

Clin Pediatr Dent. 2008,33(1):81-84.

- 9 唐志慧,曾祥龙. 恒牙早期正常骨面型青少年上气道形态和舌骨位置的X线头影测量研究[J]. 北京大学学报(医学版),2002,34(2):140-143.

- 10 郭涛,丁寅. 正常骨面型儿童、成人舌骨位置的X线头影测量分析[J]. 口腔医学,2007,27(1):29-31.

[收稿日期 2011-10-09][本文编辑 杨光和 韦颖]

课题研究·论著

短期大剂量普伐他汀对急性心肌梗死患者CRP和MMP-9的影响

陈英, 段小燕, 张树锋, 关浩增, 吴相慰

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(编号:桂科自0542060)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区江滨医院心血管内科

作者简介: 陈英(1965-),女,研究生学历,医学学士,副主任医师,研究方向:老年心血管疾病诊治。E-mail:cy6189@163.com

[摘要] 目的 观察较大剂量普伐他汀治疗心肌梗死患者3 d后C反应蛋白(CRP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的变化。方法 72例急性心肌梗死患者分为A、B两组,每组36例,A组口服普伐他汀片40 mg/d,B组口服普伐他汀片20 mg/d,治疗前及治疗3 d后分别测定CRP和MMP-9。结果 两组患者血清CRP和MMP-9在治疗后3 d均有明显下降($P < 0.05$),但以40 mg普伐他汀组更明显($P < 0.01$)。结论 急性心肌梗死早期使用普伐他汀可抑制患者炎症反应,且较大剂量效果更好。

[关键词] 心肌梗死; 普伐他汀; 炎症因子

[中图分类号] R 542.2⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2012)03-0198-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.03.04

Effect of large dose of pravastatin on serum CRP and MMP-9 level in patients of acute myocardial infarction

CHEN Ying, DUAN Xiao-yan, ZHANG Shu-feng, et al. Department of Cardiovasology, Guangxi Jiangbin Hospital, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To observe the effects of large doses of pravastatin on the change of C reactive protein (CRP), Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in acute myocardial infarction patients. **Methods** 72 patients with acute myocardial infarction were divided into two groups: the group A were administered orally pravastatin 40 mg/d and the group B were administered orally pravastatin 20 mg/d. The serum levels of CRP, MMP-9 were measured at the end of the treatment. **Results** The two groups serum levels of CRP, MMP-9 were significantly decreased at the end of the 3th day ($P < 0.05$), and the group A was superior to group B. **Conclusion** The inflammatory reaction could be inhibited in acute myocardial infarction patients treated with pravastatin.

[Key words] Myocardial infarction; Pravastatin; Inflammatory makers

大量研究表明他汀类调脂药物可显著降低心血管疾病的发生率和病死率。他汀类药物除具有调脂作用外,还有抗炎、稳定斑块、消退动脉粥样硬化斑块的调脂作用。也有研究表明^[1],他汀类药物具有抑制血小板聚集、抗凝及预防静脉血栓形成等作用。本研究旨在观察较大剂量普伐他汀短期治疗急

性心肌梗死患者治疗前后CRP和MMP-9的变化,以了解短期普伐他汀治疗对斑块稳定和免疫炎症抑制的影响,同时探讨他汀类药物早期治疗急性心肌梗死的必要性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选自2008-01~2010-01在我院心

血管内科住院的急性心肌梗死患者 72 例,男性 48 例,女性 24 例,年龄 60 ~ 82 (61.03 ± 18.52) 岁。入选标准:发病至入院在 12 h 以内,入院前 2 个月未服任何调脂药及抗凝药,持续典型胸痛 30 min 以上;心肌酶、肌酸激酶、同工酶(CK-MB)均升高超过正常高值 2 倍以上;心电图提示符合 ST-T 改变的急性心肌梗死诊断标准。排除标准:感染、肿瘤、全身免疫性疾病、陈旧性心肌梗死。患者在入院当天随机分为 A、B 两组,每组 36 例。两组均予以常规基础治疗(硝酸硝类药、β-受体阻滞剂、血管紧张素酶抑制剂、阿斯匹林、低分子肝素等)。在此基础上,A 组(大剂量组)用普伐他汀 40mg/d,口服;B 组(小剂量组)用普伐他汀 20 mg/d,口服。所有患者在入院时及治疗后 3 d,抽血检查血脂、肝肾功能、心肌酶学及 MMP-9 和 CRP 等。

1.2 CRP 和 MMP-9 及血脂的测定方法 患者于入院即刻及治疗 3 d 后抽取肘静脉血 6 ml 置入肝素抗凝管内,摇匀,2 500 r/min 离心 10 min,分离血清血浆备用待测 CRP 和 MMP-9,并同时采静脉血测定血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

表 1 两组治疗前后所测的六项指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时点	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	CRP (mg/L)	MMP-9 (ng/L)
20 mg 组	36	治疗前	4.85 ± 0.33	1.37 ± 0.25	2.86 ± 0.26	1.10 ± 0.11	20.19 ± 1.18	665.66 ± 57.56
		治疗后	3.48 ± 0.20	1.24 ± 0.21	2.22 ± 0.14	1.18 ± 0.05	18.58 ± 1.43	510.45 ± 48.16
<i>t</i>	-	-	2.25	0.21	1.05	0.13	2.65	255.1
<i>P</i>	-	-	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.01

组别	例数	时点	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	CRP (mg/L)	MMP-9 (ng/L)
40 mg 组	36	治疗前	4.92 ± 0.59	1.41 ± 0.35	2.98 ± 0.40	1.13 ± 0.14	21.09 ± 1.16	684.96 ± 56.32
		治疗后	3.22 ± 0.37	1.19 ± 0.23	2.08 ± 0.25	1.24 ± 0.12	10.59 ± 1.18	418.41 ± 43.55
<i>t</i>	-	-	2.41	0.31	1.27	0.15	14.89	378.1
<i>P</i>	-	-	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01

表 2 两组治疗前后六项指标差值均数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L) *	CRP (mg/L)	MMP-9 (ng/L)
20 mg 组	36	1.37 ± 0.34	0.13 ± 0.06	0.64 ± 0.48	0.08 ± 0.06	1.61 ± 0.98	155.21 ± 3.65
40 mg 组	36	1.70 ± 0.52	0.22 ± 0.09	0.90 ± 0.66	0.11 ± 0.08	10.50 ± 1.35	266.55 ± 4.23
<i>t</i>	-	3.19	4.99	1.91	1.80	31.97	119.25
<i>P</i>	-	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01

注: * 为治疗后升高,其余均为治疗后下降

3 讨论

3.1 目前越来越多的研究提示炎症与免疫在动脉

MMP-9 的测定采用夹 G 酶联免疫吸附测定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 试剂盒 (human MMP-9 KIT, Duantikine) 由美国 R&Dsystem 公司提供,浓度单位为 ng/ml,灵敏度为 0.156 ng/ml,具体操作按试剂盒说明进行。CRP 测定采用免疫散射比浊法,试剂盒由爱尔兰 Beekman conlter 公司提供,浓度单位为 mg/L,理想测定范围为 4 ~ 90 mg/L,灵敏度为 3mg/L。所有检测均用与试剂盒配套的美国 Beekman conlter 公司提供的 Array360 全自动免疫分析仪。血脂 TC 和 TG 采用酶法测定。

1.3 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间的比较采用 *t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗 3 d 后所检测的 TC、TG、LDL-C、CRP、MMP-9 五项指标均较治疗前显著下降,而 HDL-C 显著升高,但以 40 mg 组更为明显,差异有统计学意义 (*P* < 0.05 或 0.01)。见表 1。

2.2 两组治疗前后六项指标前后差值均数比较见表 2。

硬化的发生、发展中起着重要作用^[1,2]。炎症过程中最具有标志性的因子 CRP 被认为与动脉粥样硬

化、冠状动脉疾病的发生、发展和预后有着密切的关系^[3,4]。炎症反应的多种炎症因子刺激肝脏而产生CRP。它能促进粥样斑块内巨噬细胞对内源性LDL-C的摄取,诱导泡沫细胞的产生,是促进粥样硬化形成的关键过程。最近研究表明,CRP可刺激血管内皮细胞,导致细胞间粘附因子-1和血管粘附因子-1的表达^[5,6]。而基质金属蛋白酶在生理条件下维持基质的更新和重塑,在病理条件下则导致基质破坏和血管通透性增加。亦有研究表明,MMP-9的表达与AMI及缺血再灌注损伤的发生密切相关^[3]。有学者在动物研究中发现,堵塞猪的冠状动脉后MMP-9的释放和活性均明显增加,并随阻塞时间的延长而显著增加^[4]。AMI引起的急性炎症反应激活的中性粒细胞、巨噬细胞是MMP-9的重要来源。Brown等^[7]也报道了急性心肌梗死的MMP-9水平显著升高。

3.2 他汀类药物 (statins) 是羟基甲戊二酰辅酶A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂,此类药物通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶(HMG-CoA)还原酶,阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径,使细胞内胆固醇合成减少,从而反馈性刺激细胞膜(主要为肝细胞),使LDL受体数量和活性增加,使血清胆固醇清除加快,水平降低。循证医学研究证明,他汀类药物可以有效减少心血管病变而稳定粥样斑块,从而预防心肌梗死和脑卒中的发生和发展,它不仅能干预血脂水平,而且可以减轻心血管危险程度^[8]。本研究以不同剂量普伐他汀治疗AMI,观察CRP和MMP-9水平变化,结果发现两组患者血清CRP和MMP-9在治疗后3d均有明显下降,且40mg组较20mg组更为明显,验证了普伐他汀40mg组可显著降低AMI血清炎症因子,保护血管内免受炎症损伤的效果。他汀类药物除能显著降低胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇外,尚有抑制细胞的增殖、抑制血小板聚集和抗炎以及稳定斑块等作用^[9]。HPS^[10]研究提示他汀类药物对AMI患者有稳定斑块、抑制炎症反应和血栓形成以及血管内皮功能等有一定的作用。Schwartz^[11]实验结果表明,AMI患者24~96h内短期使用他汀类药物可有效降低CRP和MMP-9作

用,认为他汀类药物应作为AMI患者治疗的主要药物。

综上所述,普伐他汀40mg组在改善AMI患者炎症状态,保护AMI血管内皮方面具有一定程度的临床优势。

参考文献

- 1 Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease[J]. N Eng J Med, 1999,340(2):115-126.
- 2 Hasson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001,21(12):1876-1890.
- 3 郭文安,杜心清. 基质金属蛋白酶及其抑制物表达平衡失调与心肌梗塞后心室重塑[J]. 心血管康复医学杂志,2007,16(3):302-305.
- 4 Etoh T, Joffs C, Deschamps AM, et al. Myocardial and interstitial matrix metalloproteinase activity after acute myocardial infarction in pigs[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001,281(3):H987-H994.
- 5 Pascrei V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells[J]. Circulation, 2000,102(18):2165-2168.
- 6 沈洪,周京敏. C-反应蛋白与冠心病[J]. 心血管康复医学杂志,2005,14(2):181-183.
- 7 Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, et al. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions association of active enzyme synthesis with unstable angina[J]. Circulation, 1995,91(8):2125-2131.
- 8 Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2009,360(18):1851-1861.
- 9 Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(8): 1425-1433.
- 10 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2002,360(9326):7-22.
- 11 Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes the MIRACL study: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2001,285(13):1711-1718.

[收稿日期 2011-09-02][本文编辑 黄晓红 吕文娟]