

阿托伐他汀钙对扩张型心肌病内皮功能的影响*

胡 慧, 高毅滨[△] (四川省泸州市人民医院心内科 646000)

【摘要】 目的 探讨阿托伐他汀钙对扩张型心肌病内皮舒张功能的影响。**方法** 将 60 例扩张型心肌病心力衰竭患者随机分为阿托伐他汀钙组和对照组各 30 例, 分别于治疗前、治疗 3 个月、治疗 12 个月检测血清 C 反应蛋白(CRP)、血流介导的内皮依赖性血管舒张功能(FMD)。**结果** 两组患者在年龄、性别、病程、血压、心率及常规基本治疗等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。在治疗 3 个月和 12 个月后阿托伐他汀钙组和对照组 CRP 水平降低, FMD 增强, 但阿托伐他汀钙组在 CRP 水平的降低和 FMD 增强方面明显优于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 扩张型心肌病心力衰竭患者在常规治疗基础上加用阿托伐他汀钙, 可显著改善内皮舒张功能, 降低血清 CRP 水平。

【关键词】 钙化合物; 降血脂药; 心肌病, 扩张型; C 反应蛋白质; 内皮, 血管

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.17.003 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)17-2052-03

Influence of atorvastatin calcium on endothelial function in dilated cardiomyopathy* HU Hui, GAO Yi-bin[△] (Department of Cardiology, Luzhou People's Hospital, Sichuan 646000, China)

【Abstract】 Objective To study the influence of atorvastatin calcium(Ale) on endothelial diastolic function in dilated cardiomyopathy(DCM). **Methods** 60 patients with dilated cardiomyopathy complicating heart failure were randomly divided to Ale group and control group, 30 cases in each group. Serum C-reactive protein(CRP) and flow-mediated endothelium-dependent vasodilation(FMD) were detected before treatment and after 3-month, 12-month treatment. **Results** The age, gender, disease duration, blood pressure, heart rate and the basic treatment had no statistical difference between the two groups($P>0.05$). After 3-month and 12-month treatment, CRP was decreased and FMD levels was increased in Ale group and control group. But, the decreased range of CRP and increased range of FMD in Ale group were significantly superior to those in the control group with statistical difference($P<0.05$). **Conclusion** On the base of routine treatment, adding Ale in DCM patients with heart failure can significantly improve endothelial diastolic function and lower serum CRP level.

【Key words】 calcium compounds; antilipemic agents; cardiomyopathy, dilated; C-reactive protein; endothelium, vascular

扩张型心肌病是由原因不明的心肌弥漫性坏死、凋亡、心肌纤维化导致的心脏扩大, 最终出现心功能逐渐恶化、心力衰竭及严重心律失常, 其预后不良, 出现心力衰竭症状后 5 年生存率小于 40%。因此, 控制心力衰竭、提高左室射血功能、减少病死率、提高生活质量是目前临床药物治疗的主要方向。而心力衰竭作为心血管疾病的终末阶段, 被视为心血管防治的最后一道防线。近年来, 随着 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和(或)醛固酮受体拮抗剂为核心的神经-激素抑制理论的逐渐确立, 心力衰竭的治疗效果有所改善, 但其防治形势依然严峻。因此, 进一步探讨防治心力衰竭的有效手段仍是当前所面临的紧迫任务之一。他汀类药物是否能改善内皮功能, 从而用于治疗扩张型心肌病, 目前国内外研究报道尚少, 缺乏足够的循证医学依据。本研究主要通过观察扩张型心肌病患者治疗前后 C 反应蛋白(CRP)、内皮依赖性血管舒张功能(FMD)变化, 探讨阿托伐他汀钙治疗扩张型心肌病的有效性, 为临床应用提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 按照 2007 年中华医学会心血管病学分会心肌病诊断与治疗建议, 选取 2007 年以来本院诊断为扩张型心肌病伴心力衰竭患者 60 例, 随机分为阿托伐他汀钙组和对照

组各 30 例。全部病例均符合以下条件: (1) 超声心动图检查左心室舒张末期内径(LVEDd) 女性大于 50 cm, 男性大于 55 cm, 左室射血分数(LVEF) $<45\%$ 和(或)左心室缩短速率(FS) $<25\%$; (2) 男性或非妊娠期、哺乳期女性; (3) 慢性收缩性心力衰竭, 纽约心脏协会心功能分级(NYHA) II~IV 级; (4) 3 个月内未使用他汀类药物。排除标准: (1) 已知或怀疑有缺血性心脏病; (2) 瓣膜性心脏病、肥厚型心肌病、先天性心脏病、严重慢性阻塞性呼吸道疾病; (3) 合并严重感染、肿瘤、血液病, 近期手术或创伤、慢性结缔组织病等炎症病变、自身免疫病; (4) 肝、肾功能不全; (5) 原发性高血压、糖尿病。

1.2 治疗方法 两组患者视具体情况给予常规治疗, 阿托伐他汀钙组加用阿托伐他汀钙 10 mg/d。分别于治疗前、治疗 3 个月、治疗 12 个月随访, 检测 CRP、FMD, 观察分析治疗前后各参数的变化。

1.3 检测指标测定

1.3.1 血清 CRP 测定 所有病例均清晨抽取空腹静脉血 3 mL, 不加抗凝剂, 以 4 000 r/min 分离血清; CRP 测定采用免疫比浊法定量分析, 仪器为日本东芝 TBA-40FR 全自动生化检测仪, 试剂盒由上海申能-德赛诊断技术有限公司提供。

1.3.2 血流介导的 FMD 测定 采用意大利佰盛公司提供的

AU5EPIMT 彩色超声诊断仪,7.5 MHz 线阵探头,技术要求参照国际肱动脉工作组的指南。患者仰卧,右上肢外展 15°,掌心向上,探测右臂肘上 2~15 cm 处,对肱动脉进行纵向扫描,优化图像后以心电图 R 波起始点为触发,固定探头位置,于血管舒张末期测量前后内膜之间的垂直距离为肱动脉内径。每次分别测量 3 个心动周期,取平均值。每例受试者分别测量休息时(基础状态)、反应性充血后肱动脉内径。受试者休息 10 min 测量基础值(D₀),然后在同一部位进行反应性充血试验:将血压计袖带置于右侧肘窝上方,充气加压至超过收缩压 50 mm Hg,持续 5 min 后放气,使肱动脉处于短暂的高血流状态(即反应性充血)15~60 s 内测肱动脉内径(D₁)。反应性充

血后血管内径的变化即血流介导的 FMD,FMD(%)=(D₁-D₀)/D₀×100%。

1.4 统计学处理 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用单因素方差分析,同一时间两组组间比较用两独立样本 *t* 检验,计数资料比较用 χ^2 检验。用 SPSS10.0 统计软件进行数据处理,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者在年龄、性别、病程、血压、心率、常规药物应用等方面差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	年龄(岁)	男/女	病程(年)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	心率(次/分)
阿托伐他汀钙组	51.20±9.10	18/12	4.10±1.30	116.31±21.24	75.57±10.21	78.40±12.51
对照组	53.10±8.40	19/11	3.80±1.10	119.50±22.31	76.14±10.54	76.30±11.92

2.2 两组患者使用其他药物情况 见表 2。

2.3 两组患者治疗前后各指标水平比较 治疗 3 个月和 12 个月后,两组 CRP 水平均降低,FMD 均增强,但阿托伐他汀钙组明显优于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 2 两组患者使用其他药物比率(%)

组别	ACEI	β受体阻滞剂	利尿剂	洋地黄
阿托伐他汀钙组	88.65	65.37	89.74	78.06
对照组	85.73	63.89	86.52	80.47

表 3 两组患者治疗前后各指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	CRP(mg/L)			FMD(%)		
	治疗前	治疗 3 个月	治疗 12 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗 12 个月
阿托伐他汀钙组	5.38±1.82	3.52±1.12*▲	2.02±1.33*▲	4.32±0.57	5.15±0.86*▲	7.01±1.50*△▲
对照组	5.66±2.02	5.26±1.92	4.51±1.26	4.56±0.64	4.60±0.58	4.62±0.64

注:与治疗前比较,**P*<0.05;与治疗 3 个月比较,△*P*<0.05;与对照组组比较,▲*P*<0.05。

2.4 两组患者病死率和再入院率比较 阿托伐他汀钙组病死率为 3.3%,对照组为 6.6%;再入院率阿托伐他汀钙组为 10.0%,对照组为 16.0%。两组差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2.5 不良反应 两组患者治疗 3 个月及 12 个月后,尿素氮、肌酐、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶和磷酸肌酸激酶等均无明显变化,阿托伐他汀钙组在治疗过程中有 1 例患者出现上腹不适,经对症处理后症状消失,未影响继续服药。

3 讨 论

血管内皮细胞是一个重要的内分泌和旁分泌器官,由调节血管舒缩状态的细胞组成,血管内皮不仅是覆盖血管腔内表面保护血管平滑肌的屏障,而且也是重要的内分泌器官和效应器官,内皮细胞最重要的功能之一就是通过释放内皮衍生因子调节血管平滑肌细胞以维持血管张力,内皮功能紊乱所导致的血管扩张和收缩、生长抑制和促进、抗血栓和促血栓、抗炎症和促炎症、抗氧化和促氧化之间的平衡失调;内皮功能异常与多种心血管病的发生和发展密切相关。一系列实验研究证实,他汀类有改善血管内皮功能的作用,其机制可能为^[1-6]:(1)增加血管舒张因子一氧化氮(NO)的释放,减少血管收缩因子内皮素的合成;(2)增加低密度脂蛋白胆固醇氧化阻力;(3)抑制炎症反应;(4)促进斑块稳定作用;(5)抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移;(6)降低血管性假性血友病因子水平。已有较多研究表明,扩张型心脏病的内皮功能失调与心肌损伤程度相关,是继发于心功能不全的结果^[7],但心力衰竭患者内皮功能不全与

心力衰竭的病因无关^[8]。他汀类药物可以抑制 NO 合酶 II 基因的表达,增加内皮细胞 NO 合成,抑制超氧阴离子形成。抑制内膜巨噬细胞浸润、单核细胞诱导物蛋白-1 的生成,减少内膜损害。Boodhwani 等^[9]发现阿托伐他汀钙可以抑制血管内皮生长因子的表达。阿托伐他汀可以减少炎症介质如白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、细胞黏附分子-1 等,从而减轻血管内皮损伤,改善血管内皮功能。本研究采用无创性的彩色多普勒超声技术检测 FDM 的变化来评价血管内皮功能,这一方法由 Celermajar 等^[10]首创。反应性充血通过提高切应力,刺激内皮细胞释放 NO,导致血管扩张,可反映内皮依赖性舒张功能。

CRP 是一种典型的急性时相蛋白,是应急状态时肝脏在 TNF-α 以及 IL-1、IL-6 等细胞因子的作用下合成的。由于 CRP 的合成与致炎性细胞因子有着密切的关系,在一定程度上可以代表这类细胞因子的变化。大量研究显示,各种原因所致的心功能不全均伴有血清 TNF-α 水平升高,持续性 TNF-α 水平升高对心肌细胞产生炎症负性肌力作用,高浓度 CRP 直接参与局部和全身炎症反应,损伤血管内皮细胞,使血管对内皮依赖性扩血管物质反应性降低,致血管阻力增加,引起心脏后负荷增加。同时,内皮细胞释放的 NO 和前列腺素降低致血管扩张,抗血栓、抗病原体等功能丧失,促使心功能不全进一步发展和恶化。在炎症反应中,白细胞氧化应激增加,超氧阴离子释放增多,它能降低 NO,钝化其血管舒张功能,炎性介质可

激活内皮细胞、巨噬细胞和多形核白细胞释放内皮素-1 及内皮素-1 样免疫激活物,致血管收缩、痉挛,外周阻力增加,心肌缺血、缺氧进一步加重,加重心功能不全。研究表明,他汀类药物具有抗炎作用,能明显降低 CRP 的含量,可能与诱导内皮 NO 合成作用有关,对血管平滑肌细胞和巨噬细胞的增殖会产生抑制作用,从而影响和改善内皮功能^[11-13]。

随着对他汀类药物的基础与临床研究的不断深入,学者们对该类药物的作用有了更多认识,特别是在保护血管内皮功能方面。本研究正是着眼于此,为他汀类药物用于扩张型心肌病提供了更多的临床依据,期待这类“万能”药物能发挥其“多效性”,更好地服务于临床。

参考文献

- [1] Briones AM, Rodriguez-Criado N, Hernanz R, et al. Atorvastatin prevents angiotensin II-induced vascular remodeling and oxidative stress [J]. *Hypertension*, 2009, 54(1): 142-149.
- [2] Ma FX, Chen F, Ren Q, et al. Lovastatin restores the function of endothelial progenitor cells damaged by ox-LDL [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(5): 545-552.
- [3] 张京梅,陶英. 早期应用大剂量阿托伐他汀对老年急性冠状动脉综合征患者抗炎作用的临床研究[J]. *中国综合临床*, 2007, 23(3): 203-205.
- [4] Ge CJ, Lu SZ, Chen YD, et al. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin therapy on endothelial function in patients with coronary artery disease [J]. *Heart Vessels*, 2008, 23(2): 91-100.
- [5] Deng JW, Kim KB, Song IS, et al. Determination of two HMG-CoA reductase inhibitors, pravastatin and pitavastatin, in plasma samples using liquid chromatography-tandem mass spectrometry for pharmaceutical study [J]. *Biomol Chromatogr*, 2008, 22(2): 131-135.

- [6] Baldassarre D, Porta B, Camera M, et al. Markers of inflammation, thrombosis and endothelial activation correlate with carotid IMT regression in stable coronary disease after atorvastatin treatment [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, 19(7): 481-490.
- [7] Marti V, Aymat R, Ballester M, et al. Coronary endothelial dysfunction and myocardial cell damage in chronic stable idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Int J Cardiol*, 2002, 82(3): 237-245.
- [8] 张晖,邓南伟,戚秀卿,等. 内皮功能不全在心衰中的作用 [J]. *同济大学学报:医学版*, 2001, 22(4): 22-25.
- [9] Boodhwanji M, Nakai Y, Vosisme P, et al. Atorvastatin alters myocardial expression of VEGF and endostatin in hypercholesterolemic swine; implications for angiogenesis [J]. *J Am Coll Surg*, 2005, 201(3): S26-S27.
- [10] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, 340(8828): 1111-1115.
- [11] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6): 549-559.
- [12] Amarenco P, Lavallee P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins [J]. *Lancet*, 2004, 363(9405): 271-278.
- [13] Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions [J]. *Lancet*, 2004, 363(9411): 757-767.

(收稿日期:2011-03-21)

(上接第 2051 页)

沙眼衣原体感染是常见的 STD,不仅感染女性泌尿生殖道,同时也感染男性泌尿生殖道,导致男性不育^[4]。沙眼衣原体寄存在男性尿道和前列腺上皮细胞内,进而污染精液,使精子质量降低,继而上行感染引起附睾梗阻,激发巨噬细胞吞噬精子,也可损害男性曲精管系统和输精管,影响生精和输精功能,导致男性不育^[5]。

沙眼衣原体是细胞内寄生的微生物,传统的细胞培养法因具有高度特异性,一直被认为是检测衣原体的“金标准”^[6]。但由于该方法设备要求高,操作难度大,不太适合临床常规检测。另外,使用荧光定量聚合酶链反应技术定量检测沙眼衣原体,不但可以诊断疾病,还可以进行流行病学调查和监控,建立病原体的诊断标准,为临床考评疗效提供依据,并能指导临床用药和预测疾病的发展等^[7-8]。本文用 3 种方法检测沙眼衣原体,并将其取样方法作了改良,将传统的沙眼衣原体标本留取方法加上精液沉淀物,其中可能有被衣原体感染的细胞。因此,可以通过标本留取方法的改良提高沙眼衣原体感染的检出率,为临床治疗提供更加快速、准确的依据。

参考文献

- [1] 赵国华,万长春,刘卫芳,等. 生殖道沙眼衣原体感染与自

然流产的关系[J]. *上海医学检验杂志*, 2003, 18(3): 178-180.

- [2] 韦平宣. 荧光定量 PCR 检测生殖道内沙眼衣原体感染的应用[J]. *中国医学创新*, 2010, 7(12): 130-131.
- [3] 马燕飞,柴银柱,宋玉平,等. 不同人群泌尿生殖道沙眼衣原体感染状况分析[J]. *中国医疗前沿*, 2008, 3(22): 62.
- [4] 丁显平,唐乃秋,岳秀兰,等. 沙眼衣原体和解脲支原体感染与不育不孕症的相关性研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2001, 9(5): 28.
- [5] 段孝勤. 沙眼衣原体感染与继发不孕症的关系探讨[J]. *海南医学*, 2010, 21(5): 90.
- [6] 陈凤平,关加廉. 连接酶反应与培养法检测沙眼衣原体的比较[J]. *中华检验医学杂志*, 2000, 23(3): 81-82.
- [7] 邹先进,罗凯,蔡兰. 实用荧光定量聚合酶链反应检测沙眼衣原体等病原体感染[J]. *中华检验医学杂志*, 2000, 23(2): 86.
- [8] 苏学飞,左中越,蔡高淘,等. 荧光定量 PCR 的临床应用 [J]. *右江医学院学报*, 2000, 22(2): 277-278.

(收稿日期:2011-04-24)