

## 他汀类药物对 UAP 患者 PCI 术后心肌损伤与炎症因子的影响比较\*

裴芳<sup>1,2</sup>, 黄骥<sup>1</sup>, 黄婕<sup>1</sup>, 杨颖<sup>3</sup>, 于长青<sup>2</sup>, 王旭开<sup>2△</sup>

(1. 中国人民武装警察部队重庆市总队医院心血管内科, 重庆 400061; 2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所心血管内科/重庆市心血管病研究所, 重庆 400042; 3. 武警广东省总队医院军人科, 广州 510507)

**摘要:**目的 比较阿托伐他汀和瑞舒伐他汀对不稳定性心绞痛(UAP)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后心肌损伤和炎症因子的影响。方法 选取拟行 PCI 术的 UAP 患者 96 例,分为两组,在常规治疗的基础上,分别于 PCI 术前加用阿托伐他汀(20 mg/d)和瑞舒伐他汀(20 mg/d)治疗 1 周。在用药前、术中和术后 24 h 时,检测患者血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-6、IL-10 的水平。结果 术后 24 h 时,瑞舒伐他汀组的 CK-MB、cTnI、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的水平均显著低于阿托伐他汀组( $P < 0.05$ ),而 IL-10 的水平则显著高于阿托伐他汀组( $P < 0.05$ )。结论 UAP 患者 PCI 术前给予 20 mg/d 的瑞舒伐他汀,可有效地降低心肌损伤和炎症因子的水平,效果优于同剂量的阿托伐他汀。

**关键词:**心绞痛,不稳定性;经皮冠状动脉介入治疗;心肌损伤;阿托伐他汀;瑞舒伐他汀

中图分类号:R54

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)06-0749-03

## Effect comparison of statins on myocardial injure and inflammatory factors in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention\*

Pei Fang<sup>1,2</sup>, Huang Ji<sup>1</sup>, Huang Jie<sup>1</sup>, Yang Ying<sup>3</sup>, Yu Changqing<sup>2</sup>, Wang Xukai<sup>2△</sup>

(1. Department of Cardiology, Chongqing Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Force, Chongqing 400061, China; 2. Department of Cardiology, Institution of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing Institute of Cardiovascular Diseases, Chongqing 400042, China; 3. The Military Ward, Guangdong Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Guangzhou, Guangdong 510507, China)

**Abstract: Objective** To compare the effect of atorvastatin and rosuvastatin on myocardial injure and inflammatory factors in patients with unstable angina pectoris(UAP) undergoing percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods** Ninety six UAP patients undergoing PCI were enrolled in the study and divided into two groups, patients were given atorvastatin(20 mg/d) or rosuvastatin(20 mg/d) besides conventional treatment for 1 week before PCI. Datas were collected before medication, PCI and Twenty-four hours after PCI, including CK-MB, cTnI, hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-10. **Results** Twenty-four hours after surgery, the PCI, CK-MB, cTnI, hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 of rosuvastatin group were lower than those of atorvastatin group( $P < 0.05$ ), but IL-10 of rosuvastatin group was higher than that of atorvastatin group( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Rosuvastatin (20 mg/d) is better than atorvastatin (20 mg/d) in the efficacy of UAP patients undergoing PCI, which can reduce the level of myocardial injure and inflammatory factors effectively.

**Key words:** angina pectoris, unstable; percutaneous coronary intervention; myocardial injure; atorvastatin; rosuvastatin

近三十年来,经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)已成为不稳定性心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)的首选治疗方法。与溶栓治疗相比,PCI 具有成功率高、见效快、效果明显等优点,可有效重建血管,改善患者预后。但部分患者行 PCI 术后,出现心肌损伤、冠状动脉局部炎症反应加重等并发症。研究显示,PCI 术前应用他汀类药物,可有效预防心肌损伤,控制炎症反应,改善 UAP 患者预后,减少心血管病事件的发生<sup>[1-2]</sup>。然而,这些研究都集中于探讨单一品种的他汀类药物或其不同剂量对 PCI 术后 UAP 患者心肌损伤和炎症因子的影响,对不同品种的他汀类药物作用比较研究很少。本研究比较 PCI 术前,使用 20 mg/d 的阿托伐他汀和瑞舒伐他汀对 UAP 患者心肌损伤、炎症因子的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 根据中华医学会心血管病学分会《不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》(2007 版)<sup>[3]</sup>,选择 2012 年 7 月至 2013 年 12 月在武警重庆总队医院确诊为 UAP 且拟行 PCI 的患者为研究对象,并排除以下病例:急性心肌梗死或合并严重心肌病,严重肝肾功能不全或脑卒中,严重感染或自身免疫性疾病,恶性肿瘤,严重高血压患难以控制,合并糖尿病、甲状腺疾病,入院前 2 个月内有调脂药物或抗炎药物应用史者,他汀类药物过敏者。UAP 患者分为阿托伐他汀组和瑞舒伐他汀组。研究方案征得患者及其家属知情同意,并获伦理委员会批准。

**1.2 治疗方法** 所有患者均给予抗凝、抗血小板、硝酸酯类、 $\beta$ 受体阻断剂、钙离子拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂等常规

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81370367)。 作者简介:裴芳(1976-),副主任医师,博士,主要从事心血管疾病的临床及基础研究。

△ 通讯作者, E-mail: wangxuk@163.com。

治疗,阿托伐他汀组加用阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408) 20 mg/d,瑞舒伐他汀组加用瑞舒伐他汀钙片(阿斯利康制药有限公司,国药准字 J20120007) 20 mg/d,晚间睡前服用。治疗 1 周后,行 PCI,术后继续服用相应的他汀类药物 3 d,用量减半。

**1.3 检测指标** 患者于药物治疗前、术前和术后 24 h,采集肘静脉血 10 mL。4 ℃ 低温下以 3 000 r/min 速度离心 10 min 分离血清,存放于 -70 ℃ 冰箱中备用。使用美国 Beckman Coulter 公司生产的 ACCESS 2 化学发光免疫分析仪和 AU5800 型全自动生化分析仪,以双抗体夹心法测定血清肌酸激酶同工酶(CK-MB),以化学发光法测定心肌肌钙蛋白 I(cTnI),以免疫透射比浊法测定高敏 C 反应蛋白(hs-CRP),试剂盒由 Beckman Coulter 公司提供。使用美国 DRG 公司生产的 ELM3000 全自动酶标仪,以 ELISA 在 450 nm 检测吸光度值,绘制标准曲线并计算得到肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-6、IL-10 水平,试剂盒由比利时 Innogenetics 公司提供。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS16.0 软件进行统计分析,定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间基线资料比较采用成组  $t$  检验,两组间治疗前后比较采用重复测量设计方差分析;定性资料比较采用  $\chi^2$  检验,两组间有序资料比较采用 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组基线资料及用药比较** 两组患者在基线资料和常规用药方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者基线资料及用药比较( $n=48$ )

项目	阿托伐他汀组	瑞舒伐他汀组	$t/\chi^2$	$P$
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	59.7 $\pm$ 8.7	61.1 $\pm$ 9.3	0.87	0.39
男性[ $n$ (%)]	35(72.9)	39(81.3)	0.94	0.33
CCS 分级[ $n$ (%)]			0.85	0.40
Ⅱ级心绞痛	22(45.8)	18(37.5)		
Ⅲ级心绞痛	19(39.6)	21(43.8)		
Ⅳ级心绞痛	7(14.6)	9(18.8)		
高血压[ $n$ (%)]	27(56.3)	30(62.5)	0.39	0.53
高脂血症[ $n$ (%)]	19(39.6)	21(43.8)	0.17	0.68
冠心病史[ $n$ (%)]	14(29.2)	17(35.4)	0.43	0.51
吸烟[ $n$ (%)]	23(47.9)	29(60.4)	1.51	0.22
病变血管[ $n$ (%)]			0.25	0.80
单支	25(52.1)	23(47.9)		
双支	18(37.5)	21(43.8)		
三支以上	5(10.4)	4(8.3)		
用药情况[ $n$ (%)]				
阿司匹林	48(100.0)	48(100.0)	—	1.00
氯吡格雷	48(100.0)	48(100.0)	—	1.00
硝酸酯类	26(54.2)	29(60.4)	0.38	0.54
$\beta$ 受体阻断剂	30(62.5)	34(70.8)	0.75	0.39
钙离子拮抗剂	25(52.1)	29(60.4)	0.68	0.41
ACEI/ARB	41(85.4)	43(89.6)	0.38	0.54

—:此项无数据。

**2.2 两组心肌损伤比较** 用药前,两组患者的 CK-MB、cTnI 差异无统计学意义,具有可比性( $P > 0.05$ )。术后 24 h 时,阿托伐他汀组的 CK-MB、cTnI 水平显著上升,较其术前差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且显著高于同期的瑞舒伐他汀组( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者 CK-MB、cTnI 比较( $\bar{x} \pm s$ , $n=48$ )

组别	CK-MB(U/L)	cTnI( $\mu$ g/L)
阿托伐他汀组		
用药前	15.7 $\pm$ 3.2	0.04 $\pm$ 0.02
术前	13.6 $\pm$ 1.9	0.03 $\pm$ 0.01
术后 24 h	21.1 $\pm$ 4.3	0.11 $\pm$ 0.04
瑞舒伐他汀组		
用药前	16.4 $\pm$ 3.7	0.04 $\pm$ 0.02
PCI 术前	11.5 $\pm$ 2.5	0.02 $\pm$ 0.01
术后 24 h	13.2 $\pm$ 3.3	0.02 $\pm$ 0.01

**2.3 两组炎症因子比较** 用药前,两组患者炎症因子水平平均差异无统计学意义,具有可比性( $P > 0.05$ )。术后 24 h 时,阿托伐他汀组的 hs-CRP、IL-6 水平较其用药前有明显上升( $P < 0.05$ ),且显著高于同期的瑞舒伐他汀组( $P < 0.05$ )。虽然两组患者术后 24 h 时的 IL-10 水平都比用药前有明显升高( $P < 0.05$ ),但瑞舒伐他汀组增幅更为显著( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者炎症因子比较( $\bar{x} \pm s$ , $n=48$ )

组别	hs-CRP (mg/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)
阿托伐他汀组				
用药前	5.5 $\pm$ 2.5	11.2 $\pm$ 3.4	24.5 $\pm$ 5.8	9.2 $\pm$ 2.7
术前	4.9 $\pm$ 1.8	10.4 $\pm$ 3.1	22.6 $\pm$ 5.1	11.7 $\pm$ 3.5
术后 24 h	14.5 $\pm$ 3.7	13.6 $\pm$ 4.2	29.1 $\pm$ 6.6	15.5 $\pm$ 4.3
瑞舒伐他汀组				
用药前	5.9 $\pm$ 2.3	11.5 $\pm$ 3.7	25.3 $\pm$ 6.1	9.0 $\pm$ 3.1
PCI 术前	3.6 $\pm$ 1.4	7.8 $\pm$ 2.4	17.5 $\pm$ 4.3	16.3 $\pm$ 3.9
术后 24 h	4.5 $\pm$ 1.6	8.2 $\pm$ 2.1	19.7 $\pm$ 4.7	24.9 $\pm$ 5.2

## 3 讨论

PCI 可诱发和加重冠状动脉的局部炎症反应,造成心肌的微损伤甚至微梗死,患者或无任何症状和心电图改变<sup>[4]</sup>,其原因包括:球囊扩张、支架植入可损伤血管内皮,诱发不稳定斑块破裂,促进 hs-CRP、TNF- $\alpha$  等炎症因子分泌;斑块的挤压移位,造成侧支血管闭塞及冠状动脉痉挛;炎症因子间级联反应导致微血栓形成,并堵塞远端微血管,引起微小心肌损伤<sup>[5-6]</sup>。

心肌损伤是 PCI 术后患者预后不良的独立预测因素,CK-MB 和 cTnI 是心肌损伤标志物,尤其是 cTnI 对微小心肌损伤的敏感度和特异度非常高,二者水平升高预示患者长期预后不良,心血管事件发生率增高<sup>[7]</sup>。hs-CRP 是冠状动脉炎症反应和损伤程度的敏感指标,其水平与心血管事件发生率有正相关关系<sup>[8]</sup>。TNF- $\alpha$ 、IL-6 均为促炎细胞因子,具有活化白细胞和巨噬细胞、促血小板聚集及纤维蛋白原生成的作用,可导致微栓塞;IL-10 为强力抗炎因子,具有抑制炎症反应和平滑肌增

殖、减轻血管内膜增生的作用;这些炎症因子的表达水平影响着冠心病的近期和远期预后<sup>[9]</sup>。因此,对 UAP 患者行 PCI 术时,尤其需要注意控制炎症反应,减轻心肌损伤,预防术后心血管事件的发生。

PCI 术前使用他汀类药物,可明显降低术后炎症因子和心肌损伤的水平。这与他汀类药物调脂之外的多效性作用有关,包括抗炎、抗凝、抗氧化、改善血管内皮功能、稳定和消除动脉粥样硬化斑块、抑制血管平滑肌细胞的增殖与转化等,可显著减少心血管事件的发生。Endres 等<sup>[10]</sup>研究发现,瑞舒伐他汀调脂、抗炎效果较阿托伐他汀更强。本研究显示,阿托伐他汀组除 TNF- $\alpha$  较 PCI 术前无明显升高外,其 CK-MB、cTnI、hs-CRP、IL-6 等水平都明显高于 PCI 术前水平,提示 20 mg/d 的阿托伐他汀尚无法有效控制术后的炎症反应和心肌损伤,与杨模国<sup>[11]</sup>结论一致,但不同于刘丽珍等<sup>[12]</sup>,可能与其在术前阿托伐他汀用药时间更长有关。本研究中,瑞舒伐他汀组 CK-MB、cTnI、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等水平都较其手术前无明显升高,且 IL-10 水平较术前有明显增加,与余湘宁等<sup>[13]</sup>结论一致;术后 24 h 时,除 IL-10 水平明显高于阿托伐他汀组外,瑞舒伐他汀组的 CK-MB、cTnI、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均明显低于阿托伐他汀组,说明瑞舒伐他汀抗炎作用强于阿托伐他汀,20 mg/d 剂量即可较好地控制心肌损伤、抑制炎症反应。

有研究发现<sup>[14-15]</sup>,PCI 术前应用大剂量(80 mg/d)的阿托伐他汀,也可降低 hs-CRP 水平,降低心肌损伤发生率。本研究因观察时间较短,样本量有限,尚未探讨多种他汀类药物、多种剂量及不同长度的用药时间对 PCI 术后 UAP 患者心肌损伤、炎症因子的近期影响和心血管事件的远期影响,后续可做深入研究,为合理制定临床用药方案提供决策依据。

#### 参考文献:

- [1] Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention; a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 287(24): 3215-3222.
- [2] Tousoulis D, Antoniadis C, Katsi V, et al. The impact of early administration of low-dose atorvastatin treatment on inflammatory process, in patients with unstable angina and low cholesterol level[J]. *Int J Card*, 2006, 109(1): 48-52.
- [3] 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. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病学会*, 2007, 35(4): 295-304.
- [4] Lim SY, Jeong MH, Bae EH, et al. Predictive factors of major adverse cardiac events in acute myocardial infarction patients complicated by cardiogenic shock undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Circ J*, 2005, 69(2): 211-213.
- [5] Sardella G, Accapezzato D, Di Roma A, et al. Integrin beta2-chain (CD18) over-expression on CD4<sup>+</sup> T cells and monocytes after ischemia/reperfusion in patients undergoing primary percutaneous revascularization[J]. *Int J Immun Pharmacol*, 2003, 17(2): 165-170.
- [6] Su Q, Li L, Liu Y, et al. Effect of Intensive atorvastatin therapy on periprocedural PDCD4 expression in CD4<sup>+</sup> T lymphocytes of patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Cardiology*, 2014, 127(3): 169-175.
- [7] Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJG, et al. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: A meta-analysis[J]. *Cath Card Int*, 2008, 71(3): 318-324.
- [8] Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor[J]. *Circulation*, 2004, 109(21 Suppl 1): 2-10.
- [9] Kilic T, Ural D, Ural E, et al. Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. *Heart*, 2006, 92(8): 1041-1046.
- [10] Endres M. Statins: potential new indications in inflammatory conditions[J]. *Atheroscl Suppl*, 2006, 7(1): 31-35.
- [11] 杨模国. 阿托伐他汀对不稳定性心绞痛 PCI 术后炎症因子的影响[J]. *中国现代医生*, 2008, 46(20): 33-35.
- [12] 刘丽珍, 郭文怡. 阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者 PCI 术后心肌损伤及炎症反应的影响[J]. *心脏杂志*, 2008, 20(6): 720-721.
- [13] 余湘宁, 黄宇辉, 曾波, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀对不稳定性心绞痛患者介入治疗围术期心肌损伤及炎症因子的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(4): 431-433.
- [14] Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention; results of the ARMYDA-ACS randomized trial[J]. *J Am Coll Card*, 2007, 49(12): 1272-1278.
- [15] Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention; results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial[J]. *J Am Coll Card*, 2009, 54(6): 558-565.

(收稿日期: 2014-10-17 修回日期: 2014-11-16)