

阿托伐他汀对高血脂合并稳定型心绞痛及无症状性冠心病患者血清脂联素及血管内皮功能的影响

陈秀娟

(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院干部一科, 湖北省武汉市 430014)

[关键词] 阿托伐他汀; 脂联素; 冠心病

[摘要] **目的** 观察阿托伐他汀对高血脂合并稳定型心绞痛及无症状性冠心病患者血清脂联素及血管内皮功能的影响。**方法** 将 150 例高血脂合并稳定型心绞痛及无症状性冠心病患者按随机数字表法分为 3 组: 对照组、观察 I 组和观察 II 组。对照组给予银丹心脑通软胶囊及冠心病常规治疗; 观察 I 组另给予阿托伐他汀 20 mg/d; 观察 II 组另给予阿托伐他汀 40 mg/d; 疗程 12 周。治疗前后采集空腹静脉血, 检测血清脂联素、淀粉样蛋白 A 及血管内皮功能指标: 一氧化氮和内皮素 1 变化。**结果** 治疗后观察 I 组、观察 II 组血清脂联素和一氧化氮均较治疗前明显升高 ($P < 0.05$); 内皮素 1 和淀粉样蛋白 A 则明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后观察 II 组与观察 I 组比较各指标的变化幅度更大 ($P < 0.05$)。血清脂联素与一氧化氮呈显著正相关, 与内皮素 1 及淀粉样蛋白 A 呈显著负相关。**结论** 阿托伐他汀可能通过降低血清脂联素水平而改善血管内皮功能, 发挥抗动脉粥样硬化作用。

[中图分类号] R542.2

[文献标识码] A

Effect of Atorvastatin on Serum Adiponectin and Blood Vessel Endothelium Function in Patients with Hyperlipemia Combined with Stable Angina Pectoris and Asymptomatic Coronary Artery Disease

CHEN Xiu-Juan

(Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical School of Huazhong Science and Technology University, Wuhan, Hubei 430014, China)

[KEY WORDS] Atorvastatin; Adiponectin; Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of atorvastatin on serum adiponectin and blood vessel endothelium function in patients with hyperlipemia combined with stable angina pectoris and asymptomatic coronary artery disease.

Method 150 cases with hyperlipemia combined with stable angina pectoris and asymptomatic coronary artery disease were randomly divided into three groups. Control group was given conventional treatment of coronary heart disease; observation group I was treated with additional atorvastatin 20 mg/d; observation group II received additional atorvastatin 40 mg/d. The treatment duration was 12 weeks. Fasting venous blood was collected to detect serum levels of adiponectin, serum amyloid A, nitric oxide and endothelin-1. The changes of nitric oxide and endothelin-1 were used as indirect indexes for blood vessel endothelium function.

Results After treatment, serum levels of adiponectin and nitric oxide were increased, but endothelin-1 and serum amyloid A were decreased in observation group I and II (all $P < 0.05$), with significantly greater changes of each index in observation group II than those in group I. Serum adiponectin correlated significantly with nitric oxide, and was inversely related to endothelin-1 and serum amyloid A. **Conclusion** Atorvastatin improves blood vessel endothelium function via reduction of serum adiponectin level. This agent may play an important role in the prevention of atherosclerosis.

高血脂症是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 斑块形成的主要原因, 是冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的易患因素之一, 高血脂症合并 CHD 患

者是急性心血管事件的高危人群。CHD 是 As 重要的临床类型。近年来研究表明, 脂质代谢异常及血管炎性反应在 As 的发生发展中有重要作用, 是 As

的主要病理基础。他汀类药物除具有调脂作用外,其抗炎、稳定斑块、改善内皮功能等调脂外作用日益得到关注。脂联素(adiponectin, APN)是近年发现的一种脂肪源性细胞因子,也有抗炎、稳定粥样斑块及抗As的作用^[1]。血管内皮功能紊乱是As的始动和关键环节,目前关于他汀类药物与APN对血管内皮功能及炎症的关系研究还比较少。本研究测定高血脂合并CHD患者治疗前后血清APN、一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素1(endothelin-1, ET-1)及淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)的水平变化,通过分析APN与NO、ET-1及SAA的相关性,探讨阿托伐他汀抗As作用的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

根据国际心脏病学会和世界卫生组织CHD的诊断标准及血脂防治建议诊断标准^[2],选取我院2009年10月~2011年10月收治的高血脂合并稳定型心绞痛及无症状性CHD的住院患者150例为研究对象。采用随机数字表法分为三组,对照组50例,男28例,女22例;年龄 59.5 ± 7.5 岁;稳定型心绞痛35例,无症状性CHD15例。观察I组50例,男27例,女23例;年龄 60.2 ± 7.7 岁;稳定型心绞痛33例,无症状性CHD17例。观察II组50例,男27例,女23例;年龄 60.5 ± 6.9 岁;稳定型心绞痛34例,无症状性CHD16例。入选患者均签署知情同意书。排除急慢性肝、胆、胰、肾疾病、肿瘤、创伤及结缔组织病。三组患者在性别、年龄、CHD类型等方面的差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组给予银丹心脑血管软胶囊(贵州百灵企业集团制药股份有限公司,国药准字:Z20027144,0.4g/粒),4粒/次,3次/日,口服;并结合其他常规

治疗,包括阿司匹林、氯吡格雷、硝酸酯类药物、血管紧张素转换酶抑制剂及 β 受体阻滞剂等,并保持低脂饮食,适当运动,疗程均为12周。观察I组:在对照组基础上,给予阿托伐他汀(商品名:立普妥,辉瑞制药有限公司)20 mg,晚上睡前口服,连续12周。观察II组:在对照组基础上,给予阿托伐他汀40 mg,晚上睡前口服,连续12周。

1.3 样本采集及指标检测

所有研究对象于入院时及治疗12周后,分别抽取三组患者清晨空腹静脉血5 mL,加入含0.2 mL 2% EDTA的抗凝管中,于4℃低温离心机3 kr/min离心10 min,分离血清,分装后置于-80℃冰箱冷冻待测。采用ELISA法检测APN和SAA,试剂盒由武汉博士德生物有限公司提供。采用硝酸还原酶法测定NO,试剂盒购自南京建成生物技术研究所。采用放射免疫法测定ET-1;试剂盒由北京尚柏生物医学技术有限公司提供。操作方法严格参照试剂盒说明书进行,各项质量控制指标均符合要求。

1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0软件包进行统计学处理。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后的比较采用配对 t 检验,组间比较采用单因素方差分析,相关性用Pearson相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组治疗前后血清APN、NO、ET-1及SAA的变化

治疗前三组患者血清各指标差异无统计学意义;对照组治疗前后血清各指标的差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察I组治疗后血清APN、NO高于治疗前,而ET-1及SAA则低于治疗前($P < 0.05$)。观察II组治疗后血清各指标变化趋势同观察I组,且幅度更大($P < 0.05$;表1)。

表1. 三组治疗前后血清APN、NO、ET-1及SAA的变化

Table 1. The change of serum APN, NO, ET-1 and SAA before and after treatment in three groups

| 指标 | 对照组 | | 观察I组 | | 观察II组 | |
|------------|--------------|--------------|--------------|----------------------------|--------------|-----------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| APN(mg/L) | 4.23 ± 0.65 | 4.25 ± 0.56 | 4.21 ± 0.51 | 6.39 ± 0.46 ^{ac} | 4.70 ± 0.62 | 9.57 ± 0.58 ^{bcd} |
| NO(μmol/L) | 35.64 ± 9.22 | 36.92 ± 7.46 | 35.75 ± 8.64 | 51.26 ± 6.50 ^{ac} | 35.85 ± 5.73 | 76.50 ± 8.46 ^{bcd} |
| ET-1(mg/L) | 97.20 ± 7.24 | 96.50 ± 6.73 | 98.04 ± 7.85 | 65.46 ± 6.46 ^{ac} | 97.20 ± 7.24 | 47.95 ± 5.35 ^{bcd} |
| SAA(mg/L) | 3.28 ± 0.34 | 3.22 ± 0.29 | 3.25 ± 0.32 | 1.84 ± 0.25 ^{ac} | 3.27 ± 0.30 | 0.76 ± 0.07 ^{bcd} |

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$ 与同组治疗前比较; c为 $P < 0.05$,与对照组治疗后比较; d为 $P < 0.05$,与观察I组治疗后比较。

2.2 三组治疗前后血脂变化

观察I组和观察II组患者TG、TC和LDLC水

平明显低于对照组, HDLC水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察II组患者TG、TC

和 LDLC 水平低于观察 I 组, HDLC 水平高于观察 I 组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 2)。

表 2. 三组治疗前后血脂变化

Table 2. The change of blood lipid before and after treatment in three groups

| 指 标 | 对照组 | | 观察 I 组 | | 观察 II 组 | |
|---------------|-------------|-------------|-------------|---------------------------|-------------|----------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| TG (mmol/L) | 1.83 ± 0.37 | 1.82 ± 0.40 | 1.83 ± 0.52 | 1.59 ± 0.51 ^{ab} | 1.87 ± 0.42 | 1.34 ± 0.45 ^{abc} |
| TC (mmol/L) | 5.26 ± 0.45 | 5.30 ± 0.51 | 5.35 ± 0.36 | 4.50 ± 0.16 ^{ab} | 5.35 ± 0.43 | 4.13 ± 0.50 ^{abc} |
| LDLC (mmol/L) | 3.25 ± 0.18 | 3.27 ± 0.22 | 3.34 ± 0.45 | 2.66 ± 0.41 ^{ab} | 3.40 ± 0.24 | 2.27 ± 0.21 ^{abc} |
| HDLC (mmol/L) | 1.08 ± 0.11 | 1.08 ± 0.12 | 1.05 ± 0.30 | 1.24 ± 0.23 ^{ab} | 1.07 ± 0.26 | 0.69 ± 0.15 ^{abc} |

a 为 $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较; c 为 $P < 0.05$, 与观察 I 组治疗后比较。

2.3 血清 APN 与 NO、ET-1 及 SAA 的相关性分析

血清 APN 与 NO 呈正相关 ($r = 0.426, P < 0.01$), 与 ET-1 呈负相关 ($r = -0.547, P < 0.01$), 与 SAA 呈负相关 ($r = -0.435, P < 0.05$)。

3 讨 论

阿托伐他汀对内皮功能的改善独立于降脂之外, 其机制是通过增加 NO 的释放, 调节血管活性物质的平衡, 改善血管内皮舒缩功能^[3]; 影响血管内皮细胞的迁移、增殖、分化与凋亡; 抗炎、抑制斑块 CD40-CD40L 系统的表达, 促进斑块稳定^[4]。APN 具有抗炎和损伤后抗内膜增生的特性, 能与血管内皮细胞的胶原结合沉积于受损伤的动脉壁, 抑制内皮的炎症反应及黏附分子产生。低 APN 血症是发生 As 的独立危险因素^[5]。NO 和 ET-1 是血管内皮细胞释放的相互拮抗的血管活性物质, 在调节和维持内皮功能方面有重要作用。SAA 是继 C 反应蛋白之后发现的敏感炎症标志物, 可反映体内的炎症水平且容易检测。

本研究结果显示 20 mg/d 的阿托伐他汀能升高患者血清 APN、NO 水平, 而降低血清 ET-1 及 SAA 水平; 阿托伐他汀 40 mg/d 剂量对血清各指标的影响明显大于 20 mg/d; 血清 APN 与 NO 则呈显著正相关, 而与 ET-1 与 SAA 则呈显著负相关。提示阿托伐他汀能升高患者血清 APN 水平, 纠正 NO 和 ET-1 的释放失衡, 减轻血管内皮炎症反应; 其作用与剂量呈正相关。

阿托伐他汀能使 As 斑块消退, 减缓 As 的进程, 减少心血管事件的发生, 但这些作用不能完全用基础以及治疗后的 LDLC 水平来解释。根据国内外文献^[6-8]结合本研究结果, 分析其调脂外的抗 As 机制可能为: ①阿托伐他汀通过抑制单核细胞表面 CD11D 表达, 影响黏附分子的表达和行为, 减少星形细胞和巨噬细胞炎性介质发挥抗炎作用。②阿

托伐他汀通过抗炎作用而减少了 APN 的消耗, 因此其升高血清 APN 的作用是其抗炎作用的体现。③ APN 沉积在受损的动脉壁, NF- κ B 等信号通路, 诱导抗炎分子 IL-10 的表达, 抑制炎症因子 SAA、IL-6 等的表达而调控内皮细胞的炎症反应^[9]。④阿托伐他汀可能通过抗炎而升高 APN 水平, APN 联合阿托伐他汀进一步抑制内皮的炎症反应, 从而改善血管内皮功能, 发挥抗 As 的作用。

[参考文献]

- [1] 尹 炯, 潘晓明, 蒲红, 等. 冠心病患者血浆脂联素水平降低[J]. 中华高血压杂志, 2007, 15 (8): 685-686.
- [2] 王 栋. 阿托伐他汀治疗冠心病合并高脂血症的临床观察[J]. 中国药房, 2011, 22 (36): 3 426-428.
- [3] 籍振国, 刘刚, 姚丽, 等. 阿托伐他汀对冠心病病人血管内皮功能及颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27 (2): 116-120.
- [4] 覃裕旺, 王庆高. 阿托伐他汀对不稳定性心绞痛患者血管内皮功能及高敏 C 反应蛋白的影响[J]. 广西医科大学学报, 2008, 25 (4): 604-605.
- [5] Wilson SR, Sabatine MS, Wiviott SD, et al. Assessment of adiponectin and the risk of recurrent cardiovascular events in patients presenting with an acute coronary syndrome: observations from the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection trial-thrombolysis in myocardial infarction 22[J]. Am Heart J, 2011, 161 (6): 1 147-155.
- [6] 刘福成, 陈鲁原, 黎励文, 等. 冠心病患者血浆脂联素、血红素加氧酶 1 与冠状动脉病变程度的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18 (6): 475-478.
- [7] Qu HY, Xiao YW, Jiang GH, et al. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on levels of serum lipids, inflammatory markers and adiponectin in patients with hypercholesterolemia [J]. Pharm Res, 2009, 26 (4): 958-964.
- [8] Miyagishima K, Hiramitsu S, Kato S, et al. Efficacy of atorvastatin therapy in ischaemic heart disease - effects on oxidized low-density lipoprotein and adiponectin[J]. J Int Med Res, 2007, 35 (4): 534-539.
- [9] 都 健, 崔丽娟, 王娟, 等. 辛伐他汀对胰岛素抵抗大鼠脂肪组织脂联素和核因子 κ B 抑制因子激酶 mRNA 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16 (7): 527-531.

(此文编辑 李小玲)