

强化剂量阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者介入治疗术后心肌炎症反应的影响

孙 勇¹, 韩晓峰¹, 王 健²

1. 焦作煤业(集团)有限责任公司中央医院 心内科, 河南 焦作 454000

2. 首都医科大学附属北京安贞医院 心内科, 北京 100029

摘要: **目的** 探究强化剂量阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者介入治疗(PCI)术后心肌炎症反应的影响。**方法** 选取2012年1月—2014年1月焦作煤业(集团)有限责任公司中央医院接收治疗的不稳定型心绞痛患者88例,随机分为治疗组(44例)和对照组(44例)。治疗组患者PCI术前口服阿托伐他汀钙片80 mg/d,术后口服40 mg/d。对照组患者术前口服20 mg/d,术后口服20 mg/d阿托伐他汀钙片。比较两组患者术前、术后SOCS1 mRNA、蛋白表达、血清干扰素- γ (IFN- γ)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)等炎症因子的表达。**结果** 术后治疗组SOCS1 mRNA、蛋白表达均较治疗前显著升高,治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组这两者的表达均高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后两组IFN- γ 、hs-CRP、TNF- α 、IL-10水平均较术前有所提高,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);术后,治疗组IFN- γ 、hs-CRP、TNF- α 显著低于对照组,而IL-10水平高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 强化剂量阿托伐他汀可以通过上调SOCS1的表达,并调节炎症因子IFN- γ 、hs-CRP、TNF- α 、IL-10水平从而减轻不稳定型心绞痛介入治疗术后的心肌炎症反应。

关键词: 阿托伐他汀钙片; 强化剂量; 不稳定型心绞痛; 心肌炎症反应

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)10-1125-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.10.012

Influence of strengthening dosage atorvastatin in treatment of myocardial inflammation after PCI patients with unstable angina

SUN Yong¹, HAN Xiao-feng¹, WANG Jian²

1. Department of Cardiology, Jiaozuo Coal Industry Group Central Hospital, Jiaozuo 454000, China

2. Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To investigate the influence of strengthening dosage atorvastatin in the treatment of myocardial inflammation after PCI patients with unstable angina. **Methods** Collecting 88 cases suffered from unstable angina in Jiaozuo Coal Industry Group Central Hospital from January 2012 January 2014, which were randomly divided into treatment (44 cases) and control (44 cases) group. The patients in the treatment group were *po* administered with Atorvastatin Tablets, 80 mg/d before PCI, then 40 mg/d after PCI. The patients in the control group were *po* administered with Atorvastatin Tablets, 20 mg/d before PCI, then 20 mg/d after PCI. Expression of SOCS1 mRNA and protein, inflammatory cytokine such as IFN- γ , hs-CRP, TNF- α , and IL-10 in the two groups were compared. **Results** After the treatment, the expression of SOCS1 mRNA and protein in the treatment group was increased significantly, and the difference was statistically significant before and after the treatment ($P < 0.05$). And after the treatment the two indicators of the treatment group were higher than those of control group, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). After the treatment, the levels of IFN- γ , hs-CRP, TNF- α , IL-10 in the two groups were significantly increased, and the differences were statistically significant before and after the treatment in the same group ($P < 0.05$). After the treatment, IFN- γ , hs-CRP and TNF- α in the treatment group was significantly lower than those in the control group, while IL-10 was higher than that in the control group, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin in strengthening dosage

收稿日期: 2014-09-19

基金项目: 首都医科大学基础临床合作课题(13JL44)

作者简介: 孙 勇(1975—), 主治医师, 研究方向是心血管病的治疗。Tel: 18939151832 E-mail: yqg20140909@163.com

can increase the expression of SOCS1 and modulate inflammatory factors such as IFN- γ , hs-CRP, TNF- α , and IL-10 so as to reduce myocardial inflammation of patients with unstable angina after PCI.

Key words: Atorvastatin Tablets; strengthening dosage; unstable angina; myocarditis reaction

经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是一种治疗冠心病的有效手段, 能够开通闭塞冠脉, 改善心肌梗死症状、心绞痛、心功能, 减少猝死, 提高患者的生活质量^[1]。但会引起患者发生术后心肌损伤 (periprocedural myocardial injury, PMI), PMI 是常见的 PCI 术后并发症, 是能够预测患者近期和远期预后不良反应的独立预测因子, 但是临床上缺乏有效的治疗方法^[2]。PCI 手术能够激活患者局部的 T 淋巴细胞, 最终导致干扰素- γ (IFN- γ) 炎症因子增加而使心肌局部炎症得到发展^[3]。有研究指出, PCI 术前给予患者大剂量的阿托伐他汀能够有效降低 PMI 的发生率, 保护心肌^[4]。焦作煤业 (集团) 有限责任公司中央医院采用强化剂量阿托伐他汀预防不稳定型心绞痛患者介入术后心肌炎取得了较好的疗效, 对其术后心肌炎症反应的影响进行了研究, 以期能为以后的治疗做出指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月—2014 年 1 月焦作煤业 (集团) 有限责任公司中央医院接收治疗的不稳定型心绞痛患者 88 例, 其中男 50 例, 女 38 例; 年龄 45~75 岁, 平均年龄 (59.57 \pm 9.25) 岁。纳入标准: 经临床诊断确诊为不稳定型心绞痛者^[5]; 经冠脉造影证实存在冠脉狭窄者; 有行 PCI 指征者; 签署知情同意书且自愿参加本项研究者。

排除标准: 不符合上述纳入标准者; 合并多种急慢性疾病或免疫系统疾病者; 对他汀类药物过敏者; 严重精神疾病患者。

1.2 药物

阿托伐他汀钙片由北京嘉林药业股份有限公司生产, 规格 20 mg/片, 产品批号 070522。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数表法将 88 例患者分为治疗组和对照组, 每组各 44 例。治疗组男 27 例, 女 17 例; 平均年龄 (55.1 \pm 3.2) 岁; 21 例高血压患者, 9 例糖尿病患者、23 例有吸烟史、16 例有陈旧心肌梗死史、26 例患者为心功能 I 级。对照组男 23 例, 女 21 例; 平均年龄 (58.4 \pm 2.7) 岁; 19 例高血压患者, 8 例糖尿

病患者, 25 例有吸烟史, 19 例有陈旧心肌梗死史、28 例患者为心功能 I 级。两组患者的性别、年龄、糖尿病史、吸烟史、陈旧心肌梗死史、心功能 I 级等情况差异均无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均采用阿托伐他汀钙片进行治疗。治疗组患者 PCI 术前口服阿托伐他汀钙片 80 mg/d, 术后口服 40 mg/d。对照组患者术前口服 20 mg/d, 术后口服 20 mg/d 阿托伐他汀钙片。

1.4 观察指标

于 PCI 术前、术后 18~24 h 分别取两组患者的新鲜外周静脉血 20 mL; 以 2 000 r/min 离心 10 min 后收集血清置于-80 °C 的冰箱中保存。

使用免疫磁珠法选出患者 CD4⁺ T 淋巴细胞。根据 Ficoll-Paque 密度梯度离心法提取患者外周血单个核细胞 (PBMC), 将其重悬于 1 mL 1640 培养基中, 然后取 10 μ L PBMC 重悬细胞加 90 μ L PBS 稀释 10 倍后进行细胞计数, 剩余细胞严格按照 Dynabeads FlowCompTM Human CD4 磁珠分选试剂盒说明书分选 CD4⁺ T 淋巴细胞。分选出 CD4⁺ T 淋巴细胞后做细胞计数并使用 0.4% 的台盼蓝进行染色, 观察并计算活细胞存活率, 取存活率 >90% 的 CD4⁺ T 淋巴细胞备用。

将分选出的 CD4⁺ T 淋巴细胞加入 100 μ L 蛋白裂解液后混匀, 然后在 4 °C 环境中以 12 000 r/min 离心 20 min, 提取上清液。使用 BCA 法检测蛋白浓度后, 使用蛋白免疫印迹法对 SOCS1 蛋白表达进行检测。

提取细胞的总 RNA 后使用 Nanodrop 测量浓度, 并用 1% 的琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 有无降解现象, 将 RNA 的量调整为 1 μ g/ μ L 后逆转录合成 cDNA。严格按照 Step-one 荧光定量基因扩增仪说明书设置反应系及参数, 并对 PCR 产物进行测序检测, 结果使用 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 法进行比较, 对 SOCS1 mRNA 表达进行检测。

使用酶联免疫法对 IFN- γ 、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-10 (IL-10) 等炎症因子的表达进行检测^[6]。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析,

计数资料以频数表示, 比较采用 χ^2 检验。计量结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组 SOCS1 mRNA、蛋白表达比较

术前两组患者 SOCS1 mRNA、蛋白表达差异无统计学意义, 术后治疗组 SOCS1 mRNA、蛋白表达均较治疗前显著升高, 治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组这两者的表达均高于对

照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组炎症因子水平比较

术后两组 IFN- γ 、hs-CRP、TNF- α 、IL-10 水平均较术前有所提高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后, 治疗组 IFN- γ 、hs-CRP、TNF- α 显著低于对照组, 而 IL-10 水平高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组 SOCS1 mRNA、蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s, n=44$)

Table 1 Comparison on expression of SOCS1 mRNA and protein between two groups ($\bar{x} \pm s, n=44$)

组别	SOCS1 mRNA		SOCS1 蛋白	
	术前	术后	术前	术后
治疗	0.86 ± 0.09	2.57 ± 0.23* [▲]	0.13 ± 0.02	0.34 ± 0.06* [▲]
对照	0.83 ± 0.08	0.88 ± 0.09	0.12 ± 0.01	0.14 ± 0.02

与同组术前比较: * $P < 0.05$; 与对照组术后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before operation; [▲] $P < 0.05$ vs control group after operation

表 2 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=44$)

Table 2 Comparison on level of inflammatory cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s, n=44$)

组别	观察时间	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)
治疗	术前	229.26 ± 35.17	2.49 ± 1.17	7.94 ± 2.01	7.62 ± 1.05
	术后	231.27 ± 15.46* [▲]	3.06 ± 1.29* [▲]	8.21 ± 1.29* [▲]	12.91 ± 1.87* [▲]
对照	术前	220.27 ± 27.59	2.78 ± 1.08	7.62 ± 2.25	7.41 ± 0.93
	术后	291.46 ± 20.13*	7.86 ± 2.37*	9.33 ± 1.94*	8.57 ± 1.16*

与同组术前比较: * $P < 0.05$; 与对照组术后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before operation; [▲] $P < 0.05$ vs control group after operation

3 讨论

PCI 术后心肌损伤是常见的择期 PCI 术后并发症, 发生率高达 30%~70%, 主要表现为心肌损伤标志物升高, 正常情况下基线水平心肌酶学将术后心肌损伤标志物超过正常高值定义为 PCI 后 PMI, 患者一般无症状, 不会发生伴有超声心动图或心电图的改变, 有一定的临床隐蔽性^[7]。一旦患者发生术后心肌损伤, 会增加患者近远期心脏不良事件的发生率, 表示患者 PCI 术后不良预后。同时不稳定心绞痛的发生、发展过程会受到炎症的影响, 有研究指出不稳定型心绞痛急性反应期会激活 CD4⁺ T 淋巴细胞, 从而引起弹力蛋白降解或胶原蛋白降解, 进而引起动脉粥样硬化斑块的不稳定和破裂。而临床上多用于治疗不稳定型心绞痛的 PCI 术会加重 CD4⁺ T 淋巴细胞的激活, 增加 IFN- γ 等炎症因子的分泌, 从而加重炎症反应, 加重心肌损伤^[8]。因此本研究对强化剂量阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患

者介入治疗术后心肌炎症反应的影响进行了探究。

本研究结果显示, 术后治疗组患者的 SOCS1 mRNA、蛋白表达、IFN- γ 炎症因子表达显著优于对照组, 比较两组间差异具有统计学意义。这与李彦嵩^[9]的研究结果相同, SOCS1 是调节人体免疫系统重要的生理因子, 在正常人体内维持在较低水平, 经细胞因子刺激后 SOCS1 会快速诱导表达, 造成多系统多种疾病中发挥细胞因子介导的信号转导呈负调控, 因此在某种程度上可以阻止疾病的进展和对组织的损伤^[10]。在炎症过程中, SOCS1 的负调控作用使 CD4⁺ T 淋巴细胞激活, 从而抑制了 IFN- γ 炎症因子的分泌, 对组织起到保护作用^[11]。本研究中所使用的大剂量阿托伐他汀具有上调 SOCS1 蛋白表达的作用, 而常规剂量的阿托伐他汀则对 SOCS1 蛋白的表达无显著影响。

术后治疗组患者的 hs-CRP 炎症因子表达较对照组患者显著降低, 术后观察组 IL-10 炎症因子表

达较对照组显著升高, 两组比较差异具有统计学意义。这在王江友等的研究中提到过^[12]。由于 IFN- γ 、hs-CRP、TNF- α 、IL-10 等炎症因子是炎症急性期的主要反应蛋白, 在炎症反应紊乱期间发生急剧变化, 这与冠状血管炎症和心血管事件的危险性密切相关。在不稳定型心绞痛发作一段时间后, 不管是否使用阿托伐他汀治疗, 心绞痛症状未再发作的患者 IFN- γ 、hs-CRP、TNF- α 、IL-10 等炎症因子浓度均发生显著变化, 因此这些炎症因子是反映不稳定型心绞痛患者严重程度的重要血清标志物。阿托伐他汀能够抑制 Th1/Th2 细胞的分泌, 使促炎因子和抗炎因子达到平衡, 抑制 TNF- α 、IFN- γ 的分泌, 从而促进 IL-10 的表达。有研究指出, 他汀类药物可以降低 Rho 蛋白的异戊二烯化, 从而使 Rho 蛋白不能附着于细胞膜上, 降低了 Rho 蛋白的生物活性, 减少了人细胞核中核转录因子 kB, 从而降低炎症因子、黏附因子水平。他汀类药物还能减弱炎症细胞向粥样斑块内的趋化和聚集, 也能够抑制金属蛋白酶的表达^[13]。

综上所述, 强化剂量阿托伐他汀可以通过上调 SOCS1 的表达, 并调节炎症因子 IFN- γ 、hs-CRP、TNF- α 、IL-10 水平从而减轻不稳定型心绞痛介入治疗术后的心肌炎症反应。

参考文献

- [1] Weisz, G, Metzger D C, Caputo R P, *et al.* Safety and feasibility of robotic percutaneous coronary intervention: PRECISE (percutaneous robotically-enhanced coronary intervention) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(15): 1596-1600.
- [2] 李 靖, 徐占稳, 赵兴洲, 等. 胰岛素抵抗对经皮冠状动脉介入术后心肌损伤及预后的影响 [J]. 实用医学杂

志, 2013, 29(19): 3202-3204.

- [3] 李 华. 急性冠脉综合征 PCI 前瑞舒伐他汀干预治疗的心肌保护作用研究 [J]. 现代预防医学, 2014, 41(1): 180-182.
- [4] 程 颀, 高军毅, 高怀民, 等. 阿托伐他汀片联合益心舒胶囊治疗冠心病慢性心力衰竭的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(6): 911-914.
- [5] 杜文惠, 王 平, 刘玉锐, 等. 肌氨肽苷联合低分子肝素治疗不稳定性心绞痛 90 例 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(14): 3053-3054.
- [6] 文伟明, 苏 强, 王江友, 等. 强化阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者 PCI 围术期 CD4⁺ T 淋巴细胞 Sprouty1 表达的影响 [J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(8): 891-896.
- [7] Meier P, Froehlich G M, Yellon D M, *et al.* Predicting peri-procedural myocardial infarction during PCI [J]. *Heart*, 2012, 98(20): 1471-1472.
- [8] 苏 强, 李 浪, 文伟明, 等. 负荷剂量阿托伐他汀与瑞舒伐他汀对不稳定型心绞痛患者 PCI 围术期炎症因子的影响 [C]. 中华医学会第十五次全国心血管病学术大会论文集. 天津: 中华医学会, 2013: 354-354.
- [9] 李彦嵩. 阿托伐他汀治疗不稳定性心绞痛的临床疗效分析 [J]. 徐州医学院学报, 2012, 32(6): 388-389.
- [10] 刘 洋, 李 浪, 苏 强, 等. 强化阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者冠状动脉介入治疗术后 CD4⁺ T 淋巴细胞微小核糖核酸-21 表达的影响 [J]. 中国循环杂志, 2014, 29(1): 26-30.
- [11] 彭 莹, 李 妍, 那顺巴雅尔, 等. 胰高血糖素样多肽-1 对 2 型糖尿病大鼠心肌损伤的保护作用研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(2): 125-130.
- [12] 王江友, 李 浪, 苏 强, 等. 强化阿托伐他汀对经皮冠状动脉介入治疗围术期淋巴细胞的磷酸酶基因表达的影响 [J]. 中国循环杂志, 2013, 28(8): 602-606.
- [13] 储 莉. 不同剂量阿托伐他汀对不稳定型心绞痛介入治疗术后患者的影响 [J]. 安徽医学, 2014(7): 959-960.