

早期辛伐他汀治疗对不稳定型心绞痛患者 凝血纤溶及高敏 C 反应蛋白水平的影响

王 峻, 姜德谦, 方臻飞, 杨俭新, 文 丹

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 不稳定型心绞痛; 辛伐他汀; 不稳定斑块; 高敏 C 反应蛋白; 凝血因子; 纤溶酶原激活剂, 抑制物

[摘要] 目的 观察较大剂量辛伐他汀治疗不稳定型心绞痛患者 1 周前后凝血纤溶指标及血清高敏 C 反应蛋白的变化, 以了解短期辛伐他汀治疗对不稳定型心绞痛患者的抗凝作用和免疫炎症抑制的影响。方法 将不稳定型心绞痛患者随机分为常规治疗组和辛伐他汀组, 另设非心血管疾病患者为对照组, 测定治疗前后凝血纤溶指标、高敏 C 反应蛋白和血脂水平的变化。结果 常规治疗组和辛伐他汀组治疗前后血脂的变化差异均无显著性。辛伐他汀治疗组治疗后血浆凝血因子、纤维蛋白原和纤溶酶原激活剂抑制物较治疗前明显下降, 组织型纤溶酶原激活剂有所升高, 而高敏 C 反应蛋白水平明显降低, 且血清高敏 C 反应蛋白水平下降与血脂变化无相关性。结论 在不稳定型心绞痛患者早期予以辛伐他汀治疗, 可明显影响血浆炎症因子及凝血纤溶因子的水平, 具有独立于降脂作用以外的抗凝抗炎作用, 可能有利于动脉粥样硬化斑块的稳定。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

动脉粥样硬化斑块破裂的危险性取决于斑块内外多种因素的共同作用, 本研究通过观察早期大剂量辛伐他汀治疗后不稳定型心绞痛患者凝血纤溶指标及高敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 变化, 探讨他汀类药物独立于降脂作用以外的抗凝抗炎作用及稳定斑块的可能机制。

1 对象与方法

1.1 对象

我院不稳定型心绞痛患者 84 例随机分成常规组 ($n=42$) 和辛伐他汀组 ($n=42$), 非心血管疾病患者为对照组 ($n=40$)。常规组接受硝酸酯类、 β -阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 类药物, 辛伐他汀组在常规治疗的基础上加用辛伐他汀 40 mg 每晚顿服, 观测 1 周。3 组受试者一般临床资料无统计学差异。

1.2 指标检测

对照组于就诊第 2 天, 不稳定型心绞痛患者分别于入院第 2 天和治疗 1 周后, 抽取清晨空腹肘静脉血。凝血因子 凝血活性 (coagulation factor, Fc) 采用一期法; D-二聚体采用 ELISA 双抗夹心法;

组织型纤溶酶原激活剂 (tissue type plasminogen activator, tPA)、组织型纤溶酶原激活剂抑制物 (plasminogen activator inhibitor, PAI) 采用发色底物法; 纤维蛋白原 (fibrinogen, FG) 采用半定量法; hs-CRP 采用颗粒增强的免疫透射比浊法。

1.3 统计处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析, 2 组间比较采用独立样本 t 检验, χ^2 检验用于比较百分率或实际人数, 相关性采用相关分析。

2 结果

2.1 治疗后血脂变化

治疗后常规组血清总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 下降, 甘油三酯 (triglyceride, TG) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 升高; 辛伐他汀组 TC、TG 和 LDLC 下降, HDLC 升高, 但均无统计学差异。

2.2 治疗后凝血纤溶指标变化

治疗前两组不稳定型心绞痛患者血浆凝血纤溶指标无显著性差异, 但较对照组有明显差异; 常规组治疗后 Fc、FG、PAI 和 D-二聚体下降, tPA 升高, 但无统计学差异; 辛伐他汀组治疗后 Fc ($P=0.004$)、FG ($P=0.035$) 和 PAI ($P=0.009$) 明显下降, tPA 升高 ($P=0.002$), D-二聚体改变不明显 (表 1)。

[收稿日期] 2005-07-26

[修回日期] 2006-03-20

[作者简介] 王峻, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事冠心病及心导管研究, 联系电话为 13908487396, E-mail 为 prince@163.com。姜德谦, 教授, 博士研究生导师, 主要从事冠心病研究。方臻飞, 博士研究生, 主治医师, 主要从事冠心病及先天性心脏病的介入研究。

表 1. 对照组及治疗前后常规组和辛伐他汀组凝血纤溶指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组		tPA(ku/L)	FG(g/L)	F c	PAI(ku/L)	D-二聚体(mg/L)
对照组		0.45 ± 0.17	3.05 ± 0.65	97.22% ± 34.55%	0.53 ± 0.22	0.31 ± 0.09
常规组	治疗前	0.15 ± 0.11 ^a	3.75 ± 0.79 ^a	158.29% ± 35.35% ^a	0.88 ± 0.14 ^a	0.50 ± 0.33 ^a
	治疗后	0.17 ± 0.05 ^a	3.70 ± 0.79 ^a	150.73% ± 38.25% ^a	0.86 ± 0.10 ^a	0.46 ± 0.31 ^a
辛伐他汀组	治疗前	0.12 ± 0.06 ^a	3.83 ± 1.10 ^a	159.73% ± 37.83% ^a	0.89 ± 0.12 ^a	0.46 ± 0.31 ^a
	治疗后	0.32 ± 0.25 ^{bc}	3.45 ± 0.81 ^{bd}	125.35% ± 48.25% ^{bc}	0.77 ± 0.25 ^{bc}	0.45 ± 0.41 ^b

a 为 $P < 0.01$, b 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.01$, d 为 $P < 0.05$, 与治疗前比较。

2.3 治疗后高敏 C 反应蛋白的变化

治疗前两组不稳定型心绞痛患者 hs-CRP 无显著性差异, 但均高于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后常规组 hs-CRP 稍下降 ($P > 0.05$), 辛伐他汀组则显著下降 (53.8%, $P < 0.01$)。辛伐他汀组 hs-CRP 下降与 LDLC ($r = 0.19$, $P = 0.37$) 及 HDLC ($r = 0.08$, $P = 0.71$) 变化无相关性。

2.4 临床评估

所有入选者均完成试验, 辛伐他汀组无 1 例试验后肝功能升高、过敏和肌肉触痛等现象。

3 讨论

不稳定型心绞痛的发生取决于斑块的稳定性, 不稳定斑块最大危害是其肩部易发生破裂或糜烂、溃疡, 使脂质核心裸露, 斑块内部的高凝性物质直接接触血液, 导致血栓迅速形成, 从而成为罪犯斑块。国外研究显示 F c 是唯一的以活性形式及较高浓度存在于循环血流的凝血因子, 而 FG 和 D-二聚体含量及 PAI、tPA 活性作为血栓形成或降解的标志, 均可反映凝血功能和纤溶活性的改变。本组资料发现, 与对照组比较, 不稳定型心绞痛患者在治疗前 F c、FG、PAI 及 D-二聚体明显升高, tPA 下降, 说明不稳定型心绞痛患者体内存在一个凝血活性增强、纤溶活性下降, 冠状动脉内血栓形成并继发性纤溶亢进的过程, 与其发病机制相符合。不稳定型心绞痛患者早期给予辛伐他汀治疗后, 其降脂作用尚不明显, 但血浆 F c、FG 和 PAI 较治疗前已有明显下降, tPA 有所升高, 而常规治疗则改变不明显, 说明辛伐他汀还具有独立于降脂作用以外的抗凝及促进纤溶的作用, 可以减少不稳定型心绞痛急性期血栓形成的危险。

高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 作为炎症标志物, 尽管本身为非特异性, 但大量研究显示其与心血管疾病相关^[1,2]。本研究对象排除了合并严重感染性疾病,

两组治疗前白细胞数差异无显著性, 治疗过程中使用抗生素者比例相近, 结果发现常规治疗组治疗后 hs-CRP 水平略有下降, 可能提示不稳定型心绞痛急性期炎症反应的自然转归过程; 而辛伐他汀组治疗后 hs-CRP 水平明显降低且与血脂水平变化无相关性, 证实他汀类药物具有独立于降脂作用之外的抗炎作用^[3,4], 不稳定型心绞痛早期辛伐他汀稳定斑块的作用可能是通过降低其急性期炎症反应来实现的。

不稳定斑块的形成及破裂是多因素共同作用的结果, 包括斑块的病理形态特征、炎症免疫反应、新生血管的形成、细胞凋亡、斑块中基因表达的改变和斑块外部的作用力量如血流剪切力等。国外大规模临床研究已肯定了他汀类药物在稳定斑块、降低冠心病死亡率和突发事件发生中的作用^[5,6]。我们观察到在不稳定型心绞痛的早期予以辛伐他汀治疗后, 可以减轻炎症反应, 并具有减低体内凝血活性, 升高纤溶活性的作用, 可能有利于动脉粥样硬化斑块的稳定, 这为我们临床上早期应用他汀类药物治

[参考文献]

- [1] Rider PM, Hennekens CH, Buring JE. C-Reactive protein and other markers inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women[J]. *N Engl J Med*, 2000, **342**: 836-843
- [2] Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2001, **103**: 1 813-818
- [3] Jialal I, Stein D, Balis D. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels[J]. *Circulation*, 2001, **103**: 1 933-935
- [4] Plenge JK, Hernandez TL, Wei L KM. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction [J]. *Circulation*, 2002, **106**: 1 447-452
- [5] Charles E, Rackley MD. Cardiovascular basis for cholesterol therapy[J]. *Cardiol Rev*, 2000, **8**: 124-131
- [6] Robert SR, Christine CT. Antiatherothrombotic properties statins: implications for cardiovascular event reduction[J]. *JAMA*, 1998, **279**: 1 643-650

(此文编辑 朱雯霞)