

[文章编号] 1007-3949(2009)17-10-0827-04

· 临床研究 ·

辛伐他汀对高脂血症患者内皮功能障碍的干预作用 及其与碱性成纤维细胞生长因子的关系

王庸晋^{1,2}, 王金胜², 崔璐华^{1,2}, 孙明⁴, 魏武³

(长治医学院 1 附属和平医院心内科, 2 心血管病研究所, 3 内科学教研室, 山西省长治市 046000)

4 中南大学湘雅医院心内科, 湖南省长沙市 410008)

[关键词] 血管内皮功能; 高脂血症; 碱性成纤维细胞生长因子; 一氧化氮; 辛伐他汀

[摘要] **目的** 研究辛伐他汀对高脂血症患者血管内皮功能障碍的干预作用及其与血清碱性成纤维细胞生长因子的关系。**方法** 将 54 例高脂血症患者按血脂水平随机分为辛伐他汀组 (28 例, 辛伐他汀 20 mg/d 8 周) 和高脂对照组 (26 例), 另设正常对照组 (29 例, 正常健康受试者)。应用彩色多普勒超声诊断仪测量受试者肱动脉血流介导的舒张功能, 评价血管内皮功能的变化。应用酶联免疫吸附双抗体夹心法和硝酸酶还原法检测受试者血清碱性成纤维细胞生长因子和一氧化氮的含量, 评价一氧化氮及碱性成纤维细胞生长因子与血管内皮功能障碍的关系。常规检测血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白的浓度。**结果** 8 周后, 辛伐他汀组与高脂对照组相比肱动脉血流介导的舒张功能明显改善 ($P < 0.05$), 血清一氧化氮和血清碱性成纤维细胞生长因子含量升高 ($P < 0.05$), 血清总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白浓度明显下降 ($P < 0.01$), 而高密度脂蛋白浓度明显升高 ($P < 0.01$)。**结论** 辛伐他汀可增加血清碱性成纤维细胞生长因子含量, 提高一氧化氮含量, 改善高脂血症患者血管内皮功能障碍, 其作用机制与降低血清总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白的浓度有一定关系。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of Simvastatin on Vascular Endothelial Function in Patients with Hyperlipidemia and Its Relationship to Basic Fibroblast Growth Factor

WANG Yong-Jin^{1,2}, WANG Jin-Sheng², CUI Lu-Hua^{1,2}, SUN Ming⁴, and WEI Wu³

(1 Department of Cardiology, He Ping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College; 2 Institute of Cardiovascular Diseases of Changzhi Medical College; 3 Department of Internal Medicine, Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China; 4 Department of Cardiology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China)

[KEY WORDS] Vascular Endothelial Function; Hyperlipidemia; Basic Fibroblast Growth Factors; Nitric Oxide; Simvastatin

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of simvastatin therapy on vascular endothelial function in patients with hyperlipidemia and its relationship to basic fibroblast growth factor. **Methods** 54 patients with hyperlipidemia were divided into two groups: simvastatin therapy group (28 patients, simvastatin 20mg daily for 8 weeks) and hyperlipidemia control group (26 patients). 29 normal healthy subjects were examined as the normal control group. The flow-mediated dilatation of brachial artery can be evaluated using high resolution ultrasound assessment of changes in the brachial artery diameter of subjects. The content of serum basic fibroblast growth factor and nitric oxide were detected by using the enzyme-linked immunosorbent assay and enzyme reduction of nitrate, respectively. Total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein and high density lipoprotein for each group were measured by routine ways. **Results** This study showed that the percentage of flow-mediated dilatation increased and the content of serum nitric oxide and basic fibroblast growth factor were enhanced more significantly in simvastatin therapy group than that of hyperlipidemia control group ($P < 0.05$). Compared with the hyperlipidemia control group, total cholesterol, triglyceride and low density lipoprotein decreased and high density lipoprotein increased in simvastatin therapy group ($P < 0.01$). **Conclusion** Simvastatin can increase the content of serum basic fibroblast growth factor and nitric oxide, improve endothelial function of patients with hyperlipidemia. The effects of simvastatin therapy on improving vascular endothelial function might mainly relate to the decrease in the concentration of blood lipids.

内皮功能障碍是高脂血症、动脉粥样硬化、高血压等常见病的始发事件^[1]。高脂血症导致的血

[收稿日期] 2009-07-06 [修回日期] 2009-09-01

[基金项目] 山西省高校科技研究开发项目 (022076)

[作者简介] 王庸晋, 博士, 教授, 研究方向为血脂代谢与动脉粥样硬化的发病机制, E-mail为 yongjinwang2008@sohu.com。孙明, 教授, 研究方向为心血管疾病。通讯作者魏武, 教授, 研究方向为血液病, E-mail为 tige@163.com。

管内皮功能障碍是许多心血管疾病发生的始动因素。最近研究表明,血清碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor bFGF)与动脉粥样硬化和冠心病有密切关系^[2],但有关 bFGF在高脂血症患者中与血管内皮依赖性舒张功能的关系及他汀类药物的干预作用尚未见报道。本研究旨在从临床上研究辛伐他汀对高脂血症患者内皮功能障碍的干预作用及其与 bFGF的关系,为寻找改善和逆转高脂血症导致血管内皮功能障碍药物作用的新靶点提供一定的理论和实验依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象及分组

高脂血症患者 54 例,按血脂水平随机分为两组:高脂对照组 26 例,饮食如常,不用降脂药物治疗;辛伐他汀组 28 例,停用一切降脂药物 2 周后,服用辛伐他汀(美国默沙东公司) 20 mg/d 共 8 周,饮食如常。入选标准:年龄 18~75 岁,男女不限,女性处于非怀孕或非哺乳期,总胆固醇水平 ≥ 5.2 mmol/L。剔除标准:① iv 型或 ② 型糖尿病患者;③ 未控制的甲状腺功能低下症、肾病综合征或肾功能不全(血肌酐 > 150 $\mu\text{mol/L}$)、阻塞性肝胆疾病、酗酒者、自身免疫性疾病、慢性胰腺炎、活动性肝病或肝功能不全者(转氨酶、总胆红素 > 2 倍正常值)、高血压、有心肌梗死和血管成形术史者;④ 未控制的充血性心功能衰竭、心绞痛者;⑤ 已知对他汀类药物过敏者;⑥ 继发高脂血症;⑦ 吸烟。另外选择 29 例年龄、性别均与高脂血症患者相匹配的门诊体检健康者作为正常对照组,无长期饮酒嗜好及服药史。三组生活如前,饮食基本相同,均为低脂饮食,治疗 8 周后检测以下指标。

1.2 肱动脉血流介导的舒张功能检测

参照 Celemajer 的方法,采用美国惠普公司 SONOS-5500 型彩色多谱勒超声诊断仪,周围血管探头频率为 7.5 MHz,受检者在室温安静状态下休息 15 min 后,取右肘上 2 cm 行肱动脉二维超声显像,同时记录肢导联心电图,以 R 波判断心脏舒张期末。测肱动脉 3 个心动周期舒张期末纵切面血管内径平均值。将血压计袖带置于测量部位远端 8 cm,充气加压至 280 mmHg 4 min 放气后 60~90 s 内测量右肱动脉内径(D_1),反应性充血右肱动脉内径的变化以第一次测量基础值的百分数表示。肱动脉血流介导的舒张功能(flow mediated dilatation, FMD) = $(D_1 - D_0) \div D_0 \times 100\%$ 。

1.3 血清一氧化氮含量测定

用硝酸还原酶法(试剂盒购自北京晶美生物工程有限公司)检测血清中一氧化氮(NO)含量。受试者禁食 12 h 后于次日清晨 7 时采集空腹静脉血 5 mL,取血清 200 μL ,按操作说明处理空白管、标准管、测定管,用分光光度计测各管吸光度值,按以下方程换算: $\text{NO}(\mu\text{mol/L}) = (\text{样品管吸光度} - \text{空白管吸光度}) \div (\text{标准管吸光度} - \text{空白管吸光度}) \times 50 \mu\text{mol/L} \times \text{样品稀释倍数}$ 。

1.4 血清碱性成纤维细胞生长因子含量测定

用双抗体夹心酶联免疫法(ELISA)检测(试剂盒购自上海森雄科技实业有限公司)。受试者空腹 12 h 清晨抽取肘静脉血 1.5 mL 置于 EDTA 抗凝的高压消毒的离心管中,1 800 g/min 于 4℃ 离心 10 min,取上清液, -20℃ 冰箱存放。操作步骤:先将标准品进行倍比稀释(浓度分别为 500、250、125、62.5、31.25、15.625 及 0 ng/L);除空白孔外,分别将标本或不同浓度标准品(100 μL /孔)加入相应孔中后,用封板胶纸封住反应孔,室温(20℃~25℃)共同孵育 120 min,洗板 4 次;除空白孔外,加入酶结合物工作液(100 μL /孔)。封住反应孔,室温(37℃)孵育 60 min,洗板 4 次;加入底物工作液(100 μL /孔),避光室温 5~10 min,加入终止液(50 μL /孔),混匀后即刻测量 OD 值。根据标准品的浓度和相应的 OD 值得出血清碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)含量。

1.5 常规检查

肝功能、肾功能、血糖及血脂等均由我院检验科生物化学室完成。血脂的检测采用 HITACHI-7170A 自动生化分析仪。

1.6 统计学方法

应用 SPSS11.0 软件包进行分析和检验,不同组间均数比较用单因素方差分析,当 $P < 0.05$ 时,进一步作任意两均数的比较用 q 检验;辛伐他汀组用药前后均数的比较用配对 t 检验。结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者一般资料比较

三组受试者的年龄、性别、收缩压、舒张压、空腹血糖、转氨酶(ALT)及尿素氮相比差异无显著性($P > 0.05$ 表 1)。

2.2 治疗前血脂水平比较

高脂对照组和辛伐他汀组总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)明显高于正常对照

组, 高密度脂蛋白 (HDL) 明显低于正常对照组 ($P < 0.05$), 而在高脂对照组和辛伐他汀组间比较差异无显著性 (表 2)。

表 1 三组受试者一般资料比较

指 标	正常对照组 ($n=29$)	高脂对照组 ($n=26$)	辛伐他汀组 ($n=28$)
年龄(岁)	49 \pm 9	47 \pm 7	49 \pm 9
男/女(例)	15/14	12/14	17/11
收缩压(mmHg)	120.8 \pm 7.8	122.6 \pm 7.6	126.6 \pm 11.0
舒张压(mmHg)	74.5 \pm 6.7	72.0 \pm 3.8	76.4 \pm 5.8
空腹血糖(mmol/L)	5.5 \pm 0.5	5.7 \pm 0.4	5.7 \pm 0.5
ALT(u/L)	25.5 \pm 9.7	26.1 \pm 3.1	27.3 \pm 2.4
尿素氮(mmol/L)	6.4 \pm 1.0	6.8 \pm 0.7	6.7 \pm 0.6

2.3 治疗前血清一氧化氮和碱性成纤维细胞生长因子含量比较

高脂对照组和辛伐他汀组血清 NO 和 bFGF 含

量低于正常对照组 ($P < 0.05$), 而高脂对照组与辛伐他汀组间血清 NO 和 bFGF 含量比较差异无显著性 (表 2)。

2.4 治疗前肱动脉血流介导的舒张功能比较

高脂对照组和辛伐他汀组 FMD 明显低于正常对照组 ($P < 0.05$), 而高脂对照组与辛伐他汀组间 FMD 比较差异无显著性 (表 2)。

2.5 治疗前后血脂、一氧化氮、血清碱性成纤维细胞生长因子含量及肱动脉血流介导的舒张功能比较

辛伐他汀组治疗后 HDL、NO、bFGF 含量和 FMD 较治疗前明显升高 ($P < 0.05$), 而 TC、TG 和 LDL 水平明显降低 ($P < 0.05$); 与高脂对照组治疗后比较, 辛伐他汀组治疗后 HDL、NO、bFGF 含量和 FMD 明显升高 ($P < 0.05$), 而 TC、TG 和 LDL 水平明显降低 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 治疗前后血脂、一氧化氮、血清碱性成纤维细胞生长因子含量及肱动脉血流介导的舒张功能比较

指 标	正常对照组	高脂对照组 ($n=26$)		辛伐他汀组 ($n=28$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC (mmol/L)	4.39 \pm 0.55	5.81 \pm 0.54 ^a	5.69 \pm 0.26	6.09 \pm 0.74 ^a	4.52 \pm 0.58 ^{bc}
TG (mmol/L)	0.98 \pm 0.28	1.89 \pm 0.33 ^a	1.72 \pm 0.39	1.94 \pm 0.36 ^a	1.47 \pm 0.23 ^{bc}
LDL (mmol/L)	2.40 \pm 0.36	2.80 \pm 0.80 ^a	2.69 \pm 0.39	2.87 \pm 0.79 ^a	2.14 \pm 0.59 ^{bc}
HDL (mmol/L)	1.35 \pm 0.34	1.05 \pm 0.30 ^a	1.06 \pm 0.19	1.13 \pm 0.20 ^a	1.24 \pm 0.21 ^{bc}
NO (μ mol/L)	64.48 \pm 10.21	57.85 \pm 8.07 ^a	57.79 \pm 9.71	57.14 \pm 6.37 ^a	64.31 \pm 7.98 ^{bc}
bFGF (ng/L)	34.49 \pm 9.36	27.54 \pm 7.62 ^a	28.02 \pm 5.71	21.68 \pm 9.58 ^a	30.50 \pm 8.60 ^{bc}
FMD	12.40% \pm 8.80%	7.20% \pm 0.81% ^a	7.20% \pm 0.76%	6.40% \pm 0.59% ^a	9.50% \pm 0.86% ^{bc}

a 为 $P < 0.05$ 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.05$ 与辛伐他汀组治疗前比较; c 为 $P < 0.05$ 与高脂对照组治疗后比较。

3 讨论

血管内皮依赖性舒张功能的测定可作为反映血管内皮功能的重要指标。研究证实, 血管内皮依赖性舒张功能的异常, 不但累及冠状动脉, 而且累及周围动脉如肱动脉和股动脉, 肱动脉和冠状动脉的内皮依赖性血管舒张功能有高度相关性^[3]。近年来, 使用高分辨超声探头测定肱动脉血管内皮依赖性舒张功能反映心脏血管内皮细胞和动脉粥样硬化的窗口作用已得到一些临床研究的肯定^[4]。用这种方法检出的内皮功能与有创性的冠状动脉评估内皮功能的结果是非常吻合的, 并能很好地反映病变的严重程度和范围。本研究中高脂血症患者其 FMD 明显下降, 说明高脂血症患者存在血管内皮依赖性舒张功能下降, 与国内外的报道一致^[5,6]。研究表明, 早期血管内皮受高脂、高糖等危险因子的作用, 首先

发生功能的改变, 后期由于血管内皮持续性损伤, 功能障碍进一步加重, 且出现病理改变导致动脉粥样硬化的发生^[7]。

在心血管系统中, 血管内皮细胞、心肌细胞和平滑肌细胞均有合成 bFGF 的能力^[8]。近年研究发现, bFGF 可明显促进血管舒张, 并具有内皮依赖性和剂量依赖性^[9]。此外, 它还可诱导一氧化氮合酶 (NOS) 合成, 促进 NO 产生^[10], 是 NO 的重要调节因素^[11], 而 NO 被认为是直接参与调节 FMD 的内皮细胞活性因子。本研究中, 高脂血症患者血管内皮依赖性舒张功能下降, 同时血清中 bFGF、NO 浓度下降, 说明高脂血症患者血管内皮依赖性舒张功能的下降可能与 bFGF、NO 水平的下降有关。

他汀类药物是三羟基三甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 是首选的最基本的调脂药物, 能有效地降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC)

及提高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)^[12-13]。近来研究发现除降脂作用外,他汀类药物在改善或纠正血管内皮功能障碍,抗动脉粥样硬化,减少经皮腔内冠状动脉成形术 (PTCA) 术后再狭窄等方面亦发挥重要的作用^[14-15]。本研究不但发现高脂血症患者 EMD 下降可能与血清 NO 和 bFGF 含量降低有关,而且经辛伐他汀治疗 8 周后,辛伐他汀组患者血清中的 NO 和 bFGF 含量明显升高,接近正常对照组, EMD 亦明显改善。大量研究显示,辛伐他汀改善血管内皮舒张功能作用机制,可能与增强内皮源性 NOS mRNA 稳定性和增加内皮合成 NO 的能力有关。Kinlay 等^[16]证实普伐他汀降低冠心病患者的死亡率与改善内皮功能和促进内皮合成 NO 有关。

本研究表明,高脂血症患者存在内皮依赖性血管舒张功能障碍,血清 bFGF、NO 含量降低可能是高脂血症患者血管内皮功能障碍的重要因素。辛伐他汀能够改善高脂血症患者血管内皮功能障碍,可能主要与提高血清 bFGF 含量和 NO 水平有关,与降低血脂 TC、TG 和 LDL 水平也有一定关系。

[参考文献]

- [1] Grabczewska Z, Kubica J. In search of understanding the endothelium [J]. *Cardiol J*, 2008 **15** (4): 229-232
- [2] Qian RZ, Yue F, Zhang GP, et al. Roles of cyclooxygenase-2 in microvascular endothelial cell proliferation induced by basic fibroblast growth factor [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008 **121** (24): 2599-603
- [3] Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, et al. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol* 1994 **23**: 833-843
- [4] 秦石成, 秦兆冰. 多谱勒超声心动图检测冠心病患者的内皮依赖性舒张功能 [J]. *中国医学影像技术*, 2000 **16** (2): 118-120
- [5] Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, et al. Nitroglycerin-induced coronary vasodilation is not enhanced in patients with impaired endothelium-dependent dilation [J]. *J Am Coll Cardiol* 1996 **28** (3): 580-584
- [6] 晏沐阳, 曹铁生, 段云友, 等. 高脂血症患者内皮依赖性血管舒张功能的研究 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2001 **10** (4): 210-212
- [7] 周少春, 郑振声. 血管内皮功能障碍的早期检测及对策 [J]. *岭南心血管病杂志*, 1998 **4** (1): 62-64
- [8] Matata BM, Galinanes M. Effect of diabetes on nitric oxide metabolism during cardiac surgery [J]. *Diabetes* 2001 **50** (11): 2603-610
- [9] Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions [J]. *J Clin Invest* 1993 **91** (1): 29-37
- [10] Mizushima M, Alarza A, Sobol G, Wosli H. Proangiogenic factors vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor—the characteristics and function [J]. *Przeq Lek*, 2008 **65** (7-8): 353-357
- [11] Hu YF, Wu YJ. Effect of recombinant human basic fibroblast growth factor on acute inflammation in mice and rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001 **22** (4): 375-379
- [12] Mennicken CS, Bravo DM, Calvo MC, et al. Pleiotropic effects of statins [J]. *Rev Med chil* 2008 **136** (6): 775-782
- [13] 覃军, 何作云, 李爱民. 辛伐他汀的调脂及抗动脉粥样硬化作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002 **10** (5): 418-420
- [14] Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, et al. Impact of statin therapy on left ventricular function and carotid arterial stiffness in patients with hypercholesterolemia [J]. *Circulation*, 2008 **72** (4): 538-544
- [15] 邓平, 赵水平, 戴海鹰, 等. 阿托伐他汀对高胆固醇血症兔主动脉环氧合酶 2 的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006 **14** (2): 132-136
- [16] Kinlay S, Selwyn AP, Delagrangé D, et al. Biological mechanisms for the clinical success of lipid-lowering in coronary artery disease and the use of surrogate end-points [J]. *Curr Opin Lipidol* 1996 **7** (6): 389-397

(此文编辑 文玉珊)