

不同剂量阿托伐他汀对稳定性心绞痛患者 TNF- α 和 LDL-C 水平的影响

吴春风¹ 胡柯² 胡小勇¹ 廖德祥¹ 曾建平¹

(1 湘潭市中心医院心内二科 湖南 湘潭 411100 2 中南大学湘雅三医院心内科 湖南 长沙 410013)

摘要 目的 观察不同剂量阿托伐他汀对冠心病稳定性心绞痛患者血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的影响。方法:用酶联免疫吸附法和生化发光分析法测定 40 例正常对照组和 40 例阿托伐他汀 10mg 组及 39 例阿托伐他汀 20mg 组冠心病患者治疗前后血清 TNF- α 和 LDL-C 水平的变化。结果:阿托伐他汀 10mg 及 20mg 组患者治疗 12 周后血清 TNF- α 和 LDL-C 水平明显降低,并且阿托伐他汀 20mg 组比阿托伐他汀 10mg 组血清 TNF- α 下降更明显,差异有显著性 ($P < 0.05$),但两组间 LDL-C 水平降低无显著性差异 ($P > 0.05$)。结论 阿托伐他汀可以降低冠心病患者血清 LDL-C 和 TNF- α 水平,减轻冠心病的炎症反应,并且这种机制独立于降脂作用以外。

关键词 阿托伐他汀 稳定性心绞痛 血清肿瘤坏死因子 α 低密度脂蛋白胆固醇

中国分类号 R541.4 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)02-333-04

Effect of Different Dose Atorvastatin on Stable Angina Pectoris and on the Levels of TNF- α and LDL-C

WU Chun-feng¹, HU Ke², HU Xiao-yong¹, LIAO De-xiang¹, ZENG Jian-ping¹

(1 Department 2 of Cardiology, Xiangtan Central Hospital, Xiangtan, Hunan 411100, China;

2 Department of Cardiology, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, 410013, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the influence of the different dose Atorvastatin on the levels of Tumor necrosis factor- α (TNF- α) and Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in patients with Stable angina pectoris (SAP). **Methods:** The levels of TNF- α and LDL-C were measured in 40 normal controls(NC group) and Atorvastatin 10mg group ($n=40$) and Atorvastatin 20mg group ($n=39$) before and after treatment in Stable angina pectoris (SAP). **Results:** After treatment of 12 weeks, serum level of TNF- α and LDL-C in patients with Stable angina pectoris was significantly lower, and the level of serum TNF- α in Atorvastatin 20mg group was significantly lower than those in Atorvastatin 10mg group ($P < 0.05$), whereas there was no obvious difference about changes of the level of serum LDL-C between them ($P > 0.05$). **Conclusions:** The concentration of TNF- α and LDL-C decreased after treatment of Atorvastatin in SAP, which indicated that Atorvastatin was available to anti-inflammation in addition to lipid-lowering effects.

Key words: Atorvastatin; Stable angina pectoris; Tumor necrosis factor- α ; Low-density lipoprotein cholesterol

Chinese Library Classification: R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)02-333-04

前言

冠心病是威胁人类健康最严重的疾病之一,冠心病的病理基础是冠状动脉粥样硬化,炎症反应在动脉粥样硬化中起着非常重要的作用,它涉及到许多炎症细胞、炎症介质及细胞因子的参与。各种炎症标志物与冠心病的发生、发展关系密切。

TNF- α 是介导多向性炎症反应和免疫调节反应的重要细胞因子,具有广泛的生物学活性。TNF- α 与冠心病的发生和发展有着密切关系,它参与了动脉粥样硬化斑块的形成、破裂。

近年来研究发现他汀类药物具有降脂、抗炎、稳定斑块等多种作用。本研究观察冠心病患者不同剂量阿托伐他汀降脂治疗中对血清 TNF- α 水平的影响,以探讨阿托伐他汀心血管保护作用的相关机制。

1 资料与方法

作者简介 吴春风(1976),男,主治医师,硕士,研究方向:介入心脏病学。电话 1731-58214919, E-mail: wuchunfeng1976@126.com (收稿日期 2011-06-13 接受日期 2011-07-10)

1.1 研究对象及分组

选取 2009 年 7 月至 2010 年 12 月在我院确诊为稳定性心绞痛的冠心病患者共 79 例。诊断标准符合 2007 年中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编辑委员会制订的《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》。所有患者均有典型慢性稳定性心绞痛表现,并经冠状动脉造影(CAG)证实冠脉主要分支(右冠、前降支或回旋支)至少一支有直径 $\geq 50\%$ 的狭窄。排除标准:年龄 < 18 岁或 > 80 岁者;近期服用抗氧化、抗炎药物;心功能 3-4 级、心绞痛 3-4 级或存在严重心律失常;慢性阻塞性肺疾病或肺心病;肝功能不全者、所有感染、胶原病或自身免疫性疾病、代谢性疾病、严重慢性疾病;原发性心肌病、心肌炎、瓣膜性心脏病、重度高血压、重度心律失常;精神病患者、妊娠;肾脏疾病以及不合作者、过敏体质及对多种药物过敏者、参加其它临床试验患者。入选患者随机分为阿托伐他汀 10mg 组(共 40 例,男 21 例,女 19 例,年龄 64.7 ± 8.48 岁)和阿托伐他汀 20mg 组(共 39 例,男 21 例,女 18 例,年龄 63.1 ± 8.12 岁)。另选取 2010 年 5 月至 2010 年 12 月我院健康体检中心体检者共 40 例,男 20 例,女 20 例,年龄 62.4 ± 7.52 岁。无冠心病史,体格检

查、肝肾功能、心电图、胸片及心脏彩超等辅助检查均正常,近期未服用过降脂抗炎药物。三组研究对象一般临床资料比较见表 1。

表 1 三组的一般临床资料比较 (x± SD)

Table 1 General characteristics Selected demographic data of patients with control groups and Atorvastatin 10mg group and Atorvastatin 20mg group

	Normal control	Atorvastatin 10mg group	Atorvastatin20mg group
Case	40	40	39
Age(years)	62.4± 7.52	64.7± 8.48	63.1± 8.12
Male/female sex (M/F)	20/20	21/19	21/18
Diabetes mellitus (%)	10.0	12.5	10.3
Hypertension (%)	15.0	17.5	15.4
Smoking (%)	42.5	40.0	37.5
TC(mmol/l)	4.35± 1.21	4.56± 1.35	4.42± 1.29
TG(mmol/l)	1.95± 1.37	2.03± 1.46	2.12± 1.53
HDL cholesterol (mmol/l)	1.25± 0.42	0.92± 0.27*	0.94± 0.33*
LDL-C(mmol/l)	2.12± 0.58	2.83± 0.92*	2.79± 0.95*
Cr(umol/l)	91.38± 23.14	95.72± 24.67	91.45± 18.2

Note: * P<0.05 Atorvastatin 10mg group and Atorvastatin 20mg group compared with control group

1.2 研究方法

1.2.1 给药方法 冠心病稳定性心绞痛患者 (即阿托伐他汀 10mg 组和阿托伐他汀 20mg 组) 均常规给予阿司匹林抗血小板聚集、他汀类调脂及 β- 受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂等,若合并有高血压病等疾病者,则给予降压药等治疗,保持两组间用药的均衡性。患者心绞痛发作时可临时含服硝酸甘油片,剂量根据具体情况而定。若患者在实验过程中出现急性冠脉综合症,则终止其实验。用药期间监测肝功能及心肌酶。阿托伐他汀 10mg 组在上述治疗基础上给予阿托伐他汀 10mg (立普妥,辉瑞公司),每次口服 10mg,每晚一次,连续口服 12 周。阿托伐他汀 20mg 组在上述治疗基础上给予阿托伐他汀 20mg (立普妥,辉瑞公司),每次口服 10mg,每晚一次,连续口服 12 周。所有受试者签署知情同意书。

1.2.2 标本采集 阿托伐他汀 10mg 组及阿托伐他汀 20mg 组于治疗前、治疗 12 周后各采血两次,正常对照组只采一次,均于清晨空腹采外周静脉血 4ml 置于无热原和内毒素的试管中,立即在 4℃ 条件下以 3000rpm 离心 10 分钟后分离血清,低温 -70℃ 保存,集中检测血清 TNF-α 和 LDL-C 的浓度。血清 TNF-α 的测定原理采用双抗夹心 ELISA 法,试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司,严格按照说明书操作 (DTX880 多功

能测定仪 美国贝克曼公司)。血 LDL-C 的测定采用常规法以德国罗氏 MODULAR PPE 全自动生化发光免疫分析仪测定血 LDL-C 水平。

1.3 统计学处理

应用 SPSS15.0 统计软件进行统计分析,主要统计指标进行正态检验,正态分布的各统计指标采用均数± 标准差 (SD) 表示。不满足正态分布者采用中位数 (Md) 和四分位数间距 (QR) 表示。多组样本均数比较采用方差分析 (ANOVA),多组率的比较采用卡方检验,两组间比较采用 t 检验 (Independ-Samples T Tes),同组治疗前后比较采用配对 t 检验 (Paired-Samples T Test),两变量之间进行直线相关分析。所有统计均为双侧,显著性检验水准取 α=0.05, P<0.05 为差别有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象血清 LDL-C 和 TNF-α 水平基线比较

阿托伐他汀 10mg 组和阿托伐他汀 20mg 组血清 TNF-α 均高于正常对照组,差异有显著性 (P<0.05); 但阿托伐他汀 10mg 组和阿托伐他汀 20mg 组之间比较差异无显著性 (P>0.05)。见表 2。

表 2 三组研究对象 LDL-C 和 TNF-α 基线比较 (x± SD)

Table 2 Comparison of baseline BNP and LDL-C plasma levels in three groups

	Normal control (n=40)	Atorvastatin 10mg group (n=40)	Atorvastatin 20mg group (n=39)
LDL-C(mmol/l)	2.12± 0.58	2.83± 0.92*	2.79± 0.95*
TNF-α (pg/ml)	2.32± 0.85	35.76± 10.12*	36.34± 11.57*

Note : * P<0.05 Atorvastatin 10mg group and Atorvastatin 20mg group compared with control group

2.2 阿托伐他汀 10mg 组、阿托伐他汀 20mg 组治疗前后 LDL-C 和 TNF-α 水平比较

治疗前,阿托伐他汀 10mg 组、阿托伐他汀 20mg 组之间 LDL-C 及 TNF-α 浓度无差别。治疗后,两组 LDL-C 及 TNF-α 降低,与阿托伐他汀 10mg 组比较,阿托伐他汀 20mg 组的

TNF-α 下降更明显,两组间存在显著差异 (P <0.05),但 LDL-C 无明显变化,差异无显著性 (P >0.05) 阿托伐他汀 10mg、阿托伐他汀 20mg 组治疗前后比较,LDL-C 及 TNF-α 水平变化有显著差异 (P <0.05),见表 3。

表 3 阿托伐他汀 10mg 组与阿托伐他汀 20mg 组治疗前后 LDL-C 及 TNF-α 水平比较 (x± SD)

Table 3 Comparison of LDL-C and TNF-α plasma levels before and After treatment of 12 weeks in three groups

	Atorvastatin 10mg group (n=40)		Atorvastatin 20mg group (n=39)	
	Prior treatment	Post-treatment	Prior treatment	Post-treatment
LDL-C(mmol/l)	2.83± 0.92	1.74± 0.84*	2.79± 0.95	1.63± 0.81*
TNF-a (pg/ml)	35.76± 10.12	19.72± 4.52*#	36.34± 11.57	3.18± 1.17*#

Note * P<0.05 After treatment compared with before treatment in the same group, # P<0.05 Comparison between the two groups

2.3 阿托伐他汀 10mg 组、阿托伐他汀 20mg 组治疗前后 LDL-C 及 TNF-a 水平差值的比较

治疗后,阿托伐他汀 20mg 组 TNF-α 浓度下降值优于阿托

伐他汀 10mg 组 (P <0.05),但两组的 LDL-C 浓度降低值无显著差异 (P >0.05)。结果见表 4。

表 4 两组血清 LDL-C 及 TNF-α 水平差值比较 (x± SD)

Table 4 Comparison of difference value of LDL-C and TNF-a plasma levels in two groups

	Atorvastatin 10mg group	Atorvastatin 20mg group
Difference value of LDL-C (mmol/l)	1.09± 0.08	1.16± 0.14
Difference value of TNF-a (pg/ml)	16.04± 5.60	23.16± 10.40*

Note * P<0.05 Atorvastatin 20mg group compared with Atorvastatin 10mg group

2.4 稳定性心绞痛患者血清 LDL-C 与 TNF-α 之间相关性分析

阿托伐他汀 10mg 组阿托伐他汀 20mg 组研究对象合并,包括每个研究对象治疗前后 TNF-α 和 LDL-C 下降水平,进行直线相关回归分析,可知 LDL-C 下降水平与 TNF-α 下降水平无相关性 (r=0.02, P >0.05)。

3 讨论

心血管疾病是人类最为常见的一类疾病,冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)严重威胁着人类的健康。冠状动脉粥样硬化是冠心病的病理基础。近年来,有学者认为炎症和免疫反应是内在和外在危险因素致动脉粥样硬化发病,尤其是斑块不稳定发生破裂的中介和中心环节^[1]。各种炎症标志物与冠心病的发生、发展有着密切的关系^[2]。

TNF-α 是介导多向性炎症反应和免疫调节反应的重要细胞因子,具有广泛的生物学活性。TNF-α 是非糖基化蛋白,由 157 个氨基酸残基组成,分子量约 17.35kd。TNF-α 是人 HLAIII 类基因编码的蛋白质产物。现已发现,TNF-α 基因存在多态性,并可影响基因的转录和表达。TNF-α 主要由巨噬细胞所产生,除此之外,血单核细胞、淋巴细胞、成纤维细胞、内皮细胞、中性粒细胞及发生动脉粥样硬化的人动脉平滑肌细胞也能合成。近年来,发现脂肪、骨骼肌等多种组织也有合成分泌的潜能。

TNF-α 由激活的单核巨噬细胞产生,又可刺激巨噬细胞和内皮细胞分泌 TNF-α 和其他细胞因子。TNF-α 的生物学作用

似无明显的种属特异性,其发挥生物学效应的天然形式是同源 的三聚体。它主要参与炎症和免疫调节有关基因的激活、细胞 增值、抗病毒反应、生长抑制、杀伤和抑制肿瘤细胞等作用, TNF-a 也是一种内源性致热源,并诱导肝细胞合成急性期蛋白。

冠心病的病理基础是动脉粥样硬化及血栓的形成。动脉粥样硬化是全身炎症反应,且在冠心病病人接下来的一段长时间 里亦存在炎症反应^[3]。巨噬细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞增生 和内膜下迁移、脂质沉积是形成动脉粥样硬化的关键因素。其中巨噬细胞为产生 TNF-a 的主要细胞,心脏巨噬细胞是 TNF-a 的重要来源^[4]。TNF-a 与动脉粥样硬化的形成密切相关。TNF-a 对内皮细胞的作用涉及到以下几个方面:①直接损伤,②改变 细胞酶类代谢,③产生趋化因子,诱导血细胞粘附和趋化作用, 促进血管细胞增值迁移。④促进有丝分裂,⑤使血管内皮细胞 表面凝血与抗凝之间平衡失调。⑥诱导核转录因子 KB 的活化, ⑦诱导细胞凋亡⑧诱导 CRP 的合成。

TNF-α 在促进斑块形成及不稳定方面起重要作用。TNF-α 参与斑块形成和破裂的机制可能为:①TNF-α 主要通过损伤内 皮,增强局部炎症反应,增加炎症细胞、血小板粘附和促进平滑 肌细胞增殖等作用,促进 AS 形成的。②TNF-α 通过促进基质 蛋白溶解,减少其修复作用及降低血管平滑肌细胞的活性,促 进斑块的不稳定而出现破裂。③TNF-α 无论是生理状态还是激 活状态几乎能完全抑制血管平滑肌细胞的胶原基因表达和胶

原合成,成为斑块不稳定因素之一。④TNF- α 可控制脂溶酶活性,抑制斑块局部脂蛋白酶活性及产生从而不利于脂质溶解,而使脂质容易沉积于血管壁,促进动脉粥样硬化的形成。

动脉粥样斑块的研究发现巨噬细胞是不稳定斑块的主要构成细胞,其浸润程度在斑块的损害过程中起重要调控作用,不稳定型心绞痛与非 Q 波性心肌梗死者冠状动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞含量大于稳定性心绞痛。粥样斑块中巨噬细胞胞浆、平滑肌细胞膜和内皮细胞中均有较高的 TNF- α 阳性率,典型动脉粥样硬化斑块中 TNF- α 阳性率达 88%。Barath 等^[5]应用免疫组织化学和原位杂交技术对人类粥样硬化斑块进行检测,发现典型斑块中 TNF- α 阳性率为 85%,轻度病变中 TNF- α 阳性率为 45%,正常组织中为 0%。可见 TNF- α 水平随冠状动脉病变的加重而升高^[6]。血 TNF- α 浓度能显著预测冠心病严重性,并可能是其慢性炎症负荷的指示器和冠脉粥样硬化危险增加的重要标志^[7]。

Mizia-Stec 等^[8]的实验结果显示急性心肌梗死 (AMI) 组和不稳定心绞痛 (UAP) 组的血清 TNF- α 水平明显高于正常对照组,尤以 AMI 组增高为显著。Kaya EB 等^[9]的研究显示心肌梗死急性期血清 TNF- α 浓度升高,且心梗后心室重构患者的 TNF- α 浓度高于非心室重构患者及正常对照组。TNF- α 水平可以作为 AMI 病情和预后的指标^[10],Li DY 等^[11]认为大面积梗死心肌局部产生的 TNF- α 足以溢出进入循环而使血 TNF- α 水平升高,并且缺血梗死范围越大其水平越高。因此 TNF- α 与心肌梗死 (MI) 密切相关。且其水平高低与心衰严重性相关联^[12,13]。TNF- α 可以预测心血管事件和总死亡率^[14]。

本实验通过对三组研究对象血清 TNF- α 的检测,我们发现冠心病稳定性心绞痛患者血清 TNF- α 水平明显高于正常对照组,说明稳定性心绞痛患者存在高 TNF- α 血症,这一结果与 Mizia-Stec 等的研究结果一致,从临床角度进一步证实了 TNF- α 参与冠心病的发病机制之一的结论。

他汀类药物具有降脂、抗炎、稳定斑块等作用。阿托伐他汀抗炎作用涉及以下几个方面:调节免疫抑制炎症,增加单核细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 表达,改善炎症作用;通过减低 NF-KB、上调 NF-KB 抑制剂发挥抗炎作用;通过干预环氧化酶 2 及前列腺素的合成发挥抗炎作用;能下调炎症因子如 TNF- α 、白细胞介素 -1 等表达并拮抗其致炎症作用^[15]。

冠心病稳定性心绞痛患者经阿托伐他汀治疗后,血清 LDL-C 及 TNF- α 水平降低,说明阿托伐他汀具有降脂、抗炎作用。阿托伐他汀 20mg 组血清 TNF- α 下降水平明显高于阿托伐他汀 10mg 组,两组间存在显著性差异,说明阿托伐他汀 20mg 对稳定性心绞痛患者炎症治疗强于阿托伐他汀 10mg。经阿托伐他汀治疗后,TNF- α 下降水平与血浆 LDL-C 水平下降无相关性,说明阿托伐他汀抗炎作用独立于调脂作用以外。

总之,稳定性心绞痛患者冠状动脉粥样硬化存在着炎症反应,炎症促使粥样斑块的发生发展,阿托伐他汀能够降低 LDL-C 及 TNF- α 浓度,存在抗炎、降脂作用,对防止斑块的发生发展起重要作用。

参考文献(References)

[1] Libby P,Ridker PM,Maseri A.Inflammation and atherosclerosis [J].

Circulation, 2002, 105:1135-1143

- [2] Ross R.The Pathogenesis of atherosclerosis:a PersPective for the 1990s [J]. Nature, 1993,362:801-809
- [3] Brueckmann M,Bertsch T,Lang S,et al.Time course of systemic markers of inflammation in patients presenting with acute coronary syndromes[J]. Clin Chem Lab Med, 2004;42(10):1132-1139
- [4] Kapadia S, Lee J,Torre-Amione G,et al.Tumor necrosis factor-alpha gene and protein erpression in adult feling myocardium after endotoxin administration [J].J Clin Invest,1995,96:1042-1052
- [5] Barath P,Fishbein MC,Cao J,et al.Detection and localization of TNF in human atheroma[J].Am J Cardiol,1990,65:297-302
- [6] 梁卓燕,郭文怡,王海昌,等. CRP、TNF- α 与冠脉病变的相关性研究 [J].山西医科大学学报(J Shanxi Med Univ),2006,37(3) 272-274
Liang Zhuo-yan,Guo Wen-yi,Wang Hai-chang, et al.Relationship between the level of CRP、TNF- α and coronary lesions in CHD patients[J]. Journal of Shanxi Medical University,2006,37(3):272-274
- [7] Gotsman I, Stabholz A, Planer D, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? [J]. Isr Med Assoc J, 2008,10(7):494-498
- [8] Mizia-Stec K, Gasior Z, Zahorska-Markiewicz B,et al. Serum tumour necrosis factor-alpha, interleukin-2 and interleukin-10 activation in stable angina and acute coronary syndromes [J]. Coron Artery Dis, 2003, 14(6):431-438
- [9] Kaya EB, Ozer N, Deveci OS, et al. The early predictors of ventricular remodeling after myocardial infarction: the role of tumor necrosis factor-alpha[J]. Anadolu Kardiyol Derg,2009,9(2):84-90
- [10] Singh RB, Pella D,Neki NS,et al. Mechanisms of acute myocardial infarction study (MAMIS) [J]. Biomed Pharmacother,2004,58 Suppl 1:S111-115
- [11] Li DY,Zhao L,Liu ML,et al.Kinetics of tumor nrcrosis factor [alpha] in plasma and the cardioprotective effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor [alpha] in acute myoncardial infarction [J].Am Heart Journal,1999, 137 (6) :1145-1147
- [12] Boffa GM, Zaninotto M, Nalli C,et al. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha correlate with the six-minute walk test results in patients with mild to moderate heart failure[J]. Ital Heart J,2004,5(1):48-52
- [13] Lin Lu ,Li Jin Pu , Xue Wei Xu ,et al. Association of serum levels of glycated albumin, C-reactive protein and tumor necrosis factor- α with the severity of coronary artery disease and renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Clinical Biochemistry, 2007,40(11): 810-816
- [14] Tuomisto K, Jousilahti P, Sundvall J ,et al. C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study [J]. Thromb Haemost,2006,95 (3): 511-518
- [15] Radaelli,Umrdi C Cazzaniga M, et al.Inflammatory activation during eoronary artery surgery and its dose-dependent modulation by statin/ACE-inhibitor combination jnailo [J]. Arterioscler Thromb Vasc Bio1,2007,27(12) 2750-2755