

立普妥序贯疗法在择期经皮冠状动脉介入治疗患者中的降脂和抗炎作用观察

王继东, 吴颖, 周琦

(北京中医医院顺义医院 心血管科, 北京, 100010)

摘要:目的 探讨立普妥序贯治疗对择期经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者的血脂及特异性炎症因子的影响。方法 90例择期 PCI 患者随机分为序贯组、常规组。用药前及用药后 3、30、90、180 d, 检测 2 组治疗前后炎症因子、血脂等指标和不良事件发生率。结果 治疗后, 2 组的 TC、LDL-C、MMP-9 及 MPO 均显著降低($P < 0.05$), 且 2 组 MMP-9 有显著差异($P < 0.05$); 2 组不良反应及不良事件发生率比较无显著差异($P > 0.05$)。结论 序贯治疗和常规治疗均可有效降低血脂, 序贯治疗的降脂效果更强。

关键词: 立普妥; 序贯疗法; 降脂; 抗炎; 疗效

中图分类号: R 541.4 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2017)11-015-03 DOI: 10.7619/jcmp.201711005

Lipid-lowering and anti-inflammatory effects of lipitor sequential therapy on treatment of patients with elective percutaneous coronary intervention

WANG Jidong, WU Ying, ZHOU Qi

(Department of Cardiovascular Medicine, Shunyi Hospital of Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100010)

ABSTRACT: Objective To explore lipid-lowering and anti-inflammatory effects of lipitor sequential therapy on treatment of patients with elective percutaneous coronary intervention. **Methods** Totally 90 patients with PCI were randomly divided into sequential group and routine group. At the time points of before treatment and 3, 30, 90 and 180 days after treatment, inflammatory factors and blood lipid indexes as well as adverse reactions and adverse events were compared between two groups. **Results** After treatment, levels of TC, LDL-C, MMP-9 and MPO were significantly lower in both groups ($P < 0.05$), and there was significant difference of MMP-9 between two groups ($P < 0.05$). There were no significant differences in adverse reactions and adverse events between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Both sequential therapy and conventional therapy can effectively reduce blood lipids, but sequential therapy is better.

KEY WORDS: Lipitor; sequential therapy; lipid-lowering; anti-inflammatory; effect

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)是一种临床常见、多发和病死率高的疾病。血管内多余脂质沉积、附着管壁,逐渐形成粥样硬化和血管堵塞,造成心肌供血不足等情况^[1]。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)以及炎症反应在粥样硬化形成过程中起到了重要作用。动脉介入手术导致围术期炎症反应十分活跃,手术会导致血管内膜出现损伤而发生炎症反应^[2]。立普妥

(阿托伐他汀)在手术期间具有较好的抗炎作用^[3]。本研究以择期经皮冠状动脉介入治疗患者为对象,分析立普妥临床降脂、抗炎情况,并对效果进行评价,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年8月—2015年12月本院心内科

住院患者 120 例,拟行 PCI。入选标准参照国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专业组 1979 年制定的标准。

1.2 研究方法

将上述患者随机分为序贯组(他汀序贯治疗)和对照组(常规治疗)各 55 例。序贯组的治疗方法为:患者在手术前 12 h 口服 80 mg 立普妥,术前 4 h 再进行 1 次 40 mg 顿服,出院后,每天口服 1 次 40 mg。1 个月后,剂量降低为 20 mg/次,1 次/d,一直服用。对照组方案:入院后每日口服 20 mg 立普妥 1 次,术后维持此剂量一直服用。术前 2 组患者都每天口服一次氯吡格雷 300 mg 和阿司匹林 100 mg。术后患者长期每日口服一次氯吡格雷 75 mg 和阿司匹林 100 mg。术前及术后 3、30、90、180 d,收集病人血液后进行指标的分析。

1.3 观察指标

炎症因子检测指标有总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低、高密度脂蛋白胆固醇(LDL-C、HDL-C)、肌酸激酶(CK)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GGT)、谷丙转氨酶(ALT)、髓过氧化物酶(MPO)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)等。抽取上述 5 个时间点 5 mL 肘正中静脉的全血标本到预先加入促凝液的 EP 中,25 °C 静置 3 h 后离心,吸取上清液放入 -80 °C 条件下保存。血清 MMP-9、MPO 分别依

照 ELISA、酶法试剂盒说明实施。

2 结果

2.1 临床基线资料

110 例患者中,最终完成全部随访患者共计 90 例,序贯组和常规组各 45 例。2 组的性别、吸烟史和治疗前的血脂等基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

项目	序贯组	常规组	
年龄/岁	61.1 ± 7.9	60.2 ± 8.9	
男	31	29	
病史	高血压	29	
	糖尿病	17	
	血脂	29	
	家族史	4	
	吸烟	22	
血脂指标	TG	1.87 ± 0.93	1.83 ± 0.72
	TC	4.76 ± 1.74	4.64 ± 1.33
	LDL	2.73 ± 0.86	2.88 ± 0.92
	HDL	1.03 ± 0.43	1.18 ± 0.33

2.2 2 组患者炎症因子对比

治疗后,2 组患者的炎症因子 MPO、MMP-9 都显著降低($P < 0.05$),且序贯组 MPO、MMP-9 表达水平显著低于常规组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 治疗前后 2 组患者炎症因子比较

ng/mL

时间	序贯组		常规组	
	MPO	MMP-9	MPO	MMP-9
治疗前	43.97 ± 6.51 [#]	43.78 ± 10.15 [#]	912.34 ± 251.64	1 038.87 ± 253.96
治疗后 3d	35.47 ± 9.31 ^{**}	35.52 ± 9.53 ^{**}	650.53 ± 224.11 [*]	865.55 ± 227.09 [*]
治疗后 30 d	26.10 ± 6.94 ^{**}	28.51 ± 6.32 ^{**}	475.32 ± 177.74 [*]	743.94 ± 193.60 [*]
治疗后 90 d	29.41 ± 4.49 ^{**}	29.47 ± 4.94 ^{**}	442.95 ± 122.54 [*]	744.43 ± 277.84 [*]
治疗后 180 d	32.49 ± 5.51 ^{**}	28.96 ± 4.61 ^{**}	455.03 ± 131.15 [*]	643.29 ± 162.15 [*]

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与常规组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 2 组血脂指标对比

治疗前,2 组患者 TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较无显著差异($P > 0.05$);治疗后,2 组患者 TC、LDL-C 较治疗前显著下降,且序贯组 TC、LDL-C 显著低于对照组($P < 0.05$),而 2 组 HDL-C、TG 无显著变化($P > 0.05$),见表 3。在治疗 1 个月时,序贯组 TC、LDL-C 降低幅度分别达到了 35.9%、37.5%,而常规组 TC、LDL-C 分别降低了 24.4%、27.5%;治疗 90、180 d 时比较,2 组患者 TC、LDL-C 下降幅度有显著差异($P < 0.05$),见表 4。

2.4 药物不良反应发生情况及心血管不良事件

序贯组和常规组 ALT 升高分别有 8 例和 3 例,胆红素升高分别有 4 例和 0 例, γ -GGT 升高分别有 2 例和 0 例,CK 升高分别有 7 例和 1 例。2 组药物不良反应、不良心血管事件的发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

立普妥是一种新型的 3-羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)的还原酶抑制剂,同 HMG-CoA 还原酶的底物进行竞争而抑制其作用,阻碍胆固醇

表 3 治疗前后 2 组患者血脂变化比较

组别	指标	mmol/L				
		治疗前	治疗后 3 d	治疗后 30 d	治疗后 90 d	治疗后 180 d
序贯组	TC	4.87 ± 1.61	3.58 ± 0.80 *	3.13 ± 0.72 **	3.17 ± 0.63 *	3.23 ± 0.63 *
	TG	1.98 ± 0.79	1.75 ± 0.72	1.54 ± 0.66	1.49 ± 0.59	1.55 ± 0.51
	LDL-C	2.84 ± 0.73	1.80 ± 0.57 *	1.57 ± 0.41 **	1.51 ± 0.41 *	1.55 ± 0.70 *
	HDL-C	1.21 ± 0.26	1.11 ± 0.14	1.16 ± 0.88	1.09 ± 0.31	1.18 ± 0.29
常规组	TC	4.81 ± 1.05	4.14 ± 1.07 *	3.67 ± 0.99 *	3.38 ± 1.06 *	3.37 ± 1.10 *
	TG	1.95 ± 0.65	1.91 ± 0.81	1.67 ± 0.69	1.64 ± 0.85	1.66 ± 0.80
	LDL-C	2.81 ± 0.77	2.27 ± 0.51 *	2.06 ± 1.49 *	1.99 ± 0.54 *	1.97 ± 0.54 *
	HDL-C	1.09 ± 0.19	1.15 ± 0.25	1.15 ± 0.15	1.11 ± 0.16	1.14 ± 0.19

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与常规组比较, # $P < 0.05$ 。

表 4 治疗后 TC 及 LDL-C 下降幅度 %

组别	指标	% 下降幅度			
		治疗后 3 d	治疗后 30d	治疗后 90 d	治疗后 180 d
序贯组	TC	27.2	36.4	35.7 *	34.6 *
	LDL-C	37.5	45.6	46.3 *	46.7 *
常规组	TC	14.6	24.4	29.4	30.5
	LDL-C	20.0	27.5	30.0	30.7

与常规组比较, * $P < 0.05$ 。

合成起到降脂作用^[4]。立普妥降脂作用已在临床上得到了验证,大量研究结果认为立普妥早期功效可能因其非降脂功效,其对炎症抑制、斑块的稳定、内皮功能的改善等多方面功效,在一定程度上实现了粥样斑块发展的抑制和炎症诱发氧化应激反应的减轻。特别是针对急性炎症反应,立普妥抗炎效果更为明显。发生炎症的早期,负荷剂量的立普妥治疗可以促使病人血清中炎症元素较快下降,尤其是急性病人,立普妥可以发挥显著的抗炎效果^[5]。本研究中,术前 80 mg 立普妥进行强化治疗,同时因为 PCI 手术时不断挤压球囊、管膜损伤、支架置入等操作,引发炎症因素大量释出造成血小板形成血栓,损害到内皮细胞产生^[6]。本研究选取高风险性的择期 PCI 术病人。在达到预防性治疗基础上,对择期 PCI 病人进行强化立普妥治疗,可以降低不良事件发生率。另外,短期立普妥强化治疗防止围术期心肌受到损伤,起到明显保护心肌作用^[7]。

髓过氧化物酶(MPO)是一种重要的早期炎症反映指标。立普妥对于单核细胞 MPO 表达的抑制,表明其抗炎、抗氧化方面的作用。大量研究^[8]结果证明, MPO 升高同 ACS 发生存在密切关系。本研究中,立普妥治疗后,2 组患者的 MPO 均明显下降($P < 0.05$),说明立普妥对 MPO 具显著抑制作用。在治疗的初期, MPO 的显著下降证实立普妥在治疗初期具有显著的抗炎功效,但是治疗

3 个月时,2 组患者的 MPO 都没有出现显著降低,说明负荷剂量的立普妥治疗同常规剂量治疗相比,并没有更好的抑制 MPO 的作用。有研究发现, MPO 及其氧化产物促进 LDL 的氧化,促进巨噬细胞向泡沫细胞转化后附着在血管壁上,因此,其在动脉硬化发展过程中发挥重要作用。另外, MPO 的表达水平同不良心血管主要事件(MACE)发生率具有一定的相关性,当 MPO 表达水平高时, MACE 发生率也会较高^[9-10]。

MMP-9 是金属蛋白酶(MMPS)家族的重要一员,对内皮细胞间质中的纤维类胶原有良好的降解作用,进而实现细胞外基质加速重塑,可以诱导患者动脉粥样斑块的形成^[11]。有研究结果显示,炎症出现会导致斑块肩部基质 MMPS 的表达显著上调,逐渐降解掉细胞外基质,增加薄层纤维的帽脆性程度^[12]。巨噬细胞会在炎症出现时,不断表达 MMP-9,利用细胞外基质的降解作用导致斑块加速进化,进而加快斑块出现破裂^[13]。治疗初期,立普妥具有良好的抑制 MMP-9 效果,同时,常规剂量治疗也能够造成急性病人血液里的 MMP-9 表达下调。作者分析认为,治疗早期 MMP-9 表达迅速下降,而 3 d 后,序贯组比常规治疗能够更好实现 MMP-9 表达下调($P = 0.031$)。研究还发现立普妥的高剂量比常规剂量对 MMP-9 能够产生更为明显的抑制功效,发挥更加显著的斑块稳定的功效。立普妥具有明显的抗炎功效,同时也是降脂治疗的基石,对于血脂和远期预后也存在一定的作用,被广泛应用于冠心病的一级、二级预防工作中。本研究显示,较治疗前,治疗后 2 组患者的 TC 及 LDL-C 均显著下降($P < 0.05$)。在用药初期,序贯治疗对于 LDL-C 的下降效果显著,治疗 1 个月后,降幅显著大于常规组($P < 0.05$),提示立普妥序贯治疗较常规治疗的降脂效果更加明显^[14-15]。

(下转第 24 面)

[9] Reijnders J S, Ehrh U, Weber W E, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(2): 183 - 189.

[10] Gujar S K, Maheshwari S, Bjorkman-Burtscher L, et al. Magnetic resonance spectroscopy [J]. *J Neurol*, 2005, 25: 217 - 221.

[11] 王大力, 刘吴, 下坚, 等. 质子磁共振波谱对帕金森病的诊断价值[J]. *临床神经病学杂志*, 2002, 15: 213 - 214.

[12] Culang-Reinlieb M E, Johnert L C, Brickman A M, et al. MRI-defined vascular depression: a review of the construct [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010, 26(11): 1101 - 1108.

[13] Fang P, Zeng L L, Shen H, et al. Increased Cortical-limbic anatomical network connectivity in major depression revealed by diffusion tensor imaging. increased anatomical connectivity in depression [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45972.

[14] Takeda M, Tanaka T, Kudo T. Elderly depression and diffusion tensor imaging [J]. *Psychogeriatrics*, 2011, 11(1): 1 - 5.

[15] Massana G, GastóC, JunquéC, et al. Reduced Levels of Cre-

atine in the Right Medial Temporal Lobe Region of Panic Disorder Patients Detected with 1 H Magnetic Resonance Spectroscopy [J]. *Neuroimage*, 2002, 16(3): 836 - 842.

[16] Galbón C J, Spencer RGS. Optimized pulse parameters for reducing quantitation errors due to saturation factor changes in magnetic resonance spectroscopy [J]. *Journal of Magnetic Resonance*, 2002, 156(2): 161 - 170.

[17] 邱恒峰, 潘小平, 郑浩, 等. 帕金森病抑郁的磁共振波谱初探[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(9): 480 - 482.

[18] Zheng X N, Zhu X C, Ruan L X, et al. MRS study on lentiform nucleus in idiopathic Parkinson's disease with unilateral symptoms [J]. *J Zhejiang Univ Sci*, 2004, 5(2): 246 - 250.

[19] 黄海东, 顾建文, 杨春敏, 等. 正常人额叶质子磁共振波谱研究[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(10): 1718 - 1720.

[20] 黄海东, 杨春敏, 顾建文, 等. 帕金森病患者额叶磁共振波谱的改变及其临床意义[J]. *临床神经病学杂志*, 2008(5): 73 - 74.

(上接第 17 面)

参考文献

[1] Paciaroni M, Bogousslavsky J. Statins and stroke prevention [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009, 7: 1231 - 1243.

[2] 霍勇, 葛均波, 韩雅玲, 等. 急性冠状动脉综合征患者强化他汀治疗专家共识 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22: 4 - 6.

[3] Ostadal P, Alan D, Hajek P, et al. The effect of early treatment by cerivastatin on the serum level of C-reactive protein, interleukin-6, and interleukin-8 in the patients with unstable angina and non-Qwave myocardial infarction [J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 246: 45 - 50.

[4] 刘健, 王昭, 王伟民. 2012 欧洲 ST 段抬高急性心肌梗死患者管理指南解读 [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2013, 5: 55 - 60.

[5] O'Gara P T, Kushner F G, Ascheim D D, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: e78 - e140.

[6] Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 1272 - 1278.

[7] Vrints C J. Pathophysiology of the no reflow phenomenon [J]. *Acute Card Care*, 2009, 11: 69 - 76.

[8] Walter D H, Fichtlscherer S, Britten M B, et al. Benefits of immediate initiation of statin therapy following successful coronary revascularization in patients with stable and unstable

angina pectoris and Q-wave acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89: 1 - 6.

[9] Han P P, Chen Y G, Wang J L, et al. Meta-analysis of the role of high dose statins administered prior to percutaneous coronary intervention in reducing major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37: 496 - 500.

[10] Yu X L, Zhang H J, Ren S D, et al. Effects of loading dose of atorvastatin before percutaneous coronary intervention on periprocedural myocardial injury [J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22: 87 - 91.

[11] 周滔, 周胜华, 祁述善, 等. 阿托伐他汀对单核细胞髓过氧化物酶和过氧化物增殖活化剂受体表达的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2007, 23: 59 - 61.

[12] Liu C, Xie G, Huang W, et al. Elevated serum myeloperoxidase activities are significantly associated with the prevalence of ACS and High LDL-C levels in CHD patients [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19: 435 - 443.

[13] Poderze A, Febbraio M, Sheibani N, et al. The macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL recognition following modification by monocyte-generated reactive nitrogen species [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105: 1095 - 1108.

[14] Tang W H, Wu Y, Nicholls S J, et al. Plasma Myeloperoxidase Predicts Incident Cardiovascular Risks in Stable Patients Undergoing Medical Management for Coronary Artery Disease [J]. *Clin Chem*, 2011, 57: 33 - 39.

[15] Kulach A, Dabek J, Glogowska-Ligus J, et al. Effects of standard treatment on the dynamics of matrix metalloproteinases gene expression in patients with acute coronary syndromes [J]. *Pharmacol Rep*, 2010, 62: 1108 - 1116.