DOI:10.16016/j.1000-5404.201501176

经验交流

他汀强化治疗对ACS患者PCI术后NF-κB、TNF-α的影响

黄改荣,桑甜甜,段明勤,徐先静,曹选超,张 倩 (450003 郑州,河南省人民医院康馨综合科)

[关键词] 急性冠脉综合征;经皮冠状动脉介入术;阿托伐他汀
[中图法分类号] R543.305 [文献标志码] B

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的发病机制是炎症反应介导的冠脉粥样硬化斑块的破裂、糜烂或溃疡,引起心肌缺血缺氧损伤或坏死[1]。经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention,PCI)可开通闭塞的冠脉,改善心肌供血。然而,PCI术后早期可因炎症反应引起血管和心肌的损伤。本研究观察了PCI术前他汀强化治疗对ACS患者术后外周血单个核细胞中炎症因子水平的影响,为他汀在ACS中的PCI治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2013年本院收治的经冠脉造影术(coronary angiography,CAG)确诊的初发ACS并择期行PCI术的患者160例。患者均知情同意且入院前1个月内均未服用任何药物。入选标准:经CAG证实冠脉左前降支、回旋支或右冠脉至少有1支血管狭窄≥70%或左主干病变狭窄≥50%,有行PCI术的适应证;有典型胸痛症状,经心电图及实验室检查可确诊为ACS。排除标准:对他汀类药物不耐受者或入院前1个月内接受他汀药物治疗者;急性心力衰竭;合并感染或正在服用抗炎类药物;严重肝肾功能不全;恶性肿瘤;严重外周血管疾病。

1.2 实验分组及药物干预

采用区组随机化分组方法将研究对象分为常规治疗组和强化治疗组(每组80例),入院后给予阿托伐他汀常规治疗每晚10 mg。强化治疗组:PCI术前12、2 h均给予阿托伐他汀强化治疗量40 mg口服;常规治疗组:PCI术前12、2 h均给予安慰剂口服。术后所有患者继续接受阿托伐他汀钙片常规治疗。另外,患者入院后的其他药物治疗均严格按ACS及PCI术前诊疗指南常规给予。

1.3 常规指标的检测

患者入院后24 h内抽取空腹静脉血,行总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)等常规指标的化验。均由我院检验室统一检测。

1.4 外周血单个核细胞核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)水平的测定

患者于入院后24 h内、PCI术后24 h分别抽取空腹静脉血。配制单细胞悬液,向单细胞悬液中加NF-κB p65McAb,静置1 h,加入FITC标记的IgG 40 μL静置45 min,再加PI液20 μL置于暗室30 min后上机测试,检测NF-κB的表达。

1.5 血清肿瘤坏死因子-α(tumour necrosis factor α, TNF-α)水平的检测

患者于入院后24 h内、PCI术后24 h分别抽取空腹静脉血。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中TNF-α的水平。测定步骤均按照说明书严格执行。

1.6 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件。计数资料以百分数表示;计量资料用$\bar{x} \pm s$表示,各组间差异用独立样本t检验。对PCI术后NF-κB与TNF-α水平进行Pearson相关分析。

2 结果

两组间在平均年龄、性别、冠心病危险因素(糖尿病、高血压病、血脂水平、吸烟、饮酒和肥胖)等分布上均无统计学差异($P>0.05$,表1)。两组NF-κB及TNF-α水平见表2,与术前相比,两组PCI术后NF-κB活性及TNF-α表达水平均显著升高($P<0.01$)。两组PCI术前NF-κB及TNF-α水平差异无统计学意义($P>0.05$);而在PCI术后,他汀强化治疗组NF-κB及TNF-α表达水平均较常规治疗组显著降低($P<0.01$)。对患者PCI术后NF-κB及TNF-α水平进行相关分析,结果提示二者呈显著正相关($r=0.928$,$P<0.05$)。

[基金项目] 河南省科技攻关项目(092102310065)
[通信作者] 桑甜甜,E-mail: stt811@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150702.1654.008.html(2015-07-02)

表1 两组ACS患者一般资料比较($n=80$)

组别	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女 (例)	糖尿病 [例(%)]	高血压病 [例(%)]	吸烟史 [例(%)]	饮酒史 [例(%)]	BMI (kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)	TC (mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	TG (mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	LDL-C (mmol/L,$\bar{x}\pm s$)
常规治疗组	62.02±6.79	51/29	26(32.5)	32(45.1)	48(60.0)	42(52.5)	25.73±3.71	4.84±0.96	1.98±0.39	3.48±0.97
强化治疗组	61.30±7.27	46/34	31(38.8)	39(48.8)	43(53.8)	50(62.5)	26.00±3.92	4.65±1.00	1.97±0.43	3.59±0.98

表2 两组患者PCI术前后NF-κB及TNF-α水平的变化
($n=80$,$\bar{x}\pm s$)

组别	NF-κB活性		TNF-α(pg/mL)	
	术前	术后	术前	术后
常规治疗组	18.17±4.29	37.07±9.85[a]	13.51±3.96	29.93±7.86[a]
强化治疗组	17.62±4.40	26.30±7.66[a]	14.06±3.59	22.12±6.57[a]

a:$P<0.01$,与术前比较

3 讨论

本研究结果显示,无论在他汀常规治疗组还是强化治疗组,PCI术均可明显上调炎症因子NF-κB与TNF-α的水平,促进炎症反应的发生。NF-κB可介导多种炎症因子的生成,参与了机体防御功能及炎症反应有关基因表达的调控。NF-κB活化后进入细胞核内,增强TNF-α基因的转录,使TNF-α释放增多,参与炎症级联反应,破坏斑块稳定性。以往研究显示,药物洗脱支架(drug eluting stent,DES)可触发上述炎症反应。首先,PCI术后至少3个月内,DES可引起局部超敏反应和弥漫性血管炎症反应,甚至机体全身性炎症反应[2];其次,DES可暂时阻碍目标血管内膜的局部内皮化进程,使原本的炎症反应加剧;此外,PCI术可使狭窄血管发生缺血/再灌注损伤,氧自由基迅速产生,同时脂质过氧化副产物生成增多,破坏细胞膜完整性,加重心肌损伤,增加无复流发生率[3]。

本实验观察了术前阿托伐他汀强化治疗对PCI术后炎症因子的变化情况,结果提示阿托伐他汀可通过下调NF-κB及TNF-α水平来降低PCI术引起的炎症反应。研究显示,亚洲人可能需要较西方人更小的他汀剂量即能达到同样的降脂疗效[4-5]。其原因可能与他汀在不同人群中的药代动力学不同有关。此外,相同剂量的他汀类药物可使老年患者的LDL-C多降低3%~4%。因此,本研究将40 mg/d作为他汀强化治疗组剂量,10 mg/d作为他汀常规治疗组剂量。大量研究提示早期强化他汀药物治疗不仅可降低LDL和TG水平,还可改善内皮功能、稳定动脉粥样硬化斑块、降低氧化应激和炎症反应,能更早降低心血管事件风险,保护心肌,预防围术期心肌梗死[6-7]。

总之,本研究证实,PCI术前的阿托伐他汀强化治疗可明显下调急性冠脉综合征患者PCI术后的NF-κB及TNF-α水平,降低PCI术带来的早期炎症反应,为ACS患者的PCI术前用药提供一定的指导。

参考文献:

[1] Liuzzo G, Santamaria M, Biasucci L M, *et al*. Persistent activation of nuclear factor kappa-B signaling pathway in patients with unstable angina and elevated levels of C-reactive protein evidence for a direct proinflammatory effect of azide and lipopolysaccharide-free C-reactive protein on human monocytes via nuclear factor kappa-B activation[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(2): 185-194.

[2] Wilson G J, Nakazawa G, Schwartz R S, *et al*. Comparison of inflammatory response after implantation of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in porcine coronary arteries[J]. Circulation, 2009, 120(2): 141-149.

[3] Chen M, Li H, Wang Y. Protection by atorvastatin pretreatment in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention is associated with the lower levels of oxygen free radicals[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2013, 62(3): 320-324.

[4] Zhao S P, Peng D Q, Yu B L, *et al*. Rationale and design of China intensive lipid lowering with statins in acute coronary syndrome: the CHILLAS study[J]. Am Heart J, 2009, 158(4): 509-512. e1.

[5] Zhou P, Lu Z, Gao P, *et al*. Efficacy and safety of intensive statin therapy in Chinese patients with atherosclerotic intracranial arterial stenosis: a single-center, randomized, single-blind, parallel-group study with one-year follow-up[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2014, 120: 6-13.

[6] 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.

[7] Puri R, Nissen S E, Libby P, *et al*. C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events after maximally intensive statin therapy[J]. Circulation, 2013, 128(22): 2395-2403.

(**收稿**:2015-01-17;**修回**:2015-03-17)

(编辑 栾 嘉)