

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2005)12-03-0348-03

普伐他汀早期应用对急性冠状动脉综合征血管炎症反应及内皮功能的影响

崔燕, 金润华, 谢春毅, 黄海云, 劳晓翔

(上海市中西医结合医院心内科, 上海市 20082)

[关键词] 内科学; 普伐他汀抑制血管炎症反应保护血管内皮功能; 放射免疫法; 急性冠状动脉综合征; 一氧化氮; 内皮素; C反应蛋白

[摘要] 目的 观察普伐他汀在急性冠状动脉综合征患者早期(发病48 h以内)应用对患者血浆一氧化氮、内皮素及C反应蛋白的影响。方法 60例急性冠状动脉综合征患者随机分为两组。普伐他汀组30例, 常规治疗组(未服用他汀类调脂药物)30例, 疗程2周, 分别于治疗前后测定血浆一氧化氮、内皮素及C反应蛋白水平。结果 普伐他汀组血浆C反应蛋白($32.7 \pm 10.8 \mu\text{g/L}$)及内皮素($50.3 \pm 17.2 \mu\text{g/L}$)水平明显下降、血浆一氧化氮($50.3 \pm 10.2 \mu\text{mol/L}$)水平明显上升, 与常规治疗组血浆C反应蛋白($44.3 \pm 9.7 \mu\text{g/L}$)、内皮素($72.4 \pm 16.4 \mu\text{g/L}$)及血浆一氧化氮($42.8 \pm 8.7 \mu\text{mol/L}$)水平比较有显著性差异($P < 0.01$)。结论 普伐他汀在急性冠状动脉综合征患者中早期应用能够抑制血管内皮的炎症反应, 稳定粥样斑块, 改善血管内皮功能, 解除冠状动脉痉挛。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Pravastatin on Vascular Inflammatory Reaction and Endothelial Function in Acute Coronary Syndromes

CUI Yan, JIN Run-Hua, XIE Chun-Yi, HUANG Hai-Yun, and LAO Xiao-Xiang

(Cardiovascular Department, Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Shanghai 200082, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndromes; Nitric Oxide; Endothelin; C-Reaction Protein; Pravastatin

[ABSTRACT] Aim To observe the effect of Pravastatin on plasma endothelin (ET), nitric oxide (NO) and C-reaction protein (CRP) in the early treatment of acute coronary syndromes (ACS). Methods 60 patients with ACS were randomly divided into the Pravastatin group ($n = 30$) and the conventional medication group ($n = 30$). The course of therapy was 2 weeks. The plasma concentration of ET, NO and CRP were measured before and after treatment. Results The levels of plasma CRP ($32.7 \pm 10.8 \mu\text{g/L}$), ET ($50.3 \pm 17.2 \mu\text{g/L}$) were lower and the level of NO ($50.3 \pm 10.2 \mu\text{mol/L}$) was higher in the Pravastatin group than the levels of plasma CRP ($44.3 \pm 9.7 \mu\text{g/L}$), ET ($72.4 \pm 16.4 \mu\text{g/L}$), NO ($42.8 \pm 8.7 \mu\text{mol/L}$) in the conventional medication group ($P < 0.01$). Conclusion Pravastatin can inhibit the inflammatory reaction so as to stabilize atherosclerotic plaque and improve endothelial function which relieve coronary artery spasm.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)包括急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)和不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP),是临床上常见疾病,预后较差。ACS的发生比较复杂,近年来研究发现血管内皮细胞损伤导致内皮功能障碍及炎症反应,血小板聚集功能亢进在其发病中起重要作用,炎症过程中最具标志性的因子C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)被认为与动脉粥样硬化、冠状动脉痉挛的发展和预后有着密切的关系^[1]。由血管内皮细胞分泌的一氧化氮(nitric oxide, NO)和内皮素能反应血管的内皮功能状况。本

研究主要观察在ACS患者早期应用普伐他汀,对血浆CRP、NO、内皮素水平的影响,旨在了解普伐他汀治疗对抑制炎症反应,改善血管内皮功能的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择ACS患者60例,随机分为普伐他汀组30例,男19例,女11例,年龄45~82岁,平均 68.7 ± 12.3 岁,其中AMI患者18例,UAP患者12例。常规治疗组30例,男20例,女10例,年龄43~84岁,平均 70.6 ± 11.6 岁,其中AMI患者19例,UAP患者11例。两组患者在疗程2周结束后无一例因病情恶化需行急诊冠状动脉介入治疗。

病例入选标准: AMI的诊断标准符合WHO标准,即持续典型的胸痛30 min以上,典型心电图

[收稿日期] 2004-06-22 [修回日期] 2004-11-15

[作者简介] 崔燕,主治医师,主要从事心血管内科临床工作, E-mail为 yuyigong@vip.sina.com。金润华,主管技师,主要从事临床检验工作。谢春毅,博士,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事心血管病临床工作。

动态变化, 心肌酶(肌酸磷酸激酶同工酶或肌钙蛋白)动态变化。具有以上中任何两项确诊。④UAP 的诊断标准为 48 h 内有静息或自发性心绞痛发作至少一次, 但无心肌坏死的心肌酶谱改变, 同时伴有心电图上 ST 段压低或 T 波的改变。剔除标准: 合并感染性疾病, 外周血管栓塞, 高热和 AMI 静脉溶栓治疗, AMI 急诊 PCI 治疗以及对普伐他汀过敏者。

1.2 研究方法

常规治疗组给予扩冠、抗凝, 改善心功能等常规治疗。普伐他汀组在常规治疗的基础上加用普伐他汀(商品名普拉固, 上海施贵宝公司) 20 mg/d, 发病 48 h 之内应用, 心绞痛发作时含服硝酸甘油。常规治疗组不用任何他汀类调脂药, 两组在常规治疗的药物剂量和给药方法无差异。

1.3 检测指标

采用酶法测定总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG), 采用磷钨酸沉淀法测定高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)。当 TG 浓度低于 4.5 mmol/L 时, 即根据 Friedwald 公式 $[LDLC (mmol/L) = (TC - HDLC - TG) \div 2.2]$ 计算低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)。采用激光散射比浊法测定 CRP, 试剂由上海基恩科技有限公司提供。采用放射免疫法测定内皮素, 药盒由解放军总医院科技开发中心放射免疫研究所提供, 可测试范围 20~1 000 ng/L, 灵敏度为 5 ng/L, 批内和批间变异系数 < 10%。采用硝酸还原酶法测定 NO, 试剂由南京弘阳生物技术有限公司提供, 按说明书操作, 批内和批间变异系数分别为 3% 和 7%。以上指标测定的重复性均好。

1.4 统计学处理

数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料、组间差异用 t 检验, 自身对照用配对 t 检验。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组在年龄、性别构成、体质指数、血糖、高血压、肾功能, 以及左心室射血分数等方面相比无显著性差异(表 1, Table 1)。

2.2 血脂水平变化

治疗前, 两组血脂水平比较无统计学差异。治疗 2 周后普伐他汀组血浆 TC、TG 及 LDLC 浓度显著下降($P < 0.01$), HDLC 水平较治疗前明显上升($P < 0.01$), 与常规治疗组比较差异显著($P < 0.01$)。常规治疗组上述指标治疗前后无显著性差异($P >$

0.05), 见表 2(Table 2)。

表 1. 两组间一般临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical characters of two groups

指 标	普伐他汀组 ($n = 30$)	常规治疗组 ($n = 30$)
性别(男/女)	19/11	20/10
年龄(岁)	68.7 \pm 12.3	70.6 \pm 11.6
体质指数	25.5 \pm 2.8	25.1 \pm 3.0
吸烟(例)	17	18
收缩压(mm Hg)	153 \pm 25	151 \pm 21
舒张压(mm Hg)	89 \pm 11	88 \pm 9
血糖(mmol/L)	6.5 \pm 1.8	6.7 \pm 1.6
左心室射血分数	45% \pm 4%	46% \pm 3%

表 2. 两组治疗前后血脂的变化

Table 2. The changes of plasma lipid before and after treatment in the two groups ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

指 标	治疗前		治疗后	
	普伐他汀组	常规治疗组	普伐他汀组	常规治疗组
总胆固醇	6.12 \pm 0.98	6.09 \pm 1.01	5.56 \pm 0.86 ^{ab}	6.11 \pm 0.88
甘油三酯	2.53 \pm 1.34	2.68 \pm 0.90	1.58 \pm 0.93 ^{ab}	2.42 \pm 0.76
LDLC	3.64 \pm 0.83	3.51 \pm 0.82	3.12 \pm 0.68 ^{ab}	3.52 \pm 0.89
HDLC	0.96 \pm 0.30	0.99 \pm 0.26	1.48 \pm 0.28 ^{ab}	1.00 \pm 0.28

a: $P < 0.01$, 与治疗前比较; b: $P < 0.01$, 与常规治疗组比较。

2.2 内皮素、一氧化氮及 C 反应蛋白水平变化

两组治疗前血浆 CRP、NO 及内皮素水平差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后普伐他汀组内皮素和 CRP 水平下降, NO 水平升高, 较治疗前有统计学差异($P < 0.01$); 治疗后两组间亦有统计学差异($P < 0.01$)。治疗后, 常规治疗组血浆 NO 水平升高及 CRP 水平下降, 有统计学差异($P < 0.05$), 血浆内皮素水平治疗前后比较无显著性差异(表 3, Table 3)。

3 讨论

炎症在动脉粥样硬化性疾病的病程进展中占有重要地位, CRP 是炎症急性时相反应的标志物, 正常情况下以微量形式存在于健康人的血清中。近年来研究高敏 CRP 水平与冠心病的发生过程直接相关, 并能独立预测远期和近期心脑血管事件的发生^[2-4]。尽管目前有关 CRP 致动脉粥样硬化的机制尚不明确,

表 3. 两组治疗前后血浆内皮素、一氧化氮和 C 反应蛋白水平的变化

Table 3. The changes of ET, NO and CRP before and after treatment in the two groups

指 标	普伐他汀组		常规治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
内皮素 (Hg/L)	75.4±19.3	50.3±17.2 ^{bc}	76.4±18.7	72.4±16.4
一氧化氮 (Hmol/L)	32.7±8.4	50.3±10.2 ^{bc}	35.3±6.8	42.8±8.7 ^a
C 反应蛋白 (Hg/L)	55.6±14.3	32.7±10.8 ^{bc}	52.2±13.6	44.3±9.7 ^a

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与治疗前比较; c: $P < 0.01$, 与常规治疗组比较。

而今年研究表明 CRP 可诱导单核细胞表达组织因子, 激活凝血系统和补体系统, 导致机体凝血和纤溶机制失衡, 增加了心血管事件的危险性^[2]。在一些近期的研究中也表明, 在不稳定型心绞痛患者急性期反应时, CRP 水平升高与致斑块不稳定的终末补体系统的激活有关, 证实了 ACS 是动脉粥样斑块不稳定甚至破裂以及炎症过程加速的原因之一^[5]。本研究排除了严重感染性疾病以及出血坏死性疾病, 结果显示普伐他汀组 CRP 降低水平远高于常规治疗组, 提示急性冠状动脉综合征患者早期应用普伐他汀有抗炎作用并可能有稳定斑块作用。

一氧化氮(NO)是由血管内皮细胞合成的一种酶催化的生物活性物质, 其前体为 L 精氨酸。NO 能够激活鸟苷酸环化酶, 使鸟苷酸生成增加, 增加的鸟苷酸又促使平滑肌细胞钙离子内流减少, 血管平滑肌松弛, 使血管扩张, 故 NO 具有强有力的扩张作用, 并能抑制血小板粘附和聚集, 是机体内重要的信息分子和效应分子^[6]。内皮素是由血管内皮细胞分泌的强效缩血管及促细胞增殖效应的物质, 当内皮素增高到一定程度时, 引起冠状动脉痉挛, 进一步损害内皮细胞, 高浓度内皮素还通过刺激平滑肌细胞增殖的作用, 而加重动脉粥样硬化的进程^[7]。ACS 患者血浆内皮素水平升高, NO 水平下降, 而 NO 和内皮素失衡往往会进一步加重冠状动脉粥样硬化。两者在维持血管舒缩平衡、抗血小板聚集、防止血管

内凝血系统激活、防止血栓形成等方面起重要作用, 对血管壁具有重要的保护作用^[8]。

本研究显示普伐他汀组血浆 NO 水平在治疗后明显升高, 较常规治疗组治疗后血浆 NO 水平比较有显著性差异($P < 0.01$), 普伐他汀组血浆 CRP 及内皮素水平在治疗后明显下降, 与常规治疗组比较有显著差异($P < 0.01$)。说明急性冠状动脉综合征患者在早期应用普伐他汀, 不仅可以抑制血管内皮的炎症反应, 亦能保护血管内皮细胞、降低内皮细胞的功能紊乱、减少心肌损害。常规治疗组治疗后, NO 水平较治疗前升高, 有统计学意义, 考虑可能与静脉应用硝酸脂类药物有关。硝酸脂类药物在血管中与细胞内 SH 基结合产生一氧化氮^[9]。常规治疗组血浆 CRP 水平较治疗前下降, 有统计学意义, 这可能与疗程有关, 观察时间为 2 周, 而急性冠状动脉综合征血管内皮的急性炎症过程亦趋向稳定。

[参考文献]

[1] Aukrust P, Muller F, Ueland T, Berget T, Aaser E, Brunsvig A, et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *circulation*, 1999, **106**: 614-620

[2] Ferranti SD, Rifai N. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. *Clin Clin Acta*, 2002, **317** (1-2): 1-15

[3] 罗玉梅, 姜德谦, 文丹, 杨检新, 李莉英. 急性冠状动脉综合征患者血清白细胞介素 6 和高敏 C 反应蛋白浓度变化及辛伐他汀干预治疗. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (6): 553-556

[4] 陈学军, 李建军. C 反应蛋白与动脉粥样硬化. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (4): 355-357

[5] Hoffmeister HM, Ehlers R, Buttcher E, Kazmaier S, Szabo S, Beyer ME, et al. Comparison of C-reactive protein and terminal complement complex in patients with unstable angina pectoris versus stable anginal pectoris. *Am J Cardiol*, 2002, **89** (8): 909-912

[6] Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis*, 1995, **38** (2): 87-104

[7] Nakaki T, Nakayama M, Yamamoto R, Kone B, Chankin B. Endothelin-mediated stimulation of DNA synthesis in vascular smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **89** (2): 168-171

[8] Sarker R, Meinborg EG, Standery JC, Moye LA. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 1996, **78** (3): 225-230

[9] 戚文航. 硝酸脂治疗新进展. *中华心血管病杂志*, 2002, **30** (3): 187-189

(此文编辑 文玉珊)