

西洛他唑对急性冠状动脉综合症患者 炎症因子及血脂水平的影响

李晓英¹, 王兆宏¹, 刘国英², 陈还珍²

(1. 山西中医学院中西医结合医院心内科, 2. 山西医科大学第一医院心内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 内科学; 阿托伐他汀; 西洛他唑; 急性冠状动脉综合症; 高敏 C 反应蛋白; 肿瘤坏死因子 α ; 白细胞介素 1β

[摘要] 目的 观察在他汀类药物基础上加用西洛他唑对急性冠状动脉综合症患者炎症因子及血脂水平的影响。方法 将 60 例急性冠状动脉综合症患者随机分为基本治疗组(常规用药+阿托伐他汀)和西洛他唑组(西洛他唑+常规用药+阿托伐他汀),观察治疗 3 周后血脂、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β 和高敏 C 反应蛋白的变化、临床疗效及不良反应。结果 治疗后总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平较治疗前明显下降($P < 0.05$),下降幅度组间比较无显著差异($P > 0.05$);治疗后高密度脂蛋白胆固醇水平上升,但西洛他唑组上升幅度明显大于基本治疗组($P < 0.01$);治疗后肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β 和高敏 C 反应蛋白水平均明显下降($P < 0.05$),但西洛他唑组下降幅度大于基本治疗组($P < 0.01$);用西洛他唑治疗前后肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β 变化值与高密度脂蛋白变化值呈负相关($r = -0.38, P = 0.04; r = -0.39, P = 0.03$);西洛他唑组胸痛缓解明显,无不良反应。结论 阿托伐他汀联用西洛他唑较单用阿托伐他汀可进一步升高高密度脂蛋白水平,降低致炎因子浓度,二者协同发挥抑制炎症、稳定斑块的作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Cilostazol on Inflammatory Cytokine and Blood Lipids in Acute Coronary Syndrome

LI Xiao-Ying, WANG Zhao-Hong, LIU Guo-Ying, and CHEN Huan-Zhen

(1. Department of Cardiology, Combination of Chinese and Western Medicine Hospital, Shanxi Traditional Chinese Medicine College, China; 2. the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

[KEY WORDS] Atorvastatin; Cilostazol; Acute Coronary Syndrome; High Sensitivity C-Reactive Protein; Tumor Necrosis Factor α ; Interleukin 1β

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of cilostazol on the serum levels of inflammatory cytokine in acute coronary syndrome. **Methods** 60 selected patients were randomly divided into two groups: basic treatment group (conventional medication plus atorvastatin) and cilostazol group (basic treatment plus cilostazol). The change of some indicator levels, including blood lipids, tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 1β (IL- 1β), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was measured after three weeks of treatment. Clinical therapeutic effect and adverse reactions was monitored. **Results** After the treatment, the serum levels of cholesterol, triglyceride and low density lipoprotein cholesterol (LDLC) in both groups decreased slightly ($P < 0.05$), but there was no significance in the decreased degree between both groups. The increase of high density lipoprotein cholesterol (HDL) was observed in both groups, but the increased degree was significantly higher in cilostazol group than in basic treatment group ($P < 0.01$). The serum levels of TNF- α , IL- 1β , hs-CRP declined in both groups ($P < 0.05$), but the degree of reduction of them was greater in cilostazol group than in basic treatment group ($P < 0.01$). The reduction of TNF- α and IL- 1β was negatively correlated with the increase of HDL in cilostazol group ($r = -0.38, P = 0.04; r = -0.39, P = 0.03$). Medication group could obviously ease chest pain with no adverse reactions. **Conclusion** The use of cilostazol joint atorvastatin on the basis of conventional treatment, compared with atorvastatin alone, could furtherly increased HDL, reduced inflammatory cytokine concentration, promoted the stability of atherosclerotic plaque.

抗血小板药物可能通过炎症抑制作用预防动

脉粥样硬化,促进斑块稳定^[1,2]。本研究观察新型抗血小板药西洛他唑对急性冠状动脉综合症(acute coronary syndrome, ACS)患者血脂和炎症因子水平的影响,以探讨西洛他唑对 ACS 患者炎症抑制和斑块稳定的作用机制及其与他汀类药物的协同作用。

[收稿日期] 2007-01-04

[修回日期] 2007-08-01

[作者简介] 李晓英,硕士研究生,主治医师,主要从事内科学研究, E-mail 为 kdflykjw@163.com。通讯作者陈还珍,博士,主任医师,硕士研究生导师,主要从事心内科研究。王兆宏,硕士研究生,医师,主要从事心内科学研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 ACS 患者 60 例,男 32 例,女 28 例,年龄 59.4 ± 10.1 。急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)诊断根据 WHO 标准,持续胸痛 30 min 以上,并有典型心电图变化及心肌酶谱动态改变;不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)诊断标准为近 48 h 内有静息或自发性心绞痛发作至少一次,发作时心电图出现暂时性连续两个以上导联 ST 段缺血性压低 > 0.1 mV 或 ST 段抬高 > 0.3 mV,发作缓解后迅速恢复或接近正常,心肌酶正常。所有病例排除感染、肿瘤、结核、自身免疫性疾病、家族性高胆固醇血症、肝肾疾病、他汀类过敏、血小板减少等抗凝抗血小板治疗禁忌症。

1.2 分组

根据入院先后顺序将 60 例 ACS 患者随机分成两组:基本治疗组(常规用药+阿托伐他汀)30 例,西洛他唑组(西洛他唑+常规用药+阿托伐他汀)30 例。两组的年龄、性别、伴发疾病、心血管危险因素均无显著性差异。

1.3 治疗方法

所有患者均行冠心病常规治疗:阿司匹林(300 mg, 1 次/天,口服 3 天后改为 100 mg, 1 次/天)、低分子肝素(皮下注射 7~10 天)、硝酸酯类、 β 受体阻滞剂及据具体情况降压、对症等药物治疗。基本治疗组在常规治疗的基础上加用阿托伐他汀(商品名立普妥, Godecke GmbH 生产,辉瑞制药有限公司分装,国药准字 J20030048),每晚 20 mg;西洛他唑组在基本治疗组上加用西洛他唑(商品名培达,浙江大冢制药有限公司生产,国药准字 H10960014),50 mg, 2 次/天。共服用 3 周。

1.4 观察内容

观察胸痛发作次数、程度、持续时间、心血管事件的发生等。入选对象均在治疗前后清晨空腹抽静脉血 5 mL,第 1 次抽血在胸痛或心肌梗死后次日晨。室温放置 0.5 h, 4°C 、2000 r/min 离心 10 min,取血清 1 mL,加抑肽酶 10 IU, -70°C 保存,收齐后一次性检测。高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)检测用酶联免疫吸附法,试剂盒购自美国 DSL 公司,所用 DigiScan SA1000 酶标仪为天津市天旭医疗设备有限公司生产;肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1β (interleukin 1β , IL- 1β)检测用放射免疫法,试剂盒均购自北京北方生物技术研究所, TNF- α 、IL- 1β 检测的敏感度分

别为 6 pmol/L、0.1 $\mu\text{g/L}$;批内 CV 分别为 10% 和 12%,批间 CV 分别为 15% 和 13%。所用 SN-697 全自动双探头放射免疫 γ 计数器为上海核所日环光电仪器有限公司生产。血脂按常规方法及时检测。监测药物不良反应。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计软件进行统计处理。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后用配对 t 检验,观察药物疗效用成组 t 检验,相关性采用直线相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血脂和炎症因子水平变化

两组治疗前后组内比较总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、hs-CRP、TNF- α 和 IL- 1β 明显下降($P < 0.05$);两组间比较 TC、TG、LDLC 下降幅度无明显差异,西洛他唑组 hs-CRP、TNF- α 和 IL- 1β 的下降幅度明显大于基本治疗组($P < 0.05$)。两组高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)均上升,但上升幅度西洛他唑组明显大于基本治疗组($P < 0.05$;表 1 和 2)。西洛他唑组治疗前后 hs-CRP 的下降幅度与 TNF- α 、IL- 1β 的下降幅度呈正相关($r = 0.380$, $P = 0.038$; $r = 0.376$, $P = 0.040$),治疗前后 HDLC 的变化值与 TNF- α 、IL- 1β 的变化值呈负相关($r = -0.390$, $P = 0.033$; $r = -0.394$, $P = 0.031$)。

2.2 不良反应

西洛他唑组胸痛程度较基本治疗组减轻,发作次数及持续时间明显少于基本治疗组;观察期间基本治疗组有 2 例发生心脏性死亡退出研究;除 2 例有轻度恶心、1 例治疗 1 月后出现 GPT 轻度升高、1 例治疗 1 周后出现皮肤局部出血点外,两组患者肝肾功能均无明显变化,未发现严重出血及其他不良反应。

3 讨论

动脉粥样硬化(As)是一种涉及血小板、白细胞等多种炎症细胞和因子的慢性炎症反应^[3]。炎症与血小板活化在 As 的发生发展中起重要作用。ACS 发生的病理生理基础是粥样斑块破裂,正是炎症反应促使斑块破裂。研究证实 ACS 患者循环血炎症细胞因子水平升高,细胞因子间通过分泌的相互调节、受体表达的相互调控、生物学效应的相互影

表 1. 血脂和炎症因子水平的变化 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	基本治疗组		西洛他唑组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC (mmol/L)	4.11 ± 1.17	3.06 ± 0.62 ^a	4.44 ± 0.90	3.52 ± 0.76 ^a
TG (mmol/L)	1.46 ± 0.81	1.10 ± 0.68 ^a	2.00 ± 0.84	1.48 ± 0.87 ^a
LDLC (mmol/L)	2.28 ± 1.26	1.74 ± 0.93 ^a	2.57 ± 0.93	2.15 ± 0.81 ^a
HDLc (mmol/L)	1.06 ± 0.33	1.24 ± 0.49 ^a	1.11 ± 0.28	1.77 ± 0.31 ^a
TNF-α (pg/L)	84.7 ± 12.3	71.9 ± 9.9 ^a	83.6 ± 15.2	42.3 ± 20.0 ^a
IL-1β (μg/L)	0.27 ± 0.14	0.19 ± 0.12 ^a	0.33 ± 0.08	0.12 ± 0.05 ^a
hs-CRP (μg/L)	9810 ± 4576	7633 ± 3389 ^a	12625 ± 3882	4697 ± 3542 ^a

a 为 $P < 0.05$, 同组治疗后与治疗前比较。

表 2. 治疗后血脂和炎症因子下降幅度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	基本治疗组	西洛他唑组
TC (mmol/L)	1.06 ± 0.84	0.92 ± 0.47
TG (mmol/L)	0.36 ± 0.30	0.51 ± 0.23
LDLC (mmol/L)	0.63 ± 0.63	0.49 ± 0.51
HDLc (mmol/L)	- 0.19 ± 0.19	- 0.56 ± 0.39 ^a
TNF-α (pmol/L)	11.39 ± 5.57	43.68 ± 21.39 ^a
IL-1β (μg/L)	0.08 ± 0.03	0.23 ± 0.08 ^a
hs-CRP (μg/L)	2177 ± 1782	4528 ± 2741 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与基本治疗组比较。

响而形成复杂的细胞因子网络,影响炎症过程。其中,TNF-α、IL-1β是两种重要的促炎因子,主要来源于单核或巨噬细胞,TNF-α是细胞因子网络的关键部分,可诱导IL-1β等的释放,IL-1β、TNF-α可活化内皮细胞,逆转其正常生理功能,引起细胞死亡、LDL氧化、白细胞粘附、血小板聚集、血栓形成、平滑肌细胞增殖、基质金属蛋白酶表达增加^[4,5],影响脂代谢,促使动脉粥样硬化;另外,IL-1β、TNF-α还可进一步活化单核或巨噬细胞、T淋巴细胞、平滑肌细胞,加强斑块内炎症,促进基质金属蛋白酶及纤溶酶原激活物的释放,加速细胞外基质的降解,诱发ACS的发生^[6]。hs-CRP被认为是急性心血管事件最强的炎症标记物^[7],CRP与LDL相互作用损害细胞膜,激活补体系统,促进炎症反应;在动脉粥样硬化斑块内可刺激炎症介质的释放和表达,且hs-CRP水平变化与ACS的发生发展及病变严重程度密切相关。因此有效降低患者TNF-α、IL-1β、炎症细胞和hs-CRP水平可以作为评价疗效的指标之一。

血小板在AS的发生发展中起重要作用^[8]。国内外新的研究显示,抗血小板药物不仅减少血栓形成,还减轻局部炎症反应,抑制AS斑块进展^[1,9]。新型抗血小板药西洛他唑为选择性环磷酸腺苷

(cAMP)磷酸二酯酶Ⅲ抑制剂,可导致富含磷酸二酯酶Ⅲ的细胞内cAMP水平上升,例如血小板、血管平滑肌细胞等^[10],具有抗血小板、扩血管、抑制血管平滑肌细胞增殖等多重功效。本研究中,30例ACS患者在常规用药基础上加用阿托伐他汀和西洛他唑,治疗3周后hs-CRP、TNF-α和IL-1β明显降低,与单用阿托伐他汀组比较差异显著。这证实西洛他唑具有抗炎作用,可通过降低ACS患者TNF-α等致炎因子水平来抑制炎症、促进斑块稳定。资料显示,他汀类药物可降低ACS患者TNF-α、IL-1β和CRP水平^[11]。本研究也观察到基本治疗组治疗3周后,血清TNF-α、IL-1β、hs-CRP均降低,说明包含他汀类药物的基本治疗也可通过降低炎症因子水平而起到抑制炎症的作用。但基本治疗组血清TNF-α、IL-1β、hs-CRP降低的幅度低于西洛他唑组,可见在他汀类药物治疗基础上联用西洛他唑对抑制炎症、稳定斑块效果更好,这为临床ACS患者应用抗血小板药提供进一步的理论依据。Elam等^[12]报道西洛他唑可以降低动脉硬化患者血清TG水平,升高HDLc水平,在2周时对HDLc作用明显,4周时对TG的作用明显。本研究结果发现西洛他唑治疗3周后可显著升高HDLc,而对TG的影响无统计学意义,可能是用药时间短所致。西洛他唑组治疗前后TNF-α、IL-1β变化值与HDL变化值呈负相关。HDL可通过抑制LDL氧化、减少TNF-α和IL-1β等炎症细胞因子的释放及抑制转录因子核因子κB的激活来减轻炎症反应^[13,14],这也可能是上述指标呈负相关的原因。此外,HDL的血管保护作用还包括促进胆固醇逆转运、抗氧化、抗粥样硬化,减轻内皮功能不全等,目前认为冠心病的发生发展与HDL对抗不足关系密切^[15]。西洛他唑短期就可升高HDL,且降低致炎因子浓度,与他汀类发挥协同作用,起到诸多心血管保护作用。本研究还发现西洛他唑组较基本治疗组患

者胸痛发作次数、持续时间减少,程度减轻;观察期间无严重出血、肝肾功能损害。

可见,常规治疗基础上阿托伐他汀联用西洛他唑较单用阿托伐他汀可进一步升高 HDL,降低致炎因子浓度,二者协同发挥抑制炎症,稳定斑块的作用;方便可行,安全可靠。

[参考文献]

- [1] Cyrus T, Sung S, Zhao L, Funk CD, Tang S, Pratico D. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. *Circulation*, 2002, **106** (10): 1 282-287.
- [2] 顾晴,陈纪林,陈曦. 阿司匹林和氯吡格雷抑制兔粥样硬化主动脉基质金属蛋白酶 1 的表达[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (7): 577-580.
- [3] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, **105** (9): 1 135-143.
- [4] Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina [J]. *Circulation*, 1999, **100** (19): 1 958-963.
- [5] Kinlay S, Selwyn AP. Effects of statins on inflammation in patients with acute and chronic coronary syndromes [J]. *Am J Cardiol*, 2003, **91** (4A): 9B-13B.
- [6] Prediman K, Shah MD. Plaque disruption and thrombosis: Potential role of in-

flammation and infection [J]. *Cardiol Rev*, 2000, **8** (3): 32-39.

- [7] Rosenson RS, Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk in patients with coronary heart disease [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2002, **17** (4): 325-331.
- [8] Huo Y, Schober A, Forlow SB, Smith DF, Hyman MC, Jung S, et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E [J]. *Nature Medicine*, 2003, **9** (1): 61-67.
- [9] 唐熠达,陈纪林,阮英茹. 不同剂量阿司匹林对兔动脉粥样硬化斑块进展的抑制作用[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, **31** (8): 609-612.
- [10] Reilly MP, Mohler ER 3rd. Cilostazol: treatment of intermittent claudication [J]. *Ann Pharmacother*, 2001, **35** (1): 48-56.
- [11] Musial J, Undas A, Gajewski P, Jankowski M, Syder W, Szczeklik A. Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia [J]. *Int J Cardiol*, 2001, **77** (2-3): 247-253.
- [12] Elam MB, Heckman J, Crouse JR, Hunninghake DB, Herd JA, Davidson M, et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18** (12): 1 942-947.
- [13] Cockerill GW, Huehns TY, Weerasinghe A, Stocker C, Lerch PG, Miller NE, et al. Elevation of plasma high density lipoprotein concentration reduces interleukin-1-induced expression of E-selectin in an in vivo model of acute inflammation [J]. *Circulation*, 2001, **103** (1): 108-112.
- [14] Randolph GJ, Beaulieu S, Lebecque S, Steinman RM, Muller WA. Differentiation of monocytes into dendritic cells in a model of transendothelial trafficking [J]. *Science*, 1998, **282** (5388): 480-483.
- [15] 孙屏,范乐明. 高密度脂蛋白的代谢相关基因表达产物与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (6): 543-546.

(此文编辑 文玉珊)

读者·作者·编者

关于汉字文稿中名词术语使用英文缩写词的规定

当一个多汉字的名词术语在汉字文稿中反复出现时,作者往往喜欢用一个英文缩写词来代替;这样做,既节省篇幅,又避免繁琐重复,为多数期刊所称颂,我刊亦不例外。然而在编辑工作中发现,由于受作者层次和参考文献种类等因素的影响,在使用名词术语的英文缩写时存在以下问题: ①同一个英文名词术语,译成的汉文不同,如 derived 这个词,有的译成源性,有的译为衍化,还有的译成衍生;②缩写不规范,英文字母的大小写不一致,如载脂蛋白 (apolipoprotein) 缩写为 apo 已不规范,而它却有 Apo 和 apo 两种写法;③用法不当,有的用在文题中,有的用作关键词,有的名词术语仅两三个汉字,为图方便,个别作者也用缩写词来代替;而且,第一次出现时,没有汉英对照,只有缩写,这是极不应该的。有鉴于此,为求统一,我刊对汉字文稿中名词术语使用英文缩写词来代替作如下规定,请遵照执行。

1 名词术语在 3 个(含 3 个)汉字内,一律使用汉文;多于 3 个汉字的,才可使用英文缩写词;如胆固醇、脂蛋白、内皮素、高血压、糖尿病、再狭窄等,都只能用汉字;但冠心病、肺心病等例外。

2 文题、摘要、关键词、正文中的各层次标题、插图和表格标题中的名词术语,不得使用英文缩写词来代替。

3 段首的名词术语需用缩写词时,为了阅读方便,可在缩写词左右加圆括号,左半圆括号之前写出汉字名词术语全称。

4 第一次使用英文缩写词来代替名词术语时,必须按照下列格式来写: 汉文全称(英文全称,缩写词)。如极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC)、动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)等。

5 英文缩写词在汉字文稿中不用复数。

6 书写时缩写词字母之间不用连字符,不移行;若词末有数字,可在数字与左邻字母之间加连字符(用半字线),如 IL-1。

7 名词术语的英文缩写词不移行。

8 汉字文稿中不宜过多使用英文缩写词,我刊规定文献综述可用 4~6 个,其它文稿限 4 个内。

以上规定请共同遵照执行。

(胡必利起草、修订)