

不同剂量辛伐他汀对急性冠状动脉综合征患者组织因子和组织因子途径抑制物的影响

黄全跃, 赵水平, 吴洪光, 周宏年, 李江, 罗小岚

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 酶联免疫吸附法; 急性冠状动脉综合征; 组织因子; 组织因子途径抑制物; 他汀类; 辛伐他汀

[摘要] 目的 观察不同剂量的辛伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血浆组织因子和组织因子途径抑制物的影响。方法 将 88 例急性冠状动脉综合征患者分为对照组 28 例、辛伐他汀 20 mg 组 29 例和辛伐他汀 40 mg 组 31 例, 在入院第 2 天和在平均治疗 8 天以后清晨空腹采血, 用酶联免疫吸附法测定血浆中的组织因子活性和组织因子途径抑制物的水平。结果 辛伐他汀治疗的两个组组织因子活性较治疗前明显降低, 分别从 0.47 ± 0.58 IU/L 下降到 0.20 ± 0.30 IU/L 和从 0.59 ± 0.77 IU/L 下降到 0.36 ± 0.55 IU/L ($P < 0.05$), 对照组组织因子活性无变化; 辛伐他汀 40 mg 组组织因子途径抑制物的水平增高, 从 263 ± 203 μ g/L 增加到 369 ± 279 μ g/L ($P < 0.05$), 但其他两组组织因子途径抑制物水平在治疗前后无差异。结论 20 mg 和 40 mg 辛伐他汀短期治疗急性冠状动脉综合征患者均能使组织因子活性降低, 40 mg 辛伐他汀治疗时使组织因子途径抑制物水平增高, 提示他汀对组织因子和组织因子途径抑制物的作用可能是其抗栓机理之一。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of Different Doses of Simvastatin on Plasma Levels of Tissue Factor and Tissue Factor Pathway Inhibitor in Patients with Acute Coronary Syndromes

HUANG Quarr Yue, ZHAO Shu-Ping, WU Hong-Guang, ZHOU Hong-Nian, LI Jiang, and LUO Xiao-Lan

(Division of Cardiology, Xiangya 2nd Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

[KEY WORDS] Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; Acute Coronary Syndromes; Tissue Factor; Tissue Factor Pathway Inhibitor; HMG-CoA Reductase Inhibitors; Statins; Simvastatin

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of different doses of simvastatin on plasma activity of tissue factor(TF) and level of tissue factor pathway inhibitor(TFPI) in patients with acute coronary syndromes(ACS). **Methods** A total of 88 patients with acute coronary syndromes were randomized in to three groups: control group without use of statin, group with 20 mg and group with 40 mg simvastatin therapy. The plasma activity of TF and level of TFPI were measured using IMUBIND[®] enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit. **Results** Both doses of simvastatin therapy can significantly decrease the activity of TF (from 0.47 ± 0.58 IU/L to 0.20 ± 0.30 IU/L and from 0.59 ± 0.77 IU/L to 0.36 ± 0.55 IU/L, respectively) ($P < 0.05$), only large dose of simvastatin (40 mg group) can increase TFPI level (from 263 ± 203 μ g/L to 369 ± 279 μ g/L) ($P < 0.05$).

Conclusions Simvastatin can change plasma activity of TF and level of TFPI and may have antithrombotic effect.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)斑块破裂和随后的血栓形成导致急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)和动脉粥样硬化性病变的进展。组织因子(tissue factor, TF)触发斑块破裂后血栓形成即凝血过程的级联反应, 组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)是 TF 的主

要生理性抑制物, 可抑制损伤后的内膜增生和 As 性血管的血栓阻塞^[1]。研究证实 HMG-CoA 还原酶抑制剂即他汀类有良好的降脂和降脂以外的作用, 其中包括抗血栓形成^[2,3]。本文测定 ACS 患者治疗前后血浆 TF 活性和 TFPI 的水平, 旨在研究不同剂量辛伐他汀对血浆 TF 和 TFPI 的影响, 并同时药物安全性进行观察。

[收稿日期] 2004-08-12

[修回日期] 2005-08-30

[作者简介] 黄全跃, 博士研究生, 教授, 硕士研究生导师, 从事动脉粥样硬化与血栓的临床研究, 联系电话为 0731-5293239, E-mail 为 HQY2248@medmail.com.cn。赵水平, 博士, 教授, 博士研究生导师, 从事血脂与动脉粥样硬化的临床研究, 联系电话为 0731-5293313, E-mail 为 ZhaoSP@medmail.com.cn。吴洪光, 本科, 主治医师, 从事内科临床工作, 为心内科进修医师。

1 对象和方法

1.1 研究对象

88 例住院的 ACS 患者平均年龄 64 岁, 其中男性 72 例, 女性 16 例, 包括不稳定型心绞痛(unstable

angina pectoris, UAP) 和急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者, 入院前 24 h 内有典型胸痛发作、心电图 ST 抬高或压低, 心肌酶正常者诊断为 UAP, 如患者同时有心肌酶增高或/和肌钙蛋白阳性者则诊断为 AMI。排除过去 4 周有服用他汀药物史、慢性肝脏疾病史、慢性肾脏疾病、血清肌酐大于 265 $\mu\text{mol/L}$ 、慢性肌肉疾病史或有他汀药物过敏史者。入院时随机分为对照组 ($n=28$)、辛伐他汀 20 mg 组 ($n=29$) 和辛伐他汀 40 mg 组 ($n=31$)。三组患者男女性别比例、合并有高血压病、2 型糖尿病患者的比例和血清肌酐水平相似; 冠状动脉造影及介入治疗的患者比例类似; 住院期间使用药物种类相同。低分子肝素皮下注射治疗时间平均为 4 天, 平均住院 8 天以后采血复查有关实验室指标。

1.2 标本采集

禁食 12~14 h, 分别于入院第二天和第二次复查当天清晨空腹状态采取静脉血 1.8 mL, 置入含 0.2 mL 3.8% 枸橼酸钠抗凝管中, 血液与抗凝剂的比例为 9:1, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 将血浆保存于 -70°C 冰箱待测 TF 和 TFPI。同时采血测定血脂、血糖、肝功能和心肌酶等生物化学指标。

1.3 组织因子和组织因子途径抑制物的测定

取出血浆 20°C 室温下自然解冻。用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定 TF 和 TFPI, 试剂药盒由大连泛邦生物公司提供, 为美国进口、国内分装产品。实验操作程序按药盒说明书进行, 在标准曲线上查出待测标本 TF 和 TFPI 活性或浓度。

1.4 统计学处理

表 2. 三组患者血脂的变化 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 2. Changes of plasma lipid parameters in three groups

分 组	对照组 ($n=28$)		辛伐他汀 20 mg 组 ($n=29$)		辛伐他汀 40 mg 组 ($n=31$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TG	1.91 \pm 0.54	1.63 \pm 0.88	1.81 \pm 1.00	1.55 \pm 0.96	2.07 \pm 1.27	1.81 \pm 1.11
TC	4.42 \pm 0.74	4.47 \pm 0.70	5.08 \pm 0.75	4.53 \pm 0.66	4.83 \pm 0.64	3.87 \pm 0.66 ^a
LDLC	2.62 \pm 0.64	2.77 \pm 0.81	3.08 \pm 0.92	2.67 \pm 0.86	2.76 \pm 0.88	2.09 \pm 0.64 ^a
HDLC	1.15 \pm 0.37	1.09 \pm 0.32	1.13 \pm 0.34	1.17 \pm 0.43	1.07 \pm 0.32	1.03 \pm 0.30

a: $P < 0.05$, 与组内治疗前比较。

2.3 血脂与组织因子和组织因子途径抑制物的相关性分析

Pearson 相关分析显示, 无论是分组分析还是全体分析, TF 活性或 TFPI 水平与血脂各成分浓度均无相关性 ($P > 0.05$)。

采用 SPSS11.0 进行分析。实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 ANOVA 分析, 配对资料的分析采用配对 t 检验, 以双侧检验 $\alpha=0.05$ 为显著性水平; 相关关系采用单因素相关分析。

2 结果

2.1 血浆组织因子和组织因子途径抑制物水平

治疗前三组患者间血浆组织因子活性和 TFPI 水平无统计学差异。不同剂量辛伐他汀组组织因子活性均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 40 mg 辛伐他汀组 TFPI 水平较治疗前明显升高 ($P < 0.05$) (表 1, Table 1)。

表 1. 辛伐他汀组和对照组组织因子和组织因子途径抑制物水平的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Changes of plasma levels of TF and TFPI in control group, group with 20 mg and group with 40 mg simvastatin therapy

分 组	n	TF (IU/L)		TFPI ($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	28	0.57 \pm 0.78	0.48 \pm 0.47	285 \pm 211	298 \pm 172
Sim 20 mg 组	29	0.47 \pm 0.58	0.20 \pm 0.30 ^a	251 \pm 174	300 \pm 172
Sim 40 mg 组	31	0.59 \pm 0.77	0.36 \pm 0.55 ^a	263 \pm 203	369 \pm 279 ^a

a: $P < 0.05$, 与组内治疗前比较。

2.2 各组血脂水平的变化

住院平均治疗 8 天后, 辛伐他汀 40 mg 组血浆 TC 和 LDLC 水平降低, 前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其他两组的血脂水平变化无统计学差异 (表 2, Table 2)。

2.4 他汀治疗的安全性观察

辛伐他汀组的副作用与对照组相似: 腹部不适分别为 1、0 和 1 例, 头痛头昏分别为 2、1 和 1 例, 辛伐他汀对肝脏转氨酶无不良作用, 对肌酶也无负面影响, 相反, 绝大多数 AMI 患者血浆 CK 和 CK-MB

水平随着病情的改善而下降,仅有 2 例患者因再次发生 AMI 而 CK 和 CK-MB 水平有意义地升高。

3 讨论

已有研究证实,As 斑块中含有大量的 TF,TFPI 与 TF 共同定位于斑块之中^[4],ACS 患者血浆 TF 水平增高。Suefuji 等^[5]发现,AMI 发生前有 UAP 先兆者比突发 AMI 者的 TF 水平高。本研究发现,ACS 患者血浆 TF 水平高于稳定型心绞痛或正常对照者,与 Suefuji 等^[5]报道一致。Son 等^[6]报道,辛伐他汀 20 mg/d 治疗有高胆固醇血症的冠心病患者 14 周后,TF 活性明显低于用药前,治疗前的 TF 活性与治疗后的变化率高度负相关($r = 0.482$, $P = 0.005$)。但是,Sejeflot 等^[7]发现,辛伐他汀和阿妥伐他汀 20 mg/天治疗 1 年明显改善纤溶活性,但对可溶性 TF 无影响。本研究表明,短期辛伐他汀治疗使 ACS 患者的 TF 水平显著降低,而对照组几乎无变化。

文献[8]报道,TFPI 水平低于第 10 百分位的健康男性在 5 年期间发生冠心病的危险为高于第 10 百分位者的 2.13 倍,提示 TFPI 在冠状动脉内血栓形成过程中有潜在作用。本文 ACS 患者血浆 TFPI 水平与文献报道的相当。文献一致认为,ACS 时 TFPI 水平增高,可能与内皮损伤和斑块破裂有关,同时与血小板释放有关。Maly 等^[9]研究发现,AMI 和 UAP 患者的 TFPI 水平高于稳定型心绞痛者,主动脉血中 TFPI 水平与冠状静脉窦中的无差异。Golino 等^[1]发现,ACS 患者冠状静脉窦中的 TFPI 高于主动脉,提示冠状动脉内抗栓机制启动。早年 Sandest 等^[10]报道,他汀治疗可使杂合子家族性高胆固醇患者的外源性途径抑制物即 TFPI 活性降低。本研究显示,40 mg/天辛伐他汀治疗使 ACS 患者 TFPI 水平增高,其他两组 TFPI 无显著变化,提示短期大剂量辛伐他汀治疗可能改善血栓相关成分。

血浆 TF 和 TFPI 水平受一些因素的影响,如肝素和切应力。有人报道,血管内皮中的 TFPI 可因持续滴注肝素而释放使血浆水平增高,停止输注很快恢复基线水平;但治疗剂量的低分子肝素仅引起血浆 TF 和 TFPI 的轻度升高^[11]。本文三组使用低分子肝素的患者数相当,使用时间仅为 4 天,对 TF 和 TFPI 的影响程度是一致的。李墨广等^[12]实验研究显示,切应力增加可使内皮细胞组织因子表达上调。本研究中三组患者的高血压患病比例类似,且血压水平相当,由此受到血管切应力的影响也是可比的。

本研究表明,虽然短期大剂量辛伐他汀能降低

血浆胆固醇和低密度胆固醇水平,但相关分析未能发现血脂与 TF 和 TFPI 有意义的相关。这提示他汀对 TF 和 TFPI 影响不依赖于血脂的改变,或者是短期的他汀治疗对血栓成分的影响要早于对血脂的调节作用。本文该项结果与多数文献报道结果一致,但与 Sandest 等^[10]报道的结果不一致。多数研究认为他汀对 TF 的抑制作用是通过脂质非依赖性的机理,因为动物实验结果发现他汀抑制 TF 而不影响血浆胆固醇水平^[13],氟伐他汀和辛伐他汀对 TF 的水平、TF 的活性及 TF mRNA 水平的影响可完全被甲羟戊酸逆转,但不能被胆固醇逆转^[13]。

本研究还显示,患者能耐受 40 mg/天的辛伐他汀治疗,三组之间的药物副作用相似,无药物性肝脏转氨酶增高和 CK 升高,提示 40 mg/天辛伐他汀在临床上使用是安全的。

[参考文献]

- [1] Golino P, Ravera A, Ragni M, Cirillo P, Piro O, Chiariello M. Involvement of tissue factor pathway inhibitor in the coronary circulation of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2003, **108**: 2 684-689
- [2] Tsiara S, Elisaf M, Michailidis DP. Early vascular benefits of statin therapy. *Curr Med Res Opin*, 2003, **19**: 540-556
- [3] 黄全跃,赵水平. 他汀类药物的抗血栓作用. *医学临床研究*, 2004, **21**: 12-14
- [4] Kaikita ML, Takeya M, Ogawa H, Suefuji H, Yasue H, Takahashi K, et al. Colocalization of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in coronary atherosclerosis. *J Pathol*, 1999, **103**: 879-887
- [5] Suefuji H, Ogawa H, Yasue H, Kaikita K, Soejima H, Motoyama T, et al. Increased plasma tissue factor levels in acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 1997, **134**: 253-259
- [6] Son JW, Koh KK, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, Choi YM, et al. Effects of statin on plaque stability and thrombogenicity in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 2003, **88**(1): 77-82
- [7] Sejeflot I, Tonstad S, Hjermann I, Arnesen H. Improved fibrinolysis after 1-year treatment with HMG-CoA reductase inhibitors in patients with coronary disease. *Thromb Res*, 2002, **105**: 285-290
- [8] Morange PE, Simon C, Alessi MC, Luc G, Arvettier D, Ferrieres J. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease. The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Circulation*, 2004, **109**: 1 343-348
- [9] Maly M, Vojacek J, Hrabos V, Kvasnicka J, Salaj P, Durdil V. Tissue factor, tissue factor pathway inhibitor and cytoadhesive molecules in patients with an acute coronary syndromes. *Physiol Res*, 2003, **52**: 719-728
- [10] Sandest PM, Lund H, Norseth J, Abildgaard U, Ose L. Treatment with hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A reductase inhibitors in hypercholesterolemia induces changes in the components of the extrinsic coagulation system. *Arterioscler Thromb*, 1991, **11**: 138-145
- [11] Brown JR, Kuter DJ. The effect of unfractionated vs low molecular weight heparin on tissue factor pathway inhibitor levels in hospital patients. *Thromb Haemost*, 2001, **85**: 979-985
- [12] 李墨广,应大君,戴光明,郑健. 切应力对内皮细胞组织因子表达上调的影响及其作用机制. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12**(1): 1-4
- [13] Baetta R, Camera M, Comparato C. Fluvastatin reduces tissue factor expression and macrophage accumulation in carotid lesions of cholesterol-fed rabbits in the absence of lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 692-698

(此文编辑 朱雯霞)