

· 论 著 ·

瑞舒伐他汀序贯治疗对急性冠脉综合征患者血清缺血修饰清蛋白、C 反应蛋白、髓过氧化物酶的影响

陈丽萍¹, 陈 岩², 张 强¹, 赵淑贤³, 苏振杰¹

[摘要] **目的** 探讨瑞舒伐他汀对急性冠脉综合征(acute coronary syndrom, ACS)患者炎症反应及心肌缺血的影响。**方法** 将 84 例 ACS 随机分为两组, 每组 42 例, 两组均进行常规治疗, 对照组加用阿托伐他汀, 观察组给予瑞舒伐他汀序贯治疗, 于用药前、用药 1 周、4 周、8 周分别检测血清缺血修饰清蛋白(IMA)、C 反应蛋白(CRP)、髓过氧化物酶(MPO)变化, 并检测血脂变化, 观察 6 个月内心血管不良事件发生率。**结果** 两组用药后 8 周血脂水平较用药前均显著改善, 但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 用药 4 周、8 周后观察组 IMA、MPO、CRP 浓度低于对照组($P < 0.05$); 观察组心血管不良事件发生率低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 瑞舒伐他汀序贯治疗降脂作用显著, 并可发挥心肌保护作用, 减少心血管不良事件发生率, 这可能与下调 IMA、CRP、MPO 浓度有关。

[关键词] 急性冠脉综合征; 心肌保护; 缺血修饰清蛋白; C 反应蛋白; 髓过氧化物酶

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.03.015

Rosuvastatin sequential therapy impact on IMA, CRP, MPO of patients with acute coronary syndrome

CHEN Li-ping¹, CHEN Yan², ZHANG Qiang¹, ZHAO Shu-xian³, SU Zhen-jie¹. 1. Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Mudanjiang, Mudanjiang, Heilongjiang 157011, China; 2. Infectious Department, the Hospital of Heilongjiang Province, Haerbin, Heilongjiang 150036, China; 3. Blood Transfusion Department, the First People's Hospital of Mudanjiang, Heilongjiang province, Mudanjiang, Heilongjiang 157011, China

[Abstract] **Objective** To investigate the response of rosuvastatin and myocardial ischemia (ACS) in patients with acute coronary syndrome inflammation. **Methods** 84 cases of ACS patients were randomly divided into two groups (42 cases in each group). Two groups underwent conventional treatment, in addition to the control group was treated with atorvastatin and experimental group received sequential therapy with rosuvastatin. The serum ischemia modified albumin (IMA), C-reactive protein (CRP), myeloperoxidase (MPO) were detected before medication, medication 1 weeks, four weeks, eight weeks respectively. The changes in lipids and cardiovascular adverse events were observed within 6 months incidence. **Results** Lipid levels in the two groups after treatment were significantly improved than in eight weeks before the medication, but the difference between groups was not statistically significant ($P > 0.05$). MPO, CRP concentrations in the experimental group IMA significant changed than in the control group after 4 weeks, 8 weeks ($P < 0.05$). The cardiovascular adverse events occurred lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sequential treatment with rosuvastatin significantly decreased effect and play myocardial protection, reduce the incidence of cardiovascular adverse events, which may be reduced IMA, CRP, MPO concentration.

[Key words] acute coronary syndrome; myocardial protection; ischemia-modified albumin; C-reactive protein; myeloperoxidase

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrom, ACS)的发病机制较为复杂。近年研究发现, 炎症反应及氧化应激与 ACS 的发病、发展密切相关^[1-3]。C 反应蛋白(CRP)是急性炎症反应的应激蛋白, 而髓过氧化物酶(MPO)是氧化应激的灵敏标志, 两者均可促进炎症细胞增殖及活化, 其水平升高可预示斑块破裂。缺血修饰清蛋白(ischemia-modified albumin, IMA)是心肌缺血的早期敏感指标, 其浓度亦

与心肌损伤有关。瑞舒伐他汀是新一代他汀类药物, 其高效的调脂功能受到临床肯定。近年研究显示, 除了调脂功能外, 瑞舒伐他汀还具有缓解炎症及氧化应激反应, 发挥心肌保护作用^[4]。本研究对 42 例 ACS 给予瑞舒伐他汀序贯治疗, 探讨其对炎症反应及心肌缺血的影响, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2012 年 1 月 - 2014 年 4 月在牡丹江市第一人民医院治疗的 ACS 患者 84 例。纳入标准: ①符合中华医学会心血管病学分会制定的有关急性心肌梗死或不稳定性心绞痛诊断标准^[5], 并经

作者单位: 1. 157011 黑龙江牡丹江, 牡丹江市第一人民医院检验科; 2. 150036 黑龙江哈尔滨, 黑龙江省医院传染科; 3. 157011 黑龙江牡丹江, 牡丹江市第一人民医院输血科

冠状动脉造影、心电图、心肌酶学检查证实;②择期行经皮冠状动脉支架成形术;③对本研究所使用的药物无禁忌证;④治疗前 1 月均未服用降脂药;⑤签署知情同意书。排除标准:①患有恶性肿瘤、血液系统疾病、肝肾功能不全、甲状腺功能减退、慢性阻塞性肺病等疾病者;②近 1 个月有严重感染者;③使用除阿司匹林以外的炎症抑制药物者;③近期有其他大手术史者;④年龄 ≥ 85 岁者。将 84 例按随机数字表分为两组,每组 42 例。对照组男 28 例,女 14 例,年龄 (57.45 ± 10.30) 岁,病程 (5.21 ± 2.05) 年;疾病类型:不稳定性心绞痛 26 例,急性心肌梗死 16 例。观察组男 30 例,女 12 例,年龄 (58.11 ± 9.69) 岁,病程 (5.35 ± 2.12) 年;疾病类型:不稳定性心绞痛 25 例,急性心肌梗死 17 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组入组后均进行常规治疗,包括给予硝酸酯类药物扩张冠状动脉, β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂扩张血管,氯吡格雷、阿司匹林抗血小板聚集等。在常规治疗基础上,对照组于入院当日口服阿托伐他汀(北京嘉林药业股份有限公司生产,批号 134523038,商品名立普妥,规格 20 mg/片)40 mg,随后每晚睡前 30 min 以 20 mg 的负荷剂量维持口服 8 周。观察组则给予瑞舒伐他汀(阿斯利康制药有限责任公司生产,批号 147118396,商品名可定,规格 20 mg/片)序贯治疗,即入院当日给予瑞舒伐他汀 40 mg 口服,随后以 20 mg/d 的负荷剂量维持口服 4 周,4 周后以 10 mg/d

维持口服至 8 周。于用药前、用药 1 周、4 周、8 周分别抽取以上两组患者空腹静脉血 9 mL,离心分离后置于 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待测。同时统计术后 6 个月内心血管不良事件发生。

1.3 实验仪器与试剂 日立 7180 全自动生化分析仪(日本日立公司),CRP 试剂盒(湖南永和阳光科技有限责任公司),IMA 试剂盒(长沙颐康科技开发有限公司),MPO 检测试剂盒(上海基免实业有限公司),胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)及高密度脂蛋白(HDL-C)试剂盒(北京利德曼生化技术公司)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件包行统计学分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率($\%$)表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血脂变化 两组用药前血浆 TC、TG、LDL-C 均显著高于用药 8 周后水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),HDL-C 则低于用药 8 周后水平($P < 0.01$),但对照组与观察组之间同期比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

2.2 血清 IMA、MPO、CRP 浓度变化 两组用药前血清 IMA、MPO、CRP 浓度均显著升高,但对照组与观察组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);用药 1 周后两组血清 IMA、MPO、CRP 浓度均有所下降,但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);用药 4 周、8 周后观察组上述指标均显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,表 2)。

表 1 两组用药前后血脂变化比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

时间	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
	对照组 ($n=42$)	观察组 ($n=42$)	对照组 ($n=42$)	观察组 ($n=42$)	对照组 ($n=42$)	观察组 ($n=42$)	对照组 ($n=42$)	观察组 ($n=42$)
用药前	4.41 \pm 1.01	4.35 \pm 1.03	1.43 \pm 0.51	1.46 \pm 0.48	2.56 \pm 0.86	2.59 \pm 0.91	1.15 \pm 0.31	1.21 \pm 0.34
用药 8 周	3.68 \pm 0.75 [*]	3.71 \pm 0.69 [*]	1.13 \pm 0.42 [*]	1.09 \pm 0.38 ^{**}	2.17 \pm 0.60 [*]	2.23 \pm 0.66 [*]	1.30 \pm 0.28 [*]	1.38 \pm 0.26 ^{**}

注:与同组用药前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$

表 2 两组用药前后 IMA、CRP、MPO 浓度变化比较($\bar{x} \pm s$)

时间	IMA(U/mL)		CRP(mg/L)		MPO(U/L)	
	对照组($n=42$)	观察组($n=42$)	对照组($n=42$)	观察组($n=42$)	对照组($n=42$)	观察组($n=42$)
用药前	52.47 \pm 6.74	54.32 \pm 7.03	8.73 \pm 1.71	8.66 \pm 1.68	62.76 \pm 8.82	63.09 \pm 7.91
用药 1 周	38.67 \pm 5.70 [*]	37.51 \pm 4.68 ^{**}	6.23 \pm 1.41 [*]	6.19 \pm 1.38 [*]	54.12 \pm 7.52 [*]	52.73 \pm 6.63 ^{**}
用药 4 周	26.25 \pm 5.40 ^{**}	22.73 \pm 4.71 ^{***}	5.17 \pm 1.01 ^{**}	4.24 \pm 0.85 ^{***}	47.38 \pm 6.45 ^{**}	44.63 \pm 5.42 ^{***}
用药 8 周	22.73 \pm 5.02 ^{**}	19.28 \pm 4.24 ^{***}	4.27 \pm 0.71 ^{**}	3.20 \pm 0.47 ^{***}	45.27 \pm 5.41 ^{**}	41.73 \pm 4.47 ^{***}

注:与用药前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组同期比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$

2.3 心血管不良事件发生情况 在用药 6 个月内观察组发生心脏性猝死 1 例,非致命性心肌梗死 4 例,再发心绞痛 7 例,继发性心力衰竭 4 例,心血管不良事件总发生率为 38.09%;对照组发生心脏性猝死 2 例,非致命性心肌梗死 9 例,再发心绞痛 14 例,继发性心力衰竭 6 例,心血管不良事件总发生率为 73.81%,两组心血管不良事件发生比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

近年临床研究发现,血小板聚集、血栓形成及动脉粥样硬化斑块脱落等与炎症反应及氧化应激有关,并参与 ACS 的发病、发展过程。这给 ACS 的治疗提供了新思路。

调脂治疗是 ACS 治疗及相关不良心血管事件二级预防的重要内容。瑞舒伐他汀是新一代的他汀类药物,其降脂作用优于其他他汀类药物,并因其理想的安全性及耐受性收到临床广泛关注。任绍学等^[6]研究报道,对冠心病及高脂血症患者给予小剂量瑞舒伐他汀治疗,降脂作用明显优于阿托伐他汀及辛伐他汀。本研究中,对照组在常规治疗基础上加用阿托伐他汀,而观察组则给予瑞舒伐他汀治疗,用药 8 周后两组 TC、TG、LDL-C 均显著降低,HDL-C 则显著升高,提示瑞舒伐他汀能达到阿托伐他汀相似的降脂作用。

近年研究发现,瑞舒伐他汀除了具有调脂作用,还可改善血管内皮功能,缓解氧化应激反应,进而发挥抗炎及稳定斑块作用。CRP 被公认为是反映炎症反应极灵敏的指标。国内外研究证实,CRP 在粥样斑块形成、发展及破裂中均发挥重要作用,直接影响粥样斑块的稳定性及 ACS 的发病。王亚利等^[7]研究报道,血清 CRP 浓度与 ACS 的病情呈显著正相关。Leoncini 等^[3]研究发现,ACS 相关心血管不良事件发生概率与 CRP 浓度呈正相关。而 MPO 是一种含铁溶酶体,过量的 MPO 催化反应会生成多种氧化剂,引发机体氧化应激反应,造成氧化性组织损伤,进而影响粥样斑块的稳定性,促进 ACS 发生、发展。此外,MPO 还能够直接催化消耗内皮来源的一氧化氮合酶,降低其利用度,抑制血管舒张能力,进而增加冠状动脉痉挛的风险。孙定军等^[8]研究报道,MPO 对于 ACS 早期诊断的敏感性、特异性分别为 90.14%、96.75%,可作为 ACS 诊断的敏感性指标。国内外多项研究均证实,CRP、MPO 两者均可促进炎症细胞增殖及活化,两者水平升高可预示斑块破裂。本研究中,两组用药前 CRP、MPO 均显著升

高,与有关报道^[7-8]基本相符。而随着治疗的深入,用药 4 周、8 周后观察组血清 CRP、MPO 浓度均显著低于对照组($P < 0.05$),提示瑞舒伐他汀具有一定的抗炎、抗氧化应激作用,这与 Sexton 等^[9]的研究基本相符;Sexton 等^[9]在进行动物试验中发现,瑞舒伐他汀可减少大鼠新生内膜的炎性因子,同时单核细胞在炎性因子的作用下聚集于血管内膜也收到瑞舒伐他汀的抑制,这可能是瑞舒伐他汀发挥抗炎作用的原因,但其具体机制有待进一步研究。

IMA 是在缺血/再灌注时,血清白蛋白的氨基酸序列被自由基等破坏时产生,是较为敏感的缺血指标。钮炜西等^[10]在对急性胸痛发作患者的随访中发现,IMA 在心肌缺血 5 min 时浓度就有明显上升,其灵敏度是动态心电图检测的 2 倍。Gurumurthy 等^[11]研究报道,IMA 检测对预测近期发生急性心肌损伤的阳性率高达 94.4%。可见 IMA 对于早期 ACS 的诊断及预后评级有重要意义。本研究中,观察组在用药 4 周后,血清 IMA 显著低于用药前及对照组($P < 0.05$),提示在给予 ACS 患者瑞舒伐他汀治疗后,患者心肌缺血可得到显著改善。

欧洲心脏病学会有关治疗指南曾指出,对 ACS 患者在入院早期给予大剂量的他汀类药物可降低心血管事件的发生率及病死率。Koch 等^[12]报道,对 ACS 患者在入院早期给予瑞舒伐他汀序贯治疗,心肌梗死、心力衰竭等主要心血管不良事件发生率可降低 52%。本研究中,在给予观察组用药后的 6 个月内,心血管不良事件总发生率为 38.09%,显著低于对照组的 73.81% ($P < 0.05$)。本文认为瑞舒伐他汀降低心血管不良事件发生率可能与其具有的抗炎并保护心肌的作用有关。

综上所述,瑞舒伐他汀序贯治疗降脂作用显著,并发挥心肌保护作用,减少心血管不良事件发生率,这可能与下调 IMA、CRP、MPO 浓度有关。

【参考文献】

- [1] 郝永,高蕊,代建军,等.急性冠脉综合征患者血清高敏 C 反应蛋白、髓过氧化物酶变化的临床意义[J].山东医药,2014,54(5):47-48.
- [2] 储达生,王丹宁,廖德宁,等.高龄冠心病患者经皮冠状动脉成形术后并发症的危险因素分析[J].东南国防医药,2014,16(3):287-290.
- [3] Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin and cardioprotection in the protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome (PRATO-ACS) study[J]. Am Heart J, 2014, 168(5):792-797.

(下转第 277 页)

SF 通常作为贫血检查的指标,近年来有人发现在部分脂肪肝患者中 SF 异常升高^[14]。本文发现脂肪肝患者体内 SF 含量远远高于非脂肪肝组($P < 0.05$)。因为肝脏是血清铁的主要合成和储藏部位,当发生脂肪肝时,三酰甘油在肝细胞内的堆积造成肝细胞发生脂肪变性,与肝细胞损伤,血清铁以 SF 的形式释放使血液里的 SF 含量升高;受损的肝细胞不能正常地清除游离的 SF,同样导致血 SF 水平增高^[15-16]。SF 的浓度也在一定程度上可反映肝脏的受损状况,本文也予以证实(r 为 0.824, $P < 0.05$)。

综上所述,脂肪肝作为一种常见的肝病,发病率逐年升高,男性多于女性,其中肥胖、饮酒、糖尿病、高脂血症是脂肪肝的高发因素。血糖、血脂、血尿酸与脂肪肝之间相互影响,严密监视这些指标对于脂肪肝的防治有重要的指导作用。因此,加强保健意识,改善不合理的饮食结构,对延缓和改善脂肪肝的进展和预后非常重要。

【参考文献】

[1] 方超,徐玉兰,施健,等. 体检人员脂肪肝患病率及危险因素分析[J]. 浙江预防医学,2010,22(8):13-14.
[2] 李洁,王坚. 非酒精性脂肪肝疾病的研究进展[J]. 东南国防医药,2008,10(4):278-280.
[3] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志,2006,14(3):161-163.
[4] Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2010, 26(3):202-208.
[5] Wang Z, Xu M, Hu Z, et al. Sex-specific prevalence of fatty liver

disease and associated metabolic factors in Wuhan, south central China[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(9):1015-1021.
[6] 向国卿,孟宪云,张浩,等. 脂肪肝相关危险因素的评估[J]. 世界华人消化杂志,2009,17(10):1038-1041.
[7] 周晓丹,施洪. 青年干部脂肪肝检出率与生活习惯、血脂、血清酶相关性分析[J]. 东南国防医药,2011,13(4):349-350.
[8] 范建高,朱军,李建新,等. 上海市成人脂肪肝患病率及其危险因素流行病学调查[J]. 中华肝脏病杂志,2005,13(2):83-88.
[9] Xia MF, Yan HM, He WY, et al. Standardized ultrasound hepatic/renal ratio and hepatic attenuation rate to quantify liver fat content: an improvement method[J]. Obesity, 2012, 20(2):444-452.
[10] 王宇,姜明霞,许琦,等. 低碳水化合物饮食对非酒精性脂肪肝肥胖患者的影响[J]. 东南国防医药,2015,17(1):5-7.
[11] Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis[J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 192(4):909-914.
[12] 赵兰江,赵冬. 尿酸代谢异常与甘油三酯代谢异常的关系[J]. 中华流行病学杂志,2006,27(4):362-365.
[13] Petta S, Camma C, Cabili D, et al. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34(7):757-766.
[14] Mitsuyoshi H, Yasui K, Harano Y, et al. Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatol Res, 2009, 39(4):366-373.
[15] 黄聪武,白岚. 血清铁、铁蛋白和脂肪肝关系的研究[J]. 中华消化杂志,2003,23(4):211-212.
[16] 夏吉荣. SF 测定在肝损伤中的临床意义[J]. 重庆医科大学学报,2003,28(6):751-753.

(收稿日期:2015-03-06;修回日期:2015-04-02)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)

(上接第 274 页)

[4] 赵文娟,李庆民,孙广利. 他汀序贯治疗对择期 PCI 患者血清 IMA 及 hs-CRP 的影响[J]. 中国医学创新,2013,10(21):21-22.
[5] 陈章强,洪浪,王洪,等. 负荷量加高维持量的阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者介入治疗后血管内皮功能、血小板活化和炎症因子及预后的影响[J]. 中国全科医学,2012,15(23):2635-2639.
[6] 任绍学,何幼英,罗助荣. 瑞舒伐他汀钙治疗冠心病合并高脂血症疗效分析[J]. 东南国防医药,2013,15(4):403-404.
[7] 王亚利,胡申江,王欢,等. 不同剂量瑞舒伐他汀对急性冠脉综合征患者血清高敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶-9 的影响[J]. 中华危重症医学杂志(电子版),2014,7(3):195-198.
[8] 孙定军,陈漠水,邢波,等. 急性冠脉综合征 PCI 术后血清 sCD40L, MPO 水平的变化以及阿托伐他汀对二者的影响[J].

海南医学院学报,2013,19(10):1401-1405.

[9] Sexton TR, Wallace EL, Macaulay TE, et al. The effect of rosuvastatin on thromboinflammation in the setting of acute coronary syndrome[J]. J Thromb Thrombolysis, 2014, 12(12):1-6.
[10] 钮炜西,唐发宽,华宁,等. IMA、hs-CRP、BNP 联合检测对急性冠脉综合征的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2012,19(2):68-71.
[11] Gurumurthy P, Borra SK, Yeruva RK, et al. Estimation of ischemia modified albumin (IMA) levels in patients with acute coronary syndrome[J]. Indian J Clin Biochem, 2014, 29(3):367-371.
[12] Koch C, Henrich M, Heidt MC. Sequential analysis of myeloperoxidase for prediction of adverse events after suspected acute coronary ischemia[J]. Clin Cardiol, 2014, 17(11):247-254.

(收稿日期:2015-01-08;修回日期:2015-01-22)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)