

[文章编号] 1007-3949(2006)14-08-0701-04

•临床研究•

大剂量阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血清抗氧化能力的影响

李泽林, 孙华保, 宁丹霞, 刘年安, 李庆军, 梁国钦

(湛江市中心人民医院心内一科, 广东省湛江市 524037)

[关键词] 内科学; 急性冠状动脉综合征; 阿托伐他汀; 抗氧化作用; 超氧化物歧化酶; 活性氧; 丙二醛

[摘要] 目的 探讨大剂量阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血清抗氧化能力的影响。方法 168 例急性冠状动脉综合征患者随机分为大剂量阿托伐他汀治疗组和小剂量阿托伐他汀治疗组, 分别检测治疗前、治疗 1 周和治疗 2 周后血清超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和丙二醛的含量; 同时选择健康体检者 50 例作为正常对照组。结果 急性冠状动脉综合征患者血清超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶含量明显低于正常对照组 ($P < 0.01$), 血清丙二醛含量明显高于对照组 ($P < 0.01$)。小剂量阿托伐他汀治疗组血清超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和丙二醛含量在阿托伐他汀治疗 1 周后无明显变化 ($P > 0.05$), 治疗 2 周后血清超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶含量开始升高 ($P < 0.05$), 丙二醛开始下降 ($P < 0.01$)。大剂量阿托伐他汀治疗组在阿托伐他汀治疗 1 周时血清超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶含量升高 ($P < 0.05$), 丙二醛含量明显降低 ($P < 0.01$), 治疗 2 周后超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶继续升高 ($P < 0.05$), 丙二醛继续下降 ($P < 0.01$); 且其血清超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶含量升高幅度和丙二醛下降幅度均大于小剂量阿托伐他汀治疗组。结论 短期大剂量阿托伐他汀能提高急性冠状动脉综合征患者血清的抗氧化能力。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effect of High Dose Atorvastatin on the Antioxidation Activity in Patients with Acute Coronary Syndrome

LI Ze-Lin, SHUN Hua-Bao, NING Dan-Xia, LIU Nian-An, LI Qing-Jun, and LIANG Guo-Qin

(The Central People's Hospital of Zhanjiang, Zhanjiang 524037, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Atorvastatin; Anti-Oxidation Effect; Superoxide Dismutase; Active Oxygen Species; Malondialdehyde

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of high dose atorvastatin on the antioxidation activity in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** 168 patients with ACS were divided randomly into two groups patients. Patients in a group were treated with high dose atorvastatin (40 mg/d), and in another group with low dose atorvastatin (10 mg/d). Superoxide dismutase (SOD), GSHPx, malondialdehyde (MDA) measurement were taken before the treatment, on the 1 week and 2 week. 50 healthy volunteers were assigned to the normal control group. **Results** SOD, GSHPx activity were lower significantly in patients with ACS compared with those of the normal control subjects (83.24 ± 21.45 ku/L and 80.53 ± 19.67 ku/L vs 104.53 ± 21.87 ku/L, 1327.7 ± 426.5 ku/L and 1341.2 ± 396.8 ku/L vs 1681.2 ± 385.8 ku/L, $P < 0.01$), and MDA was higher significantly in patients with ACS compared with those of the normal control subjects (6.23 ± 2.13 mmol/L and 6.02 ± 1.89 mmol/L vs 3.52 ± 2.09 mmol/L, $P < 0.01$). After 1 week atorvastatin treatment, the SOD, GSHPx, MDA activity of the patients with high dose atorvastatin were improved significantly (91.56 ± 23.64 ku/L vs 80.53 ± 19.67 ku/L, 1483.3 ± 402.3 ku/L vs 1327.7 ± 426.5 ku/L, $P < 0.05$, 4.57 ± 2.37 mmol/L vs 6.23 ± 2.13 mmol/L, $P < 0.01$), which were much better in group high dose atorvastatin than those in group low dose atorvastatin ($P < 0.05$). **Conclusions** The short-term treatment with high dose atorvastatin could enhance the ability against superoxide injury in patients with ACS.

他汀类药物降低心血管事件的发生不仅归因于其降脂作用, 其非调脂作用在稳定动脉粥样斑块

中也占有重要地位。他汀类药物阿托伐他汀在急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者中除调脂和其他非调脂作用外是否对机体抗氧化能力产生直接影响, 国内未见相关报道。本研究以 ACS 患者为研究对象, 观察短期大剂量阿托伐他汀对 ACS 患者血清超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSHPx) 和丙二

[收稿日期] 2005-11-16 [修回日期] 2006-06-16

[作者简介] 李泽林, 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事冠心病研究和临床工作, 联系电话为 13828200916, E-mail 为 wtstudy2002@yahoo.com.cn。孙华保, 副主任医师, 主要从事冠心病介入和临床工作, 联系电话为 0759-3157560。宁丹霞, 副主任医师, 主要从事心血管内科临床工作, 联系电话为 0759-3157560。

醛(malondialdehyde, MDA)含量变化的影响。

1 对象和方法

1.1 对象及分组

选择 2003 年 5 月~2005 年 4 月我院心内科 ACS 患者 168 例,ACS 诊断按美国心脏病学会(ACC)和美国心脏病协会(AHA)制定的标准,所有患者均有阵发性或持续性心前区疼痛、心电图及心肌酶学检查诊断为不稳定型心绞痛或急性心肌梗死。排除标准:入院前 2 个月内用过任何降脂及抗氧化药物的患者。并选同期健康体检者 50 例作为正常对照组。入选的 ACS 患者随机分为大剂量阿托伐他汀治疗组和小剂量阿托伐他汀治疗组各 84 例。

1.2 治疗方法

大剂量阿托伐他汀治疗组患者入院后即服阿托伐他汀立普妥 40 mg/d(辉瑞制药公司产品)。小剂量阿托伐他汀治疗组患者入院后即服阿托伐他汀立普妥 10 mg/d。所有患者在观察期间按 ACS 治疗方案给予阿司匹林、低分子肝素、硝酸酯、血管紧张素转化酶抑制剂及 β 受体阻滞剂等治疗。

1.3 取材

大剂量阿托伐他汀治疗组和小剂量阿托伐他汀治疗组患者分别于治疗前、治疗后 1 周及治疗后 2 周清晨空腹采外周静脉血。正常对照组仅于清晨空腹采外周静脉血 1 次。分别测定总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)浓度及血清 SOD、GSHPx 和丙二醛含量。

1.4 血脂的测定

总胆固醇和甘油三酯采用氧化酶法测定,HDLC 和 LDLC 采用选择性反应法测定(Beckman CK-5CE 全自动生物化学分析仪)。

1.5 血清抗氧化能力的测定

通过黄嘌呤氧化酶法测定血清 SOD 活力;GSHPx 可促进 H_2O_2 与 GSH 的反应生成 H_2O 及 GSSG,通过测定此酶促反应中 GSH 的消耗扣除非酶促反应所引起的 GSH 减少部分,可得出 GSHPx 活力。SOD 和 GSHPx 活力及血清丙二醛测定试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

1.6 统计学处理

采用 SPSS10.0 统计软件包进行统计学分析。计数资料用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,组内比较采用方差分析及 q 检验,以

$P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 各组一般资料的比较

3 组在年龄、性别构成、吸烟史、体质指数和血糖等方面相比差异无显著性;大剂量阿托伐他汀治疗组和小剂量阿托伐他汀治疗组收缩压、舒张压均较正常对照组高($P < 0.05$);但大剂量阿托伐他汀治疗组与小剂量阿托伐他汀治疗组比较收缩压、舒张压差异无显著性($P > 0.05$);ACS 类型在大剂量阿托伐他汀治疗组和小剂量阿托伐他汀治疗组比较差异无显著性(表 1)。

表 1. 阿托伐他汀治疗急性冠状动脉综合征组和对照组一般临床资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	大剂量治疗组	小剂量治疗组	正常对照组
<i>n</i>	84	84	50
性别(男/女)	57/27	56/28	32/18
年龄(岁)	62.3 \pm 13.2	64.6 \pm 12.8	60.3 \pm 14.7
体质指数	26.1 \pm 3.1	25.3 \pm 3.7	25.7 \pm 3.9
吸烟(例)	34	36	19
收缩压(mmHg)	137 \pm 21 ^a	136 \pm 23 ^a	122 \pm 20
舒张压(mmHg)	80 \pm 15 ^a	81 \pm 13 ^a	74 \pm 16
血糖(mmol/L)	5.65 \pm 1.33	5.48 \pm 1.42	5.57 \pm 1.61
ACS 类型			
UA	47 (55.95%)	49 (58.33%)	
NSTEMI	20 (23.81%)	19 (22.62%)	
STEMI	17 (20.24%)	16 (19.05%)	

a 为 $P < 0.05$, 与正常对照组比较。

2.2 各组治疗前后血脂的变化

与正常对照组比较,大剂量阿托伐他汀治疗组和小剂量阿托伐他汀治疗组治疗前总胆固醇和 LDL-C 浓度明显升高($P < 0.05$);但大剂量阿托伐他汀治疗组和小剂量阿托伐他汀治疗组各项血脂指标在治疗前差异无显著性($P > 0.05$)。与治疗前比较,大剂量阿托伐他汀治疗组和小剂量阿托伐他汀治疗组治疗 1 周后各项血脂指标差异无显著性($P > 0.05$);治疗 2 周后大剂量阿托伐他汀治疗组和小剂量阿托伐他汀治疗组总胆固醇和 LDL-C 均降低($P < 0.05$),但两组比较无明显差异($P > 0.05$)(表 2)。

2.3 各组治疗前后血清超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和丙二醛含量的变化

与正常对照组比较,大剂量阿托伐他汀治疗组

和小剂量阿托伐他汀治疗组治疗前患者血清 SOD 和 GSHPx 的含量均明显降低 ($P < 0.01$), 丙二醛含量明显升高 ($P < 0.01$); 大剂量阿托伐他汀治疗组和小剂量阿托伐他汀治疗组比较, 治疗前患者血清 SOD、GSHPx 和丙二醛的含量无差异 ($P > 0.05$)。与治疗前比较, 大剂量阿托伐他汀治疗组治疗 1 周后血清 SOD 和 GSHPx 的含量明显升高 ($P < 0.05$), 且明显高于小剂量阿托伐他汀治疗组 ($P < 0.05$), 丙二醛含量明显降低 ($P < 0.01$), 且低于小剂量阿托伐他汀治疗组 ($P < 0.01$)。大剂量阿托伐他汀治疗

组和小剂量阿托伐他汀治疗组患者治疗 2 周后分别与治疗前比较, 血清 SOD 和 GSHPx 的活力均明显升高 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 丙二醛含量明显降低 ($P < 0.01$); 大剂量阿托伐他汀治疗组、小剂量阿托伐他汀治疗组患者治疗 2 周与治疗前 1 周比较, 血清 SOD 和 GSHPx 的含量均明显升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 丙二醛含量明显降低 ($P < 0.01$); 治疗 2 周后与小剂量阿托伐他汀治疗组比较, 大剂量阿托伐他汀治疗组血清 SOD 和 GSHPx 的含量均明显升高 ($P < 0.05$), 丙二醛含量也有差异 ($P < 0.05$)。

表 2. 3 组治疗前后血脂和血清超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶及丙二醛含量的变化 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	正常对照组 ($n = 50$)	大剂量阿托伐他汀治疗组 ($n = 84$)			小剂量阿托伐他汀治疗组 ($n = 84$)		
		治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周
TC (mmol/L)	4.02 \pm 1.14	4.43 \pm 1.02 ^a	4.37 \pm 1.07	4.02 \pm 0.91 ^e	4.51 \pm 1.10 ^a	4.48 \pm 1.13	4.07 \pm 0.89 ^{ge}
LDLC (mmol/L)	3.36 \pm 1.0	33.81 \pm 0.87 ^a	3.86 \pm 1.05	3.45 \pm 0.97 ^{ge}	3.78 \pm 0.93 ^a	3.88 \pm 0.85	3.48 \pm 1.09 ^{ge}
HDL (mmol/L)	1.18 \pm 0.37	1.08 \pm 0.33	1.12 \pm 0.34	1.15 \pm 0.37	1.12 \pm 0.31	1.07 \pm 0.36	1.17 \pm 0.31
TG (mmol/L)	1.68 \pm 0.80	1.43 \pm 0.82	1.54 \pm 0.91	1.37 \pm 0.89	1.52 \pm 0.79	1.46 \pm 0.78	1.43 \pm 0.83
SOD (ku/L)	104.53 \pm 21.87	83.24 \pm 21.45 ^b	91.56 \pm 23.64 ^{ce}	100.23 \pm 25.32 ^{efg}	80.53 \pm 19.67	84.32 \pm 20.67	91.44 \pm 21.20 ^{ge}
GSHPx (ku/L)	1 681.2 \pm 385.8	1 327.7 \pm 426.5 ^b	1 483.3 \pm 402.3 ^{ce}	1 624.3 \pm 401.2 ^{efg}	1 341.2 \pm 396.8 ^b	1 327.2 \pm 427.1	1 533.2 \pm 371.7 ^{dh}
丙二醛 (nmol/L)	3.52 \pm 2.09	6.23 \pm 2.13 ^b	4.57 \pm 2.37 ^{df}	3.43 \pm 1.81 ^{efh}	6.02 \pm 1.89 ^b	5.73 \pm 1.98	4.21 \pm 2.12 ^h

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与小剂量阿托伐他汀治疗组比较; e 为 $P < 0.05$, f 为 $P < 0.01$, 与治疗前比较; g 为 $P < 0.05$, h 为 $P < 0.01$, 与治疗 1 周比较。

2.4 不良反应

大剂量阿托伐他汀治疗组和小剂量阿托伐他汀治疗组患者均未见明显的消化道症状、肌肉疼痛及肝、肾功能损害等不良反应出现。

3 讨论

活性氧及氧化型低密度脂蛋白在促进冠状动脉粥样硬化及其并发症发生发展中的作用已得到广泛肯定^[1-4]。动脉粥样硬化的易患因素如高脂血症和高血压等, 使机体抗氧化能力降低(超氧化物歧化酶与谷胱甘肽过氧化物酶等减少), 活性氧产生过多, 脂质过氧化作用加强, 对血管细胞产生严重损伤作用^[5,6], 说明在动脉粥样硬化过程中存在着氧化和抗氧化失衡。本研究观察到急性心肌梗死患者血清 SOD 和 GSHPx 活性显著降低, 丙二醛明显升高, 说明急性心肌梗死患者存在抗氧化酶活力下降, 不能抑制脂质过氧化反应和自由基损伤引起的动脉粥样硬化。

目前国外研究发现他汀类药物能清除活性氧, 抑制脂质过氧化物的产生, 其中氟伐他汀能抑制自由基对 LDL 的氧化, 明显降低丙二醛浓度及升高 SOD 活性^[7,8], 辛伐他汀除具调脂作用外尚可抑制

LDL 及 HDL 的氧化^[9], 提示他汀类药物除具有抑制 HMG-CoA 还原酶活性而降低胆固醇的合成外, 还具有抗氧化能力。本研究将不同剂量阿托伐他汀应用于治疗急性心肌梗死患者发现, 用小剂量阿托伐他汀 (10 mg/d) 治疗急性心肌梗死患者, 血清 SOD、GSHPx 和丙二醛含量在治疗 1 周时无明显变化, 治疗 2 周后 SOD 和 GSHPx 才开始升高, 丙二醛开始下降。但用大剂量阿托伐他汀 (40 mg/d) 治疗急性心肌梗死患者, 血清 SOD、GSHPx 和丙二醛含量在治疗 1 周时即出现明显变化, 治疗 2 周后 SOD 和 GSHPx 继续升高, 丙二醛继续下降; 且其 SOD 和 GSHPx 升高幅度和丙二醛下降幅度均大于小剂量阿托伐他汀组。表明大剂量阿托伐他汀短期应用即可以明显提高急性心肌梗死患者血清 SOD 和 GSHPx 的活性和降低丙二醛的含量。但小剂量阿托伐他汀 (10 mg/d) 治疗急性心肌梗死患者可能需要一定疗程才能改善 SOD 和 GSHPx 的活性和降低丙二醛的含量。提示大剂量阿托伐他汀短期使用能够清除氧自由基, 抑制过氧化物产生, 增强机体的抗氧化能力, 使氧自由基酶性清除系统免遭破坏。

本研究急性心肌梗死患者分别服用大剂量和小剂量阿托伐他汀治疗 1 周后, 血浆总胆固醇和低密

度脂蛋白均有所下降,但治疗前后比较差异无显著性。治疗2周后,血浆总胆固醇和低密度脂蛋白有显著下降,而大剂量和小剂量阿托伐他汀治疗组比较无明显差异。这可能与发生急性心肌梗死时血脂水平紊乱、观察例数少和观察时间短有关。而阿托伐他汀40 mg组治疗1周我们观察到急性心肌梗死患者血清SOD和GSHPx的含量升高,丙二醛含量降低,说明阿托伐他汀影响急性心肌梗死患者血清SOD和GSHPx的含量不依赖于血脂下降,并且这一作用十分迅速,这一点为他汀类药物在急性心肌梗死的早期大剂量应用提供了理论依据。

本研究样本较少,没有对血脂和血清SOD、GSHPx、丙二醛的含量作进一步相关分析。对阿托伐他汀影响急性心肌梗死患者血清SOD、GSHPx、丙二醛含量的机制尚需进一步研究。总之,阿托伐他汀除调脂作用外还通过抗氧化作用等机制影响冠状动脉粥样硬化的发生发展,且阿托伐他汀短期抗氧化作用是呈剂量依赖性的。

[参考文献]

- [1] Nader R, Rana, Harry YU, Mohamad A, Mohidien. Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease[J]. *Clin Chem*, 1999, **45**: 1 967-973
- [2] Lefer DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease[J]. *Am J Med*, 2000, **109** (4): 315-323
- [3] 丁志山, 沃兴德. 细胞凋亡与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 1998, **6** (1): 69-72
- [4] 王长谦, 汤大鸣, 谢秀兰, 徐依敏, 丁弘毅, 王利民, 等. 氧化型低密度脂蛋白对人血单核细胞基质金属蛋白酶表达及活性的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (2): 126-130
- [5] Terentis A, Thomas S, Burr J, Liebler D, Stock R. Vitamin E oxidation in human atherosclerotic lesions[J]. *Circ Res*, 2002, **90** (3): 333-339
- [6] Steinberg D, Witztum J. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to refute the hypothesis [J]? *Circulation*, 2002, **30** (17): 2 107-111
- [7] Economidis D, Lefkos N, Efthimiadis A. Effect of fluvastatin on plasma free oxygen radicals(FOR) concentrations and on lipidemic profile in patients with coronary artery disease(CAD)[J]. *Atherosclerosis*, 1997, **134**: 122
- [8] Blache D, Pfister P, Durand P. Fluvastatin inhibits free radical initiated oxidation of LDL and erythrocyte hemolysis in vitro[J]. *Atherosclerosis*, 1997, **134**: 120
- [9] Girona J, LaVigne AE, Sola R. Simvastatin decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation[J]. *Am J Cardiol*, 1999, **83** (6): 846-851

(此文编辑 朱雯霞)