

强化瑞舒伐他汀钙治疗对非ST段抬高急性冠脉综合征患者的影响

赵艳辉*,冯玲[#](天津市武清区人民医院心内一科,天津 301700)

中图分类号 R714.252;R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1968-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.31

摘要 目的:探讨强化瑞舒伐他汀钙治疗对非ST段抬高急性冠脉综合征(ACS)高危患者脂蛋白相关磷脂酶A₂(Lp-PLA₂)及炎症因子的影响。方法:将我院2012年9月—2014年9月因ACS住院治疗且符合钠排标准的患者82例,按随机数字表法分为标准组40例和强化组42例。在基本治疗的基础上,标准组和强化组患者入院后即分别顿服瑞舒伐他汀钙10、20 mg,连续服用48 h。所有患者分别于治疗前后抽取空腹肘静脉血,检测Lp-PLA₂、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)与天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。结果:治疗48 h后两组患者Lp-PLA₂、TNF- α 、hs-CRP水平较治疗前均升高,差异有统计学意义($P<0.05$);但强化组较标准组升高幅度更小,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗48 h后两组患者ALT与AST水平较治疗前升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:强化瑞舒伐他汀钙治疗更能显著减轻非ST段抬高急性ACS高危患者急性期机体炎症反应,稳定斑块,且具有良好的安全性。

关键词 瑞舒伐他汀钙;非ST段抬高急性冠脉综合征;强化治疗;脂蛋白相关磷脂酶A₂

Effect of Strengthened Rosuvastatin Calcium in the Treatment of Patients with Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome

ZHAO Yan-hui, FENG Ling (Dept. of Cardiology, the People's Hospital of Wuqing District of Tianjin City, Tianjin 301700, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects of strengthened rosuvastatin calcium on the lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) and inflammatory factors of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (ACS). METHODS: 82 patients with ACS and conformed the natriuresis standards in our hospital from Sept. 2012 to Sept. 2014 were randomly divided into standard group ($n=40$) and strengthened group ($n=42$) by numbers. Based on the basic treatment, patients in standard group and strengthened group were respectively given rosuvastatin calcium 10 and 20 mg for continuous 48 h after admission. All patients were respectively drew fasting ulnar vein blood before and after treatment to determine the levels of Lp-PLA₂, tumor necrosis factor- α (TNF- α), high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP), alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST). RESULTS: After 48 h of treatment, the levels of Lp-PLA₂, TNF- α and hs-CRP in 2 groups were increased, with significant difference ($P<0.05$); however, strengthened group had smaller ascending range than standard group, with significant difference ($P<0.05$). After 48 h of treatment, the levels of ALT and AST in 2 groups were increased, with significant difference ($P<0.05$); however, there was no significant difference between 2 groups after treatment ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Strengthened rosuvastatin calcium can be more obviously reduce the inflammatory response and stable plaque in acute phase of patients with non-ST-segment elevation ACS with good safety.

KEYWORDS Rosuvastatin calcium; Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; Intensive treatment; Lipoprotein-associated phospholipase A₂

目前的研究表明,不稳定斑块破裂是急性冠脉综合征(ACS)发生的主要机制^[1],而机体炎症反应是斑块破裂的决定因素^[2]。脂蛋白相关磷脂酶A₂(Lp-PLA₂)是新发现的心血管特异性炎症标志物,能促进冠状动脉粥样硬化的发生、发展,是斑块不稳定的标志^[3]。长期他汀治疗能稳定粥样斑块,但目前尚缺少短期内强化他汀治疗对高危ACS患者急性期斑块稳定性影响的报道。因非ST段抬高急性ACS多因炎症反应及斑块的不稳定性所致,故采用强化他汀治疗可减轻血管的炎症

反应,增加斑块的稳定性。本研究旨在比较非ST段抬高急性ACS高危患者治疗前后血清Lp-PLA₂、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、丙氨酸氨基转移酶(ALT)与天冬氨酸氨基转移酶(AST)的变化,观察围术期强化瑞舒伐他汀钙治疗抗炎及稳定斑块的有效性和安全性,使患者在急性期获得更大收益。

1 资料与方法

1.1 病例选择

经我院医学伦理委员会批准,患者或其授权家属知情同意并签署知情同意书后,选取2012年9月—2014年9月因急性心肌梗死于我院就诊的非ST段抬高急性ACS患者82例,其中男性48例,女性34例,年龄60~90岁,平均年龄(70.62 \pm 6.49)

* 主治医师。研究方向:心血管内科。电话:022-82171887。E-mail: vivzhao@126.com

[#] 通信作者:主任医师。研究方向:心血管内科。电话:022-82171887。E-mail: huang01991@126.com

岁;心功能 Killip 分级 I 级 74 例, II 级 8 例。将入选患者按随机数字表法分为标准组 40 例和强化组 42 例,治疗前两组患者的年龄、心功能 Killip 分级、体质量指数、总胆固醇、甘油三酯、

低密度脂蛋白、高密度脂蛋白及高血压、糖尿病患病率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组患者一般临床资料比较见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别,例(%)		年龄,岁	高血压患者,例(%)	糖尿病患者,例(%)	Killip 分级(I/II/III/IV级),例	体质量指数,kg/m ²	总胆固醇,mmol/L	甘油三酯,mmol/L	低密度脂蛋白,mmol/L	高密度脂蛋白,mmol/L
		男	女									
标准组	40	20(50.0)	20(50.0)	72.71±5.18	26(65.0)	18(45.0)	37/3/0/0	23.82±2.45	5.12±0.89	2.45±1.82	4.66±1.30	1.17±0.14
强化组	42	28(66.7)	14(33.3)	68.56±5.69	30(71.4)	17(40.5)	37/5/0/0	25.19±2.86	5.82±1.69	2.19±1.05	4.31±1.74	1.08±0.32
χ^2 或 t		0.155		1.359	0.758	0.921	4.002	1.962	1.848	0.706	1.056	0.338
P		0.804		0.179	0.460	0.433	0.261	0.053	0.068	0.484	0.297	0.736

1.2 入选标准、排除标准与退出标准

入选标准:根据病史、体征,所有患者均行心电图、胸片、超声心动图、血清生化标志物等检查,按照《非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》^[4]确诊。排除标准:(1)伴随感染性疾病、风湿免疫性疾病或恶性肿瘤者;(2)既往有严重肝、肾功能障碍患者;(3)近 1 个月服用了他汀或其他调脂药物或具有抗炎抗氧化作用的药物者。退出标准:48 h 内行急诊经皮冠状动脉介入治疗者。

1.3 治疗方法

两组患者入院时均顿服阿司匹林 300 mg 及氯吡格雷 300 mg,标准组和强化组患者再分别顿服瑞舒伐他汀钙 10、20 mg,连续服用 48 h,然后均按照《非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》^[4]给予规范的抗心肌缺血、抗栓及对症治疗。术后分别继续长期给予瑞舒伐他汀钙 10 mg 和 20 mg 口服,每日 1 次。

1.4 血标本采集与检测

两组患者均于服药前与服药 48 h 后抽取空腹肘静脉血各

5 ml,置促凝管内,室温静置 1 h 后以 1 000×g 离心 15 min,取上清液于一 20 ℃冰冻保存,备检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 Lp-PLA₂ 含量,放射免疫法测定 hs-CRP、TNF- α 水平,其余指标则由我院检验科应用全自动生化分析仪同批检测。

1.5 统计学方法

全部数据应用 SPSS 20.0 软件包进行统计学处理。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。两组均数的比较采用两独立样本资料 t 检验,同组治疗前后指标比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 Lp-PLA₂、hs-CRP 与 TNF- α 水平变化

治疗前,两组患者血清 Lp-PLA₂、hs-CRP、TNF- α 基线水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 48 h 后,两组患者 Lp-PLA₂、hs-CRP 与 TNF- α 水平较治疗前均升高,但强化组较标准组升高幅度更小,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后炎症因子水平变化见表 2。

表 2 两组患者治疗前后炎症因子水平变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Changes of inflammatory factor levels in 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Lp-PLA ₂ ,mg/L			hs-CRP,mg/L			TNF- α ,pmol/L		
		治疗前	治疗后	t	治疗前	治疗后	t	治疗前	治疗后	t
标准组	40	176.8±63.6	248.8±27.2	7.698**	236.0±30.4	323.6±28.8	14.714**	9.47±2.65	14.45±3.6	6.327*
强化组	42	202.6±41.2	230.5±21.6	3.796**	247.9±25.8	308.6±12.4	17.865**	9.11±3.12	12.31±3.78	4.620**
t		0.936	2.047*		0.295	3.016**		0.435	2.521*	

注:* $P<0.05$,** $P<0.01$

Note:* $P<0.05$,** $P<0.01$

2.2 安全性评价

与治疗前比较,两组患者治疗后 ALT 与 AST 水平均升高,差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前后均无 ALT、AST 升高大于正常值 3 倍以上、肌痛及横纹肌溶解等不良反应发生。

3 讨论

在冠状动脉粥样硬化的形成和进展中,炎症反应起关键作用,大量炎症因子释放,引起脂质核心扩大、纤维帽降解,导致易损斑块破裂^[2]。有研究显示,易损斑块破裂是急性 ACS 的主要机制^[1]。

Lp-PLA₂ 是新发现的独立的危险因素之一,为心血管特异性炎症标志物,在冠状动脉粥样硬化不稳定斑块坏死区及周围炎性细胞中表达增多^[3],是衡量粥样斑块稳定性的新型标志

物。Lp-PLA₂ 水解氧化低密度脂蛋白生成促炎性介质^[5],在促炎性介质的作用下,大量炎性细胞浸润聚集形成泡沫细胞,最终形成动脉粥样硬化斑块;同时促炎性因子大量释放,使纤维帽被降解,纤维帽变薄,促使不稳定斑块破裂,导致血栓形成或急性心血管事件的发生。

TNF- α 和 hs-CRP 作为促炎性细胞因子具有广泛的生物学效应,在急性 ACS 患者中显著增加,预示高不良预后风险^[6]。冠状动脉粥样硬化斑块纤维帽中基质金属蛋白酶(MMPs)及 TNF- α 分泌增多,导致斑块不稳定性增加^[7]。有实验显示,大鼠冠状动脉结扎后导致 TNF- α 短时间(30 min)内明显增加,且与急性 ACS 室颤的发生密切相关^[8],心肌供血不足促进其表达。研究显示,Lp-PLA₂ 促使 TNF- α 生成增多^[9],而 TNF- α 能反向促进 Lp-PLA₂ 表达^[10],二者成正向协同的促进作用,形成一个恶

性循环。

他汀类药物具有调脂作用,并具有抑制炎症细胞浸润、减少炎症因子释放、改善血管内皮功能及抑制斑块进展等多效性^[11]。急性ACS患者应用他汀类药物能减轻炎症反应,减少心血管事件发生^[12]。以往研究表明,长期使用他汀类药物可以在降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的同时缩小斑块体积^[13],减少炎症反应及炎症因子的释放,并减少斑块的不稳定脂质核心,稳定斑块^[14]。本研究对非ST段抬高急性ACS患者应用不同剂量瑞舒伐他汀钙治疗前后的Lp-PLA₂、hs-CRP和TNF- α 水平进行了比较。结果显示,与治疗前比较,两组患者血清Lp-PLA₂、hs-CRP和TNF- α 水平均明显升高,但强化组较标准组升高幅度更小,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示短期内应用较高剂量瑞舒伐他汀钙能降低非ST段抬高急性ACS患者急性期血清Lp-PLA₂、TNF- α 和hs-CRP水平,起到稳定急性期斑块的作用。

本研究结果还发现,与常规剂量瑞舒伐他汀钙相比,短期内应用较高剂量瑞舒伐他汀钙强化治疗能显著减轻非ST段抬高急性ACS患者急性期机体炎症反应、稳定斑块,具有安全可靠的特点。短期内强化瑞舒伐他汀钙治疗48h后患者血清ALT、AST水平较治疗前明显升高,但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);随访至术后1个月发现,患者血清ALT、AST逐渐降低至正常水平,且随访期间未出现升高大于正常值3倍及以上、肌痛及横纹肌溶解等不良情况。

本研究的不足之处在于20mg瑞舒伐他汀钙并未作为国人的常规剂量长期应用于临床,而本研究旨在观察他汀类降脂药短期在急性ACS患者中的作用,使患者在急性期获得更大收益,故未进行长期大剂量应用此类药物对斑块稳定性及患者肝功能影响的研究,所以对老年患者仍需密切监测肝功能,及时调整药物用量。

参考文献

[1] Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, et al. Lipoprotein associated phospholipase A₂ protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(11): 2 523.

[2] Gujjarro C. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2001, 104(22): E127.

[3] Ikonomidis I, Michalakeas CA, Lekakis J, et al. The role of lipoprotein associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) in cardiovascular disease[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2011, 6(2): 108.

[4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非ST段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指

南[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5): 353.

[5] Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Decreased circulating lipoprotein-associated phospholipase A₂ levels are associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 907.

[6] Zamani P, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(1): e003 103.

[7] Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability[J]. *Circulation*, 2000, 101(12): 1 372.

[8] Chen Y, Zhang Q, Liao YH, et al. Effect of tumor necrosis factor- α on neutralization of ventricular fibrillation in rats with acute myocardial infarction[J]. *Mediators Inflamm*, 2011: 565238. doi: 10.1155/2011/565238.

[9] Olofsson KE, Andersson L, Nilsson J, et al. Nanomolar concentrations of lysophosphatidylcholine recruit monocytes and induce pro-inflammatory cytokine production in macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 370(2): 348.

[10] Shi Y, Zhang P, Zhang L, et al. Role of lipoprotein-associated phospholipase A₂ in leukocyte activation and inflammatory responses[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 191(1): 54.

[11] Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005, 45: 89.

[12] Wang Z, Dai H, Xing M, et al. Effect of a single high loading dose of rosuvastatin on percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013, 18(4): 327.

[13] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(9): 1 071.

[14] Wilensky RL, Shi Y, Mohler ER, et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A₂ reduces complex coronary atherosclerotic plaque development[J]. *Nat Med*, 2008, 14(10): 1 059.

(收稿日期: 2014-12-10 修回日期: 2015-02-16)

(编辑: 胡晓霖)