

· 临床研究 ·

阿托伐他汀对 60 例不稳定心绞痛患者血清 hs-CRP、MMP-9、ET-1 水平影响的研究

李 靖^{1#}, 何照国²

(1. 北京友谊医院保健室 100050; 2. 解放军第一五〇医院心内科, 河南洛阳 471031)

摘要:目的 探讨阿托伐他汀对斑块稳定性和内皮功能的作用。方法 选择 60 例诊断明确的不稳定心绞痛(UA)患者, 随机分为对照组(常规治疗)26 例和治疗组(常规治疗加阿托伐他汀, 20mg/d)34 例。治疗 2 个月。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测治疗前后各组血清高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平; 采用放射免疫法检测内皮素-1(ET-1)水平。结果 与对照组比较, 阿托伐他汀可明显降低血清 hs-CRP、MMP-9、ET-1 水平, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 阿托伐他汀能减轻 UA 患者全身炎症反应, 从而改善内皮细胞功能, 稳定动脉粥样硬化斑块。

关键词:阿托伐他汀; 不稳定心绞痛; 内皮功能; 炎症

中图分类号:R541.4; R972.3

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)04-0444-02

Effect of Atorvastatin on the levels of serum hypersensitive C-reactive protein, matrix metalloproteinase-9 and endothelin-1 in patients with unstable angina

LI Jing^{1#}, HE Zhao-guo²

(1. Health Care Room, Beijing Youyi Hospital, Beijing 100050, China;

2. Department of Cardiology, 150 Hospital of PLA, Luoyang, Henan 471031, China)

Abstract:Objective To explore the effects of atorvastatin on plaque stability and endothelial function by investigating the serum levels of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), matrix metalloproteinase-9(MMP-9) and endothelin-1(ET-1) in patients with unstable angina (UA). **Methods** Sixty patients with UA were randomly divided into two groups: control group ($n=26$): atorvastatin was not be administrated, treatment group ($n=34$): atorvastatin was be administrated(20mg/d). Before and after treatment 2 months, the levels of serum hs-CRP, MMP-9, ET-1 were measured with enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) and/or immunoradiometric assay respectively. **Results** The levels of serum hs-CRP, MMP-9, ET-1 were significantly lower in the treatment group than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin can inhibit the inflammatory reaction, ameliorate endothelial function and increase the plaque stability in the patients with UA.

Key words: atorvastatin; endothelial function; unstable angina; inflammation

目前认为冠状动脉病变严重程度主要由斑块稳定性而非大小所决定, 易损斑块破裂、血小板聚集、血栓形成是急性冠脉综合征(ACS)发病的病理生理基础。内皮功能受损、细胞外基质降解以及冠状动脉粥样硬化(AS)斑块的炎症刺激是导致斑块不稳定继而引发 ACS 的主要因素。高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)是炎症的敏感指标; 基质金属蛋白酶-9(MMP-9)在血管中的浓度反应了血管壁炎症程度, 同时对斑块的易损性具有一定的预示性作用^[1]; 内皮素-1(ET-1)反映血管内皮依赖性收缩功能, 其升高是内皮功能受损的重要表现。本研究通过观察不稳定心绞痛(UA)患者予阿托伐他汀治疗前后血清 hs-CRP、MMP-9、ET-1 水平变化, 探讨其对斑块稳定性及血管内皮功能的作用。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2006 年 7 月至 2007 年 12 月在解放军第一五〇医院住院的 UA 患者 60 例, 所有病例均符合中华医学会心血管分会和中华心血管病杂志编辑委员会制定的《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》标准^[2]; (1)典型心绞痛发作, 压榨性胸骨后疼痛, 非劳力型心绞痛; (2)心绞痛发作时 ST 段抬

高(肢体导联大于或等于 1mm, 胸导联大于或等于 2mm)或压低(≥ 1 mm); (3)检测心肌梗死标志物正常。并排除急性心肌梗死、充血性心力衰竭、感染性疾病、恶性肿瘤、肝肾功能障碍、风湿及免疫性疾病等。60 例患者中男 37 例, 女 23 例; 年龄(59 ± 12.58)岁。将入选对象随机分为两组, 治疗组 34 例, 对照组 26 例, 两组患者性别、年龄、体重指数、血脂水平、血糖水平、高血压分级分组、吸烟比例等方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

1.2 治疗方法 两组患者均给予硝酸酯类、抗凝、抗血小板聚集、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和钙拮抗剂等常规治疗。治疗组在此基础上加用阿托伐他汀 20mg/d(立普妥, 每片 20mg, 由辉瑞制药有限公司生产)。两组均治疗 2 个月(包括住院及门诊随访), 用药期间监测患者一般状况及肝肾功能、心肌酶等。

1.3 血清 MMP-9、hs-CRP、ET-1 水平测定 所有患者于入院即刻及治疗 2 个月后分别采集外周静脉血 10mL, 置于普通抗凝离心玻璃管中, 摇匀, 温度 4℃、3 500r/min 离心 3min, 取上清液放入 EP 试管中, 置于 -70℃ 冰箱待测。用酶联免疫吸

* 原在解放军第一五〇医院神经内科工作。

附法(ELISA)测定血清 hs-CRP 和 MMP-9 水平,用放射免疫法测定血清 ET-1 水平。hs-CRP 试剂盒购于华美生物工程公司,MMP-9 试剂盒购自美国 R&D 公司,ET 放射免疫试剂盒购自南京成建生物技术公司。上述检测均严格按试剂盒说明书操作。

1.4 统计学方法 采用 SPSS11.0 统计软件分析,各组计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间单因素进行方差分析,非正态分布变量取自然对数正态化后进行分析。组间均数比较用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

治疗组血清 hs-CRP、MMP-9、ET-1 水平在治疗后较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组血清 hs-CRP、MMP-9、ET-1 水平治疗前后无明显改变,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清 MMP-9、hs-CRP、ET-1 水平变化($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
hs-CRP(mg/L)	7.31±1.27	4.28±1.35*	7.28±0.76	7.01±0.68#
MMP-9(μg/L)	192.46±25.38	91.08±13.72*	189.53±37.43	174.56±11.72#
ET-1(ng/L)	121.62±34.46	68.26±27.52*	115.94±23.48	93.75±24.53#

与同组治疗前比较,* : $P < 0.05$; # : $P > 0.05$ 。

3 讨 论

UA 是 ACS 的一种,是由冠状动脉粥样斑块破裂、出血、血小板聚集、血栓形成导致血管不完全堵塞引起的。决定冠状动脉病变危险程度的关键是动脉粥样硬化斑块的稳定性,而血管内皮功能、血清 hs-CRP、MMP-9 水平是影响动脉粥样硬化斑块稳定性的重要因素。正常血管内皮具有调节血管张力、抑制血小板聚集、改善血浆纤溶活性、抑制炎症反应、调控平滑肌增殖等功能,血管内皮功能受损是动脉粥样硬化的始发因素。有研究表明 UA 患者存在严重的血管内皮功能损伤^[3]。hs-CRP 目前被认为是与动脉粥样硬化关系最密切的炎症标志物之一,hs-CRP 是在感染和组织损伤时血浆中快速升高的主要急性期蛋白之一,由肝脏细胞合成,并可在其他局部组织及部位,如动脉粥样硬化斑块中的部分细胞内合成。Zhang 等^[4]利用 IVUS 对 152 例冠心病患者随访研究发现,破裂斑块组血浆 hs-CRP 水平明显高于未破裂组,差异有统计学意义($P < 0.01$),hs-CRP > 8.94 mg/L 可预测斑块稳定性,提示 hs-CRP 水平可能反应斑块破裂的活跃程度。MMPs 是一类对细胞外基质和内弹力膜具有降解活性的蛋白酶超家族,目前从哺乳动物体内已经克隆了 20 种以上的 MMPs, MMP-9 为其中一种。MMP-9 又称为明胶酶 B,主要由中性粒细胞和巨噬细胞以前酶原的形式合成与分泌,降解胶原及弹性蛋白。有研究表明, MMPs 可降解细胞外基质,削弱纤维帽的结构,增加动脉粥样硬化斑块的不稳定性,加速斑块裂隙,促进斑块破裂和血栓形成,因此 MMPs 增加可能是导致不稳定性心绞痛主要原因之一^[5]。因此血管内皮功能及血清 hs-CRP、MMP-9 水平是反应斑块稳定的重要参数。抑制炎症反应、稳定易损斑块已成为治

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗组(n=34)	对照组(n=26)
年龄(岁)	60±11.35	59±08.46
性别(男/女)	16/18	13/13
吸烟史(n)	13	10
合并高血压(n)	15	11
血糖(mmol/L)	5.4±0.6	5.7±1.1
总胆固醇(mmol/L)	4.76±0.76	4.49±0.87
三酰甘油(mmol/L)	1.85±0.57	1.65±0.62
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.35±0.34	1.27±0.27
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.26±0.61	2.89±0.58

疗 UA 的一个重要目标。

本研究结果显示,阿托伐他汀可以明显降低血清 hs-CRP、MMP-9、ET-1 水平,说明阿托伐他汀治疗 UA 的作用与其具有降低炎症反应、抑制内皮细胞和平滑肌细胞增生、减少 MMPs 的产生、降低血管紧张素 II 受体表达、保护血管内皮等功能有关。阿托伐他汀除具有降低总胆固醇、升高高密度脂蛋白胆固醇作用外,还具有抑制血小板激活、降低血黏度、抑制凝血、防止血栓形成、减轻炎症反应等多方面作用,从各个环节阻止粥样硬化斑块的进展,证实阿托伐他汀稳定粥样斑块作用是多效性的^[6]。

总之,在常规治疗的基础上加用阿托伐他汀可明显降低 UA 患者血清 hs-CRP、MMP-9、ET-1 水平,减轻炎症反应,改善内皮功能,从而起到稳定动脉粥样硬化斑块的作用。

参考文献:

[1] Zeng B, Prasan A, Fung KC, et al. Elevated circulating levels of matrix metalloproteinase-9 and-2 in patients with symptomatic coronary artery disease[J]. Intern Med J, 2005, 35: 331.

[2] 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. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 409.

[3] Grabczewska Z, Nartowicz E, Kubica J, et al. Endothelial function parameters in patients with unstable angina and infection with Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae [J]. Eur J Intern Med, 2006, 17(5): 339. (下转第 448 页)

3 讨 论

麻醉恢复是手术患者围术期管理的一个重要环节,其心血管系统和呼吸系统并发症发生率最高,监护和管理不善存在一定风险。为避免患者不适,有学者提倡尽可能在一定麻醉深度下拔管^[3]。本研究结果显示,A组有一定的麻醉深度,B组患者意识完全清醒,两组患者气管拔管后因舌根后坠所致气道梗阻发生率分别为25%、18%,A组发生率较B组高,但差异无统计学意义。两组患者气管拔管后吸空气5min时SpO₂呈逐渐下降趋势,两组患者低氧血症的发生率相似,差异无统计学意义。作者认为部分麻醉恢复期患者对气管插管的刺激不能耐受,出现烦躁、不合作,当拔除气管插管解除刺激后,患者在麻醉残余作用下很快入睡,部分患者舌根后坠导致气道梗阻,甚至不能维持正常通气,这提示上腹部手术全麻恢复期患者自主呼吸在气管拔管早期并未恢复到最佳状态。其影响因素较多,如麻醉残留作用、手术伤口疼痛、患者术前情况、肺通气血流比值改变、局限性肺不张等。腹部手术全麻后对呼吸功能的影响主要发生在手术后早期,并与患者年龄和术前伴随疾病有关^[4]。上腹部手术全麻恢复期患者气管拔管后早期给予吸氧治疗是必不可少的基本措施之一,但仍有部分患者出现气道梗阻、低氧血症、呼吸抑制等并发症。所以对腹部手术全麻恢复期患者应加强气道监护和管理,尤其要注意早期低氧血症的预防和处理。

全麻后呼吸功能改变的主要机制是肺泡换气及通气血流比例异常。这与膈肌上抬、吸气肌张力消失致功能残气量减少有关。上腹部手术全麻恢复期患者气管拔管后实施鼻面罩无创通气时应用压力支持及呼气末正压能支撑张弛的口咽气道,增加功能残气量,使萎陷肺泡复张,从而解除气道梗阻,改善通气不足,预防术后早期发生低氧血症。有报道深麻醉下拔管后应用面罩无创通气可使患者循环更趋稳定,改善术后低氧血症,明显提高患者全麻术后苏醒质量^[5]。也有学者采用有创及无创序贯性撤机用于冠状动脉搭桥术后患者,认为可以缩短机械通气时间,改善治疗效果^[6]。本研究发现A组患者因实施了鼻面罩无创通气,患者气道梗阻解除,无低氧血症及二氧化碳潴留现象,1h后血气分析结果显示,二氧化碳分压及氧分压明显优于B组,并且并发症较少,除1例有腹胀感外,其余患者无明显不适感,耐受性和依从性良好。B组患者气管拔管后虽然均给予面罩吸氧,SpO₂多数能维持在正常范围,但部分患者因麻醉残余作用,在解除气管插管刺激后很快入睡,发生舌根后坠,导致气道梗阻,这给麻醉复苏管理带来困难。B组有2

例患者出现严重呼吸抑制,经重新气管插管、机械通气后情况改善。术后无创支持性通气可明显提高肺通气和换气功能,减轻患者气急症状,从而防止术后发生呼吸衰竭,避免或减少气管插管,缩短住ICU天数,降低患者病死率^[7]。同时对老年患者全麻术后低氧血症、高碳酸血症和肺不张有较好的防治作用^[8]。

无创通气技术在术后患者的应用近年来逐渐受到关注,为胸腹手术患者,尤其是老年患者,并存内科疾病者,如高血压、心脏病等患者在全麻恢复期提供了新的技术支持。作者认为,上腹部手术全麻后无创通气具有积极的临床意义,能预防低氧血症,解除气道梗阻,避免重新插管,降低患者费用。

参考文献:

- [1] 杨明全,曾永红,徐俊,等. 动态 P-V 曲线监测指导全麻术后气管拔管[J]. 四川医学,2006,27(10):1065.
- [2] McCollanm JS, O'Neil M, Norcross ED, et al. Continuous infusion of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomized comparison[J]. Crit Care Med, 1999, 27: 2454.
- [3] Stone DJ, Ual TJ. Airway management. In; Miller RD, Cucchiara RF, Miller ED, eds. Anesthesia [M]. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1446.
- [4] 游正荣. 全身麻醉对老年上腹部手术后呼吸功能的影响[J]. 重庆医学, 2006, 35(10): 941.
- [5] 许毓光, 郭曲练, 陈江辉. BIPAP 在高血压患者深麻醉下拔管后呼吸支持中的应用[J]. 中南大学学报(医学版), 2006, 31(3): 434.
- [6] 牛永胜, 穆心苇, 章淬, 等. 有创与无创序贯性机械通气对冠状动脉搭桥术后延迟拔管的治疗作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2006, 26(3): 209.
- [7] Auriant I, Jallot A, Herve P, et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164: 1231.
- [8] 张中伟, 刘进. 无创正压通气在老年患者全身麻醉术后的应用[J]. 国外医学呼吸系统分册, 2005, 25(12): 914.

(收稿日期:2009-07-13 修回日期:2009-08-14)

(上接第 445 页)

- [4] Zhang XW, Ge JB, Yang JM, et al. Relationship between hs-CRP, proMMP-1, TIMP-1 and coronary plaque morphology: intravascular ultrasound study[J]. Chin Med J (Engl), 2006, 119(20): 1689.
- [5] Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, et al. Comparison of levels of serum matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction versus unstable angina

pectoris versus stable angina pectoris[J]. Am J Cardiol, 2006, 97(2): 175.

- [6] Lee JM, Choudhury RP. Prospects for atherosclerosis regression through increase in high-density lipoprotein and other emerging therapeutic targets[J]. Heart, 2007, 93(5): 559.

(收稿日期:2009-08-07 修回日期:2009-09-28)