

# 阿托伐他汀对冠状动脉粥样硬化患者血清 miR155、Cystain C、MMP-2 水平的影响分析

黄宏森 刘建卫 黄伟钊 郑慧玲 成传访 黎佼 熊龙根<sup>通讯作者</sup>

广州医科大学附属第二医院, 广东 广州 510261

**摘要:**目的:研究阿托伐他汀对冠状动脉粥样硬化患者血清 miR155、胱抑素 C (Cystain C)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 水平的影响。方法:选取从 2015 年 3 月~2017 年 3 月我院收治的 94 例冠状动脉粥样硬化患者进行研究, 将其以随机抽签法均分成试验组和对照组。对照组予以常规药物治疗, 试验组则于常规治疗的基础上予以阿托伐他汀治疗。比较两组在临床疗效, 治疗前后各项血脂指标水平, 治疗前后血清 miR155、Cystain C、MMP-2 水平, 不良反应发生情况等方面的差异。结果:试验组治疗总有效率明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后试验组与对照组在 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平方面比较, 前者低于后者 (均  $P < 0.05$ )。试验组与对照组在治疗后血清 miR155、Cystain C、MMP-2 水平方面比较, 前者低于后者 (均  $P < 0.05$ )。试验组与对照组在腹痛、消化不良、便秘、腹胀发生率方面比较不明显 (均  $P > 0.05$ )。结论:阿托伐他汀应用于冠状动脉粥样硬化患者中效果显著, 有利于改善患者血脂水平, 降低血清 miR155、Cystain C、MMP-2 水平, 且不会增加不良反应发生风险, 安全性较好, 值得临床推广应用。

**关键词:**冠状动脉粥样硬化; 阿托伐他汀; 胱抑素 C; 基质金属蛋白酶-2; miR155

冠心病属于临床上最为常见的心血管疾病之一, 且随着我国人口老龄化问题的日益凸出, 冠心病的发病率正呈逐年升高趋势, 如不给予及时有效的治疗干预, 随着病情的不断进展, 会危及患者的生命健康安全<sup>[1]</sup>。冠心病主要临床表现特征为冠状动脉粥样硬化, 易引起心肌缺血以及缺氧等, 因此在临床上亦被称之为缺血性心脏病。随着近年来相关研究的不断深入, 有学者发现 miR155 不仅介导了血细胞的生成, 同时参与了炎症以及免疫反应, 可能与冠心病的发生、发展存在密切相关<sup>[2]</sup>。血清胱抑素 C (Cystain C) 是近年来临床上所发现的一种新型肾功能指标, 且在冠心病患者的病情变化和预后评估中具有极其重要的意义<sup>[3]</sup>。另有研究报道显示, 基质金属蛋白酶 (MMP) 可能是导致斑块不稳定的主要因素之一, 其主要机制可能与调节细胞外基质密切相关<sup>[4]</sup>。鉴于此, 本文通过研究阿托伐他汀对冠心病患者血清 miR155、Cystain C、MMP-2 水平的影响, 旨在为阿托伐他汀应用于冠状动脉粥样硬化患者中提供理论依据, 现作以下报道。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取从 2015 年 3 月~2017 年 3 月我院收治的 94 例冠状动脉粥样硬化患者进行研究, 将其以随机抽签法均分成试验组和对照组。试验组涵盖男性患者 27 例, 女性患者 20 例, 年龄 52~76 岁, 平均年龄 (66.27±3.92) 岁; 病程 2~9 年, 平均病程 (4.52±1.03) 年; 合并基础疾病: 高血压 19 例, 糖尿病 14 例, 高脂血症 20 例。对照组涵盖男性患者 29 例, 女性患者 18 例, 年龄 53~79 岁, 平均年龄 (66.33±3.98) 岁; 病程 2~8 年, 平均病程 (4.48±1.04) 年; 合并基础疾病: 高血压 17 例, 糖尿病 16 例, 高脂血症 21 例。两组上述各项指标对比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。纳入标准<sup>[5]</sup>: (1) 研究对象均符合《内科学》第八版所制定的冠状动脉粥样硬化相关诊断标准; (2) 均经影像学检查发现至少存在两支以上的冠状动脉粥样硬化病变; (3) 入院前未接受过相关治疗; (4) 年龄 ≥ 20 岁。排除标准: (1) 合并肺、肝、肾等脏器功能受损严重者; (2) 存在急性心肌梗死或甲状腺疾病或心脏瓣膜病者; (3) 对研究所用药物过敏者; (4) 无法正常交流沟通或伴有精神疾病者; (5) 正参与其他研究者。所有患者已知情同意, 且医院伦理委员会予以批准。

### 1.2 研究方法

对照组予以常规药物治疗, 囊括抗血小板制剂、抗凝药、钙通道阻滞剂以及 β-受体阻滞剂等。试验组则于常规治疗的基础上予以阿托伐他汀治疗, 即予以阿托伐他汀口服治疗,

使用剂量为 20~40mg/次, 1 次/d, 均为睡前服用。两组均进行为期 1 年的治疗。

### 1.3 观察指标

比较两组在临床疗效, 治疗前后各项血脂指标水平, 治疗前后血清 miR155、Cystain C、MMP-2 水平, 不良反应发生情况等方面的差异。疗效评定标准如下所述<sup>[6]</sup>: (1) 显效: 治疗后临床症状基本消失; (2) 有效: 治疗后心绞痛发作次数明显减少, 且发作时间缩短, 发作程度减轻; (3) 无效: 治疗后临床症状无改善, 甚至加重。将显效、有效人数之和与总人数的百分比记为总有效率。血脂指标水平检测: 选择在治疗前以及治疗后收集两组患者的清晨空腹静脉血 5ml, 通过全自动生化分析仪检测, 相关指标涵盖总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。血清 miR155、Cystain C、MMP-2 水平检测: 选择在治疗前以及治疗后收集两组患者的清晨空腹静脉血 5ml, 以 3000r/min 离心 10min, 取血清保存在 -80℃ 冰箱中待检。其中 Cystain C 采用免疫比浊法, 罗氏 P800 检测仪进行; MMP-2 采用酶联免疫吸附法进行检测。具体操作务必根据试剂盒说明书进行。采用实时荧光定量 PCR 法检测血清 miR155 的相对表达量: 采用苯酚法提取总 RNA, 经由逆转录聚合酶链反应获取 cDNA, 以 7600 型序列检测系统, 将 U6 作为内参, 按照绝对表达量法计算血清 miR155 的绝对含量。不良反应囊括腹痛、消化不良、便秘、腹胀。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件对所有数据进行分析, 用 [n(%)] 表示计数资料, 实施  $\chi^2$  检验, 用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示计量资料, 实施 t 检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效对比

试验组治疗总有效率明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组疗效对比 (例, %)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
试验组	47	22	19	6	41 (87.23)
对照组	47	18	14	15	32 (68.09)
$\chi^2$ 值	-	-	-	-	4.967
P 值	-	-	-	-	0.026

### 2.2 治疗前后两组各项血脂指标水平对比

治疗后试验组与对照组在 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平方面比较, 前者低于后者 (均  $P < 0.05$ )。见表 2。

2.3 治疗前后两组血清 miR155、Cystain C、MMP-2 水平对比

试验组与对照组在治疗后血清 miR155、Cystain C、MMP-2 水平方面比较,前者低于后者(均  $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 治疗前后两组各项血脂指标水平对比 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	时间	试验组 (n=47)	对照组 (n=47)	t 值	P 值
TC	治疗前	4.70 ± 0.33	4.69 ± 0.35	0.143	0.887
	治疗后	2.52 ± 0.36	3.19 ± 0.32	9.536	0.000
TG	治疗前	2.48 ± 0.34	2.46 ± 0.37	0.273	0.786
	治疗后	1.38 ± 0.32	2.09 ± 0.40	9.502	0.000
HDL-C	治疗前	1.11 ± 0.31	1.09 ± 0.32	0.308	0.759
	治疗后	0.74 ± 0.20	0.91 ± 0.22	3.920	0.000
LDL-C	治疗前	2.80 ± 0.54	2.78 ± 0.55	0.178	0.859
	治疗后	1.60 ± 0.31	2.19 ± 0.35	8.651	0.000

表 3 治疗前后两组血清 miR155、Cystain C、MMP-2 水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	miR155		Cystain C		MMP-2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	47	1.76 ± 0.23	1.12 ± 0.08	1.25 ± 0.31	0.76 ± 0.14	0.95 ± 0.11	0.47 ± 0.07
对照组	47	1.74 ± 0.24	1.35 ± 0.13	1.24 ± 0.33	0.96 ± 0.21	0.94 ± 0.12	0.62 ± 0.08
t 值	-	0.412	10.330	0.151	5.433	0.421	9.674
P 值	-	0.681	0.000	0.880	0.000	0.675	0.000

2.4 两组不良反应发生情况对比

试验组与对照组在腹痛、消化不良、便秘、腹胀发生率方面比较不明显(均  $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组不良反应发生情况对比 (例, %)

组别	例数	腹痛	消化不良	便秘	腹胀
试验组	47	1 (2.13)	2 (4.26)	1 (2.13)	1 (2.13)
对照组	47	2 (4.26)	1 (2.13)	0 (0.00)	0 (0.00)
$\chi^2$ 值	-	0.344	0.344	1.011	1.011
P 值	-	0.557	0.557	0.315	0.315

3 讨论

冠心病的主要发病机制为冠状动脉硬化斑块破裂,从而促使血栓形成,进一步导致血管狭窄,继而导致血流动力学发生改变<sup>[7-8]</sup>。随着研究报道的不断深入,有学者发现 miRNA 属于一类高度保守的内源性非编码单链小 RNA 分子,可对靶基因的表达产生调节作用,继而在炎症反应以及氧化应激等病理过程中发挥重要作用<sup>[9-10]</sup>。Cystain C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂蛋白质,目前被广泛用于反映机体肾脏损伤程度,而随着研究的逐渐深入,有研究学者发现 Cystain C 可能和动脉粥样硬化的炎症过程具有密切相关,其中半胱氨酸蛋白酶可有效促使细胞外基质出现降解,而血清 Cystain C 可有效抑制半胱氨酸蛋白酶的上述作用,继而达到稳定冠状动脉粥样硬化斑块的稳定<sup>[11-12]</sup>。MMP-2 和动脉粥样硬化斑块的不稳定型密切相关,尤其是在不稳定斑块的区域,其表达水平明显升高<sup>[13-14]</sup>。

本文结果表明,试验组治疗总有效率明显高于对照组,与此同时,治疗后试验组与对照组在 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平方面比较,前者低于后者,这说明了阿托伐他汀治疗冠状动脉粥样硬化患者的临床疗效显著,且有利于控制患者血脂紊乱状况。分析原因,阿托伐他汀是一种选择性 HMG-CoA 还原酶抑制剂,其主要作用于肝脏,而该部位是合成胆固醇的重要器官之一,阿托伐他汀进入人体后可经由肝脏吸收,从而有利于抑制脂蛋白以及胆固醇的合成,最终达到有效改善血脂水平的目的<sup>[15-16]</sup>。此外,试验组与对照组在治疗后血清 miR155、Cystain C、MMP-2 水平方面比较,前者低于后者,其中 miR155 广泛存在于巨噬细胞、B 细胞与 T 细胞中,在细胞活化过程中发挥着至关重要的作用,可直接作用于细胞因子、蛋白受体和转录因子等多个靶点,进一步影响机体的免疫功能<sup>[17]</sup>。而 Cystain C 可通过对细胞外基质产生降解作用,

从而介导冠状动脉粥样硬化斑块稳定性的调节过程中。由此可知,随着 Cystain C 水平的逐渐上升,势必会促进冠心病的发生、发展过程<sup>[18]</sup>。另有研究报道表明<sup>[19-20]</sup>,当体内 MMP-2 水平升高时,会起到增强斑块稳定性的作用,同时有利于促

进基质的降解,进一步引发机体心室重构对心肌造成损害。由此,在临床治疗过程中,可通过抑制 MMP-2 的表达,从而发挥延缓疾病的发展,促进患者早日康复的作用。综上,阿托伐他汀可能是通过调节上述指标表达水平,从而有利于抑制动脉粥样硬化斑块的形成,防止心肌损害的发生,最终达到治疗冠心病的目的。另外,试验组与对照组在腹痛、消化不良、便秘、腹胀发生率方面比较不明显,这表明了阿托伐他汀应用于冠状动脉粥样硬化患者中具有较好的安全性。其中主要原因可能与阿托伐他汀可有效改善内皮细胞功能以及具有抗炎作用有关。

综上所述,阿托伐他汀治疗冠状动脉粥样硬化患者的临床疗效显著,有利于控制血脂指标水平,同时有效改善患者血清 miR155、Cystain C、MMP-2 水平,具有较好的安全性,值得临床推广应用。

参考文献

- [1]刘成,陈伟,任怡辉,等.阿托伐他汀对急性心肌梗死小鼠心肌的保护作用[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(4):316-318.
- [2]张诗琴,赵曼,刘子铭,等.血浆 miRNA-143/145:冠心病潜在生物标志物[J].武汉大学学报(医学版),2018,39(3):421-426.
- [3]李飞星,易梦阳,谭俊辉,等.血清超敏 C 反应蛋白、胱抑素 C、白介素 6-受体在急性冠脉综合征中的表达水平及临床价值[J].中国医药导报,2018,15(26):34-37.
- [4]唐立霞,傅广,廖春锋,等.阿托伐他汀联合参麦注射液治疗心绞痛的疗效及对 hs-CRP、IL-6 和 MMP-9 的影响[J].河北医药,2018,40(17):2654-2656.
- [5]于亚男,刘琴.冠心病心绞痛患者应用阿托伐他汀联合曲美他嗪的治疗效果观察[J].中华灾害救援医学,2017,5(8):460-463.
- [6]陈培锦,刘映霞.急性冠状动脉综合征患者强化阿托伐他汀治疗对血糖的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(5):491-494.
- [7]汪德坤.阿托伐他汀对冠状动脉心脏病患者的非调脂作用[J].中华实验外科杂志,2017,34(6):1071-1072.
- [8]陈劲松,邓节喜,阮发晖,等.不同剂量阿托伐他汀治疗接受支架植入老年冠心病患者的疗效研究[J].中华老年多器官疾病杂志,2017,16(11):827-831.

- [9] Li T, Yao W. Therapeutic effect of irbesartan combined with atorvastatin calcium in the treatment of rats with coronary heart disease [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5):4119-4123.
- [10] 郝学增, 郑相颖, 王红艳, 等. 通脉养心丸对冠心病合并糖尿病 PCI 术后患者心肌核素显影 SSS 评分与血浆标志 miRNA-126 影响的研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(1):1-4.
- [11] 邵冰, 吴蔚, 王晓萍, 等. 血清 Cys C、NT-proBNP 和 cTnI 在不同病变程度冠心病患者中的表达及意义 [J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(9):812-815.
- [12] Dézsi CA. Treatment with triple combination of atorvastatin, perindopril, and amlodipine in patients with stable coronary artery disease: A subgroup analysis from the PAPA-CAD study [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(5):1902-1909.
- [13] 郝星, 龙仙萍, 王正龙, 等. 心外膜脂肪体积及血清基质金属蛋白酶-2 与冠状动脉粥样硬化斑块稳定性的关系 [J]. *山东医药*, 2018, 58(33):47-49.
- [14] 赵玉军, 李波. 冠心病患者外周血中 EMMPRIN 表达量与斑块特征、基质金属蛋白酶含量的关系研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(25):32-36.
- [15] 潘嘉西, 章敏学, 郑巨克, 等. 通心络胶囊联合阿托伐他汀与单用阿托伐他汀对冠心病患者血脂、炎症因子水平的影响比较 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15(3):452-453.
- [16] 李晓辉, 王齐兵, 胡亚男, 等. 辛伐他汀及阿托伐他汀对冠心病合并糖尿病患者经皮冠状动脉介入术围术期对比剂肾病的预防作用 [J]. *中华临床医师杂志 ( 电子版 )*, 2016, 10(21):3170-3175.
- [17] 姜海涛, 李连兴, 王东方, 等. microRNA 在冠心病发生机制中的作用及其临床应用 [J]. *中国继续医学教育*, 2017, 9(36):42-44.
- [18] 唐永江, 刘岚剑. 血清胱抑素 C 与冠心病严重程度及临床预后的关系分析 [J]. *四川医学*, 2013, 34(2):272-273.
- [19] 郭娇, 屈建新. 基质金属蛋白酶-1 基因-519A/G 多态性与冠心病发病风险的 Meta 分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(1):19-22.
- [20] Shahsavari G, Raoufi A, Toolabi A, et al. The effect of atorvastatin treatment duration on oxidative stress markers and lipid profile in patients with coronary artery diseases: A case series study [J]. *ARYA Atheroscler*, 2017, 13(6):282-287.
- 基金项目: 广州市教育局广州市属高校“羊城学者”科研项目, 立项编号:1201581617。