sup>1</sup>, and GUAN Jun<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, 2. Clinical Laboratory, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China)

[KEY WORDS] Rosuvastatin; Collateral Circulation; Coronary Artery Disease

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of rosuvastatin therapy, including duration of treatment, on coronary collateral growth in patients with advanced coronary artery disease. **Methods** Study population consisted of 395 (299 men, with the mean age of  $65 \pm 15$  years) consecutive patients who have undergone clinically indicated coronary angiography and had at least one major coronary artery stenosis of  $\geq 95\%$ . Coronary collaterals were graded from 0 to 3 according to the Cohen - Rentrop method and patients with grade 0 ~ 1 collateral development were regarded as having poor collateral and patients with grade 2 ~ 3 collateral development were regarded as having good collateral. Clinical data including gender, age, clinical manifestation, history of hypertension, diabetes mellitus, myocardial infarction (MI), coronary artery bypass grafting (CABG), smoking, statin and other medicines, serum lipid level and so on. SPSS 16.0 and multivariate logistic regression were performed to statistic analysis. **Results** Patients with good collateral score were on rosuvastatin therapy ( $P < 0.01$ ), and were more likely to have stable angina pectoris as clinical presentation ( $P < 0.01$ ), and have multivessel disease ( $P < 0.05$ ). Rosuvastatin therapy for less than 3 months had no effect on collateral development ( $P = 0.11$ ); however, patients who were on statin therapy for more than 3 months had significantly better collateral ( $P = 0.003$ ). Diabetes mellitus was the only negative predictor for coronary collateral formation ( $P < 0.05$ ). **Conclusion**

Rosuvastatin therapy ( $> 3$  months), stable angina pectoris and having multivessel disease are associated with enhanced coronary collateral development in patients with advanced coronary artery disease.

目前,来自国内外的流行病学调查结果显示冠心病的发病率呈逐渐上升的趋势,严重影响了人民

[收稿日期] 2014-05-12

[作者简介] 侯方杰,硕士,主治医师,研究方向为冠心病的诊断及介入治疗,Email 为 houfangjie1997@163.com。邢明青,博士,副主任医师,研究方向为动脉粥样硬化的发生及发展机制,E-mail 为 xingmq70@126.com。通讯作者管军,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向为冠心病的诊断及介入治疗,E-mail 为 guanjun@medmail.com.cn。

的健康,是主要死亡原因之一。大量研究表明功能良好的冠状动脉侧枝生成对冠心病患者有保护作用,能降低冠心病患者的死亡率<sup>[1-3]</sup>。既往研究表明只有当冠状动脉严重狭窄时侧枝循环才会形成<sup>[4]</sup>,他汀类药物能够促进严重冠状动脉疾病患者冠状动脉侧枝循环的形成<sup>[5]</sup>,但大多研究用的是阿托伐他汀,瑞舒伐他汀是否具有同样的作用,如果具有同样的作用,那么是否具有时间依赖性,目前均未见相关报道,因此,本研究旨在探讨瑞舒伐他汀( $\geq 10$  mg qd)是否对至少1支主要冠状动脉狭窄程度 $\geq 95\%$ 的患者冠状动脉侧枝循环形成有影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2009年10月1日至2013年8月1日,根据临床症状拟诊冠心病,于我院心内科病房住院行冠状动脉造影术,造影结果显示至少1支主要冠状动脉血管(左主干、左前降支、回旋支和右冠状动脉)狭窄 $\geq 95\%$ 的冠心病患者395例(男性299例,女性96例,年龄 $65 \pm 15$ 岁),作为研究对象进行回顾性研究。排除服用除瑞舒伐他汀之外的其他他汀类药物、肝肾功能不全、慢性炎症、结缔组织病、肺动脉栓塞、主动脉夹层、创伤、肿瘤患者。所有入选患者均知情同意,并经医院伦理委员会批准。

### 1.2 临床资料收集

详细询问病史,包括性别、年龄、临床表现、高血压、糖尿病、心肌梗死、冠状动脉搭桥术、吸烟、服用他汀类药物情况(起始时间及剂量),及其他药物服用史,如阿司匹林、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)、硝酸酯类、 $\beta$ 受体阻滞剂。入院第2天检测空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)。

### 1.3 分组与处理

患者被分为两组,实验组(194例)术前服用瑞舒伐他汀(可定, $\geq 10$  mg qd),对照组(201例)术前未服他汀类药物。服用瑞舒伐他汀的患者根据术前服用时间的长短进一步被分为两组: $\leq 3$ 月组和 $> 3$ 月组。

### 1.4 冠状动脉侧枝血管评判

侧枝生成按照 Rentrop 分级系统进行评级:0分

为未见侧枝血管灌注;1分为可见侧枝血管,但造影剂未到达被灌注动脉的心外膜部分;2分为可见侧枝血管,心外膜动脉部分被灌注;3分为可见侧枝血管,心外膜动脉被完全灌注。评分0~1分为侧枝循环形成不佳,2~3分为侧枝循环形成良好,如果患者的主要冠状动脉两条以上有严重狭窄,则以侧枝循环形成最好的评分。冠状动脉造影显示至少一支主要冠状动脉狭窄程度 $\geq 95\%$ ,此外为了评价多支病变对于侧枝循环形成的影响,规定病变血管狭窄 $> 70\%$ ,血管造影录像分别经由两位心内科介入医师通过盲法独立进行复核,如意见不一致,则讨论解决。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,对连续变量和作为患者数(及百分比)的分类变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示;对可能影响侧枝循环形成的相关因素采用单变量分析,把单变量分析有意义的自变量都纳入到回归模型里,以侧枝循环建立良好作为应变量,做多因素 Logistic 回归分析,用优势比(odds ratio, OR)并设置95%可信区间(CI)表示应变量与自变量之间的相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的基本情况与侧枝评分关系

入选的395例患者中,根据侧枝循环形成情况分为两组,即侧枝形成不良组190例(48%)和侧枝形成良好组205例(52%)。侧枝循环的形成与性别、年龄、心肌梗死史、冠状动脉搭桥史、血压及伴随用药无明显关系,TC水平大于或小于160 mg/dL及LDLC大于或小于100 mg/dL与侧枝循环的形成状态无明显相关性,术前服用瑞舒伐他汀患者(194例,49%)( $P < 0.01$ )和稳定型心绞痛患者( $P < 0.01$ )更有利于侧枝循环形成,病变冠状动脉的数量越多侧枝循环形成越好( $P < 0.05$ ),糖尿病患者侧枝循环形成不良( $P < 0.05$ ;表1)。

### 2.2 服用瑞舒伐他汀时间与侧枝循环形成的相关性

根据术前服用瑞舒伐他汀的时间分两组, $\leq 3$ 月对冠状动脉侧枝循环的形成无明显作用( $P = 0.11$ ), $> 3$ 月对侧枝循环的形成有显著意义( $P = 0.003$ ;表2)。

### 2.3 多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析显示,冠状动脉侧枝循环形成良好与瑞舒伐他汀应用的时间(OR = 2.07,

95% CI 1.2 ~ 2.5,  $P=0.003$ )、稳定型心绞痛 (OR = 2.90, 95% CI 1.9 ~ 4.9,  $P<0.01$ )、病变冠状动脉数目 (OR = 1.87, 95% CI 1.15 ~ 2.9,  $P<0.05$ ) 有关。

表 1. 患者的基本情况与侧枝评分关系

Table 1. Patient characteristics according to collateral grade

基本情况	侧枝形成不良组 ( <i>n</i> = 190)	侧枝形成良好组 ( <i>n</i> = 205)	<i>P</i>
男性(例)	149(78.5%)	150(73.2%)	0.91
年龄(岁)	65.0 ± 10.4	65.0 ± 10.1	0.93
陈旧性心肌梗死(例)	38(20.0%)	44(21.3%)	0.98
高血压(例)	164(86.3%)	155(75.6%)	0.08
糖尿病(例)	135(71.1%)	114(55.6%)	0.02
CABG 史(例)	32(16.9%)	37(18%)	0.15
吸烟(例)	78(41.1%)	99(48.3)	0.24
单支病变(例)	127(66.8%)	108(52.7%)	
双支病变(例)	51(26.8%)	63(30.7%)	0.002
三支病变(例)	2(1.1%)	34(16.6%)	
SAP(例)	30(15.8%)	150(73.2%)	0.001
ACS(例)	160(84.2%)	55(26.8%)	
用药情况			
阿司匹林(例)	98(51.6%)	109(53.2%)	0.71
β 受体阻断剂(例)	67(35.3%)	76(37.0%)	0.65
硝酸酯类(例)	48(25.3%)	72(35.1)	0.09
CCB(例)	135(71.1%)	139(67.8%)	0.75
ARB/ACEI(例)	76(40%)	93(45.4%)	0.11
瑞舒伐他汀(例)	39(20.5%)	155(75.2%)	0.001
TC > 160 mg/dL(例)	124(65.3%)	139(67.8%)	0.66
LDLC > 100 mg/dL(例)	130(68.4%)	144(70.2%)	0.31

表 2. 服用瑞舒伐他汀不同时间与侧枝循环形成的相关性

Table 2. The correlation between patients being treated with statin for different time and coronary collateral circulation

服药时间	侧枝形成良好(例)	侧枝形成不良(例)	<i>P</i>
≤3 月	36(62.1%)	22(37.9%)	0.11
>3 月	119(87.5%)	17(12.5%)	0.003

3 讨论

当主要的冠状动脉不能提供足够的血供时,侧枝循环可以成为一种重要的潜在代偿,良好的侧枝循环可以减少梗死的心肌,减少心肌重构及室壁瘤的发生,降低心血管事件及死亡率。影响冠状动脉侧枝循环形成的因素很多,且观点并不一致,如男性、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症等,它们与侧枝循环形成的相关性仍存在争议<sup>[6]</sup>。例如大多数学

者认为糖尿病不利于侧枝循环形成<sup>[7-12]</sup>,但 Zbinden 等<sup>[13]</sup>的研究表明糖尿病与非糖尿病患者侧枝循环的形成无显著差异。还有国内研究表明冠心病患者血浆骨桥蛋白(osteopontin, OPN)水平与冠状动脉侧枝循环建立程度明显相关<sup>[14]</sup>,血浆 Cathepsin L, 这种半胱氨酸蛋白酶,以及促血管新生因子胎盘生长因子(placenta growth factor, PLGF)与冠心病患者侧枝循环独立相关<sup>[15]</sup>。目前公认的因素是冠状动脉严重狭窄和心肌的缺血时间<sup>[4]</sup>。既往曾有研究证明,冠状动脉造影术前服用阿托伐他汀(≥10 mg qd)3 个月以上,可以促进侧枝循环的形成<sup>[16]</sup>。本研究结果表明,应用瑞舒伐他汀 3 个月以上可以促进高风险患者冠状动脉侧枝循环的形成,我们的研究还表明冠状动脉多支病变和稳定型心绞痛也有利于侧枝循环形成,糖尿病可以抑制侧枝循环形成。

他汀类药物在二级预防方面可以显著减少缺血性心血管事件和死亡率,具有降脂、稳定斑块、抗炎等作用外,还具有促进严重冠心病患者冠状动脉侧枝循环形成的潜在积极作用<sup>[5]</sup>,其可能的机制<sup>[17,18]</sup>为:(1)他汀类药物可以增加内皮一氧化氮(一种强血管扩张剂)的产生,进而促使潜在的侧枝血管开放,改善冠状动脉血流;(2)他汀类药物也可通过对循环内皮祖细胞的影响促进缺血组织新生血管的形成;(3)他汀类药物还可以促进内皮细胞增殖,减少缺氧诱导的细胞凋亡,增加血管内皮生长因子(VEGF)的产生,增加 VEGF 受体的表达,进而促进侧枝循环形成。Elmadhun 等<sup>[19]</sup>对患代谢综合征的猪模型研究表明,阿托伐他汀能够增加缺血心肌毛细血管和小动脉的密度,上调促血管生成蛋白-内皮型一氧化氮合酶、磷化内皮型一氧化氮合酶、磷化腺苷酸激酶、细胞外信号调节激酶和内皮生长因子。

目前关于瑞舒伐他汀对冠状动脉侧枝循环形成影响的观察研究尚未见报道,本研究结果表明冠状动脉造影术前服用瑞舒伐他汀(≥10 mg qd) > 3 月对侧枝循环的形成有显著意义。我们不仅分析了瑞舒伐他汀对冠状动脉侧枝循环形成的影响,而且进一步探讨了服用时间对侧枝循环形成的影响。当然本研究也有一定局限性,由于药物剂型的限制,未对瑞舒伐他汀 < 10 mg qd 进行探讨,此外本研究为回顾性研究,因此尚需前瞻性研究对其做进一步证实。

[参考文献]

[1] Regieli JJ, Jukema JW, Nathoe HM, et al. Coronary col-

- laterals improve prognosis in patients with ischemic heart disease[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 132: 257-262.
- [2] Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33: 614-621.
- [3] Meier P, Gloekler S, Zbinden R, et al. Beneficial effect of recruitable collaterals: a 10-year follow-up study in patients with stable coronary artery disease undergoing quantitative collateral measurements[J]. *Circulation*, 2007, 116: 975-983.
- [4] Seiler C. The human coronary collateral circulation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40: 465-476.
- [5] Pourati I, Kimmelstiel C, Rand W, et al. Statin use is associated with enhanced collateralization of severely diseased coronary arteries[J]. *Am Heart J*, 2003, 146: 876-881.
- [6] Kinnaird T, Stabile E, Zbinden S, et al. Cardiovascular risk factors impair native collateral development and may impair efficacy of therapeutic interventions[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78: 257-264.
- [7] Pung YF, Rocic P, Murphy MP, et al. Resolution of mitochondrial oxidative stress rescues coronary collateral growth in Zucker obese fatty rats[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32: 325-334.
- [8] Mouquet F, Cuilleret F, Susen S, et al. Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulin-resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30: 840-849.
- [9] Lin TH, Wang CL, Su HM, et al. Functional vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and diabetes: effect on coronary collaterals in patients with significant coronary artery disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411: 688-693.
- [10] Biscetti F, Pitocco D, Straface G, et al. Glycaemic variability affects ischaemia-induced angiogenesis in diabetic mice[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 121: 555-564.
- [11] Lassegue B, Griendling KK. NADPH oxidases: functions and pathologies in the vasculature [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30: 653-661.
- [12] 郝明萍, 李勇, 沈伟, 等. 冠状动脉侧枝生成的影响因素分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(10): 833-838.
- [13] Zbinden R, Zbinden S, Billinger M, et al. Influence of diabetes mellitus on coronary collateral flow: an answer to an old controversy[J]. *Heart*, 2005, 91: 289-293.
- [14] 胡海洋. 冠心病患者血浆骨桥蛋白水平与冠状动脉侧枝循环形成的相关性研究[D]. 浙江: 浙江大学, 2013: 1-17.
- [15] 张瑾. Cathepsin L在冠心病侧枝循环建立中作用的机制探讨[D]. 上海: 复旦大学, 2010: 1-113.
- [16] Dincer I, Ongun A, Turhan S, et al. Association between the dosage and duration of statin treatment with coronary collateral development [J]. *Coronary Artery Disease*, 2006, 17: 561-565.
- [17] Weis M, Heeschen C, Glassford AJ, et al. Statins have biphasic effects on angiogenesis[J]. *Circulation*, 2002, 105: 739-745.
- [18] Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH, et al. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase[J]. *Circulation*, 2004, 110: 933-939.
- [19] Elmadhun NY, Lasseletta AD, Chu LM, et al. Atorvastatin increases oxidative stress and modulates angiogenesis in Ossabaw swine with the metabolic syndrome[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144: 486-493.
- (此文编辑 许雪梅)