

## 阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血清髓过氧化酶和高敏 C 反应蛋白的影响

周滔, 周胜华, 祁述善, 沈向前, 周宏年

(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; 阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血清髓过氧化酶及高敏 C 反应蛋白的影响; 酶联免疫吸附法; 阿托伐他汀; 髓过氧化酶; C 反应蛋白

[摘要] 目的 探讨阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血清髓过氧化酶及高敏 C 反应蛋白的影响及其可能机制。方法 将急性冠状动脉综合征患者随机分为阿托伐他汀组和对照组, 分别检测治疗前后血清髓过氧化酶和高敏 C 反应蛋白的浓度。结果 阿托伐他汀组和对照组血清髓过氧化酶和高敏 C 反应蛋白浓度均明显下降( $P < 0.05$ ); 但阿托伐他汀组较对照组下降更加明显( $P < 0.05$ )。髓过氧化酶和高敏 C 反应蛋白的下降没有相关性( $r = 0.124, P = 0.068$ )。结论 阿托伐他汀能降低急性冠状动脉综合征患者血清髓过氧化酶和高敏 C 反应蛋白水平, 其可能部分解释他汀类药物的抗炎作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The Effects of Atorvastatin on Serum Myeloperoxidase and High Sensitive C-Reactive Protein Concentrations in Patients with Acute Coronary Syndrome

ZHOU Tao, ZHOU Sheng-Hua, QI Shu-Shan, SHEN Xiang-Qian, and ZHOU Hong-Nian

(Department of Cardiology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

[KEY WORDS] Atorvastatin; Myeloperoxidase; High Sensitive C-Reactive Protein; Acute Coronary Syndrome

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of atorvastatin on serum myeloperoxidase (MPO) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) concentrations in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** Seventy-eight patients with ACS were randomly separated in atorvastatin treatment group and control group. The serum concentrations of MPO and hs-CRP were measured before and after treatment. **Results** Serum MPO and hs-CRP concentrations were significantly lower after treatment in the two groups ( $P < 0.05$ ). Compared with control group, serum MPO and hs-CRP concentrations were reduced significantly in atorvastatin group ( $P < 0.05$ ). There were no correlations between the reduction of MPO and hs-CRP ( $r = 0.124, P = 0.068$ ). **Conclusions** Atorvastatin reduced serum MPO and hs-CRP concentrations in patients with ACS. These effects may explain some clinical benefits of statins in the treatment of these patients.

他汀类药物能够降低急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者血清 C 反应蛋白浓度<sup>[1]</sup>, 但他汀类药物对 ACS 患者血清髓过氧化物 (myeloperoxidase, MPO) 的影响如何目前尚未见相关报道。本研究旨在观察阿托伐他汀对 ACS 患者血清 MPO 和高敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

78 例 ACS 患者, 男 64 例, 女性 14 例, 年龄 63.8 ± 8.6 岁, 其中急性心肌梗死 18 例, 不稳定型心绞痛

60 例。发热、重度心功能不全、感染性疾病、肝肾功能不全、血胆固醇 > 7 mmol/L 及最近接受外科手术者均排除在外。随机分为阿托伐他汀组 ( $n = 40$ ) 和对照组 ( $n = 38$ ), 对照组采用常规治疗, 阿托伐他汀组在常规治疗的基础上加用阿托伐他汀 10 mg/d。观察期为一周。

### 1.2 实验室检查

所有患者治疗前后空腹抽肘静脉血分别进行 MPO、hs-CRP、血脂、血糖和心肌酶以及肝肾功能检测。MPO 测定采用酶联免疫吸附法, 试剂盒由德国 Herrenberg 公司提供。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS11.5 软件包进行统计分析, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 进行正态分布检验。符合正态分布的两组均数间比较用  $t$  检验, 同一受试对象处理前后的比较用样本配对  $t$  检验; 不符合正态分布的两

[收稿日期] 2006-01-04 [修回日期] 2006-07-14

[作者简介] 周滔, 博士, 主治医师, 主要从事心血管临床研究和心脏介入, E-mail 为 zhoutao6240@yahoo.com.cn。周胜华, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心脏介入研究。祁述善, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心脏介入研究。

组均数间比较用非参数分析;相关性分析用 Pearson's 相关分析。 $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

阿托伐他汀组和对照组在年龄、性别、吸烟、生物化学指标、有无糖尿病和高血压以及其他常规用药等方面均没有统计学差异,且两组急性心肌梗死例数亦没有显著性差异。

### 2.2 阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血脂的影响

阿托伐他汀组和对照组的基础血脂水平无显著性差异。治疗后对照组血脂水平无明显变化;治疗后阿托伐他汀组总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平与治疗前相比均明显下降( $P < 0.05$ ),但高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)水平无显著性变化(表 1)。

### 2.3 阿托伐他汀对血清高敏 C 反应蛋白和髓过氧化物酶的影响

阿托伐他汀组和对照组治疗前血清 hs-CRP 和 MPO 水平没有显著性差异。治疗后血清 hs-CRP 和 MPO 水平明显下降( $P < 0.05$ ),且阿托伐他汀治疗组 MPO 和 hs-CRP 下降程度与对照组相比更为明显( $P < 0.05$ ),但 hs-CRP 和 MPO 的下降没有相关性( $r = 0.124$ ,  $P = 0.068$ )。见表 1。

表 1. 阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血脂、高敏 C 反应蛋白和髓过氧化物酶的影响

指 标	阿托伐他汀组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC (mmol/L)	1.50 ± 0.77	1.12 ± 0.64 <sup>ab</sup>	1.52 ± 0.67	1.48 ± 0.72
TC (mmol/L)	4.46 ± 0.85	3.98 ± 0.81 <sup>ab</sup>	4.55 ± 0.59	4.46 ± 0.56
HDLC (mmol/L)	1.11 ± 0.23	1.21 ± 0.28	1.20 ± 0.42	1.19 ± 0.37
LDLC (mmol/L)	2.79 ± 0.53	2.31 ± 0.47 <sup>ab</sup>	2.89 ± 0.55	2.78 ± 0.61
hs-CRP (mg/L)	6.56 ± 1.87	5.14 ± 2.07 <sup>ab</sup>	6.36 ± 1.94	5.45 ± 1.90
MPO (mg/L)	591 ± 168	497 ± 155 <sup>ab</sup>	570 ± 166	522 ± 154

a 为  $P < 0.05$ , 与治疗前相比; b 为  $P < 0.05$ , 与对照组治疗后相比。

## 3 讨论

本研究发发现阿托伐他汀治疗后能显著降低 ACS 患者血清 MPO 和 hs-CRP 的浓度,但两者的降低没有相关性。

髓过氧化物酶(MPO)是一种在中性粒细胞和单核

细胞中含量较为丰富的血红素酶,能被上述两种细胞以及激活的巨噬细胞分泌,MPO 在人体固有的免疫反应中起着杀菌作用。然而 MPO 及其反应产物在炎症部位可能对周围组织和细胞造成损伤,参与动脉粥样硬化的发生发展,其机制有以下几个方面:

MPO 利用一氧化氮作为催化底物,消耗大量的一氧化氮,加速内皮功能不全,促进血小板聚集、血栓形成,加速易损斑块的形成和破裂<sup>[2]</sup>; ④MPO 产生的反应性含氮基团能将低密度脂蛋白转变为一种易被巨噬细胞识别的高摄取形式,促进胆固醇在血管壁的沉积,同时破坏高密度脂蛋白的转运作用<sup>[3]</sup>; ④MPO 通过促进基质金属蛋白酶产生,影响斑块的重构和稳定,导致斑块破裂<sup>[2]</sup>; MPO 还通过产生卤化产物、硝基基团等抑制蛋白酶抑制物的激活,引起一系列蛋白酶反应,导致 ACS 的发生<sup>[2]</sup>。研究发现利用他汀类药物干预培养单核细胞,过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ ) 的表达明显增加,而核因子  $\kappa$ B 和基质金属蛋白酶的表达明显下降<sup>[4]</sup>。研究还发现 PPAR $\gamma$  配体显著抑制 MPO 在巨噬细胞的分泌<sup>[5]</sup>。因此推测他汀类药物可能通过 PPAR $\gamma$  途径抑制 MPO 表达。Shishehbor 等<sup>[6]</sup>报道他汀类药物主要是通过抑制 MPO 源性和一氧化氮源性的氧化产物起到抗炎、抗氧化作用,可能其对 MPO 的表达有一定抑制作用。本研究发发现,hs-CRP 和 MPO 这两种炎性介质的下降并不呈相关性,与文献报道他汀类药物对于其他炎性介质降低亦不呈相关性相符,可能与两者的表达途径以及来源不同等有关。

总之,本研究发发现阿托伐他汀能抑制 ACS 患者血清 MPO 和 hs-CRP 的表达,其在一定程度上可以解释他汀类药物抗炎抗氧化等多效性作用,但目前具体机制还有待进一步研究。

### [参考文献]

- [1] 吕昀,刘怀荣. 阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血清 C 反应蛋白的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 5 (31): 644-645
- [2] Hazen SL. Myeloperoxidase and plaque vulnerability[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24 (7): 1 143-146
- [3] Nicholls SJ, Hazen SL. The role of myeloperoxidase in the pathogenesis of coronary artery disease[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2004, 57(5): S21-22
- [4] Zelvyte I, Dominaitiene R, Crisby M, Janciauskiene S. Modulation of inflammatory mediators and PPAR $\gamma$  and NF $\kappa$ B expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes in vitro[J]. *Pharmacol Res*, 2002, 45 (2): 147-154
- [5] Kumar AP, Piedrafita FJ, Reynolds WF. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  ligands regulate myeloperoxidase expression in macrophages by an estrogen-dependent mechanism involving the 463GA promoter polymorphism[J]. *J Bio Chem*, 2004, 279(9): 8300-315
- [6] Shishehbor MH, Brennan ML, Aviles RJ, Fu X, Penn MS, Sprecher DL, et al. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways[J]. *Circulation*, 2003, 108(4): 426-431

(此文编辑 文玉珊)