利伐沙班对急性冠脉综合症患者炎症相关因子的影响

胡军¹, 胡名松¹, 曾慰¹, 高文奎¹, 郑达扬¹, 邓宏军¹, 陈小明²

(1. 南华大学附属第二医院心胸外科, 湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学附属第二医院脊柱外科)

摘要: **目的** 观察利伐沙班对急性冠脉综合症(ACS)患者炎症相关因子的影响。 **方法** 将78例ACS患者回顾性分为利伐沙班治疗组(40例)和低分子肝素治疗组(38例),另选冠脉健康患者20例作为正常对照组。测定治疗前后其血浆中C-反应蛋白(CRP)、内皮素1(ET-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和尿酸(BUA)的水平;并监测患者心绞痛发作次数(APA)、缺血总负荷(MIS)和室性早搏(PVB)的改善情况。 **结果** 与正常对照组比较,ACS患者CRP、ET-1、TNF- α 和BUA含量显著增高($P < 0.05$)。利伐沙班治疗后,4种因子活性显著降低($P < 0.05$)。与低分子肝素治疗相比,利伐沙班可进一步改善CRP、ET-1和TNF- α 水平($P < 0.05$),而两组间BUA水平比较,差异无显著性($P > 0.05$);此外,与低分子肝素治疗组比较,利伐沙班也可进一步改善患者的APA、MIS和PVB($P < 0.05$)。 **结论** 与低分子肝素相比,利伐沙班能进一步降低CRP、ET-1和TNF- α 等ACS风险因子的水平。

关键词: 利伐沙班; 低分子肝素; 急性冠脉综合征; C-反应蛋白; 内皮素1; 肿瘤坏死因子 α
中图分类号: R543.3 **文献标识码:** A

急性冠脉综合征(acute coronary syndroms, ACS)是由于动脉粥样硬化斑块破裂或内皮损害造成冠脉血栓性闭塞或冠脉严重狭窄,从而引起冠脉血流中断或极度降,最终导致心肌缺血、损伤、坏死的一组临床综合征,是冠心病常见的表现形式,也是临床常见的危重疾病。主要包括急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)和不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)。动脉粥样硬化的发展是个慢性炎症性过程,炎症反应是导致斑块不稳定,发生ACS的重要原因。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、内皮素(endothelin, ET)-1和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 水平可反映冠状动脉粥样硬化炎症反应^[1];尿酸(blood uric acid, BUA)也可促进炎症反应增加,导致ACS的发生发展^[2]。

利伐沙班是一种新型的口服抗凝药物,不但可抑制游离条件下的Xa因子,而且还可抑制结合状态的Xa因子以及凝血酶原活性,但对血小板聚集无直接作用^[3]。本文旨在观察利伐沙班对ACS患者炎症因子的影响效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2009年4月~2010年6月期间,在本院住院的ACS患者78例,其中男50例,女28例,平均年龄 59.8 ± 11.9 岁。ACS的诊断标准符合美国心脏病学会和心脏协会(ACC/AHA)制定的标准。其中UA 22例,AMI 56例。病史包括高血压28例,高胆固醇血症40例,高甘油三酯血症40例。患者均有阵发性或持续性心前区疼痛,其中ST段抬高型心肌梗死32例。将患者回顾性分为利伐沙班治疗组40例,低分子肝素治疗组38例。同时另选20例健康的患者作为正常对照组。3组一般资料比较,差异无显著性,具有可比性。见表1。

1.2 治疗方法

低分子肝素治疗组用低分子肝素、硝酸酯类、肠溶阿司匹林、他汀类药物、 β 受体阻滞剂等药物治疗;利伐沙班治疗组采用利伐沙班(拜耳医药保健有限公司,10 mg,1次/天)、硝酸酯类、肠溶阿司匹林、他汀类药物、 β 受体阻滞剂等治疗。总疗程为7天。

1.3 CRP、ET-1、TNF- α 和BUA测定

患者均于入院后次日清晨空腹采集静脉血,室温下3 000 r/min离心10 min,收集上清用于测定炎症相关因子。分别采用散射比浊法、放射免疫法、酶联免疫吸附法以及尿酸紫外酶法测定血清CRP、ET-1、

收稿日期:2013-10-08

作者简介:胡军,硕士,主治医师,研究方向:心胸外科疾病诊断与防治, E-mail: hujun0207@sina.com. 通讯作者:陈小明,硕士,主治医师,研究方向:外科疾病诊断与方式, E-mail: chenxiaoming82@sina.com.

表 1 纳入研究对象基本资料

项目	ACS 患者 (n = 78)	利伐沙班组 (n = 40)	低分子肝素组 (n = 38)	对照组 (n = 20)
年龄(岁)	59.8 ± 11.9	60.2 ± 13.3	58.9 ± 12.1	58.2 ± 8.6
男/女(例)	50/28	26/14	24/12	13/7
STEMI/NSTMI/UA(例)	32/24/22	17/11/12	15/13/10	0/0/0
家族史(n,%)	23(29)	13(32)	10(26)	6(30)
吸烟(n,%)	47(60)	22(56)	25(62)	11(55)
体重指数(kg/m ²)	23.8 ± 2.7	24.0 ± 2.8	23.6 ± 2.7	25.4 ± 2.0
高血压(n,%)	48(61)	23(58)	25(62)	0(0)
高胆固醇血症(n,%)	40(51)	21(53)	19(50)	3(15)
高甘油三脂血症(n,%)	13(17)	7(18)	6(16)	1(5)

STEMI:急性 ST 段抬高型心肌梗死;NSTMI:急性非 ST 段抬高型心肌梗死;UA:不稳定性心绞痛

TNF-α 和 BUA。操作步骤按照长沙贝泰生物科技有限公司提供的试剂盒进行。

1.4 其它

用药期间,记录心绞痛发作次数(angina pectoris attacks, APA)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、血脂、肝肾功能以及 24 h 心电图(Holter)检查,观察缺血总负荷(myocardial ischemia, MIS)和室性早搏(premature ventricular beat, PVB),以及观察药物的不良反应等。

1.5 统计学处理

数据采用 SPSS13.0 统计软件,进行独立样本 t 检验;多个样本间的多重比较采用 ANOVA(SNK-q 与

LSD-t) 统计分析, P < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 利伐沙班对炎症因子水平影响

与正常对照组比较, ACS 患者 CRP、ET-1、TNF-α 和 BUA 等炎症因子水平显著增强(P < 0.05); 利伐沙班和低分子肝素治疗后均能在一定程度上改善 CRP、ET-1 和 TNF-α 含量(P < 0.05)。同低分子肝素组比较,利伐沙班治疗后可进一步降低患者体内 CRP、ET-1 和 TNF-α 水平(P < 0.05), 而 BUA 在两治疗组之间差异无显著性(P > 0.05, 表 2)。

表 2 治疗前后炎症相关因子水平比较

组别	CRP(pg/mL)	ET-1(ng/L)	TNF-α(pg/mL)	BUA(μmol/L)
对照组	1.77 ± 0.82	47.92 ± 8.29	9.15 ± 2.30	328.23 ± 26.71
利伐沙班组 治疗前	10.63 ± 1.31 ^a	68.16 ± 3.12 ^a	18.02 ± 2.71 ^a	415.62 ± 29.73 ^a
利伐沙班组 治疗后	5.37 ± 1.85 ^b	51.12 ± 2.55 ^b	9.86 ± 3.04 ^b	352.71 ± 98.27
低分子肝素组 治疗前	10.63 ± 2.02 ^a	69.38 ± 4.32 ^a	16.79 ± 3.13 ^a	392.31 ± 31.49 ^a
低分子肝素组 治疗后	8.03 ± 1.65 ^b	56.65 ± 2.72 ^b	12.75 ± 2.98 ^b	373.09 ± 106.24

与对照组比较, a; P < 0.05; 与同组治疗前比较, b; P < 0.05

2.2 两治疗组临床数据比较

两组 ACS 患者心绞痛发作次数(angina pectoris attacks, APA)、缺血总负荷(myocardial ischemia, MIS)和室性早搏(premature ventricular beat, PVB)在治疗后均得到了明显改善(P < 0.05), 但利伐沙班治疗组和低分子肝素治疗组相比, 差异有显著性(P < 0.05), 见表 3。

表 3 利伐沙班组和低分子肝素组 APA, MIS 和 PVB 比较

组别	APA(次/周)	PVB(次/天)	MIS(次/天)
利伐沙班组 治疗前	8.53 ± 2.06	236 ± 24	82.9 ± 19.6
利伐沙班组 治疗后	2.07 ± 0.5 ^{ab}	34 ± 11 ^{ab}	11.6 ± 4.7 ^{ab}
低分子肝素组 治疗前	8.63 ± 2.02	229 ± 31	81.6 ± 20.7
低分子肝素组 治疗后	4.26 ± 1.31 ^a	95 ± 26 ^a	47.6 ± 12.8 ^a

与同组治疗前比较, a; P < 0.05; 与低分子肝素组治疗后比较, b; P < 0.05

3 讨 论

利伐沙班作为一种新型口服抗凝药物, 它无需

抗凝血酶Ⅲ的参与下即可直接拮抗 Xa 因子。相比之下, 肝素则需要抗凝血酶Ⅲ作用下才能发挥作用, 且对凝血酶原复合物中的 Xa 因子无效。临床

上用利伐沙班来预防髌关节和膝关节置换术后患者 DVT 和 PE 的形成,也可用来预防非瓣膜性心房纤颤患者脑卒中和非中枢神经系统性栓塞,也常用于减少 ACS 复发^[3]。迄今为止有关利伐沙班治疗 ACS 的临床研究比较少。

冠状动脉内皮炎症反应也是 ACS 发生发展的一个重要病理生理机制。CRP 是一种急性期反应蛋白。有研究表明 CRP 浓度的高低可反映冠状动脉病变炎症反应的强弱,可作为判断 ACS 预后独立的预测因子^[4-5]。同时,血浆和心肌中炎症因子 ET-1 和 TNF- α 含量与冠心病病情轻重呈正相关,也是 ACS 风险评估和诊治的一个重要指标^[6-7]。本研究发现,ACS 患者 CRP、ET-1 和 TNF- α 活性水平比冠脉健康者更高。使用利伐沙班治疗的患者,体内 CRP、ET-1 和 TNF- α 水平显著低于低分子肝素治疗组。说明利伐沙班能够更为有效地抑制这些炎症因子的活性。BUA 是核蛋白与核酸中嘌呤分解代谢的最终产物,血浆中 BUA 水平升高可能直接造成血管损伤,血过氧化物和氧自由基生成增加,进而加重血管损害^[8]。本文利伐沙班治疗后 BUA 并未得到明显的改善,其原因目前尚不清楚。此外,治疗组中 APA、MIS 和 PVB 等临床数据表明,利伐沙班能够显著降低 ACS 患者的心肌缺血发生,最终可能降低 ACS 患者的心血管事件。

利伐沙班改善上述炎症相关因子的机制目前仍不明了。由于 Xa 因子位于接触活化(内源性)和组织因子介导(外源性)途径的交汇点,因此利伐沙班可通过抑制 Xa 因子从而抑制这两种凝血途径而发挥抑制血栓形成的作用。此外,利伐沙班对于丝氨酸蛋白酶 Xa 因子的选择性,是对其它丝氨酸蛋白酶(如凝血酶、胰蛋白酶、纤维蛋白溶酶等)的 10^5 倍^[9]。因此,利伐沙班能够直接、可逆性抑制 Xa 因子活性,可能是其发挥作用的重要因素。

总之,本文结果表明,同常规治疗相比,利伐沙班相比低分子肝素能够更有效抑制 CRP、ET-1 和 TNF- α 等 ACS 风险因子的活性,从而有可能减少 ACS 患者心血管事件的发生。

参考文献:

- [1] Wilbert-Lampen U, Nickel T, Leistner D, et al. Modified serum profiles of inflammatory and vasoconstrictive factors in patients with emotional stress-induced acute coronary syndrome during World Cup Soccer 2006 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(7):637-642.
- [2] Piccoli JC1, Manfredini V, Faoro D, et al. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (-786T > C) and interleukin-6 in acute coronary syndrome [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2014, 33(4):396-402
- [3] Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial [J]. *Lancet*, 2009, 374(9683):29-38.
- [4] Fan Y, Wang L, Li Y, et al. Quantification of endothelial microparticles on modified cytometric bead assay and prognosis in chest pain patients [J]. *Circ J*, 2013, 78(1):206-214.
- [5] Haaf P, Zellweger C, Reichlin T, et al. Utility of C-terminal proendothelin in the early diagnosis and risk stratification of patients with suspected acute myocardial infarction [J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(2):195-203.
- [6] Akbulut G, Altindis M, Aktepe F, et al. Renal cytokine and histopathologic changes following acutely increased intra-abdominal pressure: an animal study [J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2010, 16(2):103-107.
- [7] Rutgers M, Saris DB, Dhert WJ, et al. Cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, in vitro effects on cartilage metabolism and intra-articular levels after injection [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(3):R114.
- [8] 苏珂, 龙艳, 黄漓莉, 等. 2 型糖尿病高尿酸患者动脉粥样硬化与白细胞介素 10 和脂联素的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(4):331-335.
- [9] Kreutz R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2014, 9(1):75-83.

(此文编辑:蒋湘莲)