文章编号:1000-5404(2012)02-0161-04

论著

单次负荷量他汀对稳定型心绞痛患者PCI术后炎症反应、血小板活性及心脏事件的影响

李 青,邓松柏,佘 强 (400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院心内科)

[摘要] **目的** 观察已接受长期他汀治疗的稳定型心绞痛患者,经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention,PCI)前单次服用80 mg阿托伐他汀能否降低术后炎症反应、血小板活性以及主要不良心脏事件(major adverse cardiac events,MACE)的发生。**方法** 选择2010年1月至2011年7月在本科接受PCI术的稳定型心绞痛患者115例,年龄(59.23±10.23)岁,男性83例,女性32例。随机分为2组:强化组(n=56)在PCI术前12 h给予单次负荷剂量(80 mg)阿托伐他汀;对照组(n=59)在PCI术前12 h予常规剂量(20 mg)阿托伐他汀治疗。观察2组患者术前24 h及术后24 h血白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)及血小板α颗粒膜蛋白(GMP140)、p-选择素(CD62p)水平,并随访所有患者术后30 d内MACE的发生情况。**结果** 2组术前24 h各指标无差异(P>0.05)。强化组术后24 h炎症因子及血小板活化因子显著低于对照组(P<0.05);强化组炎症因子及血小板活化因子水平在PCI术后较术前显著下降(P<0.05)。对照组术后较术前有一定程度的升高(P>0.05);术后30 d强化组MACE发生率显著低于对照组(P<0.05)。**结论** 对于已接受长期他汀治疗的稳定型心绞痛患者,PCI术前12 h再给予单次80 mg阿托伐他汀能显著降低炎症因子、血小板活化因子及MACE的发生。

[关键词] 阿托伐他汀;经皮冠状动脉介入术;炎性因子;血小板活化;主要不良心脏事件
[中图法分类号] R541.42;R969.4;R972.6 [文献标志码] A

Effect of preoperative single intensive statin on postoperative serum inflammation factors, platelet activity and major adverse cardiac events in stable angina patients after percutaneous coronary intervention

Li Qing, Deng Songbai, She Qiang (Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate whether a single loading of 80 mg atorvastatin before receiving percutaneous coronary intervention (PCI) can reduce postoperative inflammation, platelet activity and incidence of major adverse cardiac events (MACE) in stable angina patients who had accepted a long-term statin therapy. **Methods** One hundred and fifteen patients with chronic stable angina who underwent PCI in our department from Jan. 2010 to Jul. 2011 were prospectively selected. The patients were divided into the intensive statin group (a single loading of 80 mg atorvastatin in 12 h before receiving PCI) and the standard group (a routine dosage of 20 mg atorvastatin at same time point). Serum levels of interleukin-6 (IL-6), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor-α (TNF-α), GMP140 and p-selectin (CD62p) were measured in 24 h before and 24 h after PCI in all patients. The incidence of MACE was observed in 30 d after surgery. **Results** The basic clinical data and PCI basic characteristics between the two groups showed no obvious difference (P>0.05). When compared with those in the standard group, the levels of inflammation and platelet activation factors were lower in the intensive statin group after 24 h (P<0.05). The levels of inflammation and platelet activation factors at 24 h after PCI were lower than before PCI in the intensive statin group (P<0.05). While the levels of inflammation and platelet activation factors at 24 h after PCI showed a rising trend than before PCI in the standard group (P>0.05). The incidence of MACE in the intensive group was lower than that in the standard group (P<0.05). **Conclusion** Before receiving PCI, a single loading of 80 mg atorvastatin

[基金项目] 重庆市卫生局重点项目(2009-1-13);2010重庆医科大学校级重点项目(XBZD.201010)
[通信作者] 佘 强,电话:(023)63693752,E-mail:qshe98@hotmail.com

reduces inflammation , platelet activity and incidence of MACE in patients with stable angina who had accepted the long-term statins therapy.

[**Key words**] atorvastatin; percutaneous coronary intervention; inflammation factor; platelet activation factor; major adverse cardiac events

Supported by the Key Project of Chongqing Municipal Health Bureau(2009-1-13) and the Key Project of 2010 Chongqing Medical University(XBZD. 201010).
Corresponding author: She Qiang, Tel, 86-23-63693752, E-mail: qshe98@hotmail.com

经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)在开通病变血管、恢复血供的同时亦可能会引起斑块破裂、微血栓形成,造成血管内皮结构与功能的损伤[1]。他汀类药物不但有降脂作用,还有稳定斑块和减少炎症反应等作用,进而降低PCI术后心脏事件的发生率[2]。ARMYDA[3-4]系列临床研究证实PCI术前短期负荷量他汀治疗对心肌保护的益处,为术前负荷他汀的应用提供了有力依据。ARMYDA-CAMS[5]进一步证实术前短期他汀可显著降低患者PCI术后血浆E选择素和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1),进而改善内皮功能,但对血小板活性变化的研究尚少。本研究旨在观察已接受长期他汀治疗的稳定型心绞痛患者术前单次服用80 mg阿托伐他汀能否降低患者术后炎症反应、血小板活性以及30 d主要不良心脏事件(major adverse cardiac events, MACE)的发生情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2010年1月至2011年7月在我院住院接受PCI的稳定型心绞痛患者150例,采用随机数字表法分为强化组和对照组各75例。该150例病人中,剔除29例,因其他原因退出和失访者6例,纳入115例,其中强化组56例,男性41例,女性15例,年龄(60.23±11.23)岁;对照组59例,男性42例,女性17例,年龄(58.24±9.23)岁。入选标准:①符合心血管治疗指南和建议对稳定型心绞痛的诊断标准;②择期PCI;③已经接受正规他汀类药物治疗1个月以上。排除标准:①急性冠脉综合征(ACS);②严重肝肾疾病;③严重心衰;④恶性肿瘤;⑤妊娠;⑥合并感染;⑦既往对他汀不耐受。剔除标准:①未行支架植入者;②合并应用了影响实验结果的药物;③中途自行改变用药剂量者。本试验获得医院伦理委员会同意,所有患者自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

强化组于PCI前12 h给予单次负荷剂量(80 mg)阿托伐他汀(商品名:立普妥,辉瑞制药有限公司生产);对照组PCI前12 h予以常规剂量(20 mg)阿托伐他汀,PCI术后2组均继续给予20 mg阿托伐他汀,每晚睡前服用。其余治疗同冠心病常规治疗,如休息、低脂饮食、阿司匹林、β-受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)药物应用等。服药期间出现肌肉疼痛不能耐受或者天门冬氨酸氨基转移酶(AST)≥正常高值3倍、肌酸激酶(CK)≥正常高值5倍、血肌酐(CR)≥221 mol/L等严重不良反应需停药。

1.3 检测及观察指标

所有患者分别在PCI术前24 h及术后24 h采集血液,EDTA-Na2抗凝,离心后收集血浆标本。并随访30 d内主要不良心脏事件(包括复发心绞痛、非致死性心肌梗死、靶血管重建及死亡)的发生情况,心绞痛、心肌梗死根据患者典型的临床表现,结合实验室检查(心电图、心肌酶等)诊断。白细胞介素-6(IL-6)采用免疫化学发光法检测(Access2全自动免疫分析仪,美国Beckman公司),肿瘤坏死因子-α(TNF-α)采用放免法检测(上海研域化学试剂有限公司),高敏C反应蛋白(hs-CRP)采用免疫比浊法检测,按照说明书在免疫荧光分析仪上测定,正常参考值0~4 mg/L。血小板α颗粒膜蛋白(GMP140)采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,试剂购自重庆鼎今生物公司。p-选择素(CD62p)采用流式细胞仪进行检测(ELITE,美国Beckman公司),试剂单抗CD62p-FITC、CD61-PE及同型对照为IgG1-FITC/IgG1-PE(美国Santa生物公司提供),严格按照说明书操作,正常参考值2%~5%。

1.4 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,2组间比较采用 t 检验;计数资料以率或构成比表示,组间采取 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2组患者基本资料比较

2组患者手术均成功。2组患者在年龄、性别、服药情况[阿司匹林、β-受体阻滞剂、他汀、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)等]、支架置入数以及高血压、糖尿病、血脂、吸烟等危险因素无显著性差异($P>0.05$,表1),具有可比性。

表1 2组接受PCI治疗的稳定型心绞痛患者一般资料比较

组别	n	高血压(n)	糖尿病(n)	吸烟(n)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	阿司匹林(n)	β-受体阻滞剂(n)	ACEI(n)	阿托伐他汀(n)	辛伐他汀(n)	普伐他汀(n)	支架置入数
强化组	56	32	36	30	4.17±1.03	2.52±1.32	2.28±0.18	1.39±0.21	35	44	22	28	15	13	1.47±0.69
对照组	59	45	35	31	4.13±1.19	2.61±1.20	2.36±0.28	1.40±0.45	31	47	21	24	19	16	1.42±0.58

表 2 2 组患者 IL-6、TNF-α、hs-CRP 水平及 GMP140、CD62p 水平的比较

组别	n	IL-6(ng/L)		TNF-α(ng/L)		hs-CRP (mg/L)		GMP140(μg/L)		CD62p(%)	
		术前 24 h	术后 24 h	术前 24 h	术后 24 h	术前 24 h	术后 24 h	术前 24 h	术后 24 h	术前 24 h	术后 24 h
强化组	56	15.07 ±0.65	12.96 ±0.36[a]	2.51 ±0.63	0.73 ±0.98[a]	5.15 ±0.95	3.15 ±1.15[a]	11.39 ±3.47	8.11 ±4.83[a]	7.54 ±2.03	4.06 ±1.25[a]
对照组	59	15.64 ±1.05	16.56 ±1.40[b]	1.43 ±0.92	1.72 ±1.48[b]	3.94 ±0.57	4.03 ±0.05[b]	11.53 ±4.09	12.02 ±3.60[b]	7.05 ±1.66	7.29 ±1.70[b]

a: $P<0.05$,与术前比较;b: $P<0.05$,与强化组比较

2.2 炎症因子 IL-6、TNF-α 以及 hs-CRP 比较

2 组患者术前比较均无统计学意义($P>0.05$);强化组术后 IL-6、TNF-α 以及 hs-CRP 显著低于对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$);与术前相比,强化组术后 IL-6、TNF-α 以及 hs-CRP 有一定程度下降,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组术后较术前有一定程度的升高,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 血小板活化因子 GMP140 及 CD62p 比较

2 组患者术前比较均无统计学意义($P>0.05$);强化组术后 GMP140 及 CD62p 显著低于对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$);与术前相比,强化组术后 GMP140 及 CD62p 有一定程度下降,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组术后较术前有一定程度的升高,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4 MACE 及不良反应

在 MACE 方面,仅对照组有 1 例急性支架内血栓形成,经治疗后好转。电话及门诊随访所有患者,对照组有心绞痛 4 例,强化组 1 例,均无心肌梗死和死亡发生;2 组患者 30 d MACE 发生率分别为 8.5% 和 1.8%,强化组低于对照组($P<0.05$)。2 组均无因肝肾功能明显受损、CK 明显升高超过正常值 3 倍以上需停药者。

3 讨论

PCI 是治疗冠心病的重要手段之一,可改善心肌缺血,减少心绞痛症状及心脏事件的发生。但该治疗可能使血管内皮完整性受破坏,造成内膜下基质暴露,血小板活化并释放出血栓素 A2 等刺激血小板凝集和血管收缩的物质;同时由于血小板的激活、聚集,导致体内炎症因子分泌增加[2]。他汀在降胆固醇的同时,具有多种独立其降脂作用外的功效,即他汀的多效性[2]。包括提高一氧化氮生物利用度[6]、修复受损内皮[7]、抗炎[8]、稳定动脉粥样硬化斑块[9]等。Di-Sciascio 等[4,10]证实未应用他汀治疗的择期 PCI 患者术前 24 h 服用阿托伐他汀 80 mg 可显著减少术后炎症反应及 30 d 心肌梗死的发生率。但对于既往已接受正规他汀治疗的稳定性心绞痛患者 PCI 术后炎症反应及血小板活性影响的研究尚少。本研究发现已接受长期他汀治疗的稳定型心绞痛患者术前再单次服用 80 mg 阿托伐他汀依然能降低患者术后炎症反应、血小板活性及心脏事件的发生。

既往 Patti 等[5,11]证实术前短期他汀可显著降低患者 PCI 术后血浆 E 选择素和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1),进而降低支架术后炎症因子的表达和分泌。受 TNF-α 和 IL-6 调控的 hs-CRP 是在炎症、组织损伤或感染时肝脏产生的急性期蛋白,其水平可预测心血管危险因素[12]。大剂量阿托伐他汀能强有力地降低急性冠状动脉综合征(ACS)患者的炎症反应,支持强化他汀的早期应用[13]。本研究观察到,对于已接受长期他汀治疗的稳定型心绞痛患者,PCI 术前再次给予阿托伐他汀 80 mg 较常规剂量 20 mg 能显著降低术后 24 h IL-6、TNF-α 以及 hs-CRP;对照组患者术后炎症因子水平较术前有增高的趋势,但无统计学意义。可能由于这部分患者既往已接受了正规他汀及其他冠心病治疗,故术后炎症因子水平无明显改变。其抗炎主要机制包括减弱炎性细胞向斑块内趋化和聚集、抑制巨噬细胞间黏附分子及金属蛋白酶的表达等[14],其中减少巨噬细胞和白细胞介素-6(IL-6)合成是抗炎的主要机制。

血小板活化和血栓形成在冠心病的发展过程中起重要作用[15]。GMP140 和 CD62p 是现阶段反映血小板活化和释放反应最特异的血小板活化因子[16],在血栓栓塞事件中起中心环节作用[17]。正常生理状况血液中 TXA2 含量保持相对平衡状态,防止血小板聚集,使血管通畅;当血管内皮损伤时,血小板可黏附在损伤处,致 TXA2 合成增加,诱导血小板聚集,引发血栓形成。心脏事件的发生及其严重性与血小板活化呈正相关,研究证实,辛伐他汀可降低降低 ACS 患者血小板活性和改善凝血纤溶功能[18]。本研究发现,对于稳定型心绞痛患者,PCI 术前再次给予阿托伐他汀 80 mg 较常规剂量能明显降低术后 GMP140 和 CD62p;对照组患者术后血小板活性较术前有增高的趋势,但无统计学意义。亦可能由于这部分患者既往已接受了正规他汀及其他抗血小板等冠心病治疗,故血小板活性处于较稳定状态,术后无明显改变。此结果显示术前负荷剂量阿托伐他汀治疗能较好的抑制患者血小板活化因子,防止血小板聚集,稳定斑块,进而预防血栓形成。他汀抗血小板机制可能是减少脂质沉积,减轻内皮细胞损伤,进一步减轻对血小板的刺激,防止内皮细胞或血小板粘附聚集,稳定斑块中聚集的血小板[19]。

ARMYDA-RECAPTURE[6]验证了 PCI 术前 12 h

给予阿托伐他汀80 mg,术前2 h再追加40 mg,术后每晚服用40 mg,可显著降低术后30 d内MACE的发生。Afilalo等[20]荟萃分析也表明,强化他汀治疗可降低新发ACS患者的全因死亡率。PCI术后30 d是血栓形成的主要时期,轻者诱发心绞痛,重者导致再梗死甚至死亡,故随访术后30 d MACE的发生有重要意义。本研究发现,2组患者均罕有心脏事件发生,仅对照组有1例急性支架内血栓形成,强化组MACE发生率低于对照组,与以往研究结论相一致[21]。从其结果可推测,对于已经正规服用他汀治疗的稳定型心绞痛患者,其血管病变较稳定,血栓负荷亦较轻,故2组术后MACE的发生均极低,但术前负荷量他汀可更好地降低术后MACE的发生。本研究结果对临床工作有一定的启示作用,但有一定的局限性,首先样本量偏少,观察时间较短,其次患者对胸痛等症状的描述有一定的主观性,不排除非心肌缺血引起的可能,故仍有待于更大规模的临床试验证实。

总之,对于既往已经服用他汀类药物治疗的稳定型心绞痛患者,术前再单次服用负荷剂量他汀较常规剂量可较好地降低炎症反应、血小板活性及心脏事件的发生。短期大剂量他汀序贯治疗是否对于炎症因子及血小板活性有更好的抑制作用,仍需一系列临床实验证实,为他汀类药物有效安全的应用提供科学依据。

参考文献:

[1] Pasceri V, Patti G, Nusca A, *et al*. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study[J]. Circulation, 2004, 110(6): 674-678.

[2] Forrester J S. Libby P. The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy[J]. Am J Cardiol, 2007, 99(5): 732-738.

[3] 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 Cardiol, 2007, 49(12): 1272-1278.

[4] 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 Cardiol, 2009, 54(6): 558-565.

[5] Patti G, Chello M, Pasceri V, *et al*. Protection from procedural myocardial injury by atorvastatin is associated with lower levels of adhesion molecules after percutaneous coronary intervention: results from the ARMYDA-CAMs (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudy[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(8): 1560-1566.

[6] Heeba G, Hassan M K, Khalifa M, *et al*. Adverse balance of nitric oxide/peroxynitrite in the dysfunctional endothelium can be reversed by statins[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2007, 50(4): 391-398.

[7] Westerweel P E, Visseren F L, Hajer G R, *et al*. Endothelial progenitor cell levels in obese men with the metabolic syndrome and the effect of simvastatin monotherapy *vs*. simvastatin/ezetimibe combination therapy[J]. Eur Heart J, 2008, 29(22): 2808-2817.

[8] Kagami S, Kanari H, Suto A, *et al*. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits proinflammatory cytokine production from murine mast cells[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2008, 146(Suppl 1): 61-66.

[9] Rodriguez-Vita J, Sanchez-Galan E, Santamaria B, *et al*. Essential role of TGF-beta/Smad pathway on statin dependent vascular smooth muscle cell regulation[J]. PLoS One, 2008, 3(12): e3959.

[10] Brigueri C, Visconti G, Focaccio A, *et al*. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) Ⅱ trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(23): 2157-2163.

[11] Blanco-Colio L M, Martin-Ventura J L, De-Teresa E, *et al*. Elevated ICAM-1 and MCP-1 plasma levels in subjects at high cardiovascular risk are diminished by atorvastatin treatment. Atorvastatin on Inflammatory Markers study: a substudy of Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration[J]. Am Heart J, 2007, 153(5): 881-888.

[12] Nissen S E, Tuzcu E M, Schoenhagen P, *et al*. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2005, 352(1): 29-38.

[13] Kinlay S, Schwartz G G, Olsson A G, *et al*. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study[J]. Circulation, 2003, 108(13): 1560-1566.

[14] Zhou Q, Liao J K. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives[J]. Circ J, 2010, 74(5): 818-826.

[15] Poppert H, Sadikovic S, Sander K, *et al*. Embolic signals in unselected stroke patients: prevalence and diagnostic benefit[J]. Stroke, 2006, 37(8): 2039-2043.

[16] Van-der-Zee P M, Biro E, Ko Y, *et al*. P-selectin- and CD63-exposing platelet microparticles reflect platelet activation in peripheral arterial disease and myocardial infarction[J]. Clin Chem, 2006, 52(4): 657-664.

[17] 任可, 宋耀明, 何作云, 等. 冠心病患者冠状动脉介入治疗术后氯吡格雷抵抗的发生率及影响因素[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(5): 535-539.

[18] Joukhadar C, Klein N, Prinz M, *et al*. Similar effects of atorvastatin, simvastatin and pravastatin on thrombogenic and inflammatory parameters in patients with hypercholesterolemia[J]. Thromb Haemost, 2001, 85(1): 47-51.

[19] 陆玉良, 韦凡平, 邱升强. 阿托伐他汀对动脉粥样硬化患者血浆hs-CRP和血小板活化标志物CD62p的影响[J]. 心脑血管病防治, 2009, 9(5): 364-366.

[20] Afilalo J, Majdan A A, Eisenberg M J. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: comparative meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Heart, 2007, 93(8): 914-921.

[21] 张红雨, 王佩显, 曹艳君, 等. 冠状动脉内注射替罗非班对急性心肌梗死患者介入治疗中无复流现象的疗效分析[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(20): 2253-2255.

(**收稿**:2011-10-12;**修回**:2011-11-16)

(编辑 栾 嘉)