

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.01.014

强化他汀治疗对不稳定心绞痛患者自身免疫的影响*

张静怡¹,张博男²,李 燕¹,穆怀彬¹,吕 冰¹,张春来^{1△}

(1. 河北省唐山市工人医院心内四科 063000;2. 河北联合大学基础医学院药理学系,河北唐山 063000)

摘要:**目的** 探讨强化他汀治疗对行经皮冠状动脉介入术(PCI)术后不稳定心绞痛(UA)患者外周血 T 细胞亚群的影响。**方法** 选择 2012 年 9 月至 2013 年 4 月在唐山市工人医院住院并行 PCI 术的 UA 患者 180 例分为高负荷量他汀治疗组、常规负荷量他汀治疗组、常规治疗组,每组 60 例。采用流式细胞分析法检测各组患者术前 1 d 和术后 1 周、1 个月、6 个月外周血 CD4⁺, CD8⁺ 细胞占 T 淋巴细胞比例,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞占 CD4⁺T 细胞比例。**结果** 不同剂量的阿托伐他汀钙在术后 1 周、1 个月、6 个月均可降低 CD4⁺T 细胞比例,升高 CD8⁺T 细胞比例,同时升高 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞占 CD4⁺T 细胞比例且服用时间越长效果越明显($P<0.05$);高负荷量他汀治疗组在术后 1 个月、6 个月外周血 CD4⁺, CD8⁺ 细胞占 T 淋巴细胞比例和 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞占 CD4⁺T 细胞比例与同时时间点常规负荷量他汀治疗组和常规治疗组相比差异亦有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阿托伐他汀钙通过调节 UA 患者外周血 T 细胞亚群的平衡状态而降低 UA 的发病且强化他汀治疗后临床疗效更显著。

关键词:心绞痛,不稳定;T 淋巴细胞;他汀

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2015)01-0042-03

Impact of high-load atorvastatin on autoimmunity in patients with unstable angina*

Zhang Jingyi¹, Zhang Bonan², Li Yan¹, Mu Huaibin¹, Lv Bing¹, Zhang Chunlai^{1△}

(1. Department of Cardiology, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of pharmacology, School of Basic Medicine of Hebei United University, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract:**Objective** To explore the impact of high-load atorvastatin on T cell subsets in patients with unstable angina (UA) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** One hundred and eighty patients with UA were randomly divided into high-load atorvastatin group, ordinary-load atorvastatin group and routine group, 60 cases in each group. The ratios of CD4⁺ T cell, CD8⁺ T cell and the frequencies of CD4⁺CD25⁺Treg were detected in 3 groups 1 day before PCI and 1 week, 1 month and 6 months after PCI by flow cytometry analysis. **Results** Different doses of atorvastatin reduced the ratio of CD4⁺ T cells and increased the ratio of CD8⁺ T cells and also the frequencies of CD4⁺CD25⁺Treg after PCI for 1 week, 1 month and 6 months. The longer the time to take atorvastatin, the more obvious the effect was ($P<0.05$). The ratios of CD4⁺, CD8⁺ T cells and the frequencies of CD4⁺CD25⁺Treg after PCI for 1 month and 6 months in high-load atorvastatin showed significant difference compared with those in ordinary-load atorvastatin group and routine group ($P<0.05$). **Conclusion** Atorvastatin could regulate the balance of T cell subsets in patients with UA, and thus it may reduce the UA onset and the treatment effect of high-load atorvastatin is more significant.

Key words: angina, unstable; T-Lymphocytes; atorvastatin

动脉粥样硬化导致的冠心病为最主要的心血管疾病之一,其发生机制包括血管内皮损伤、氧化应激、脂代谢失常、慢性炎症、免疫应答等。动脉粥样硬化为血管的慢性炎症免疫性疾病,免疫反应参与调节动脉粥样硬化过程^[1-4]。多种免疫细胞,如巨噬细胞、T 细胞、肥大细胞等参与了动脉粥样硬化的形成、进展及斑块破裂过程。他汀类药物又称羟甲基戊二酸甲酰辅酶 A 还原酶抑制剂,是临床常用的调血脂药物。意大利那不勒斯研究中心显示,经皮冠状动脉介入术(PCI)术前大剂量负荷阿托伐他汀能显著降低 PCI 术后心血管事件。从获益时间看,这不是通过调血脂作用产生的,确切的作用机制仍不清楚,目前认为阿托伐他汀可能是通过抗炎、抗栓、抗氧化,改善血管内皮功能等机制发挥作用^[5]。本研究通过检测应用大剂量阿托伐他汀治疗不稳定心绞痛(UA)患者前后 T 细胞亚群 CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞(regu-

latory T cell, Treg)的变化,探讨强化他汀治疗对 UA 患者自身免疫的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 9 月至 2013 年 4 月在唐山市工人医院住院并行 PCI 术的 UA 患者 180 例,其中男 97 例,女 83 例。将入选患者分为高负荷量他汀治疗组、常规负荷量他汀治疗组、常规治疗组,每组 60 例,3 组患者在性别差异,年龄差异和冠心病危险因素方面差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:(1)年龄 65 岁以下,冠状动脉造影明确至少有一支冠脉直径狭窄达 75% 以上,并成功行支架植入术的患者;(2)患者同意并签署知情同意书。排除标准:心功能不全;肝功能异常;肾功能异常;急性心肌梗死;恶性肿瘤;风湿免疫性疾病;感染性疾病。

1.2 方法

* 基金项目:唐山市科技支撑计划项目(12150222B-15)。 作者简介:张静怡(1982—),主治医师,硕士,从事心血管内科方向研究。 △ 通讯作者, Tel: (0315)2305046; E-mail: zclzr1970@126.com。

1.2.1 治疗方式 (1)高负荷量他汀治疗组,术前 12 h 给予 80 mg 阿托伐他汀钙口服,术后坚持口服 40 mg 阿托伐他汀钙,每晚 1 次;(2)常规负荷量他汀治疗组,术前 12 h 给予 40 mg 阿托伐他汀钙口服,术后坚持口服 20 mg 阿托伐他汀钙,每晚 1 次;(3)常规治疗组,常规口服 20 mg 阿托伐他汀钙,每晚 1 次。

1.2.2 标本采集 每例入选患者术前 1 d 空腹采取静脉血 2 mL,术后 1 周、1 个月、6 个月再分别采取静脉血 2 mL,采用 EDTA 抗凝,流式细胞术检测外周血 T 细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺ 细胞占 T 淋巴细胞比例,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞占 CD4⁺T 细胞比例。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组术前 1 d 和术后 1 周、1 个月、6 个月外周血 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺ 细胞比例 3 组术前 1 d 外周血 CD4⁺、CD8⁺T 细胞比例无明显差异。各组术后 1 周、1 个月、6 个月外周血 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺ 细胞比例与术前 1 d 相比均明显降低,CD8⁺ 细胞比例均明显升高且服用阿托伐他汀钙的时间越长,CD4⁺ 细胞比例下降的越明显,CD8⁺ 细胞比例升高的亦越明显 ($P < 0.05$);常规负荷量他汀治疗组术后 6 个月和常规治疗组在术后 1 个月和 6 个月外周血 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺ 细胞比例与同时间点高负荷量他汀治疗组相比,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组患者服用不同剂量的阿托伐他汀钙后 CD4⁺/CD8⁺ 比值均明显下降,且高负荷量他汀治疗组患者 CD4⁺/CD8⁺ 比值恢复的更理想,见表 1。

表 1 各组患者术前术后外周血 CD4⁺、CD8⁺ 细胞数量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
高负荷量他汀治疗组			
术前 1 d	64.09 ± 6.32	17.36 ± 9.22	3.69
术后 1 周	59.26 ± 6.54 ^a	23.23 ± 6.35 ^a	2.55
术后 1 个月	51.36 ± 5.68 ^b	30.44 ± 7.34 ^b	1.68
术后 6 个月	41.23 ± 3.65 ^b	39.87 ± 7.93 ^b	1.03
常规负荷量他汀治疗组			
术前 1 d	66.65 ± 7.21	20.55 ± 8.65	3.24
术后 1 周	60.23 ± 7.59 ^a	22.69 ± 8.36	2.65
术后 1 个月	54.36 ± 8.56 ^b	28.54 ± 8.34 ^b	1.90
术后 6 个月	47.54 ± 5.25 ^{bc}	35.56 ± 6.78 ^{bc}	1.33
常规治疗组			
术前 1 d	63.56 ± 5.98	19.65 ± 8.11	3.23
术后 1 周	61.68 ± 5.61	20.69 ± 6.98	2.98
术后 1 个月	56.41 ± 7.26 ^{ac}	25.31 ± 8.53 ^{ac}	2.22
术后 6 个月	50.32 ± 5.47 ^{bd}	30.68 ± 8.62 ^{bd}	1.64

^a: $P < 0.05$,^b: $P < 0.01$,与术前比较;^c: $P < 0.05$,^d: $P < 0.01$,与高负荷量他汀治疗组同期比较。

2.2 3 组术前 1 d 和术后 1 周、1 个月、6 个月外周血 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞占 CD4⁺T 细胞比例 3 组术前

1 d 外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞比例无明显差异。各组术前与术后 1 周、1 个月、6 个月外周血 CD4⁺CD25⁺Treg/CD4⁺T 水平相比均明显降低 ($P < 0.05$),结果表明连续服用阿托伐他汀钙可以升高 UA 患者 CD4⁺CD25⁺Treg/CD4⁺T 水平。相对于常规负荷量他汀治疗组和常规治疗组,UA 患者连续服用高负荷量他汀 6 个月外周血 CD4⁺CD25⁺Treg/CD4⁺T 水平升高的更明显,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 各组患者 CD4⁺CD25⁺Treg/CD4⁺T 细胞比例的比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg/CD4 ⁺ T
高负荷量他汀治疗组	
术前 1 d	5.97 ± 0.21
术后 1 周	6.54 ± 0.36 ^a
术后 1 个月	7.69 ± 0.25 ^b
术后 6 个月	10.36 ± 0.41 ^b
常规负荷量他汀治疗组	
术前 1 d	6.35 ± 0.65
术后 1 周	6.96 ± 0.24 ^a
术后 1 个月	7.87 ± 0.32 ^a
术后 6 个月	9.12 ± 0.11 ^{bc}
常规治疗组	
术前 1 d	6.29 ± 0.58
术后 1 周	6.55 ± 0.12
术后 1 个月	7.26 ± 0.31 ^a
术后 6 个月	8.32 ± 0.23 ^{bd}

^a: $P < 0.05$,^b: $P < 0.01$,与术前比较;^c: $P < 0.05$,^d: $P < 0.01$,与高负荷量他汀治疗组同期比较。

3 讨 论

冠状动脉粥样硬化斑块变化、血小板聚集和血栓形成是诱发 UA 的重要因素。近年来研究发现 UA 的发病与免疫炎症有密切关系,临床上也发现 UA 患者外周血中可以观察到明显 T 淋巴细胞激活^[6-7]。T 淋巴细胞主要分为:CD4⁺ 和 CD8⁺T 淋巴细胞两大亚群。CD4⁺T 淋巴细胞即辅助性 T 淋巴细胞,具有协助体液免疫和细胞免疫功能^[8];CD8⁺T 淋巴细胞即抑制性 T 淋巴细胞,具有抑制体液免疫和细胞免疫的功能^[8]。它们相互协调,相互制约,共同参与对机体免疫应答的调节作用。CD4⁺CD25⁺Treg 是一类具有免疫抑制功能的细胞群,在维持自身免疫耐受过程中有着不可替代的作用^[9]。Ait-Oufella 等^[10]在建立几种小鼠的动脉粥样硬化(AS)模型时,发现天然的 CD4⁺CD25⁺Treg 可以明显抑制 AS 的形成。还有学者在研究氧化低密度脂蛋白与 AS 的关系时发现,CD4⁺CD25⁺foxp3⁺Treg 的上调可以改善 AS^[11-12]。这些研究提示,CD4⁺CD25⁺Treg 对于 AS 发生、发展过程中的炎症反应和免疫反应有一定的调控作用。

30 多年前他汀类药物的诞生开创了心血管疾病治疗的新纪元,近年来,陆续揭晓的大规模随机对照试验结果更奠定了他汀类药物在冠心病治疗中的基石地位。然而,理想的他汀治疗剂量仍是目前悬而未决的问题。本研究发现,UA 患者术前外周血 CD4⁺T 淋巴细胞比例明显较高,而 CD8⁺T 淋巴细胞

比例显著较低, $CD4^+/CD8^+$ 比值较高, 同时还检测到 $CD4^+CD25^+Treg/CD4^+T$ 比例显著较低, 提示 UA 患者 $CD4^+$, $CD8^+T$ 淋巴细胞比例失调, $CD4^+CD25^+Treg$ 比例减少失去其免疫抑制功能能够通过急性炎症反应导致斑块的不稳定参与 UA 的发病。UA 患者术后服用不同剂量的阿托伐他汀钙均可以降低 $CD4^+T$ 淋巴细胞水平, 升高 $CD8^+T$ 淋巴细胞水平, 使 $CD4^+/CD8^+$ 比值降低, 同时升高 $CD4^+CD25^+Treg$ 比例, 但高负剂量他汀治疗组相对于常规负剂量他汀治疗组和常规治疗组对 UA 患者外周血 T 细胞亚群的改善更显著, 随着服用时间的延长效果亦越理想 ($P < 0.05$)。

本研究结果提示, UA 患者术后服用他汀类药物可以明显降低动脉粥样硬化发生发展的免疫炎症反应, 其机制与调节 T 细胞亚群的比例有关, 且高负剂量他汀的临床疗效更显著, 值得临床推广。

参考文献:

- [1] Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2011, 145(3):341.
- [2] Cretney E, Xin A, Shi W, et al. The transcription factors Blimp-1 and IRF4 jointly control the differentiation and function of effector regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(4):304-311.
- [3] 刘俊. 动脉粥样硬化中的免疫调节[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(11):957-962.
- [4] Keaney JF. Immune modulation of atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2011, 124(22):e559-560.
- [5] NNakamura K, Sasaki T, Cheng XW, et al. Statin prevents plaque disruption in apoE-knockout mouse model through

pleiotropic effect on acute inflammation[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(2):355-361.

- [6] Buja LM, Willerson JT. Role of inflammation in coronary plaque disruption[J]. *Circulation*, 1994, 89(1):503-505.
- [7] Neri Serneri GG, Prisco D, Martini F, et al. Acute T-cell activation is detectable in unstable angina[J]. *Circulation*, 1997, 95(7):1806-1812.
- [8] 冯静, 费瑜, 孟晓萍, 等. $CD4^+$ 和 $CD8^+T$ 淋巴细胞与动脉粥样硬化相关性研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(8):707-710.
- [9] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains(CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. *J Immunol*, 1995, 155(3):1151-1164.
- [10] Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice[J]. *Nat Med*, 2006, 12(2):178-180.
- [11] van Puijvelde GH, Hauer AD, de Vos P, et al. Induction of oral tolerance to oxidized low-density lipoprotein ameliorates atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2006, 114(18):1968-1976.
- [12] de Boer OJ, van der Wal AC. FOXP3⁺ regulatory T cells in vulnerable atherosclerotic plaques[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 145(1):161.

(收稿日期:2014-08-12 修回日期:2014-10-22)

(上接第 41 页)

- 4(1):9-14.
- [5] Nofer JR, van der Giet M, Tolle M, et al. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(4):569-581.
- [6] Lan T, Bi H, Liu W, et al. Simultaneous determination of sphingosine and sphingosine 1-phosphate in biological samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011, 879(7/8):520-525.
- [7] Murata N, Sato K, Kon J, et al. Interaction of sphingosine 1-phosphate with plasma components, including lipoproteins, regulates the lipid receptor-mediated actions[J]. *Biochem J*, 2000, 352(3):809-815.
- [8] Theilmeier G, Schmidt C, Hermann J, et al. High-density lipoproteins and their constituent, sphingosine-1-phosphate, directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury in vivo via the S1P3 lysophospholipid receptor[J]. *Circulation*, 2006, 114(13):1403-1409.
- [9] 颜玉玲, 余强. 脂联素在冠心病中作用及机制的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2013, 34(3):447-450.
- [10] Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, et al. Association of the circulating adiponectin concentration with cor-

onary in-stent restenosis in haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(6):1640-1647.

- [11] Mito T, Miura S, Iwata A, et al. Determination of the cut-off plasma adiponectin level associated with a lower risk of restenosis in patients with stable angina[J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22(7):451-457.
- [12] Ding M, Xie Y, Wagner RJ, et al. Adiponectin induces vascular smooth muscle cell differentiation via repression of mammalian target of rapamycin complex 1 and FoxO4[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(6):1403-1410.
- [13] 柴月阳, 毛威. 白介素-18 与冠心病的相关性研究进展[J]. *内蒙古中医药*, 2011, 30(18):117-118.
- [14] 焦俊革. 冠心病患者血清超敏 C-反应蛋白、白介素-18 和尿酸检测的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(7):878-879.
- [15] 刘镇平, 徐志康, 李晶, 等. 冠心病患者血清胱抑素 C 及白介素-18 检测的临床意义[J]. *河北医学*, 2012, 18(11):1536-1538.
- [16] 李华. 冠心病血清脂蛋白相关磷脂酶和白介素-18 的改变及临床意义[J]. *中国伤残医学*, 2013, 21(9):297-298.

(收稿日期:2014-08-14 修回日期:2014-10-16)