

大剂量阿托伐他汀对行 PCI 急性心肌梗死病人血 EPCs 动员和 VEGF、TLR4 表达水平的影响

马秋恩¹, 刘虹², 王晓会¹

[摘要] **目的:**探讨大剂量阿托伐他汀对行经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗急性心肌梗死(AMI)病人血内皮祖细胞(EPCs)动员和血管内皮生长因子(VEGF)、Toll 样受体 4(TLR4)表达水平的影响。**方法:**选择行急诊 PCI 的 AMI 病人 100 例随机分为大剂量组和常规剂量组,每组 50 例。另选取非器质性心脏病的病人 50 例作为对照组。检测并比较各组病人的 EPCs 动员、VEGF 含量和 TLR4 表达水平。**结果:**治疗后,大剂量组 EPCs 细胞数量和 VEGF 水平高于常规剂量组($P < 0.05 \sim P < 0.01$),TLR4 水平明显低于常规剂量组($P < 0.01$)。与治疗前相比,大剂量组 EPCs 细胞数量和 VEGF 水平明显升高($P < 0.01$),TLR4 水平明显降低($P < 0.01$),常规剂量组 TLR4 水平明显降低($P < 0.01$),而 EPCs 细胞数量和 VEGF 水平无显著变化($P > 0.05$)。治疗后,常规剂量组与大剂量组病人恶性室性心律失常发生率、丙氨酸氨基转移酶升高率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**大剂量的阿托伐他汀可增加行 PCI 术病人外周血 VEGF 表达,动员骨髓 EPCs 参与修复损伤的血管内膜,降低病人外周血单核细胞 TLR4 表达,具有抑制炎症、稳定斑块的作用。

[关键词] 心肌梗死;经皮冠状动脉介入治疗术;血内皮祖细胞;阿托伐他汀

[中图分类号] R 542.22 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.06.014

Effect of high dose atorvastatin on blood EPCs mobilization, and expression levels of VEGF and TLR4 in AMI patients treated with PCI

MA Qiu-en¹, LIU Hong², WANG Xiao-hui¹

(1. Department of Internal Medicine, Jizhou District Hospital, Jizhou Hebei 053200;

2. Department of Cardiology, Huanghua People's Hospital, Huanghua Hebei 061100, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of high dose atorvastatin on blood endothelial progenitor cells (EPCs) mobilization, and expression levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and toll like receptor 4 (TLR4) in acute myocardial infarction (AMI) patients treated with percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** One hundred emergency patients with AMI were randomly divided into the high dose group and conventional dose group (50 cases each group), and 50 patients with non-organic heart disease were set as the control group. The levels of EPCs, VEGF and TLR4 in three groups were analyzed. **Results:** After treatment, the EPCs amount and VEGF level in high dose group were significantly higher than those in conventional dose group ($P < 0.05$ to $P < 0.01$), and the level of TLR4 in high dose group was significantly lower than that in conventional dose group ($P < 0.01$). Compared with before treatment, the EPCs amount and VEGF level significantly increased ($P < 0.01$), and the level of TLR4 significantly decreased in high dose group ($P < 0.01$). Compared with before treatment, the level of TLR4 significantly decreased ($P < 0.01$), and the changes of the EPCs amount and VEGF level were not obvious in conventional dose group ($P > 0.05$). After treatment, the differences of the incidence rate of MVA and increasing rate of alanine aminotransferase between high dose group and conventional dose group were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions:** High dose atorvastatin can increase the VEGF expression, mobilize bone marrow EPCs to repair the vascular intima, reduce TLR4 expression in peripheral blood monocytes, and play a role in inhibiting inflammation and stabilizing plaque.

[Key words] myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; endothelial progenitor cell; atorvastatin

急性心肌梗死(AMI)是临床常见的由冠状动脉粥样硬化造成管腔狭窄和心肌供血不足,而引起心肌缺氧导致的心肌坏死性心血管急症^[1]。Toll 样受

体 4 (TLR4)能介导天然免疫和炎症反应,具有明确的促进炎症因子释放和增加斑块不稳定的作用^[2]。血管内皮的修复和再生是经皮冠状动脉介入术(PCI)成功的关键,内皮祖细胞(EPCs)是血管内皮细胞(ECs)的前体细胞,可增殖分化为 ECs。血管内皮生长因子(VEGF)则是 EPCs 激活的重要细胞因子^[3-4]。而他汀类药物辅助 PCI 治疗逐渐受到认

[收稿日期] 2016-11-30 [修改日期] 2018-05-02

[作者单位] 1. 河北省冀州区医院 内三科,河北 衡水 053200; 2. 河北省黄骅市人民医院 心内科,061100

[作者简介] 马秋恩(1980-),女,主治医师。

可,但其治疗效果及作用机制仍不清楚。本研究对以大剂量阿托伐他汀辅助 PCI 治疗 AMI 病人的 EPCs 动员和 VEGF、TLR4 表达水平的影响进行探讨,以初步明确上述指标与 AMI 发病之间的相关性及其阿托伐他汀治疗机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 3 月在我院住院接受急诊 PCI 治疗的 AMI 病人 100 例作为研究对象。按就诊顺序分为大剂量他汀组(大剂量组)和常规剂量他汀组(常规剂量组),每组 50 例。入选标准:(1)根据最新的 ST 抬高型急性心肌梗死(STEMI)诊断标准确诊^[6];(2)符合接受急诊 PCI 治疗的适应证;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)近 2 周内应用他汀类药物、美托洛尔、胺碘酮等抗心律失常药物、抗胆碱药物以及 ACEI 类药物者;(2)合并出现发热、贫血、严重肝肾功能不全以及重度心力衰竭者;(3)房颤、房扑及接受起搏治疗者;(4)对本试验中应用的药物过敏者。另选择同期 50 例非器质性心脏病且心电图无异常的病人作为对照组。

1.2 治疗方法 大剂量组和常规剂量组病人入院后立即口服 600 mg 氯吡格雷(法国赛诺菲,国药准字 J20130083,1 次/天)+300 mg 阿司匹林肠溶片(意大利拜耳,国药准字 J20080078,1 次/天)进行抗血小板聚集治疗,术前行凝血全项、心脏多普勒超声以及床旁胸片等检查。观察组病人 PCI 术后立即口

服阿托伐他汀(爱尔兰辉瑞,国药准字 J20120050),其中大剂量组入院后口服 80 mg,第 2 天为 40 mg/d;常规剂量组为 40 mg,第 2 天为 20 mg/d。对照组病人入院后给予基础疾病对症治疗。

1.3 观察指标及检测方法 检测 3 组病人治疗前后病人的 EPCs 动员、VEGF 和 TLR4 表达水平。比较 3 组病人不良反应发生情况。EPCs 培养、鉴定与计数:分别在治疗前后抗凝管采集病人外周血, Ficoll 密度梯度法收集单核细胞,培养液培养贴壁后鉴定。在荧光显微镜下,对 FITC-UEA-I(美国 Vector)和 DiI-ac-LDL(美国 Molecular Probe)染色双阳性的正在分化的 EPCs 细胞进行计数。外周血单核细胞 TLR4 表达水平(美国 Millipore Temecula),采用流式细胞仪进行测定,标本采集方法同 EPCs 细胞计数。在治疗前后促凝管采集病人静脉血,检测 VEGF 含量(美国 Pepro Tech)。以上试验严格按照试剂盒说明书要求。

1.4 统计学方法 采用 t (或 t')检验、方差分析及 q 检验、 χ^2 检验及 Fisher's 确切概率法。

2 结果

2.1 3 组病人的基线资料比较 3 组病人在性别、年龄、吸烟史、高血压、糖尿病、血钾、肌酐、心脏射血分数方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。大剂量组和常规剂量组的肌酸激酶同工酶水平及肌钙蛋白水平均明显高于对照组($P < 0.01$)(见表 1)。

表 1 3 组病人一般情况比较[n ;百分率(%)]

分组	n	性别		年龄/岁	吸烟史	高血压	糖尿病	陈旧性心肌梗死病史
		男	女					
对照组	50	31	19	58.2 ± 8.6	11(22.0)	31(62.0)	13(26.0)	0(0.0)
常规剂量组	50	28	22	62.1 ± 9.1	10(20.0)	32(64.0)	14(28.0)	7(14.0)
大剂量组	50	29	21	58.9 ± 11.3	12(24.0)	30(60.0)	15(30.0)	4(8.0)
F	—	0.38 [△]		2.28	0.23	0.17	0.20	7.26
P	—	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05
$MS_{组内}$	—	—		94.820	—	—	—	—

分组	n	血钾/(mmol/L)	肌酐/(μ mol/L)	肌酸激酶同工酶/(U/L)	肌钙蛋白/(mg/L)	心脏射血分数/%
对照组	50	4.2 ± 0.4	96.0 ± 19.2	19.6 ± 8.2	0.2 ± 0.1	0.5 ± 0.1
常规剂量组	50	4.1 ± 0.5	98.6 ± 23.8	231.5 ± 137.1**	10.0 ± 8.1**	0.5 ± 1.0
大剂量组	50	4.2 ± 0.6	96.8 ± 21.6	250.9 ± 114.8**	9.9 ± 5.0**	0.5 ± 0.1
F	—	1.02	0.18	77.12	51.92	0.10
P	—	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05
$MS_{组内}$	—	0.277	466.510	10 680.415	30.401	0.343

△示 χ^2 值; q 检验;与对照组比较 ** $P < 0.01$

2.2 3 组病人 EPCs 细胞数量、VEGF 水平以及 TLR4 表达水平比较 治疗前,大剂量组和常规剂量组病人 EPCs 细胞数量明显低于对照组 ($P < 0.01$), VEGF 及 TLR4 表达水平则明显高于对照组 ($P < 0.01$),大剂量组和常规剂量组病人 EPCs 细胞数量、VEGF 及 TLR4 表达水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后,大剂量组 EPCs 细胞数量和 VEGF 水平高于常规剂量组 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$), TLR4 水平明显低于常规剂量组 ($P < 0.01$)。与治疗前相比,大剂量组 EPCs 细胞数量和 VEGF 水平明显升高 ($P < 0.01$), TLR4 水平明显降低 ($P < 0.01$), 常规剂量组 TLR4 水平明显降低 ($P < 0.01$), 而 EPCs 细胞数量和 VEGF 水平无显著变化 ($P > 0.05$) (见表 2)。

表 2 3 组病人 EPCs 细胞数量、VEGF 含量以及 TLR4 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	EPCs/个	VEGF/(pg/mL)	(CD14 ⁺ TLR4 ⁺ /CD14 ⁺)/%
治疗前				
对照组	50	38.2 ± 6.7	117.8 ± 26.3	15.3 ± 2.8
大剂量组	50	13.8 ± 5.7 **	153.1 ± 33.9 **	56.3 ± 7.8 **
常规剂量组	50	13.4 ± 6.2 **	157.8 ± 25.6 **	55.9 ± 7.4 **
F	—	261.30	28.72	674.32
P	—	<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	38.607	832.087	41.147
治疗后				
大剂量组	50	18.2 ± 8.4 ^{##}	232.7 ± 40.6 ^{##}	22.6 ± 3.8 ^{##}
常规剂量组	50	14.3 ± 7.2	161.9 ± 45.3	39.3 ± 5.2 ^{##}
t	—	2.49	8.23	18.34 [△]
P	—	<0.05	<0.01	<0.01

△示 t 值; q 检验; 与对照组比较 ** $P < 0.01$; 与治疗前比较^{##} $P < 0.01$

2.3 2 组病人不良反应发生情况 治疗后 2 组病人恶性室性心律失常 (MVA) 发生率、丙氨酸氨基转移酶升高率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 3)。

表 3 2 组病人不良反应发生率比较 [n; 百分率 (%)]

分组	n	MVA 发生	丙氨酸氨基转移酶升高
大剂量组	50	6 (12.0)	1 (2.0)
常规剂量组	50	11 (22.0)	0 (0.0)
χ^2	—	1.77	—
P	—	>0.05	>0.05 [△]

△示四格表确切概率法

3 讨论

AMI 是临床常见的由冠状动脉粥样硬化造成管

腔狭窄和心肌供血不足,而引起心肌缺氧导致的心肌坏死性心血管急症^[1]。目前对于 AMI 病人的主要治疗包括 PCI 和药物治疗^[5]。但很多病人 PCI 后会出现再狭窄,其主要原因是内皮损伤修复不良,因此近年来开始强调高危 AMI 病人在进行 PCI 手术的同时应用阿托伐他汀进行治疗^[7]。

阿托伐他汀除了具有降脂作用外,还具有内皮保护、抗氧化、抗炎、防治心脏重构、稳定细胞膜等作用,其应用于冠心病病人中可有效改善其心脏的自主神经功能,显著降低因为心律失常导致的死亡事件的发生率。而 EPCs 是血管内皮细胞的前体细胞,具有维持血管内皮功能、促进血管新生、修复血管内皮等作用,且 EPCs 数量是冠心病的治疗的重要指针^[8]。本研究表明,通过阿托伐他汀的治疗,大剂量组和常规剂量组病人的 EPCs 细胞数量和 VEGF 含量均较治疗前有显著的提高,且大剂量组要优于常规剂量组,提示大剂量的阿托伐他汀可通过升高外周血 VEGF 的表达水平,促进骨髓 EPCs 动员和归巢至受损的血管内皮,对受损的血管内皮进行修复,维持血管内皮结构和功能的完整性。再者,TLR4 在炎症传导过程中起着重要作用,并与冠状动脉的发病呈密切的关系,同时还会影响斑块的稳定性,进而促进 AMI 的发生和进展。随着 AMI 病人血单核细胞中 TLR4 表达水平明显升高,病人的预后越差^[9-10]。本研究显示,行 PCI 手术的 AMI 病人接受阿托伐他汀治疗后其外周血单核细胞 TLR4 表达水平明显降低,且大剂量组病人 TLR4 降低幅度明显大于常规剂量组,与上述研究结果相似,提示外周血 TLR4 水平的升高和冠脉病变的发病和严重程度关系密切。朱晓莹等^[11]研究表明,阿托伐他汀能显著下调大鼠心肌细胞 TLR4 的表达水平,这一机制可能与其下游的 MyD88 依赖性信号转导通路有关^[12]。KATSARGYRIS 等^[13]研究发现,在人颈动脉粥样斑块的治疗中,阿托伐他汀可明显抑制 TLR4 的表达。表明阿托伐他汀可通过下调 TLR4 表达抑制炎症反应,促进血管内皮的修复。

AMI 病人在发生心肌梗死后,其迷走神经常表现出活动下降,自主神经功能的失调会导致 AMI 病人出现 MVA,部分发病病人可能猝死^[14-15]。本研究结果表明,与常规剂量相比,大剂量的阿托伐他汀能在一定程度上降低 MVA 发生率,但二者相比差异无统计学意义,这可能与具有增加 AMI 病人早期的心率变异性指标水平的作用相关,但有关其具体的效果仍需进一步增加样本量来研究。同时大剂

量组中有 1 例病人出现丙氨酸氨基转移酶升高,减少阿托伐他汀的剂量为 20 mg/d,并维持 1 个月后基本恢复正常^[16]。

综上所述,大剂量的阿托伐他汀可增加外周血 VEGF 表达,动员骨髓 EPCs 参与修复损伤的血管内膜,同时还可降低病人外周血单核细胞 TLR4 表达,具有抑制炎症、稳定斑块的作用。

[参 考 文 献]

- [1] 齐延伟,吴忠荣,马振刚,等. 参麦配合瑞通立治疗急性心肌梗塞 ST 段抬高型及对心室功能和血浆脑钠肽水平的影响[J]. 陕西中医,2015,36(5):562.
- [2] 李侠,胡有东,张枫林,等. 老年陈旧性心肌梗死病人 Toll 样受体和可溶性 ST2 蛋白的变化[J]. 中华老年医学杂志,2015,34(9):943.
- [3] 王进,郑奇军,彭阳红,等. 冠心病病人循环中 EPCs 与 VEGF 的关系及临床意义[J]. 医学争鸣,2008,29(6):559.
- [4] 刘雪,马淑梅. 超高龄冠心病病人经不同途径行 PCI 术后的远期疗效对比[J]. 西南国防医药,2015,25(2):166.
- [5] 游翠芳,罗瑞英. 替罗非班不同给药持续时间在急性心肌梗死病人中的应用[J]. 中国循证心血管医学杂志,2016,8(8):986.
- [6] 范书英. 2015 年《中国急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)诊断治疗指南》要点解读[J]. 中国全科医学,2015,18(27):3268.
- [7] 陈亭杰. 急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊 PCI 术前负荷剂量阿托伐他汀治疗的中期疗效观察[J]. 心血管病防治知识:学术版,2014(4):51.
- [8] 杨帆,高宇平,吴路路,等. PCI 术后急性心肌梗死病人 G-CSF、VEGF 变化对心功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管

管病杂志,2015,13(12):1426.

- [9] 胡泽平,王邦宁,李嘉嘉,等. 接受择期 PCI 术的急性冠脉综合征病人外周血单核细胞 Toll 样受体 4 表达及强化阿托伐他汀治疗对其的影响[J]. 安徽医科大学学报,2015,50(4):486.
- [10] 吴志国,李广平,张正浩,等. PCI 前单次负荷剂量阿托伐他汀对急性 ST 段抬高型心肌梗死病人冠脉血流的影响[J]. 山东医药,2013,53(21):55.
- [11] 朱晓莹,李昭,李梦,等. 阿托伐他汀对 GK 大鼠心肌 TLR4 表达影响的实验研究[J]. 中国现代药物应用,2014,8(13):245.
- [12] 姜华,姜玉姬. 阿托伐他汀对人脐静脉内皮细胞 TLR4 及下游 MyD88 依赖性信号转导通路的影响[J]. 重庆医学,2012,41(11):1106.
- [13] KATSARGYRIS A, KLONARIS C, TSIODRAS S, *et al.* Statin treatment is associated with reduced toll-like receptor 4 immunohistochemical expression on carotid atherosclerotic plaques: a novel effect of statins[J]. *Vascular*, 2011, 19(6):320.
- [14] 许岭平,李尔清,雷兵,等. 急性下壁心肌梗死急诊 PCI 术中足量阿托品预处理抑制再灌注迷走神经反射的临床观察[J]. 陕西医学杂志,2017,46(1):53.
- [15] 温瑜鹏,付蕴韵,刘彦君,等. 定量组织速度成像技术对急性心肌梗死后室壁瘤发生的预测价值[J]. 中国医师进修杂志,2013,36(13):47.
- [16] 王欣欣,陈金国,刘俊,等. 阿托伐他汀钙序贯治疗丙氨酸转氨酶升高病人的效果观察[J]. 广东医学,2014,35(12):1941.

(本文编辑 刘杨)

(上接第 744 页)

- [4] KUNISAWA T, HANADA S, KUROSAWA A, *et al.* Dexmedetomidine was safely used for sedation during spinal anesthesia in a very elderly patient[J]. *J Anesth*, 2010, 24(6):938.
- [5] 林峰. 不同麻醉方法对老年腹腔镜手术肾素、皮质醇的影响[J]. 中国实验诊断学,2010,14(12):2036.
- [6] 刘阳. 手术应激对兔和患儿血清中 ACTH、Cor 和 IL-6 的影响及意义[D]. 郑州:郑州大学,2010.
- [7] ATICI S, ARIBOGAN A. Comparison of the effects of sevoflurane and total intravenous anaesthesia in percutaneous nephrolithotomy[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2003, 20(8):653.
- [8] 方吉,殷霞丽,张立,等. 丙泊酚和七氟醚对手术应激反应作用的 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(7):558.
- [9] KONDO Y, HIROSE, MAEDA T, *et al.* Changes in Cerebral Blood Flow and Oxygenation During Induction of General Anesthesia with Sevoflurane Versus Propofol[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 876:479.

- [10] 戴启明. 丙泊酚减轻颈丛麻醉甲状腺手术中应激反应效果观察[J]. 中国医药导刊,2012,14(10):1753.
- [11] 唐珩,衡新华,刘星玲. 七氟醚与丙泊酚静脉麻醉在小儿唇腭裂修复术中心率变异指数和血糖变化的对比研[J]. 中国医师杂志,2010,12(6):842.
- [12] SATO K, KITAMURA T, KAWAMURA G, *et al.* Glucose use in fasted rats under sevoflurane anesthesia and propofol anesthesia[J]. *Anesth Analg*, 2013, 117(3):627.
- [13] WIEDEMANN M, GURROLA-DÍAZ CM, VARGAS-GUERRERO B, *et al.* Lupanine Improves Glucose Homeostasis by Influencing KATP Channels and Insulin Gene Expression[J]. *Molecules*, 2015, 20(10):19085.
- [14] ASSAD AR, DELOU JM, FONSECA LM, *et al.* The role of KATP channels on propofol preconditioning in a cellular model of renal ischemia-reperfusion[J]. *Anesth Analg*, 2009, 109(5):1486.

(本文编辑 卢玉清)