

## • 临床研究 •

## 入院后早期阿托伐他汀治疗对不稳定型心绞痛患者血清炎症因子的影响

李 强 杨新春 李延辉 陈牧雷 于丽萍 徐 立 史琳影

**【摘要】** 目的 探讨不稳定心绞痛(UA)患者入院后立即给予阿托伐他汀治疗对血清炎症因子水平的影响。方法 连续入选87例UA患者,随机分为早期组(43例),即入院后立刻给予阿托伐他汀20mg,其后予阿托伐他汀20mg/d;常规组(44例),按常规处方接受阿托伐他汀20mg/d治疗,于入院时和1周后测定血清高敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白介素6(IL-6)水平。结果 阿托伐他汀治疗1周后,早期组血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 及IL-6水平较前明显降低,并低于同期常规组,而与总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平的变化不相关。结论 对UA患者更早开始他汀类药物治疗可能更有利于早期对炎症反应的抑制。

**【关键词】** 心绞痛;降血脂药;C-反应蛋白质;炎症介导素类

## Effect of early treatment with atorvastatin on serum levels of inflammatory cytokines in patients with unstable angina pectoris

LI Qiang, YANG Xinchun, LI Yanhui, et al

Heart Center, Beijing Chaoyang Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100020, China

**【Abstract】** Objective To investigate the effect of very early intervention by atorvastatin on inflammatory cytokines in patients with unstable angina(UA). Methods Eighty-seven consecutive patients with UA were divided randomly into two groups: early intervention group ( $n=43$ ) and routine treatment group ( $n=44$ ). Patients in early intervention group received atorvastatin 20mg immediately after admission, followed by regular administration (20mg/d). Patients in routine treatment group received regular administration of atorvastatin 20mg/d only. Blood samples were collected at admission and one week later. The high sensitive-c reactive protein(hs-CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6(IL-6) levels were determined. Results The serum hs-CRP, TNF $\alpha$ , IL-6 levels were significantly reduced in early intervention group, and lower than that in routine treatment group one week after admission. They were not correlated with the changes of TC and LDL-C levels. Conclusion The earliest possible use of statin may have more significant anti-inflammation effects on patients with UA.

**【Key words】** angina pectoris; lipids and antilipemic agents; C-reative protein; inflammation mediators

越来越多的证据支持在急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者应早期、强化(early and intensive)应用他汀类药物<sup>[1~4]</sup>。目前研究中他汀类药物的早期应用多指在入院后24h至14d开始<sup>[5]</sup>,笔者对不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)患者入院后立即给予阿托伐他汀治疗,观察1周后肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、高敏C-反应蛋白(high sensitive-c reactive protein, hs-CRP)与白介素6(interleukin-6, IL-6)的变化,以探讨更早开始他汀类药物治疗是否更有

利于ACS患者体内炎症状态的抑制。

### 1 资料与方法

1.1 对象与设计 连续入选2006年9月至2007年2月收住北京朝阳医院的UA患者87例,分为早期组(43例),入院即刻给予阿托伐他汀20mg(商品名:立普妥,辉瑞制药有限公司),其后予阿托伐他汀20mg/d,每晚1次;常规组(44例),入院后待测定空腹血脂,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) $\geq 1.82$ mmol/L时给予阿托伐他汀20mg/d,每晚1次。两组均接受

收稿日期:2008-08-21

作者单位:100020北京市,首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心

通讯作者:杨新春, Tel: 010-85231937, E-mail: yangxc@medmail.com.cn

常规药物治疗,为避免经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)对炎症因子的影响,患者于1周后行冠状动脉(冠脉)造影术,必要时行冠脉介入治疗。入选标准:符合2000年中华医学会心血管病学分会《不稳定性心绞痛诊断和治疗建议》诊断标准,同时符合:(1)患者发病前3个月内未服用他汀类或其他类调脂药物;(2)后经冠脉造影证实为冠心病。排除标准:发病入院前3个月内有急、慢性感染者;伴有肿瘤、近期手术或创伤或自身免疫性疾病等其他炎性疾病以及肝、肾功能不全者。

1.2 标本采集与检测 两组患者均于入院时、1周后(第8天)采集肘静脉血5ml,分离血清,保存于一70℃冰箱备用。采用ELISA法测定血清TNF-α和IL-6浓度,试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供。采用速率散射比浊法测定血清hs-CRP,试剂盒由芬兰Orion Diagnostica公司提供,应用美国Beckman公司Immage全自动免疫分析系统。两组患者于入院时(24h内)及1周后测定空腹血脂,酶法测定血浆总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和甘油三

酯(TG)浓度。

1.3 统计学方法 采用SPSS10.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验及直线相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 入选患者的基线情况 早期组入选43例患者,其中1例谷丙转氨酶(ALT)超过正常值上限3倍(146U/L,正常值上限40U/L)于入院第2天终止阿托伐他汀治疗,最终分析42例患者资料。常规组入选44例患者,1例因反复心绞痛发作行早期PCI治疗(入院后46h),最终分析43例患者资料。早期组和常规组发病至入院时间分别为(6±4)d和(6±4)d,无显著差异。早期组较常规组提前开始他汀治疗(44±8)h。两组基本情况、治疗药物及冠脉病变无统计学差异(表1,2)。

2.2 两组患者血脂水平变化 两组患者于入院时(24h内)及1周后测定空腹血脂,入院时两组TC、TG、LDL-C及HDL-C水平无明显差异;治疗1周后两组TC、LDL-C水平均较前有下降,但两组间无明显差异(表3)。

表1 患者临床情况比较

组别	男性(%)	年龄(岁)	危险因素			
			高血压(%)	糖尿病(%)	目前吸烟(%)	高脂血症(%)
常规组(n=42)	73.8	63±13	71.4	33.3	45.2	57.1
早期组(n=43)	72.1	61±12	62.8	37.2	51.2	60.5

  

组别	Brauwald 分级(%)			冠脉病变情况(%)		
	I B	II B	III B	单支病变	双支病变	三支病变
常规组(n=42)	26.2	54.8	19.0	31.0	59.5	9.5
早期组(n=43)	20.9	60.5	18.6	34.9	51.2	13.9

表2 患者药物治疗情况比较(%)

组别	硝酸酯	阿司匹林	波立维	低分子肝素	β-受体阻滞剂	ACEI或ARB
常规组(n=42)	92.9	100.0	100.0	100.0	76.2	55.8
早期组(n=43)	90.7	100.0	97.7	100.0	79.1	51.2

注:ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂,ARB:血管紧张素II受体拮抗剂

表3 两者血脂水平比较

组别	TC(mmol/L)		TG(mmol/L)		LDL-C(mmol/L)		HDL-C(mmol/L)	
	入院时	1周后	入院时	1周后	入院时	1周后	入院时	1周后
常规组(n=42)	4.69±0.91	4.16±0.67*	2.07±0.92	2.00±0.81	3.35±0.78	2.74±0.45*	1.02±0.21	1.07±0.12
早期组(n=43)	4.74±0.89	4.02±0.81*	1.93±0.94	2.09±1.02	3.30±0.84	2.65±0.60*	1.06±0.17	1.05±0.23

注:与入院时比较,\* $P < 0.05$

表 4 两组治疗前后血清炎症因子水平

组别	hs-CRP( mg/L)		TNF-α(ng/L)		IL-6(ng/L)	
	入院时	1 周后	入院时	1 周后	入院时	1 周后
常规组(n=42)	7.52±2.37	7.11±2.29	23.57±8.66	21.45±7.97	17.69±7.33	16.75±6.71
早期组(n=43)	7.61±2.41	5.32±2.25*#	24.25±8.03	17.18±7.55*#	18.12±6.90	13.80±6.52*#

注:与入院时比较,\*P<0.05;与同期常规组比较,#P<0.05

2.3 两组患者炎症因子水平变化 入院时两组间血清 hs-CRP、TNF-α 及 IL-6 水平无显著差异。至入院 1 周时,常规组血清 hs-CRP、TNF-α 及 IL-6 水平变化无统计学意义;早期组血清 hs-CRP、TNF-α 及 IL-6 水平较前明显降低,并低于同期常规组。相关性分析表明,hs-CRP、TNF-α 及 IL-6 的变化与 TC 和 LDL-C 水平的变化无关(表 4)。

### 3 讨论

ACS 患者早期应用他汀类药物能够降低心血管事件<sup>[1~5]</sup>,并可以提高他汀类药物治疗的依从性<sup>[6]</sup>,但具体应何时开始他汀类药物治疗尚不明确。目前在他汀类药物早期应用的研究中,开始他汀类药物治疗的时间从入院后 24h 至 14d 不等。本文对 UA 患者入院后即刻开始阿托伐他汀治疗,比通常所指早期他汀类药物治疗更提前了约 48h,进一步缩短了治疗间隙。早期组入选 43 例患者,入院后测 LDL-C 均高于 1.82mmol/L 水平,1 例 ALT 升高,应用阿托伐他汀治疗(60mg)36h 后停用,监测 ALT 水平无进一步升高,其余患者治疗 1 周后 ALT 无明显升高,表明对 UA 患者入院后立即开始他汀类药物治疗应该是安全可行的。

对 ACS 患者出于强化降脂治疗的目的应用大剂量他汀类药物,但早期他汀类药物对心血管事件的减少并不与 LDL-C 的降低有关<sup>[7]</sup>,其解释是他汀类药物更可能改变了 LDL-C 的理化性质,而不仅仅是降低了循环 LDL-C 的水平;并且,他汀类药物还有诸如改善血管内皮功能、降低基质金属蛋白酶表达、抑制炎症反应、稳定斑块等降脂以外的作用<sup>[8]</sup>,这些机制在他汀类药物的早期作用中可能更为重要。炎症是使冠脉病变稳定斑块变成易损斑块进而导致 ACS 发生的重要因素,ACS 患者 hs-CRP、TNF-α 及 IL-6 等炎症因子水平明显升高并且与预后相关<sup>[9]</sup>。已证实他汀类药物能够降低冠心病患者 hs-CRP 水平,REVERSAL 研究和 A to Z 研究均表明,早期强化降脂治疗比常规降脂治疗使 ACS 患者 hs-CRP 降低更显著<sup>[9,10]</sup>。国内有研究<sup>[11]</sup>显示在入院后 24~48h 开始普伐他汀治疗,4 周后 UA 患者

炎症因子水平降低,且普伐他汀 20mg/d 较 10mg/d 更有效。Plenge 等<sup>[12]</sup>报道,辛伐他汀 40mg/d 治疗 14d 可以使 hs-CRP 水平降低,提示早期开始他汀治疗可能会及早使 ACS 患者体内炎症状态得到抑制。本文对 UA 患者入院即刻给予阿托伐他汀 20mg,其后以 20mg/d 治疗,发现治疗 7d 后血清 hs-CRP、TNF-α 及 IL-6 水平出现明显降低,表明尽早他汀类药物治疗更有利于及早抑制 UA 患者的炎症状态。

PROVE IT-TIMI 22 研究中,ACS 发病 10d 开始阿托伐他汀 80mg/d 或普伐他汀 40mg/d 治疗,阿托伐他汀组治疗 15d 时死亡、心肌梗死和再住院的复合终点较普伐他汀组出现降低趋势,30d 差异达显著意义<sup>[13]</sup>。虽然本文更早开始他汀治疗可能会更快抑制 ACS 的炎症状态,但不能确定其对近期和远期心血管事件的影响。常规组 1 例患者因心绞痛反复发作于入院后 46h 行 PCI,此时该患者还未开始阿托伐他汀治疗。本研究尽管例数有限,但结果表明,ACS 患者更早开始他汀类药物治疗,可能会通过抑制炎症反应等多种作用,尽快使冠脉病变由不稳定趋向稳定,从而减少缺血事件的发生。但是,尚待进行大样本前瞻性研究,观察更早应用他汀类药物治疗是否可以改善 ACS 的近期和远期预后。

PCI 治疗可使患者 hs-CRP 升高,该研究纳入对象均在 1 周后方行冠脉造影及介入治疗,排除这一因素对炎症因子水平的影响;同时有报道他汀类药物可以抑制 PCI 引起的炎症反应<sup>[14]</sup>。本文欠缺在于未观察 PCI 术后炎症因子的变化以及早期他汀类药物治疗对其是否有影响。

### 参考文献

[1] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA, 2001, 285:1711-1718.

- [3] De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*, 2004, 292:1307-1316.
- [4] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004, 350:1495-1504.
- [5] Hulten E, Jackson JL, Douglas K, et al. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2006, 166:1814-1821.
- [6] Smith CS, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early initiation of lipid-lowering therapy for acute coronary syndromes improves compliance with guideline recommendations: observations from the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Am Heart J*, 2005, 149:444-450.
- [7] Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J*, 2005, 26:890-896.
- [8] Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*, 2004, 109(Suppl 1):III39-III43.
- [9] Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation*, 2006, 114:281-288.
- [10] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005, 352:29-38.
- [11] 赵卓, 吴学思, 韩智红, 等. 不稳定性心绞痛患者住院早期应用不同剂量普伐他汀的临床研究. *中华心血管病杂志*, 2005, 33:54-57.
- [12] Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation*, 2002, 106:1447-1452.
- [13] Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46:1405-1410.
- [14] 沈青山, 刘永胜, 朱锐, 等. 氟伐他汀干预治疗对不稳定性心绞痛患者介入治疗后炎症因子影响的研究. *中华心血管病杂志*, 2005, 33:320-322.

(上接第 507 页)

身需要较大剂量对比剂,这对一些高危患者的肾脏功能仍有威胁。

CIN 是目前心脏介入领域三大难题之一。其危险因素包括:基础肾脏损害、糖尿病、慢性心功能不全、对比剂用量过大、有效血容量减少、应用肾毒性药物、高龄等。在临床实践中能够降低 CIN 风险的措施包括:水化治疗、静脉用碳酸氢钠、乙酰半胱氨酸的预防性应用等。即便如此,也只能部分减少 CIN 发病率。减少对比剂用量成为预防 CIN 的重要措施。在本研究中,复合技术组的对比剂用量明显降低,尽管该研究结果只是初步的试验研究,但其结果仍能提示我们:磁导航技术与 OCT 技术结合的临床应用可以为 CIN 高风险患者的介入治疗提供帮助。

本研究的不足:样本量少、随访研究对象时间短。需在今后的工作中不断积累。

## 5 结论

磁导航技术应用于冠脉介入领域可以明显降低

对比剂用量。虽然操作时间有延长趋势,总体 X 线曝光时间无明显增加。

## 参考文献

- [1] Sterner G, Nyman U. Contrast medium-induced nephropathy. Aspects on incidence, consequences, risk factors and prevention. *Libyan J Med*, 2007, 2: 118-124.
- [2] 胡益斌. 磁导航心血管介入系统的工作原理及其临床应用. *医疗卫生装备*, 2006, 27: 64-65.
- [3] Kiemeneij F, Patterson MS, Amoroso G, et al. Use of the stereotaxis niobel magnetic navigation system for percutaneous coronary intervention: results from 350 consecutive patients. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 71:510-516.
- [4] Ramcharitar S, Pugliese F, Schultz C, et al. Integration of multislice computed tomography with magnetic navigation facilitates percutaneous coronary interventions without additional contrast agents. *Am Coll Cardiol*, 2009, 53: 741-746.