

## •临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2002)10-01-0062-03

## 氟伐他汀对高脂血症患者的血脂及细胞粘附分子的影响

舒春兰, 周临生, 雷小勇<sup>1</sup>, 成元桂

(湘潭师范学院医院内科, 湖南省湘潭市 411201; 1. 南华大学药物药理研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[主题词] 氟伐他汀; 高脂血症; 血管细胞粘附分子 1; 细胞间粘附分子 1

[摘要] 为研究氟伐他汀对高脂血症患者的降脂作用及对细胞粘附分子的影响。选择高脂血症患者 58 例(男性 35 例, 女性 23 例), 予氟伐他汀 40 mg 口服, 每晚一次, 一周后改为 20 mg, 每晚一次, 疗程 6~8 周。分别观测治疗前后血脂及细胞粘附分子的情况。结果发现, 治疗后患者总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、血清可溶性细胞间粘附分子 1 和血清可溶性血管细胞粘附分子 1 明显降低( $P < 0.05$ ), 而高密度脂蛋白升高不明显。此结果提示, 氟伐他汀不但能降低总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白水平, 而且能降低血清可溶性细胞间粘附分子 1 和血清可溶性血管细胞粘附分子 1 浓度。

[中图分类号] 589.2

[文献标识码] A

# The Effect of Fluvastatin on Serum Lipid and Adhesive Molecules Levels of Patients with Hyperlipidemia

SHU Chun-Lan, ZHOU Lin-Sheng, LEI Xiao-Yong<sup>1</sup>, and CHENG Yuan-Gui.

(The Hospital of Xiangtan Normal College, Xiangtan, Hunan 411201; 1. Institute of Pharmacy and Pharmacology, Nanhua University, Hengyang, Hunan 421001, China)

[MeSH] Fluvastatin; Hyperlipidemia; Vascular Cell Adhesion Molecule 1; Intercellular Adhesion Molecule 1

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect of fluvastatin on serum lipid and adhesive molecules. **Methods** 58 patients with hyperlipidemia (male 35, female 23) received fluvastatin 40 mg, po, for one week and then the dosage were reduced to 20 mg night. The therapeutic course was 6~8 week. **Results** After treatment the average levels of serum TC, TG, LDL, soluble intercellular adhesion molecule (sICAM) 1 and soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM) 1 were lowered significantly ( $P < 0.05$ ), but HDL was not significantly elevated. **Conclusion** Fluvastatin not only decreased TC, TG and LDL, but also decreased sICAM-1 and sVCAM-1 concentration.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)引起的心血管疾病是当人类死亡的重要原因, 血脂异常是 As 的主要危险因素之一。近 10 年来冠心病和血脂的流行病学调查结果显示: 总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)与临床心血管病事件发生率密切相关。另一方面, 冠心病发生发展中的细胞粘附机制日益受到重视。文献[1]报道, 血管内皮细胞、白细胞和血小板之间以及与血管内皮基质间相互粘附和相互作用, 可导致炎症反应、凝血机制异常和血栓形成, 从而促进冠心病的形成和发展。粘附分子和粘附蛋白是介导细胞粘附的分子基础, 因而在冠心病的发生发展中具有重要作用。血脂升高作为 As 的危险因子, 能促进粘附分子的表达和白细胞与内皮细胞的粘附。由此可见, 治疗冠心病应从

两方面着手: 一是调血脂, 二是降低粘附分子。文献[2]报道, 调脂类药氟伐他汀能改善内膜损伤后的血管内皮功能, 是否在调脂的同时, 对细胞粘附分子也有影响? 本文进行了观察。

## 1 对象与方法

### 1.1 病例选择

选择住院病人 58 例, 其中男性 35 例, 女性 23 例; 年龄  $63.3 \pm 3.2$  岁。其中高胆固醇血症 6 例, 高甘油三酯(triglyceride, TG)血症 7 例, 混合型高脂血症 45 例, 在减轻体重和改变饮食结构后血脂水平仍不能控制, 且近 1~2 个月未服任何降脂药物, 测定空腹血 TC  $> 5.59 \text{ mmol/L}$  ( $230 \text{ mg/dL}$ ) 和/或 TG  $> 2.26 \text{ mmol/L}$  ( $200 \text{ mg/dL}$ ) 并志愿合作者为研究对象。排除未控制的糖尿病患者、严重心脑血管疾病患者、甲状腺功能失常、胰腺炎或其他影响血脂代谢的疾病、肝、肾功能不全和患有其他严重疾病患者。所有受试者近期均无感染性疾病和肿瘤新生物, 未用过类

[收稿日期] 2001-11-26 [修回日期] 2002-01-20

[作者简介] 舒春兰, 女, 1961 年出生, 内科主治医师。周临生, 男, 1959 年出生, 副主任医师。

固醇类药物、降血脂药物、活血药物和影响血小板活性的药物。

## 1.2 治疗方法

本实验在住院条件下进行。氟伐他汀钠片 40 mg 每晚一次口服。一周后改为 20 mg, 每晚一次口服, 观察 6~8 周。

## 1.3 血脂测定

治疗前后晨起取静脉血, 用美国 DIBACORNING 550 型自动生物化学分析仪, 测定血浆 TC、TG 和 HDLC, LDLC 由公式  $TC - (HDL + TG/2.2)$  计算。

## 1.4 粘附分子测定

治疗前后晨起取静脉血, 参照文献[4], 用 ELISA 法测血清可溶性细胞间粘附分子(soluble intercellular adhesion molecule, sICAM) 1 和血管细胞粘附分子(soluble vascular cell adhesion molecule, sVCAM) 1, 药盒购自美国 P&D 系统。

## 1.5 统计学处理

检测结果以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用自身对照  $t$  检验。

# 2 结果

## 2.1 氟伐他汀的调血脂效果

高脂血症患者口服氟伐他汀钠治疗后 TG、TC 和 LDLC 水平均明显降低, 与治疗前比较差异有显著性意义( $P < 0.05$ ); HDLC 升高不明显, 差异无统计学意义(表 1, Table 1)。

表 1. 氟伐他汀治疗前后血脂测定结果。

Table 1. The level of Serum lipids in patient groups before or after treatment with fluvastatin ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 58$ ).

Index	before treatment	after treatment
TG (mmol/L)	$3.72 \pm 1.58$	$1.25 \pm 0.79^a$
TC (mmol/L)	$5.86 \pm 0.62$	$4.43 \pm 0.29^a$
HDL (mmol/L)	$1.11 \pm 0.03$	$1.13 \pm 0.01$
LDL (mmol/L)	$2.98 \pm 0.49$	$2.34 \pm 0.22^a$
HDL/LDL	$0.51 \pm 0.21$	$0.49 \pm 0.08$

a:  $P < 0.05$ , compared with before treatment

## 2.2 氟伐他汀对高脂血症患者血清可溶性粘附分子的影响

高脂血症患者口服氟伐他汀钠治疗后血清 sICAM 1 和 sVCAM 1 水平均明显降低, 与治疗前比较差异有显著性意义( $P < 0.05$ , 表 2, Table 2)。

# 3 讨论

氟伐他汀是第一个完全人工合成的他汀类药物,

表 2. 氟伐他汀治疗前后血清粘附分子测定结果。

Table 2. The level of Serum sICAM 1 and sVCAM 1 in patient groups before or after treatment with fluvastatin ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 58$ ).

Index	before treatment	after treatment
sICAM 1	$308.72 \pm 41.58$	$254.72 \pm 30.79^a$
sVCAM 1	$836.62 \pm 70.62$	$712.53 \pm 66.29^a$

a:  $P < 0.05$ , compared with before treatment

物, 其分子结构中的部分侧链  $\beta$ 、 $\alpha$ -2 羟基戊酸与 HMG-CoA 还原酶的天然底物 HMG-CoA 结构十分相似, 这部分结构能与酶活性部位结合, 形成酶的竞争性抑制, 抑制体内胆固醇的生物合成而降低 TC。肝细胞内 TC 含量减少可刺激细胞 LDL 受体合成增加。从而促进 LDL 和 VLDL 残粒通过受体途径代谢, 降低血 TG 和 LDL 水平, 同时增加 HDL。除降脂作用外, 氟伐他汀尚有改善内皮功能、抗炎症反应、稳定动脉粥样斑块、减少斑块破裂和血栓形成<sup>[2,5]</sup>等非降脂作用, 能有效地减少心血管事件的发生。本文研究结果显示, 氟伐他汀能明显降低血 TC、TG 和 LDL 水平, 而 HDL 上升不明显。氟伐他汀降低患者血 TC、TG 和 LDL 水平为其降血脂作用的体现, 主要通过竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶途径。患者治疗后 HDL 升高不明显与有关报道不符, 考虑与本文研究时间较短有关, 需进一步随访统计。目前血脂增高被公认为是 As 的危险因子, 能促进冠心病的发生、发展, 严重威胁人类健康。氟伐他汀有效降低患者血脂, 在预防和治疗冠心病中发挥着重要的作用。有报道表明 TC 水平每降低 1%, 7~9 年后冠心病发病率约降低 2%。

细胞粘附是促进冠心病形成和发展的重要作用机制, sICAM-1 和 sVCAM-1 作为重要的细胞粘附分子, 与冠心病发病关系密切。sICAM-1 介导 LC 聚集在损害部位, 共同促进 As 的慢性炎症过程。粘附分子介导的白细胞的粘附增加还促进斑块的不稳定性, 削弱斑块处的纤维帽, 加速斑块裂隙, 最终促进斑块破裂, 血栓形成, 临床表现为不稳定型心绞痛和心肌梗死的发生<sup>[6]</sup>。本文研究结果显示氟伐他汀治疗后, 患者血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平明显降低, 显示氟伐他汀有抗 sICAM-1 和 sVCAM-1 分泌, 减少炎症反应性的作用。可溶性 ICAM-1 和 sVCAM-1 表达减少, 可减轻白细胞之间及白细胞与血管内皮细胞之间的粘附, 改善微循环, 并有效避免细胞粘附后产生细胞毒性物质加重血管内皮细胞损伤, 在预防动脉粥样硬化发生和有效缓解动脉粥样硬化方面有

着重要的作用。血脂增高时 LDL 等进入动脉壁增加,并在动脉壁排出的氧化活性物质作用下成为 ox-LDL,后者可以通过直接途径或通过刺激肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1(IL-1)等炎性介质间接影响 sICAM-1 和 sVCAM-1 的水平<sup>[7]</sup>。目前血脂代谢异常促进粘附分子表达的机理不十分清楚,但多项研究表明氧化应激(oxidative stress, OS)是主要因素。OS 是多种外转录因子的激活方式,包括与细胞粘附分子启动子结合的转录因子。应用抗氧化剂能抑制细胞粘附分子表达<sup>[8]</sup>。氟伐他汀能减少 sICAM-1 和 sVCAM-1 分泌,其作用可能与降低血脂有关,是否存在其他影响途径有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. *Heart*, 1998, **79**(5): 429-431
  - [2] 陈晖,沈璐华,谢苗荣,等. 氟伐他汀对内膜损伤后动脉粥样硬化家兔内皮功能的改善作用. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **8**(1): 39-42
  - [3] 赵水平,王钟林,陆宗良. 临床血脂学. 长沙:湖南科学技术出版社, 1997; 39-42
  - [4] Inuzuka H, Seita T, Okamoto K, et al. A sensitive ELISA for the characterization of two forms of circulating intercellular adhesion molecule 1 in human plasma. *Bull*, 1995, **18**: 1 036
  - [5] Malini Haria, Donna Mc Tavish. Pravastatin: a reappraisal of its pharmacological properties and clinical effectiveness in the management of coronary heart disease. *Drugs*, 1997, **53**(2): 299
  - [6] Filippo C, Luigi MB, Antonion B, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1997, **80**(5A): 10-16
  - [7] Hackman A, Abe Y, Insull W Jr, et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation*, 1996, **93**: 1 334
  - [8] Cominacini L, Garbin U, Pasini AF, et al. Antioxidants inhibit the expression of intercellular cell adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule 1 induced by oxidized LDL on human umbilical vein endothelial cells. *Free Radic Biol Med*, 1997, **22**: 117
- (此文编辑 胡必利)

#### • 消 息 •

## 心血管学术会议征文通知

国际心脏研究会(ISHR)中国分会第七届暨中国病理生理学会心血管专业委员会第十届学术会议定于2002年11月1-5日在广州召开。会议由国际心脏研究会(ISHR)中国分会和中国病理生理学会心血管专业委员会共同举办,广东省心血管病研究所承办。会议重点放在心脑血管疾病的基础研究、应用基础研究和临床研究,包括心血管病理生理学、心血管药理学、心血管分子生物学、心血管系统内科学等领域,欢迎广大临床医师、科研工作者和研究生参加。现开始征文,有关要求如下:

#### 一、会议交流形式

1、特邀报告;2、专题报告;3、分组发言;4、壁报交流;5、青年优秀论文演讲、竞选;6、优秀壁报评比、颁奖。

#### 二、征文范围

凡未公开发表的有关心脑血管临床基础研究和疾病防治研究的原始研究论文、前瞻性报告和回顾性综述均为本次会议征文范围。

#### 三、征文要求

1、研究论文请寄 800~1 000 字的大摘要,包括目的、方法、结果、结论四大部分。

2、综述请寄 2 000-3 000 字的原文,可附 5 篇以内的最新参考文献。

3、参加青年优秀论文竞选的原始研究论文需提

交全文一式 2 份和大摘要 1 份,并附单位介绍信,重点介绍第一作者的基本情况和论文的可靠性,第一作者的年龄不超过 40 周岁(1963 年 1 月 1 日以后出生)。全文书写格式参照《中国病理生理杂志》,大摘要书写格式同征文要求 1。

4、欢迎采用 e-mail 投稿,稿件必须用 Word 97 或 Word 2000 打字,以附件方式发送。但参加青年优秀论文竞选的全文投稿则不可以用 e-mail 发送。E-mail: ishr2002@ yahoo. com. cn

5、会议录用论文刊登在《中国病理生理杂志》,出席会议并交流论文的代表将授予国家级继续医学教育学分。

6、根据惯例和杂志社发表论文的要求,投稿会议的论文须同时从邮局汇款 100 元作为论文发表费,未被接受的论文将退回版面费。

#### 四、截稿时间

2002 年 6 月 30 日

#### 五、来稿请寄

广州市东川路 96 号,广东省心血管病研究所中心实验室杨敏收,邮政编码 510080。(汇款地址相同)

国际心脏研究会(ISHR)中国分会  
中国病理生理学会心血管专业委员会  
2001 年 12 月