

辛伐他汀对冠心病患者低密度脂蛋白氧化修饰及血小板活化状态的影响

杨志明 肖传实 边云飞 梁树芬 王凤芝 王友桂

(山西医科大学附属第二医院心内科, 太原 030001)

主题词 辛伐他汀; 脂蛋白, 低密度; 脂蛋白, 高密度; 冠状动脉疾病; 血小板; α -颗粒膜蛋白; 血栓素 B_2 ; 患者

摘要 为观察辛伐他汀对冠心病患者低密度脂蛋白氧化修饰及血小板活化状态的影响, 选择冠心病患者和正常对照者各 38 例, 以血浆氧化型低密度脂蛋白浓度作为脂蛋白氧化修饰的指标, 血小板 α -颗粒膜蛋白、血栓素 B_2 作为血小板活化状态的指标, 比较冠心病患者服用辛伐他汀前后氧化型低密度脂蛋白、血小板 α -颗粒膜蛋白和血栓素 B_2 的变化及与高密度脂蛋白胆固醇的关系。结果发现, 冠心病患者治疗后血浆高密度脂蛋白胆固醇浓度显著升高, 血浆氧化型低密度脂蛋白、血小板 α -颗粒膜蛋白及血栓素 B_2 浓度明显降低, 但仍未达到正常组水平。直线相关分析显示, 氧化型低密度脂蛋白与血小板 α -颗粒膜蛋白及血栓素 B_2 之间呈显著正相关。结果提示, 辛伐他汀治疗后可显著提高高密度脂蛋白胆固醇水平, 而有效抑制低密度脂蛋白的氧化修饰及血小板活化, 本研究还揭示了动脉粥样硬化脂质浸润学说与血栓学说之间存在的部分内在联系。

The Influence of the Simvastatin on Serum Low Density Lipoprotein Oxidation and Platelet Activation in Coronary Artery Disease Patients

YANG Zhi-Ming, XIAO Chuan-Shi, BIAN Yun-Fei, LIANG Shu-Fen, WANG Feng-Zi and WANG You-Gui

(Department of Internal Medicine, The Second Affiliated Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

MeSH Simvastatin; Lipoprotein, LDL; Lipoprotein, HDL Cholesterol; Coronary Artery Disease; Platelet; Alpha-Granule Membrane Protein; Thromboxane B_2 ; Patients

ABSTRACT **Aim** To investigate the influence of simvastatin on serum LDL oxidation and platelet activation in CAD patients.

Methods 38 CAD patients and 38 normal subjects were enrolled. The serum level of ox-LDL, TXB_2 and the levels of alpha-granule membrane protein (GMP-140) on the surface of platelet were measured before and after the simvastatin treatment four weeks. The relationship between ox-LDL, GMP-140, TXB_2 and HDL was analysed.

Results The level of serum HDL was significantly increased in CAD patients group after simvastatin treatment four weeks. Serum ox-LDL, TXB_2 and the level of GMP-140 were decreased significantly after treatment although still below the normal level. The positive correlation was found between ox-LDL and GMP-140, TXB_2 .

Conclusion The study confirms that simvastatin treatment may increase serum HDL and by increasing HDL, it may effectively refrain the LDL oxidation and platelet activity. It also reveals that there being a partial relation between the atherosclerotic lesions and the thrombogenicity during atherosclerotic progression.

资料表明, 氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 在动脉粥样硬化的发生发展中起着十分重要的作用, 血小板聚集和血栓形成学说在冠心病的发病机理中亦占有十分重要的地位。高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 既可抑制血小板聚集, 还可抑制低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL) 的氧化^[1]。目前关于调脂治疗对低 HDLC 血症冠心病患者 ox-LDL 和血小板活化状态关系的影响尚未见报道。本实验选择冠心病合并低 HDLC 血病患者, 应用辛伐他汀治疗以提高 HDLC, 观察其对 ox-LDL、血小板活化状态的影响。

1 材料和方法

1.1 对象

正常健康体检者 38 例, 其中男性 26 例, 女性 12 例, 平均年龄 56 ± 9 岁, 无心血管病史及其它重要脏器疾患, 抽血前一周内未服用过任何药物, 血脂正常。冠心病患者共 38 例, 其中男性 26 例, 女性 12 例, 平均年龄 56 ± 9 岁, 根据最新国家标准并参考 WHO 诊断标准, 其中陈旧性心肌梗死 23 例, 心绞痛 15 例。排除合并血液、肝、肾、内分泌疾病、糖尿病及正在使用影响血脂代谢和血小板聚集功能的药物, 低 HDLC 血症标准参考美国 ATP II 方案, HDLC <

0.9 mmol/L。

1.2 方法

冠心病患者口服辛伐他汀 (美国默沙东, 商品名舒降之, 每片 5 mg), 晚餐后 1 片, 共服四周, 服药期间饮食不作调整; 正常对照者一个月内未服任何药物。冠心病患者服药前后和正常对照者均于清晨空腹一次抽取外周静脉血 10 mL, 分别用于各指标的测定。血脂测定所用试剂盒由卫生部上海生物制品研究所提供, 所用仪器为岛津 7300 型全自动生物化学分析仪。

1.3 氧化型低密度脂蛋白的测定

采用酶联免疫吸附法, 试剂由上海荣盛生物技术有限公司提供。取血 2 mL, 置入有保护剂的试管, 3 000 r/min, 离心 5 min, 吸取血浆, 冰箱保存。分批测量, 所用仪器为美国伯乐公司的 450 型酶标仪。

1.4 血小板活化状态的测定

以血小板 α -颗粒膜蛋白 (α granule membrane protein, GMP-140) 和血栓素 B_2 (thromboxane B_2 , TXB_2) 为指标。GMP-140 按吴国新等^[5]放射免疫法测定, TXB_2 按药盒说明书操作。放射免疫测定药盒

由苏州医学院血栓与止血研究室提供。

1.5 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间及治疗前后比较采用两样本均数的 t 检验, 相关性分析采用标准直线回归分析。

2 结果

2.1 各指标测定值

冠心病组经辛伐他汀治疗一个月后, 其血浆 HDLC、HDL₂C、HDL₃C 浓度均显著上升; 正常组在间隔一个月前后的血脂测定值无显著性差异。冠心病组血浆 ox-LDL、GMP-140 及 TXB_2 浓度均较正常对照组明显升高; 治疗后较治疗前明显降低, 但仍未达正常组水平, 治疗前后比较差异有显著性 (表 1, Table 1)。

2.2 氧化型低密度脂蛋白与 α -颗粒膜蛋白和血栓素 B_2 之间的相关性

氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 与 GMP-140 之间的相关系数为 0.63 ($P < 0.001$), ox-LDL 与 TXB_2 之间的相关系数为 0.59 ($P < 0.01$)。

表 1. 治疗前后血脂、氧化型低密度脂蛋白、血小板 α -颗粒膜蛋白及血栓素 B_2 水平比较

Table 1. The comparison of serum lipoprotein, ox-LDL, GMP-140, TXB_2 before and after treatment

Index	CAD group		Control group	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
HDLC (mmol/L)	0.83 \pm 0.13	1.16 \pm 0.36 ^a	1.36 \pm 0.39	1.28 \pm 0.16
HDL ₂ C (mmol/L)	0.26 \pm 0.16	0.46 \pm 0.13 ^b	0.44 \pm 0.19	0.46 \pm 0.20
HDL ₃ C (mmol/L)	0.68 \pm 0.18	0.79 \pm 0.16 ^b	0.88 \pm 0.26	0.88 \pm 0.18
TC (mmol/L)	7.06 \pm 2.12	6.85 \pm 1.71	3.69 \pm 1.12	3.74 \pm 1.08
LDLC (mmol/L)	4.71 \pm 1.61	4.43 \pm 1.27	3.34 \pm 1.18	3.27 \pm 1.23
ox-LDL (mmol/L)	66.33 \pm 23.89	54.64 \pm 21.88 ^b	43.30 \pm 19.76	45.26 \pm 18.35
GMP-140 (分子数/platelet)	1638 \pm 436	986 \pm 268 ^a	866 \pm 198	935 \pm 189
TXB_2 (μ g/L)	286 \pm 43	189 \pm 36 ^a	163 \pm 33	158 \pm 36

a: $P < 0.01$, b: $P < 0.05$, compared with before treatment

3 讨论

氧化型低密度脂蛋白是致动脉粥样硬化的主要因素之一^[6], 既往我们曾报道了高血压患者颈动脉粥样硬化与血浆氧化型低密度脂蛋白呈正相关^[7], 本研究结果显示冠心病患者血浆氧化型低密度脂蛋白水平明显高于对照组, 直接证明冠心病患者体内存在着低密度脂蛋白的氧化修饰过程, 并提示循环

中高浓度的氧化型低密度脂蛋白与动脉粥样硬化程度存在一定关联。

本研究发现, 通过辛伐他汀调脂治疗后, 冠心病患者体内高密度脂蛋白胆固醇水平明显升高, 在高密度脂蛋白升高的同时氧化型低密度脂蛋白在循环中的血浓度明显降低 ($P < 0.05$)。体外研究观察到高密度脂蛋白可显著抑制培养的内皮细胞或 Cu^{2+}

介导的低密度脂蛋白的氧化修饰,并认为其机制可能是高密度脂蛋白中未受到氧化的磷脂进行交换或高密度脂蛋白与低密度脂蛋白的磷脂发生竞争性氧化,从而抑制低密度脂蛋白的氧化修饰^[1]。提示辛伐他汀对冠心病患者的治疗及预防作用是通过升高高密度脂蛋白水平而发挥作用的。高密度脂蛋白胆固醇已被证实为冠心病的负危险因子,近年对高密度脂蛋白胆固醇的研究主要集中在其对组织中胆固醇的清除^[2],而高密度脂蛋白胆固醇能有效抑制低密度脂蛋白的氧化修饰以及通过稳定 PGI₂ 活性对血小板活化状态发挥作用的研究尚未见报道,本研究结果进一步为高密度脂蛋白胆固醇防治冠心病的作用提出了新解释。

我们既往的研究证实脂质过氧化与血小板聚集的相关性^[3],本实验在对氧化型低密度脂蛋白与 GMP-140 和 TXB₂ 相关分析研究也显示,氧化型低密度脂蛋白与血小板活化状态呈显著正相关,推测其机理可能是氧化型低密度脂蛋白抑制内皮细胞和血小板合成 PGI₂ 而促进 TXB₂ 的生成实现的^[4]。揭示了动脉粥样硬化的脂质浸润学说与血栓学说之间存在一定的内在联系。

本实验结果表明,在使用辛伐他汀调脂治疗后,冠心病患者体内高密度脂蛋白水平升高的同时,还可抑制低密度脂蛋白的氧化以及血小板活化。众所周知,急性冠状动脉缺血综合症的发生主要是由于斑块中含有大的富含胆固醇的脂质核心易于破裂,一方面因斑块破裂使管腔狭窄,另一方面因斑块破

裂释放大量的致血栓形成的活性物质,导致急性血栓的形成,而使冠状动脉闭塞。由此可见,通过调脂药物治疗提高冠心病患者体内高密度脂蛋白胆固醇水平可减少胆固醇的沉积,缩小脂质核心,从而阻止破裂斑块的形成,而高密度脂蛋白胆固醇又可抑制血小板活化状态,防止血栓形成。本实验结果进一步显示升高冠心病患者高密度脂蛋白胆固醇水平的重要性。

参考文献

- 1 Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochem Biophys Acta*, 1990, **275**: 1 044
- 2 吴国新,李建勇,李佩霞,等. 血小板表面及血浆内 α -颗粒膜蛋白的放射免疫测定. *中华血液学杂志*, 1992, **13**: 99
- 3 Joseph L, Witztum DS. Role of oxidized low density lipoprotein in atherosclerosis. *J Clin Invest*, 1991, **88**: 1 785
- 4 杨志明,李莉. 临界性高血压与颈动脉粥样硬化及相关因素分析. *中国动脉硬化杂志*, 1998, **6** (1): 56
- 5 李景东,戴闰柱,冯宗忱,等. 非诺贝特对高甘油三酯合并低高密度脂蛋白冠心病患者前列环素活性的影响. *中华心血管病杂志*, 1998, **26** (1): 30
- 6 Assmann G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (The PROCAM Experience). *Am J Cardiol*, 1992, **70**: 733
- 7 杨志明,李莉,张继福,等. 冠心病过氧化脂质与前列腺素代谢关系初步探讨. *佳木斯医学院学报*, 1990, **13** (3): 224
- 8 Armstrong DA. Oxidized LDL, carotid, and prostaglandin metabolism in human atherosclerosis. *Med Hypotheses*, 1992, **38**: 244

此文 1998-07-23 收到, 1999-05-25 修回)

此文编辑 文玉珊)