

40 mg 与 10 mg 阿托伐他汀对缺血性心肌病患者血清前列环素及血小板活化影响的比较

卓裕丰^{1,2}, 许顶立¹, 程颖², 黄冰生^{1,2}, 解强², 林桂雄²

(1. 南方医科大学南方医院心血管内科, 广东省广州市 510515; 2. 广州市番禺区何贤纪念医院心血管内科, 广东省广州市 511400)

[关键词] 阿托伐他汀; 缺血性心脏病; 前列环素; 血栓素; 血小板活化因子

[摘要] **目的** 比较 40 mg 与 10 mg 阿托伐他汀对缺血性心脏病患者血清前列环素及血小板活化的影响。**方法** 选择 2008 年 3 月至 2010 年 6 月在我院心内科住院确诊的缺血性心脏病患者 77 例, 患者随机分为两组: 阿托伐他汀 10 mg/d 治疗组 38 例和 40 mg/d 治疗组 39 例。随访期 1 年, 所有研究对象在初始及随访结束时两次行肌酶、谷丙转氨酶、血脂、血小板、血清血小板活化因子、6-酮-前列素 F1 α 及血栓素 B2 水平检测, 并记录两组患者药物不良反应的发生率。**结果** 研究结束时, 与阿托伐他汀 10 mg/d 治疗组比较, 阿托伐他汀 40 mg/d 治疗组血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血清血小板活化因子及血栓素 B2 水平水平明显降低, 6-酮-前列素 F1 α 水平明显升高 ($P < 0.05$); 两组间血小板、血清肌酸激酶、谷丙转氨酶水平及药物不良反应比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。**结论** 与 10 mg/d 阿托伐他汀治疗比较, 40 mg/d 阿托伐他汀可能明显升高缺血性心脏病患者血清前列环素水平, 降低患者血小板活化水平。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Comparison of 40 mg Versus 10 mg Atorvastatin on the Levels of Serum Prostacyclin and Platelet Activation in Patients with Ischemic Cardiomyopathy

ZHUO Yu-Feng^{1,2}, XU Ding-Li¹, CHENG Ying², HUANG Bing-Sheng^{1,2}, XIE Qiang², and LIN Gui-Xiong²

(1. Department of Cardiovascular, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 2. Department of Cardiovascular, Panyu Hexian Memorial Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 511400, China)

[KEY WORDS] Atorvastatin; Ischemic Cardiomyopathy; Prostacyclin; Thromboxane; Platelet Activating Factor

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the differences of 40 mg versus 10 mg atorvastatin on the levels of serum prostacyclin and platelet activation in patients with ischemic cardiomyopathy (ICM). **Methods** 77 patients with ICM in the Department of Cardiology were recruited to this study from March 2008 to June 2010. Patients were randomly divided into two groups; 10 mg/d atorvastatin group ($n = 38$) and 40 mg/d atorvastatin group ($n = 39$). All subjects were followed up for 1 year. The levels of serum glutamic-pyruvic transaminase, creatine kinase, lipids, platelet, platelet activating factor (PAF), 6-keto-prostaglandin F1 α (6-Keto-PGF1 α) and thromboxane B2 (TXB2) were examined in all subjects at baseline and at the end of study. The incidences of adverse reactions in two study groups were taken down. **Results** At the end of this study, the levels of serum total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, TXB2, TXB2/6-Keto-PGF1 α , PAF were significantly decreased and 6-Keto-PGF1 α were significantly increased in 40 mg/d atorvastatin group in comparison with 10 mg/d atorvastatin group ($P < 0.05$). There were no significant differences between the two groups on the levels of serum glutamic-pyruvic transaminase, creatine kinase, platelet and the incidences of adverse reactions for medicines. **Conclusions** 40 mg/d atorvastatin might significantly decrease the levels of platelet activation and increase the levels of serum prostacyclin in patients with ICM in comparison with 10 mg/d atorvastatin.

目前,他汀类药物广泛用于冠心病患者的二级预防,虽然他汀在心力衰竭患者中应用的安全性已

[收稿日期] 2012-12-17

[基金项目] 广东省广州市卫生系统一般引导项目(2009-YB-186)

[作者简介] 卓裕丰,博士研究生,主治医师,主要从事心力衰竭的临床和基础研究,E-mail 为 zhuoyufengzhuang@yeah.net。通讯作者许顶立,博士研究生,教授,主要从事心力衰竭的临床和基础研究,E-mail 为 dinglixu123@sin.cn。程颖,硕士研究生,副主任医师,主要从事炎症与心血管疾病的关系研究,E-mail 为 pychengying@126.com。

被 CORONA^[1] 和 GISSI-HF^[2] 研究所证实,但目前他汀类对缺血性心肌病患者(ischemic cardiomyopathy, ICM)心功能的影响尚无定论。针对慢性心力衰竭猝死患者尸检结果显示,猝死很多是由未被发现的急性冠状动脉事件引起^[3],这就为在慢性心力衰竭,特别是 ICM 患者中应用他汀类药物提供了理论基础。急性冠状动脉事件的发生,除与冠状动脉粥样硬化引起冠状动脉狭窄及斑块不稳定性关系密切外,血小板功能也起着非常重要的作用,为此本研究拟在 ICM 患者中比较 40 mg 与 10 mg 阿托伐他汀对前列环素及血小板活化的影响,并探讨他汀在 ICM 患者中可能的作用机制。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2008 年 3 月至 2010 年 6 月在我院心内科住院确诊的 ICM 患者 77 例,其中男 57 例,女 20 例,年龄 30~80 岁,平均 62.87±9.95 岁。ICM 诊断标准:①有明确的冠心病证据:心绞痛、心肌梗死,经冠状动脉造影检查证实前降支、回旋支、右冠有一支或一支以上血管狭窄≥50%,冠状动脉造影方法及判断标准采用 Judkins 法,常规投照体位行左、右冠状动脉造影,并由造影机图像处理系统对冠状动脉狭窄定量分析;②明显的心脏扩大;③充血性心力衰竭,纽约心功能分级 II~III 级;④排除了冠心病合并重度二尖瓣反流、室间隔缺损、室壁瘤及心律失常所致的充血性心力衰竭或其他病因导致的大心脏及心力衰竭患者。排除标准:已诊断明确的慢性炎症、血管炎、有其它部位活动感染、肝病、甲状腺疾病、自身免疫性疾病、脑卒中、肾功能衰竭、肺部疾病及预期寿命≤1 年患者。按患者入院的先后顺序依次将患者随机分为两组:阿托伐他汀(辉瑞公司)10 mg/d 治疗组及 40 mg/d 治疗组。10 mg/d 治疗组 38 例,男 27 例,女 11 例;40 mg/d 治疗组 39 例,男 30 例,女 9 例。两组患者试验开始后接受阿托伐他汀治疗的同时,根据患者病情加用其它药物。随访期 1 年,记录患者肌痛、肌炎和横纹肌溶解、便秘、腹胀、消化不良、腹痛及药物性肝炎的发生率,药物性肝炎的诊断标准为血浆谷丙转氨酶≥80 IU/L。随访结束时,10 mg/d 治疗组失访 2 例,40 mg/d 治疗组失访 1 例。

1.2 血生物化学指标检测

血脂、血清尿酸、糖化血红蛋白、肝功能及肌酸激酶采用日立 7170A 型自动生化分析仪进行检测,血清血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)、6-酮-

前列素 F1 α (6-keto-prostaglandin F1 α , 6-Keto-PGF1 α)及血栓素 B2(thromboxane B2, TXB2)水平采用放射免疫检测法,检测设备为西安凯普机电有限公司生产的 FM2000 γ 免疫计数器,操作严格按照试剂盒说明进行。

1.3 心脏彩超检测

采用 HPsonos2500 超声心动图仪,探头频率 2.5~3.5 MHz。于研究前行超声心动图检测,从左心室长轴切面、左心室短轴切面、心尖四腔切面,测量左心室结构指标,各项指标取 3 个连续心动周期的平均值。从心尖四腔切面测量二尖瓣舒张早期血流峰速(E)及舒张晚期血流峰速(A)。

1.4 统计学方法

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以百分数表示。研究开始时两组计量资料比较采用两独立样本 *t* 检验,研究结束时两组计量资料比较采用协方差分析,将各个基线值作为协变量,计数资料的比较采用两独立样本 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料比较

研究开始时,两组间在年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟、家族史、纽约心功能分级、冠状动脉支架使用、甘油三酯、高密度脂蛋白、尿酸、糖化血红蛋白、心脏彩超结果方面比较差异无显著性($P>0.05$;表 1)。

表 1. 两组间一般临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1. Comparison of basic clinical characteristics in the two groups($\bar{x}\pm s$)

项 目	10 mg/d 治疗组 (<i>n</i> = 36)	40 mg/d 治疗组 (<i>n</i> = 38)
男(例)	23(63.8%)	26(68.4%)
女(例)	13(36.2%)	12(31.6%)
年龄(岁)	62.13±9.95	63.59±10.03
高血压(例)	22(61.1%)	29(76.3%)
糖尿病(例)	8(22.2%)	9(23.7%)
家族史(例)	9(25.0%)	8(21.1%)
吸烟(例)	6(16.7%)	10(26.3%)
冠状动脉支架(例)	32(88.9%)	29(76.3%)
心功能		
NYHA III(例)	33(91.7%)	31(81.6%)
NYHA IV(例)	3(8.3%)	7(18.4%)
甘油三酯(mmol/L)	1.73±0.76	1.59±0.62
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.00±0.23	1.02±0.29
糖化血红蛋白(%)	5.55±1.72	5.33±1.37
血清尿酸(μ mol/L)	338.28±111.12	325.08±161.85
左房内径(mm)	36.75±2.29	36.92±2.45
右室内径(mm)	22.15±2.68	22.40±2.47
左室舒张末内径(mm)	58.53±5.12	58.58±4.72
左室收缩末内径(mm)	38.64±4.14	39.03±3.86
E(m/s)	0.52±0.09	0.54±0.06
A(m/s)	0.53±0.15	0.54±0.11
E/A	1.03±0.18	1.03±0.15

2.2 研究前后血小板、胆固醇、前列环素、血小板活化因子、肌酸激酶及谷丙转氨酶水平比较

研究结束时,与 10 mg/d 治疗组比较,40 mg/d 治疗组血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,

LDLC)、TXB2 及 PAF 水平明显降低($P < 0.05$),6-Keto-PGF1 α 水平明显升高($P < 0.05$);两组间血小板、血清肌酸激酶及谷丙转氨酶水平比较差异无显著性($P > 0.05$;表 2)。

表 2. 研究前后两组实验室检测指标水平比较

Table 2. Comparison of the levels of laboratory parameters in the two groups before and after the study

项 目	10 mg/d 治疗组 (n = 36)		40 mg/d 治疗组 (n = 38)	
	研究开始时	研究结束时	研究开始时	研究结束时
血小板 ($10^9/L$)	157.11 \pm 38.06	162.22 \pm 42.43	154.10 \pm 39.52	163.42 \pm 44.55
TC (mmol/L)	4.84 \pm 0.32	4.59 \pm 0.65	4.95 \pm 1.05	4.15 \pm 0.63 ^a
LDLC (mmol/L)	2.77 \pm 0.58	2.51 \pm 0.57	2.78 \pm 0.96	2.16 \pm 0.64 ^a
TXB2 (ng/L)	91.95 \pm 34.27	90.34 \pm 23.35	101.38 \pm 15.47	70.73 \pm 20.83 ^a
6-Keto-PGF1 α (ng/L)	48.25 \pm 21.84	55.18 \pm 20.58	47.63 \pm 19.90	65.86 \pm 14.92 ^a
TXB2/6-Keto-PGF1 α	2.40 \pm 1.77	1.85 \pm 0.78	2.55 \pm 1.33	1.10 \pm 0.33 ^a
PAF (ng/L)	472.10 \pm 79.51	494.46 \pm 78.68	442.08 \pm 44.82	405.36 \pm 43.61 ^a
谷丙转氨酶 (IU/L)	26.86 \pm 3.82	30.79 \pm 7.63	26.55 \pm 5.03	30.96 \pm 7.75
肌酸激酶 (IU/L)	98.58 \pm 27.33	102.22 \pm 39.77	92.64 \pm 31.66	98.87 \pm 42.01

a 为 $P < 0.05$, 与 10 mg/d 治疗组研究结束时相比。

2.3 随访期间心血管事件、药物不良反应发生率及药物使用比较

在随访期间,10 mg/d 治疗组有 1 例患者因腔隙性脑梗死及 2 例患者因心功能恶化住院治疗,40 mg/d 治疗组 2 例患者因心功能恶化住院治疗。两组在随访期间均无药物性肝炎及横纹肌溶解的病例发生,两组间药物不良反应方面比较差异无显著性($P > 0.05$;表 3)。随访期间两组药物使用方面比较差异无显著性($P > 0.05$;表 4)。

表 3. 随访期间两组间药物不良反应比较(例)

Table 3. Comparison of side effects of drugs during follow-up in the two groups (Case)

项 目	10 mg/d 治疗组 (n = 36)	40 mg/d 治疗组 (n = 38)
肌痛	1 (2.8%)	5 (13.6%)
肌炎	1 (2.8%)	2 (5.3%)
胃肠道症状	2 (5.6%)	5 (13.6%)

3 讨 论

本研究中,研究开始时两组间在基本资料、血脂、血小板、血清 PAF、6-Keto-PGF1 α 及 TXB2 水平方面比较差异无显著性;研究结束时,与 10 mg/d 阿托伐他汀治疗比较,40 mg/d 阿托伐他汀治疗后血清 TC、LDLC、PAF 及 TXB2 水平明显降低,6-Keto-PGF1 α 水平明显升高,差异有显著性。

表 4. 随访期间两组药物使用比较(例)

Table 4. Comparison of administration of drugs during follow-up in the two groups (Case)

项 目	10 mg/d 治疗组 (n = 36)	40 mg/d 治疗组 (n = 38)
阿托伐他汀	36 (100%)	38 (100%)
阿司匹林	31 (86.1%)	28 (73.7%)
β 受体阻滞剂	33 (91.7%)	30 (79.0%)
ACEI/ARB	34 (94.4%)	36 (94.7%)
钙离子拮抗剂	12 (33.3%)	16 (42.1%)
硝酸酯类药物	15 (41.7%)	10 (26.3%)
螺内酯	36 (100%)	38 (100%)
地高辛	28 (77.8%)	26 (68.4%)
利尿剂	30 (83.3%)	31 (81.6%)

PAF 是近年来发现的一种内源性脂类介质,在血栓形成、炎症、凋亡等病理生理过程中挥重要作用,是至今为止发现的最强的血小板激活诱导因子及炎症因子,促进血小板聚集、活化^[4]。由血小板中的花生四烯酸代谢生成的血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2) 同样具有促进血小板聚集,收缩血管的作用,可导致血管血流量减少,使脏器灌注减少,加重脏器缺血^[5]。血管内皮细胞能释放 PGI2, PGI2 是血管舒张因子,具有扩张血管和抑制血小板聚集的功能。TXA2 和 PGI2 进入血液后,二者迅速降解为无活性的 TXB2 和 6-Keto-PGF1 α , 由于 TXA2 及 PGI2 化学特性不稳定,目前难于直接测定,临床上常使用测定 TXB2 和 6-Keto-PGF1 α 来反应 TXA2 和

PGI₂ 水平。因而,本研究同样采用该方法测定 TXA₂ 和 PGI₂ 水平。

血小板活化是大部分心脑血管事件的核心环节,心脑血管疾病患者体内升高的各种炎症因子及氧化应激产物是血小板的聚集、活化很强的诱导剂,能诱导患者血清 PAF 和 TXA₂ 水平升高。正常生理状态下, TXB₂/PGI₂ 保持动态平衡,防止血小板聚集效应,维持血管紧张度,保持血管通畅,共同参与维持冠状动脉张力并使血管扩张。在各种病理状态下,如当血管有损伤时,循环血液中的血小板就可黏附在损伤部位,致使 TXB₂ 合成增加, PGI₂ 合成减少,导致平衡失调。ICM 患者由于动脉粥样硬化等诸多因素使冠状动脉内皮细胞损伤、血小板激活,释放出 PAF 等炎症因子,上调血清 TXB₂ 水平,降低 PGI₂ 释放,导致血小板聚集增强。在应激状况下,上述病理生理反应进一步增强,血栓形成,加重心肌缺血、缺氧,导致心血管事件的发生。目前,冠心病的药物治疗,除了改善冠状动脉粥样硬化进程外,另一个很重要的方面就是抑制血小板的激活、聚集。越来越多的研究发现,他汀类药物具有降脂外的多效性,具有抗炎及抗氧化等作用, De Sotomayor 等^[6]发现辛伐他汀可显著降低老年大鼠血清 TXB₂,可降低 TXB₂/PGI₂ 比例。本研究中,与 10 mg/d 阿托伐他汀治疗比较,40 mg/d 阿托伐他汀能明显降低 ICM 患者血清 PAF、TXB₂ 及 TXB₂/PGI₂ 比例,明显升高血清 6-Keto-PGF₁α 水平,提示 40 mg/d 阿托伐他汀更能明显降低 ICM 患者血小板的活化水平。研究证实, TXB₂/PGI₂ 平衡失调参与冠心病的发生、发展,并能预测冠心病患者的预后^[7]。然而,40 mg/d 阿托伐他汀是否能够通过纠正 TXB₂/PGI₂ 平衡失调,抑制血小板活化,进而改善 ICM 患者的临床预后,仍需进一步研究来证实。

既往强化降脂的研究选择人群多为冠心病急性冠状动脉综合征或冠心病支架植入术围手术期患者,而本研究选择的病例为缺血性心肌病患者,血脂水平较前者低,目前对该类人群进行他汀强化治疗研究较少。既往研究显示,阿托伐他汀可降低患者胆固醇水平达 30%~45%^[8-11]。本研究显示两组患者胆固醇降低幅度均低于此水平,原因其一可能是人群的差异,其二可能是本研究患者胆固醇水平相对不高,在此水平进一步降低胆固醇幅度会偏小。多个大型研究证实,与 10 mg 阿托伐他汀比较,80 mg 阿托伐他汀没有明显增加药物不良反应^[1,2,12]。本研究采用了 40 mg 阿托伐他汀,因为我国南方人的体重相对较轻,对他汀的耐受性较低,

本研究显示,在随访期间,两组间血清谷丙转氨酶、肌酸激酶及不良反应无明显差异,提示与 10 mg/d 阿托伐他汀治疗比较,40 mg/d 阿托伐他汀在降低 ICM 患者血小板的活化水平时,没有明显增加药物不良反应。

总之,在 ICM 患者中,与 10 mg/d 阿托伐他汀治疗比较,40 mg/d 阿托伐他汀治疗不良反应无明显升高,并可能明显升高患者血清 PGI₂ 水平,降低患者血小板活化水平。本研究为 ICM 患者使用阿托伐他汀提供了证据。

[参考文献]

- [1] Florkowski CM, Molyneux SL, George PM. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1 301.
- [2] Gissi-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372: 1 231-239.
- [3] Orn S, Cleland JG, Romo M, et al. Recurrent infarction causes the most deaths following myocardial infarction with left ventricular dysfunction[J]. *Am J Med*, 2005, 118 (7): 752-758.
- [4] Stafforini DM, McIntyre TM, Zimmerman GA, et al. Platelet-activating factor, a pleiotropic mediator of physiological and pathological processes[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2003, 40 (6): 643-672.
- [5] De Swert KO, Joos GF. Extending the understanding of sensory neuropeptides[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 533 (1-3): 171-181.
- [6] de Sotomayor MA, Pérez-Guerrero C, Herrera MD, et al. Improvement of age-related endothelial dysfunction by simvastatin: effect on NO and COX pathways[J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 146 (8): 1 130-138.
- [7] Graff J, Skarke C, Klinkhardt U, et al. Effects of selective COX-2 inhibition on prostanoids and platelet physiology in young healthy volunteers[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5 (12): 2 376-385.
- [8] 朱继红, 汪砚雨. 急性冠状动脉综合介入术前应用他汀类药物强化治疗的疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22 (3): 80-82.
- [9] 陈秀娟. 阿托伐他汀对高血脂合并稳定型心绞痛及无症状性冠心病患者血清脂联素及血管内皮功能的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20 (9): 87-89.
- [10] 问海燕, 陈宏斌. 不同剂量阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血清 MMP-2、TIMP-2 水平的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21 (28): 91-94.
- [11] 罗育坤, 林朝贵, 范林, 等. 阿托伐他汀序贯治疗择期经皮冠状动脉介入患者的有效性和安全性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20 (9): 62-66.
- [12] LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Safety and efficacy of Atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in Patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the treating to new targets [TNT] study)[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100 (5): 747-752.