

曲美他嗪对冠心病患者介入治疗术后生长分化因子 15 的影响

丰尚鹏, 王庆捷, 张秋, 孙铃

(南京医科大学附属常州市第二人民医院心内科, 江苏省常州市 213000)

[关键词] 冠心病; 生长分化因子 15; 单核细胞趋化蛋白 1; 高敏 C 反应蛋白; 曲美他嗪; 净临床不良事件

[摘要] **目的** 观察冠心病患者在经皮冠状动脉介入治疗围手术期使用曲美他嗪对术后生长分化因子 15 (GDF-15)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 以及高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 的影响。评估曲美他嗪使用对冠心病患者预后的影响。**方法** 连续入选冠心病患者共 96 例并分为两组, 观察组 (56 例) 入院后即给予曲美他嗪常规治疗 (20 mg, 每日 3 次) 至少 7 天, 并在介入治疗术前使用负荷剂量的曲美他嗪 (60 mg), 术前负荷量的抗血小板药物使用同对照组一致, 术后至少服用 1 月以上维持量曲美他嗪, 对照组 (40 例) 术前仅使用常规抗血小板药物, 术后 24 h 内抽血测定 GDF-15、MCP-1、hs-CRP 浓度, 并对出院的患者进行门诊及电话随访, 分析两组患者净临床不良事件 (NACE) 以及主要不良心脑血管事件 (MACCE) 发生率。**结果** 观察组患者术后 GDF-15 浓度低于对照组 (737.24 ± 299.85 ng/L 比 1175.84 ± 523.52 ng/L, $P=0.002$)。MCP-1 及 hs-CRP 浓度在两组患者中差异无显著性。患者平均随访时间 (30.26 ± 8.80) 月, 观察组出现 NACE 事件 2 例, 对照组出现 NACE 事件 7 例, 生存分析结果提示观察组 NACE 事件发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.012$)。**结论** 使用曲美他嗪的冠心病患者介入术后 GDF-15 浓度较低, NACE 事件发生率降低。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Effects of trimetazidine on serum growth differentiation factor-15 and prognostic value in patients with coronary heart disease underwent percutaneous coronary intervention

FENG Shangpeng, WANG Qingjie, ZHANG Qiu, SUN Ling

(Department of Cardiology, Changzhou No.2 People's Hospital, Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu 213000, China)

[KEY WORDS] coronary heart disease; growth differentiation factor-15; monocyte chemoattractant protein-1; high sensitive C-reactive protein; trimetazidine; net adverse clinical events

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effects of high-loading-dose trimetazidine on serum growth differentiation factor-15 (GDF-15), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) level in patients with coronary heart disease underwent percutaneous coronary intervention (PCI). To evaluate the beneficial effects of high-loading-dose of trimetazidine before PCI in patients with coronary heart disease. **Methods** Totally 96 consecutive patients with coronary heart disease were divided into trimetazidine group (56 cases) and control group (40 cases). Standard medical therapies were given in all patients. In trimetazidine group, patients were given high-loading-dose of trimetazidine (60 mg) 30 minutes before PCI and maintenance dose at least 1 month after PCI. The GDF-15, MCP-1, and hs-CRP were measured in all enrolled subjects 24-hour after PCI. The net adverse clinical events (NACE) and major adverse cardiovascular cerebral events (MACCE) during the follow-up period were observed. **Results** The serum GDF-15 levels in trimetazidine group were lower than control group (737.24 ± 299.85 ng/L vs 1175.84 ± 523.52 ng/L, $P=0.002$). The MCP-1 and hs-CRP levels between the two groups had no statistical difference. Incidence of NACE in trimetazidine group were lower than control group ($P=0.012$), with statistical difference. **Conclusions** High-loading-dose

[收稿日期] 2018-04-26

[修回日期] 2018-06-10

[作者简介] 丰尚鹏, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为动脉粥样硬化相关生物标志物的表达及作用机制的研究。通信作者孙铃, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为生长分化因子 15 与心血管疾病的相关性及作用机制的研究, E-mail 为 sunling85125@hotmail.com。

of trimetazidine before PCI reduces GDF-15 level and incidence of NACE. GDF-15 is independent risk factor for prognosis of coronary heart disease.

曲美他嗪是一种通过改变心脏能量代谢保护心脏但不影响心脏血流动力学特征的药物,而炎症反应被认为参与了冠状动脉介入治疗术后各种急慢性并发症产生的过程^[1]。研究提示生长分化因子 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 在急性心肌梗死患者循环中表达升高,通过抑制心肌细胞凋亡并发挥抗炎、抗心肌肥厚的作用^[2]。高敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 作为血管炎症的标记物则直接参与了动脉粥样硬化斑块形成的过程^[3]。单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 作为一种重要的炎症因子,对单核细胞、巨噬细胞、嗜碱性粒细胞有趋化作用和激活作用^[4]。本研究旨在观察曲美他嗪的应用对冠心病患者介入治疗术后 GDF-15、MCP-1 以及 hs-CRP 浓度的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究连续入选 2012 年 10 月至 2014 年 6 月常州市第二人民医院心内科住院期间诊断为冠心病、稳定型心绞痛的患者,所有入选患者住院期间均接受冠状动脉造影术以及经皮冠状动脉介入治疗。排除标准包括:急性心肌梗死,不稳定型心绞痛,妊娠,近期感染,创伤,外科手术,类风湿性关节炎等自身免疫性疾病,肿瘤性疾病,严重肝、肾功能不全,心脏瓣膜病,心肌炎等,既往有心脏手术史。本研究已通过常州市第二人民医院伦理委员会批准,所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

符合条件的入选患者在入院后即进行基线临床资料的数据采集,包括患者的年龄、性别、吸烟、饮酒、既往病史、身高、体质量及用药情况等,经双人核对后录入数据库。观察组在入院后即给予曲美他嗪常规治疗(20 mg,每日 3 次),至少 7 天,并在介入治疗术前使用负荷剂量的曲美他嗪(60 mg),术前负荷量的抗血小板药物使用与对照组一致,观察组术后至少服用 1 月以上维持量曲美他嗪,对照组术前仅使用常规负荷剂量抗血小板药物,术后 24 h 内抽血测定血清 GDF-15、MCP-1 和 hs-CRP 水平。对出院患者进行定期的门诊和电话随访。如数据采集缺失患者则不纳入本研究。

1.3 终点指标

主要观察终点为术后净临床不良事件(net adverse clinical events, NACE),包括全因死亡、非致死性卒中、非致死性心肌梗死、紧急靶血管血运重建(urgent target vessel revascularization, uTVR)或全部出血组成的复合事件,次要观察终点包括术后主要不良心脑血管事件(major adverse cardiac and cerebral events, MACCE),定义为全因死亡、非致死性卒中、非致死性心肌梗死和 uTVR^[5]。

1.4 生物标志物的测定

采集患者静脉血后离心后取上清,置于-80℃冰箱保存,试剂盒由国内武汉中美公司制作,采用酶联免疫分析法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测 GDF-15 的水平(货号:E2034h)。MCP-1 的检测采用 ELISA 法(华美生公司制作的试剂盒,货号:CSB-E04655h)。hs-CRP 的检测采用微粒增强免疫透射比浊法(试剂盒由芬兰公司提供)。

1.5 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用百分率表示;计量资料的比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料用 χ^2 检验;采用生存分析(Kaplan-Meier survival analysis)比较终点事件发生率,采用时序检验(log rank 检验)比较有无统计学意义。通过比例风险回归模型(proportional hazards models, Cox models)来评估生物标志物与预后的关系。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基线临床资料

本研究共入选患者 135 例,数据采集缺失 12 例,中途退出研究 5 例,因各种原因未接受介入治疗 17 例,经冠状动脉造影术发现不符合冠心病诊断 5 例,因此最后入选患者 96 例,其中观察组 56 例(男性 38 例,女性 18 例),平均年龄(64.30 ± 10.13)岁;对照组 40 例(男性 29 例,女性 11 例),平均年龄(68.53 ± 11.49)岁。基线临床资料提示两组患者在年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病方面无统计学差异,但体质指数(body mass index, BMI)两组间差异有统计学意义($P = 0.001$)。入院后检验结果提示两组患者白细胞、血清肌酐、甘油三酯(TG)水平有统

计学差异,其余实验室指标均无统计学差异,观察组与对照组在心功能方面无统计学差异,住院期间用药情况方面,观察组与对照组仅在阿司匹林使用方面有轻微的差异($P=0.037$;表1)。

表 1. 两组患者的基线临床资料

Table 1. Baseline clinic characteristics between two groups

| 基线资料 | 观察组 ($n=56$) | 对照组 ($n=40$) | P 值 |
|---|-------------------|-------------------|-------|
| 年龄(岁) | 64.30±10.13 | 68.53±11.49 | 0.066 |
| 男/女(例) | 38/18 | 29/11 | 0.659 |
| 吸烟[例(%)] | 27(48.2%) | 25(62.5%) | 0.214 |
| 高血压[例(%)] | 36(64.3%) | 26(65.0%) | 1.000 |
| 糖尿病[例(%)] | 14(25.0%) | 16(40.0%) | 0.126 |
| 体质指数(kg/m^2) | 23.18±2.43 | 25.00±2.71 | 0.001 |
| 白细胞($\times 10^9/\text{L}$) | 7.55±2.87 | 9.08±4.10 | 0.046 |
| 肌酐($\mu\text{mol}/\text{L}$) | 78.93±15.74 | 92.05±27.32 | 0.008 |
| 肌酐清除率 (mL/min) | 76.40±22.22 | 69.23±26.80 | 0.170 |
| 甘油三酯(mmol/L) | 1.74±1.17 | 1.06±0.69 | 0.001 |
| 总胆固醇(mmol/L) | 4.44±1.17 | 4.34±0.75 | 0.608 |
| 高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L) | 1.06±0.27 | 1.14±0.26 | 0.100 |
| 低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L) | 2.82±0.96 | 2.74±0.55 | 0.613 |
| 心功能 III/IV 级 [例(%)] | 12(21.4%) | 9(22.5%) | 0.900 |
| ACEI/ARB[例(%)] | 27(48.2%) | 21(52.5%) | 0.679 |
| β 受体阻滞剂 [例(%)] | 43(76.8%) | 24(60.0%) | 0.077 |
| 他汀类药物 [例(%)] | 50(89.3%) | 38(95.0%) | 0.318 |
| 拜阿司匹林 [例(%)] | 56(100%) | 37(92.5%) | 0.037 |
| 地高辛[例(%)] | 21(37.5%) | 16(40.0%) | 0.804 |
| 利尿剂[例(%)] | 18(32.1%) | 10(25.0%) | 0.448 |
| 钙离子通道拮抗剂 [例(%)] | 26(46.4%) | 16(40.0%) | 0.531 |
| 植入支架 ≥ 2 枚 [例(%)] | 35(62.5%) | 23(57.5%) | 0.621 |

注:ACEI:血管紧张素 I 转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素 II 受体拮抗剂。

2.2 两组患者术后生物标志物的浓度

观察组患者术后 GDF-15 浓度低于对照组,差异有统计学意义($P=0.002$);两组患者术后 MCP-1 和 hs-CRP 浓度无统计学差异($P>0.05$;表 2)。

表 2. 两组患者生物标志物浓度比较

Table 2. Comparison of biomarkers between two groups

| 指标 | 观察组 | 对照组 | P 值 |
|--------------------------------|---------------|----------------|-------|
| GDF-15(ng/L) | 737.24±299.85 | 1175.84±523.52 | 0.002 |
| MCP-1(ng/L) | 489.19±106.14 | 530.29±97.21 | 0.351 |
| hs-CRP(mg/L) | 5.35±10.61 | 5.78±8.33 | 0.786 |

2.3 随访结果

患者平均随访(30.26 ± 8.80)月,观察组出现 NACE 2 例,对照组出现 NACE 7 例,绘制 Kaplan-Meier 曲线,如图 1,使用 log rank 检验提示观察组 NACE 发生率低于对照组($P=0.012$)。观察组出现 MACCE 1 例,对照组出现 MACCE 共 6 例,观察组患者 MACCE 发生率低于对照组($P=0.009$)。多因素 Cox 回归分析提示,校正了表 1 中 $P<0.05$ 的所有变量后,GDF-15 仍是冠心病患者介入治疗术后发生 NACE 事件的独立危险因素($\text{HR}=1.002, 95\% \text{CI}: 1.001\sim 1.004, P<0.001$)。

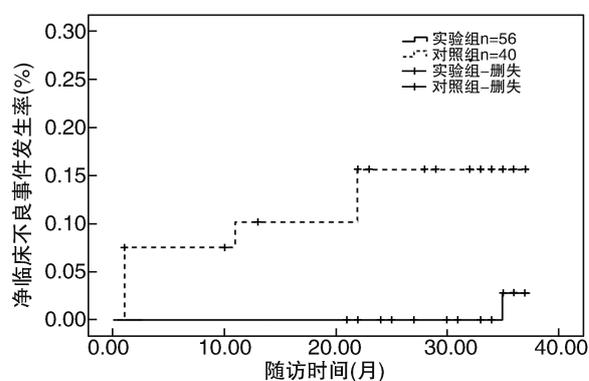


图 1. 两组患者 NACE 发生率 Kaplan-Meier 生存曲线(log rank $\chi^2=6.308, P<0.05$)

Figure 1. Kaplan-Meier curve of NACE events between the two groups

3 讨论

目前国内外已有多项研究证实曲美他嗪可减少心绞痛发作的次数,改善冠心病患者的运动耐量与生活质量,同时其在围手术期的使用可减少经皮冠状动脉介入治疗术中的心肌损伤、改善心功能、减少术后心绞痛的发作^[6-10]。本研究主要探讨了曲美他嗪对介入治疗术后各炎症因子表达水平的影响。GDF-15 是一种应激反应蛋白,正常情况下,它在心脏组织中仅有少量表达,而在应激状态下如心脏缺血缺氧时表达升高,抑制心肌细胞凋亡并发挥抗炎、抗心肌肥厚作用,从而起到心血管保护作用,

同时国内外多项研究证实 GDF-15 升高是急性冠状动脉综合征的独立危险因素^[11-12]。且课题组前期研究提示 GDF-15 在急性心肌梗死患者中与介入治疗术中无复流现象具有相关性^[13]。本研究证实曲美他嗪在冠心病患者中介入治疗围手术期的应用可减少术后 GDF-15 的表达,提示其可能通过调节心肌细胞能量代谢减轻了介入手术中的缺血缺氧及微循环障碍等,从而保护心肌细胞,并改善患者的预后。国内亦有研究发现曲美他嗪治疗具有更低的冠状动脉再狭窄风险,是独立的保护因素,从而可改善患者预后^[14]。同理研究设计之初我们认为,在 hs-CRP 及 MCP-1 的表达水平上应该也可产生类似的变化,但结果显示 hs-CRP 及 MCP-1 无明显统计学差异,这与相关研究结果不一致^[8],结果的差异考虑可能与样本量小或分组不均衡所致,hs-CRP 并非冠心病的特异性预测因子,在急性炎症等情况下亦有升高可能,如对照组入选患者时未排除其他应急情况,亦可导致结果的偏倚。因此,对于这一结果,可考虑加大样本量并严格筛选入组患者来对试验结果进行进一步的验证。

冠状动脉介入治疗术后有许多因素可影响患者预后^[15],本研究随访结果提示曲美他嗪负荷组无论是在 NACE 事件发生率方面,还是 MACCE 事件发生率上均较对照组降低,提示曲美他嗪的应用可改善冠心病患者的预后,在本研究中入组的患者除术前使用曲美他嗪外,术后至少服用 1 月以上曲美他嗪维持剂量,考虑本研究随访时间较长,如患者术后服用维持剂量的曲美他嗪时间延长,是否其对预后的改善作用会更明显,则有待于进一步的研究去证实。

本研究作为一项同期病例对照研究,主要缺陷在于样本量偏小、分组未随机化,因而更容易造成结果的偏倚。同时本研究中观察组和对照组在基线资料上也有部分参数存在组间差异,因样本量较小,未能进行回归分析来调整基线资料的不均衡,因此仍需扩大样本量并均衡分组来进一步证实研究结果。而曲美他嗪对冠心病患者预后的长期影响,仍有待于多中心、大规模、长期的临床研究来证实。

[参考文献]

- [1] Hao J, Du H, Li WW, et al. Effects of atorvastatin combined with trimetazidine on myocardial injury and inflammatory mediator in unstable angina patients during perioperative of percutaneous coronary intervention[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(23): 4642-4646.
- [2] Masatoshi Minamisawa, Hirohiko Motoki, Atsushi Izawa,

et al. Comparison of inflammatory biomarkers in outpatients with prior myocardial infarction[J]. *Int Heart J*, 2016, 57(1): 11-17.

- [3] Aseri ZA, Habib SS, Alhomida AS, et al. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with cardiac biomarkers in patients presenting with acute coronary syndrome[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2014, 24(6): 387-391.
- [4] Li J, Guo Y, Luan X, et al. Independent roles of monocyte chemoattractant protein-1, regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted and fractalkine in the vulnerability of coronary atherosclerotic plaques [J]. *Circ J*, 2012, 76(9): 2167-2173.
- [5] 韩雅玲, 陈韵岱, 姜铁民, 等. 经皮冠状动脉介入治疗围手术期应用比伐芦丁多中心、大样本回顾性研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(2): 121-126.
- [6] Xu XH, Zhang WJ, Zhou YJ, et al. Effects of trimetazidine therapy on left ventricular function after percutaneous coronary intervention[J]. *Chin J Cardiol*, 2013, 41: 205-209.
- [7] Yu Q, Zhang DD. Effect of trimetazidine on BNP and cardiac function in patients with percutaneous coronary intervention[J]. *Chin J Clin Health*, 2012, 15: 360-362.
- [8] Ma QL, Ji SK, Kong T, et al. Effect of trimetazidine on SOD, MDA, hs-CRP and cTnI of patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Chin J Mod Med*, 2010, 20: 2643-2649.
- [9] Lin X, Ma A, Zhang W, et al. Cardioprotective effects of atorvastatin plus trimetazidine in percutaneous coronary intervention[J]. *Pak J Med Sci*, 2013, 29(2): 545-548.
- [10] Kim JS, Kim CH, Chun KJ, et al. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry[J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(12): 915-922.
- [11] Zhang S, Dai D, Wang X, et al. Growth differentiation factor-15 predicts the prognoses of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16(1): 1-7.
- [12] 孙铃, 王庆捷. 生长分化因子 15 对急性冠状动脉综合征患者中期预后的预测价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(5): 505-508.
- [13] 孙铃, 臧璇, 张良峰, 等. 急性心肌梗死患者介入治疗术中无复流现象与生长分化因子 15 的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(6): 599-603.
- [14] 张海波, 任平, 李琛, 等. 曲美他嗪在预防冠状动脉支架置入后再狭窄的作用及其机制探讨[J]. *心肺血管病杂志*, 2017, 36(8): 617-620.
- [15] 李慧, 周静, 万招飞, 等. 急性心肌梗死患者直接经皮冠状动脉介入术后心血管事件发生的影响因素研究现状[J]. *心肺血管病杂志*, 2017(9): 785-788.

(此文编辑 许雪梅)