短篇论著

文章编号:1000-5404(2009)07-0636-03

血脂康对心力衰竭患者炎症因子和血管内皮功能的影响

彭 艳,覃 数,刘 剑 (重庆医科大学附属第一医院心血管内科,重庆 400016)

摘 要:目的 观察血脂康短期治疗对胆固醇水平正常的慢性心力衰患者血清肿瘤坏死因子(TNF-α)、白介素-6(IL-6)和肱动脉内皮功能的影响。**方法** 48例慢性心衰患者(NYHA分级Ⅱ~Ⅳ级)随机分成血脂康治疗组($n=24$)和对照组($n=24$)。2组均遵循慢性心力衰竭治疗指南给予常规治疗,治疗组加用血脂康0.6 mg 2次/d,共8周。检测治疗前后血清TNF-α、IL-6水平和肱动脉内皮功能。**结果** 血脂康治疗组的血清TNF-α和IL-6水平,在血脂康治疗组明显下降($t=9.09$,$P<0.01$;$t=10.09$,$P<0.01$),且与对照组比较差异显著($F=17.13$,$P<0.01$;$F=13.32$,$P<0.05$)。肱动脉内皮依赖性血管舒张功能在血脂康治疗组明显提高($t=-5.7$,$P<0.01$),且与对照组比较差异显著($F=13.31$,$P<0.05$)。**结论** 血脂康治疗有助于改善正常胆固醇水平慢性心力衰竭患者内皮依赖性血管舒张功能和抑制炎症过程。

关键词: 血脂康;慢性心力衰竭;炎症;内皮

中图法分类号: R286;R541.605 **文献标识码:** A

血脂康是经红曲霉发酵而得到的特制红曲的提取物,是富含羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(洛伐他汀)、人体必需氨基酸、甾醇和少量黄酮等多种有效成分的纯天然中药[1]。临床研究发现血脂康能改善冠心病、急性冠脉综合征患者的血管内皮功能,可明显降低炎症因子水平,对稳定冠状动脉粥样斑块有利[2]。由于慢性心力衰竭发病机制与动脉粥样硬化病变关系不大,应用血脂康治疗正常胆固醇水平的慢性心力衰竭患者能否获得降脂以外的额外益处还不甚清楚。本研究旨在观察富含他汀成分的中成药血脂康对慢性心力衰竭患者的血管内皮功能和炎症过程的影响。

1 资料与方法

1.1 入选标准

选取2008年1-10月在本院住院且符合2007年中华医学会心血管病学分会制定的慢性心力衰竭诊断指南的患者48例,男性26例,女性22例,年龄(68.1±7.2)岁。入选前至少有3个月的临床症状稳定期,心功能为纽约心脏学会NYHA分级Ⅱ~Ⅳ级,心脏彩超判定心脏左室射血分数≤35%,血胆固醇<5.0 mmol/L,在入选前6个月内未接受任何降脂治疗。排除标准:左心室肥大,外周动脉粥样硬化性疾病,急/慢性炎症疾病(如肝脏疾病),其他心脏疾病,吸烟。48例患者均遵循慢性心力衰竭治疗指南给予常规治疗,通过抛硬币随机分组法将其纳入血脂康治疗组($n=24$)和对照组($n=24$)。

1.2 试验方法

1.2.1 试验用药和给药方法 患者均给予利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂和β-受体阻滞剂。在此基础上,血脂康治疗组接受血脂康胶囊口服,0.6 mg,2次/d,共8周。血脂康由北京北大维信药业生产,每粒为0.3 mg,每粒胶囊中洛伐他汀含量为2.5 mg。

1.2.2 一般临床资料比较 收集所有患者一般临床资料,血脂康治疗组和对照组年龄、性别、心血管疾病、射血分数、血脂、肱动脉基础内径、TNF-α、IL-6比较均无显著差异($P>0.05$)。见表1。

1.2.3 观察指标

1.2.3.1 内皮功能测定 参照Celermajer等介绍方法进行。采用Aeuson 128 XP/10彩色多普勒超声诊断系统(Aeuson,Motmtain View,Califoria. USA)和7.0 MHz线阵探头,探查深度4 cm,同步记录心电图。以肘上2~15 cm的肱动脉为靶目标,在血管舒张末期(即同步ECG显示R波时)测量肱动脉前后内膜之间的距离,每次分别测3个心动周期,取平均值。每位受试分别测量其休息时内径基础值(D_0)、反应性充血内径(D_1)、以及含服硝酸甘油(GTN)后肱动脉的内径(D_2)。整个测试过程中,超声探头始终处于固定位置。血管内径测量每次均取同一部位反应性充血及含服硝酸甘油后血管内径的变化,以第1次测量基础值的百分数表示[即$\triangle D\% = (D_1 或 D_2 - D_0)/D_0 \times 100\%$]。血流介导的肱动脉舒张称为内皮依赖性舒张功能(FMD),含服硝酸甘油后的肱动脉舒张称为非内皮依赖性舒张功能(NMD)。

1.2.3.2 炎症因子测定 治疗前后分别采集清晨空腹12 h后静脉血,分离血清,于当日行血脂测定,余血清置-70 ℃冰箱保存,以备使用固相夹心法酶联免疫吸附分析方法(ELISA)同批测定TNF-α、IL-6。试剂盒由北京晶美生物工程公司提供。

1.3 统计学方法

使用SPSS 10.0统计软件,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,组内比较分别作独立样本t检验和配对t检验。组间比较采用方差分析。

作者简介:彭 艳,女,湖北省恩施市人,土家族,硕士,主治医师,主要从事心血管疾病方面的研究。电话:(023)67087547,E-mail:hbespy@163.com

通信作者:覃 数,电话:(023)89012010

收稿日期:2008-11-24;修回日期:2008-12-31

表 1　2 组临床资料比较

组别	年龄（岁）	性别(男/女)	疾病(A/B)	胆固醇(mmoL/L)	射血分数(%)	IL-6(ng/L)	TNF-α(ng/L)	肱动脉内径基础值(mm)
治疗组	69.25 ±7.48	16/8	14/10	4.10 ±0.48	0.32 ±0.02	10.78 ±1.83	227.21 ±73.16	4.02 ±0.42
对照组	67.12 ±7.18	10/14	12/12	4.28 ±0.50	0.31 ±0.21	11.32 ±1.90	226.58 ±74.78	3.98 ±0.44
P 值	0.953	0.551	0.562	0.214	0.493	0.321	0.977	0.817

A:缺血性心脏病; B:非缺血性心脏病

表 2　2 组治疗前后血管内皮功能变化比较

组别		内径基础值(mm)	反应性充血内径(mm)	含服硝酸甘油内径(mm)	反应性充血舒张百分比(%)	含服硝酸甘油舒张百分比(%)
治疗组	治疗前	4.02 ±0.44	4.19 ±0.41	4.45 ±0.40	4.46 ±1.41	11.07 ±3.86
	治疗后	3.98 ±0.31[ab]	4.53 ±0.34	4.42 ±0.36	13.67 ±3.38[ab]	11.08 ±4.58
对照组	治疗前	3.95 ±0.43	4.04 ±0.42	4.43 ±0.43	4.23 ±1.62	11.50 ±4.56
	治疗后	3.97 ±0.38	4.46 ±0.46	4.42 ±0.39	4.37 ±1.57	11.43 ±4.66

a: $P<0.01$,与治疗组治疗前比较;b: $P<0.05$,与对照组治疗后比较

2　结果

2.1　用药前后血清 TNF-α、IL-6 变化

血脂康治疗组用药后血清 TNF-α 水平(8.76 ±1.70)ng/L 比用药前(10.78 ±1.83)ng/L 显著降低($P<0.01$),与对照组用药后水平(10.91 ±1.89)ng/L 比较,差异有显著意义($F=17.13$,$P<0.01$);同时 IL-6 水平(147.67 ±64.24)ng/L 比用药前(227.21 ±73.16)ng/L 也有显著降低,与对照组用药后水平(222.13 ±76.56)ng/L 比较,差异有显著意义($F=13.32$,$P<0.01$)。

2.2　用药前后血管 FMD 变化

血脂康治疗组用药后反应性充血时的肱动脉内径较基础值增加率[(13.67 ±3.38)%]比用药前[(4.46 ±1.41)%]显著提高($P<0.01$);与对照组用药后肱动脉内径较基础值增加率[(4.37 ±1.57)%]比较,差异有显著意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3　用药前后血管 NMD 变化

血脂康治疗组含服硝酸甘油后的肱动脉内径较内径基础值增加率[(11.08 ±4.58)%]比用药前[(11.07 ±3.86)%],差异无显著意义($P>0.05$);与对照组用药后肱动脉内径增加率[(11.43 ±4.66)%],差异也无显著意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4　相关性分析

血脂康治疗组血清 TNF-α、IL-6 变化与血管 FMD 变化显著负相关(Pearson 相关系数 $r=-0.024$,$P=0.034$;$r=-0.096$,$P=0.026$)。

3　讨论

本研究结果显示血脂康短期治疗,可以降低慢性心力衰竭患者炎症介质 TNF-α, IL-6 的水平,改善内皮依赖性血管舒张功能,提示他汀通过对炎症过程和内皮依赖性血管舒张功能的影响,达到对慢性心力衰竭患者的有效治疗。

慢性心力衰竭是各种病因所致心血管疾病的晚期或终末期的表现[3]。众多炎性介质中,最有影响的是 TNF-α 和 IL-6[4]。SOLVD 多中心大规模临床试验结果显示, TNF-α 和 IL-6 水平与慢性心力衰竭患者的预后有明显相关性,其水平升高是心力衰竭一个独立的预后指标,不管其病因学是缺血性还是非缺血性。心衰时室壁张力的增加,交感-肾上腺系统及肾素-血管紧张素系统的激活,心肌组织缺血缺氧,全身多系统循环障碍等均导致 TNF-α 和 IL-6 产生和释放增加。升高的 TNF-α 和 IL-6 能抑制心肌的收缩功能,促发心肌细胞凋亡,引起心室重构,致运动耐力下降[5,6]。而降低 TNF-α 和 IL-6 代谢的药物可能为慢性心衰治疗提供一种新的方法。已有研究证实血脂康有独立于调脂作用外的,降低急性冠脉综合征患者的炎症因子的作用。本研究结果显示,血脂康治疗组前后比较, TNF-α 和 IL-6 水平均有明显降低,但血脂水平无显著统计学差异。进一步证实,在慢性心力衰竭的治疗中,血脂康胶囊能获得调脂以外的额外益处,即是对炎症反应进行调节,抑制巨噬细胞表达 TNF-α 和 IL-6 的作用。推测其原因可能与成份中含洛伐他汀有关。众多临床研究得以证实[7],他汀类药物独立于调脂外的“多效性作用”,包括:抗氧化、调节一氧化氮合成与改善内皮功能、抑制炎症细胞因子、调节心脏自主神经功能和逆转心室重构等,在缺血性和非缺血性慢性心力衰竭中的应用中发挥功能。

慢性心衰患者血液中增高的 IL-6、TNF-α,能降低血流依赖性血管扩张能力,从而使血管内皮细胞功能受损[8]。其机制可能为:TNF-α 是重要的前炎性介质因子,可诱导单核巨噬细胞释放 IL-6 生成,而 IL-6 刺激肝脏产生大量的 C-反应蛋白(CRP)。CRP 是参与炎症或急性时相反应的主要蛋白。CRP 与配体脂蛋白等结合后,激活补体系统,产生大量终末攻击复合物和终末蛋白,能直接作用于血管内皮,从而损伤血管内皮细胞,致内皮功能出现紊乱。

本研究中,内皮功能的测定是采用高分辨超声法,检测外周肱动脉的内皮依赖性和非内皮依赖性舒张功能。Tousoulis 等[9]认为该方法所测肱动脉的内皮依赖

性舒张功能的结果与向冠状动脉内滴注乙酰胆碱所测冠状动脉内皮功能的结果高度相关,可以间接反映冠状动脉内皮依赖性舒张功能受损的情况。本研究结果显示慢性心力衰竭患者服用血脂康8周后,肱动脉血管内径增加率较对照组有显著差异,肱动脉内皮依赖性舒张功能明显改善。可见血脂康能提高慢性心衰患者血管内皮细胞功能。已有研究证实血脂康可以通过抗炎症反应而保护冠心病患者血管内皮功能。本研究显示IL-6、TNF-α的水平与肱动脉内皮依赖性舒张功能有一定相关性,支持上述观点且进一步证实了,在慢性心衰患者中,血脂康也能通过降低血液中增高的IL-6、TNF-α的水平,从而改善血管内皮细胞功能。同时本研究观察到,在胆固醇水平 <5.00 mmol/L 的血脂康治疗组中,治疗前后血脂水平差异无显著统计学意义,提示肱动脉内皮依赖性舒张功能可能与血脂变化无一定相关,这与已有的研究不相符。推测其机制还是与血脂康中的洛伐他汀有关。因为目前研究认为,他汀独立于调脂外的作用可以明显改善内皮依赖性舒张功能。如:增加内皮型一氧化氮合酶eNOS的稳定性,上调eNOS的表达,从而增加内皮细胞表面eNOS的表达,产生更多扩血管物质NO,从而改善了依赖于NO的血管内皮功能。本研究中内皮非依赖性舒张功能在两组中,均未见明显改善,分析其原因可能是外源性的NO前体物GTN,是直接作用于血管平滑肌,与血管内皮功能的改善无明显相关,其舒张血管作用不受影响。

本研究中血脂康治疗组IL-6、TNF-α水平的明显降低,血管内皮功能的显著提高,提示富含他汀成分的中成药血脂康有助于抑制正常胆固醇水平的慢性心力衰竭患者的炎症过程和改善血管内皮功能。

参考文献:

[1] 血脂康调整血脂对冠心病二级预防研究协作组[J]. 中国冠心病二级预防研究. 中华心血管杂志,2005,33(2):109-115.

[2] 田静文, 方 颖, 吴立荣, 等. 血脂康和阿托伐他汀短期治疗对急性冠脉综合征初期患者炎症因子的影响比较[J]. 中华实用中西医杂志,2004,17(12): 1745-1747.

[3] Tanner H, Mohacsi P, Fuller-Bicer G A, *et al*. Cytokine activation and disease progression in patients with stable moderate chronic heart failure[J]. J Heart Lung Transplant,2007,26(6):662-629.

[4] Chen D, Assad-Kottner C, Orrego C, *et al*. Cytokines and acute heart failure[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1 Suppl):S9-S16.

[5] Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Doria A, *et al*. Tumor necrosis factor-alpha, biologic agents and cardiovascular risk[J]. Lupus, 2005, 14(9): 780-784.

[6] Anker S D, Clark A L, Winker R, *et al*. Statin use and survival in patients with chronic heart failure-results from two observational studies with 5200 patients[J]. Int J Cardiol, 2006,112(2):234-242.

[7] Gurgun C, Ildizli M, Yavuzgil O, *et al*. The effect of short term statin treatment on left ventricular function and inflammatory markers in patients with chronic heart failure[J]. Int J Cardiol, 2008, 123(2): 102-107.

[8] 陈 丽,高兴玉,张 俊, 等. 老年高血压肱动脉内皮功能、颈动脉粥样硬化与血清肿瘤坏死因子α、白介素6关系的研究[J]. 四川医学,2005, 26(5): 511-513.

[9] Tousoulis D, Antoniades C, Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques[J]. Heart, 2005, 91(4):553-558.

(编辑 王 红)

《中国中西医结合儿科学》杂志2009年征稿征订启事

《中国中西医结合儿科学》系原《中国医学文摘·儿科学》,迄今已出版、发行了27卷。2008年5月20日经国家新闻出版总署(新出报刊[2008]612号文)批准更名为《中国中西医结合儿科学》,由中华人民共和国卫生部主管,中国医师协会、辽宁中医药大学职业技术学院主办,国内外公开发行(ISSN 1674-3865)(CN 21-1569/R)。

《中国中西医结合儿科学》办刊宗旨:面向基层儿科,注重临床实践,介绍中医和中西医结合的经验、成果。本刊主要介绍中西医结合在儿科临床、科研、预防、教学、管理等方面的最新研究进展与成果,探讨中西医结合的思路和方法,并开展学术讨论。本刊以全国综合性临床医院、基层医院、高等医药院校的儿科医师、护士等儿科工作者为主要读者对象。栏目设置有论著、专家论坛、名医经验、临床研究、实验研究、经验交流、学术探讨、讲座、综述、病例报告等。欢迎全国各地广大作者踊跃投稿。

本刊为双月刊,大16开本,每期96页,逢双月25日出版。每期定价7元,全年42元,全国各邮局订购,邮发代号8-162,欢迎广大读者到当地邮局订阅。

本社常年办理邮购,汇款到即寄杂志。请写清楚订阅者姓名、详细通讯地址、邮编及订阅期号及份数。

地址:辽宁省沈阳市苏家屯区乔松路2号 **邮编**:110101

电话:(024)89800910 **传真**:(024)89800920

E-mail: zxek@163.com **网址**:http://www.lzygzy-edu.com/zxek/index.htm