

者一线化疗疾病得到控制后应用序贯化疗的临床随机对照研究。因此,笔者对GS方案化疗后取得疾病控制的晚期胰腺癌患者采用序贯S-1单药化疗,结果显示,中位PFS(7.0个月 vs 5.2个月,  $P<0.05$ )和OS(10.7个月 vs 7.5个月,  $P<0.05$ )均优于观察组,获得较好的疗效。在安全性方面,序贯S-1单药化疗患者耐受性良好,大多数表现为1~2级不良反应,3~4级不良反应仅有1例粒细胞减少及1例腹泻,2组之间无明显统计学差异。序贯S-1治疗在临床上广泛应用还需要更多的循证医学证据,期待未来的试验结果能进一步确认其疗效和安全性。

## REFERENCES

- [1] KONG L Z, ZHAO P. Report of Cancer Mortality in China—The National Third Review on Cause of Death(中国肿瘤死亡报告—全国第三次死因回顾性调查) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 132-143.
- [2] BURRIS H A. Recent updates on the role of chemotherapy in pancreatic cancer [J]. Semin Oncol, 2005, 32(4 Suppl 6): S1-S3.
- [3] NI Q X, FU D L. Combined therapy based on biological characteristics of pancreatic cancer [J]. J Surg Concept Pract(外科理论与实践), 2006, 11(6): 471-474.
- [4] BANU E, BANU A, FODOR A, et al. Meta-analysis is pfrandomized trials comparing gemcitabine-based doublets versus gemcitabine alone in patients with advanced and metastatic pancreatic cancer [J]. Drugs Aging, 2007, 24(10): 867-879.
- [5] BURRIS H, MOORE M J, ANDERSEN J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial [J]. J Clin Oncol, 1997, 15(6): 2403-2413.
- [6] UENO H, IOKA T, IKEDA M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(13): 1640-1648.
- [7] NAKAI Y, ISAYAMA H, SASAKI T, et al. Multicentre randomized phase II study trail of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study [J]. Br J Cancer, 2012, 106(12): 1934-1939.
- [8] OZAKA M, MATSUMURA Y, ISHII H, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer(Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 study) [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 69(5): 1197-1204.
- [9] UENO H, OKUSAKA T, IKEDA M, et al. An eaely phase II study of S-1 in patients with metastatic cancer [J]. Oncology, 2005, 68(2/3): 171-178.
- [10] STRUMBERG D, BERGMANN L, GRAEVEN U, et al. First-line treatment of patients with metastatic pancreatic cancer: results of a Phase II trial with S-1(CESAR-Study group) [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2010, 48(7): 470-472.
- [11] SCHULTHEIS B, STRUMBERG D, BERGMANN L, et al. Results of a phase II trial of S-1 as first-line treatment of metastatic pancreatic cancer (CESAR-study group) [J]. Invest New Drugs, 2012, 30(3): 1184-1192.
- [12] AKIRA F, KATSUHIKO U, NARIKAZU B, et al. JASPAC 01: Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer [J]. J Clin Oncol, 2013(31): 244s; supplement, abstract 4008.

收稿日期: 2013-12-22

## 辛伐他汀对冠心病患者 hs-CRP、MMP-9 和 TGF-β1 的作用

徐翌, 柳茵, 励伟芬(杭州师范大学附属医院, 杭州 310015)

**摘要:** 目的 探讨辛伐他汀对冠心病患者超敏C反应蛋白(hs-CRP)、人基质金属蛋白酶-9(MMP-9)以及转化生长因子-β1(TGF-β1)的影响。方法 选取60例冠状动脉粥样硬化性心脏病患者,随机分为观察组和对照组各30例。2组患者均给予常规二级预防药物治疗,观察组加用辛伐他汀40 mg·d<sup>-1</sup>口服,对照组加用辛伐他汀20 mg·d<sup>-1</sup>口服,治疗6个月后,对比2组患者hs-CRP、MMP-9、TGF-β1以及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。结果 经过治疗后,2组患者LDL-C、MMP-9以及hs-CRP浓度均显著下降( $P<0.05$ ),而治疗前后TGF-β1水平比较,差异没有统计学意义( $P>0.05$ );观察组治疗后,LDL-C、MMP-9以及hs-CRP浓度显著低于对照组( $P<0.05$ ),2组患者治疗后的TGF-β1水平比较,差异没有统计学意义( $P>0.05$ )。观察组LDL-C的达标率及强化达标率为93.33%,66.67%,均显著高于对照组(73.33%,33.33%, $P<0.05$ )。结论 服用辛伐他汀6个月能够降低血脂和炎症因子水平,且强化降脂治疗方案的疗效更佳。

**关键词:** 辛伐他汀;冠心病;超敏C反应蛋白;人基质金属蛋白酶-9;转化生长因子-β1

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)06-0759-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.06.031

作者简介: 徐翌,男,副主任医师 Tel: (0571)88303590 E-mail: xuzhao888@126.com

# Effect of Simvastatin on Hs-CRP, MMP-9 and TGF- $\beta$ 1 in Patients with Coronary Heart Disease

XU Zhao, LIU Yin, LI Weifen(Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the effect of simvastatin on high sensitivity C reactive protein(hs-CRP), human matrix metalloproteinase-9(MMP-9) and transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) in patients with coronary heart disease. **METHODS** The 60 patients with coronary heart disease were selected and randomly divided into observation group and control group with 30 cases in each. The two groups of patients were given conventional two grade prevention drug treatment. The patients of observation group were treated with simvastatin 40 mg·d<sup>-1</sup> orally, while the control group with simvastatin 20 mg·d<sup>-1</sup>. After 6 months' treatment, hs-CRP, MMP-9, TGF- $\beta$ 1 and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels of the two groups were compared. **RESULTS** After the treatment, LDL-C, MMP-9 and hs-CRP concentrations of the two groups were decreased significantly ( $P<0.05$ ). The difference of TGF- $\beta$ 1 levels before and after the treatment was not statistically significant ( $P>0.05$ ). The LDL-C, MMP-9 and hs-CRP levels of the observation group were significantly lower than the control group ( $P<0.05$ ). The difference of TGF- $\beta$ 1 levels between the two groups was not statistically significant ( $P>0.05$ ). The LDL-C compliance rate and strengthening compliance rate of the observation group was 93.33% and 73.33%, which were significantly higher than the control group(66.67%, 33.33%,  $P<0.05$ ). **CONCLUSION** Long-term administration of simvastatin can reduce blood lipid and inflammatory factors level. The effect of intensive lipid-lowering therapy is better.

**KEY WORDS:** simvastatin; coronary heart disease; hs-CRP; MMP-9; TGF- $\beta$ 1

冠状动脉粥样硬化性心脏病, 简称冠心病, 是脂质代谢异常, 脂质在动脉内膜上沉积, 逐渐在动脉内膜上形成斑块, 导致冠状动脉内径狭窄、血流受阻、心肌缺血而产生心绞痛、心肌梗死等的疾病。本病在中老年人群中较为高发, 随着我国老龄化社会的到来, 冠心病的发病率呈现逐年上升的趋势, 成为影响中老年人健康最主要的心血管疾病之一<sup>[1]</sup>。近年来研究表明, 动脉斑块形成与进展的病理过程与患者的脂质代谢及其炎症因子有关<sup>[2]</sup>。因此, 降脂以及抑制炎症反应是治疗本病的重要措施。辛伐他汀是羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 对内源性胆固醇的合成有显著的抑制作用, 临床上广泛用于降血脂治疗<sup>[3]</sup>。杨波华等<sup>[4]</sup>研究显示, 强化剂量的辛伐他汀可更有效地控制急性冠脉综合征患者的血脂水平。但是关于强化剂量的辛伐他汀对冠心病患者炎症指标的影响的报道较少。本研究探讨不同剂量的辛伐他汀对冠心病超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、人基质金属蛋白酶-9(MMP-9)以及转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)的影响, 为临床治疗方案的制定提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取我院 2011 年 1 月—2013 年 1 月心血管内科收治的冠状动脉粥样硬化性心脏病患者共 60 例, 在获得患者的知情同意和医院伦理委员会的批准后, 采用随机数字表法随机分为观察组和对照组各 30 例。观察组中, 男性 21 例, 女性 9 例,

患者年龄 52~71 岁, 平均年龄为(62.14±6.85)岁, 冠心病病程 2~14 年, 平均病程(6.13±3.35)年, 身体质量指数 21~28, 平均身体质量指数为(24.58±2.26), 其中 28 例合并有陈旧性心肌梗死, 18 例合并有高血压病, 9 例合并有 2 型糖尿病, 8 例有嗜烟史, 3 例既往有脑血管意外病史; 对照组中, 男性 19 例, 女性 11 例, 患者年龄 53~68 岁, 平均年龄为(63.46±6.91)岁, 冠心病病程 2~15 年, 平均病程(6.26±3.14)年, 身体质量指数 20~29, 平均身体质量指数为(23.81±2.47), 其中 24 例合并有陈旧性心肌梗死, 15 例合并有高血压病, 8 例合并有 2 型糖尿病, 13 例有嗜烟史, 3 例既往有脑血管意外病史。2 组患者在性别、年龄、病程、身体质量指数、合并症等一般资料的对比上, 差异没有统计学意义,  $P>0.05$ , 2 组患者具有可比性。

### 1.2 纳入标准

参照中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会制订的《冠心病诊断和治疗指南》<sup>[5]</sup>中的相关标准进行诊断。同时排除有感染性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、严重肝肾功能衰竭以及精神病等的患者; 排除依从性差, 不能配合全程完成本研究或者失访的患者; 排除同时使用其他降血脂药物的患者。

### 1.3 研究方法

2 组患者均按照常规的冠心病二级预防药物治疗方案进行治疗。具体用药包括阿司匹林肠溶缓释片、硫酸氯吡格雷片抗血小板聚集, 血管紧张素转换酶抑制剂、 $\beta$ -受体阻滞剂等药物控制血

压、心率、逆转心肌重构、抗心律失常，硝酸异山梨酯片扩张血管，改善心肌供血等。观察组患者在常规治疗方案的基础上，加用辛伐他汀片(鲁南贝特制药有限公司，国药准字 H20030705，规格：5 mg)口服，每次服用 40 mg，每天服用 1 次，睡前服用。对照组患者在常规治疗方案的基础上，加用辛伐他汀片口服，每次服用 20 mg，每天服用 1 次，睡前服用。2 组患者按照各自的治疗方案治疗 6 个月后进行对比。

#### 1.4 相关指标的检测

2 组患者均在治疗前和治疗 6 个月后，空腹 8 h 情况下，清晨抽取 3 mL 外周静脉血进行相关指标的检测。所采集的血液标本均在常温下静置 30 min 后，以 3 000 r·min<sup>-1</sup> 的速度进行离心处理 15 min，抽取上层血清进行检测。MMP-9 以及 TGF-β1 的检测采用酶联免疫吸附测定法，低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)检测采用酶测法，hs-CRP 浓度的检测采用免疫比浊法。所有的检测方法和步骤均严格按照《全国临床检验操作规程》以及相关的仪器和试剂说明书中的要求进行操作。

#### 1.5 观察指标

表 1 2 组患者治疗前后各项指标的对比情况(n=30,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of performance indexes of the two groups before and after the treatment(n=30,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	LDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>		MMP-9/μg·L <sup>-1</sup>		TGF-β1/ng·L <sup>-1</sup>		hs-CRP/mg·dL <sup>-1</sup>	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.95±0.69	1.85±0.51 <sup>1)2)</sup>	66.50±13.79	46.13±19.86 <sup>1)2)</sup>	186.47±40.58	172.84±32.77	0.28±0.07	0.13±0.07 <sup>1)2)</sup>
对照组	2.92±0.89	2.23±0.49 <sup>1)</sup>	66.17±14.66	55.82±14.32 <sup>1)</sup>	169.00±43.59	171.83±34.78	0.27±0.10	0.16±0.08 <sup>1)</sup>

注：与治疗前比较，<sup>1)</sup>P<0.05；与对照组比较，<sup>2)</sup>P<0.05

Note: Compared with before treatment, <sup>1)</sup>P<0.05; compared with control group, <sup>2)</sup>P<0.05

#### 2.2 2 组患者 LDL-C 浓度达标率的对比

通过查阅相关文献，以 2.6 mmol·L<sup>-1</sup> 为 LDL-C 浓度的达标标准<sup>[6]</sup>，观察组的达标率为 93.33%，对照组的达标率为 73.33%，观察组的达标率显著高于对照组(P<0.05)。以 2.0 mmol·L<sup>-1</sup> 为 LDL-C 浓度的强化达标标准<sup>[6]</sup>，观察组的强化达标率为 66.67%，对照组的强化达标率为 33.33%，观察组的强化达标率显著高于对照组(P<0.05)。

#### 2.3 2 组患者不良反应的发生情况

在 6 个月的随访过程中，没有患者发生死亡。2 组患者均未发生明显肝功能损伤、横纹肌溶解等严重不良反应。

### 3 讨论

斑块的形成、发展是引起冠心病各种临床症

状的主要病理学因素，而在这个病理过程中，炎症因子和 LDL-C 起到了十分重要的作用<sup>[7]</sup>。因此，有效降低炎症因子和 LDL-C 水平可改善冠心病患者的预后。他汀类药物能够竞争性的抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶，减少内源性胆固醇的合成，达到降血脂的作用。近年来的研究表明，他汀类药物还具有抑制炎症反应、改善血管内皮功能、防止血栓形成、稳定斑块等作用<sup>[8]</sup>。

#### 1.6 统计学分析

对所收集的资料采用统计学软件 SPSS 17.0 数据包进行分析，计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示，计量资料的组间对比采用配对 t 检验，计数资料采用百分比的形式表示，计数资料的对比采用  $\chi^2$  检验，P<0.05 表示差异具有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 2 组患者治疗前后各项指标的对比情况

治疗前，2 组患者的 LDL-C、MMP-9、TGF-β1 以及 hs-CRP 浓度比较，差异没有统计学意义(P>0.05)。经过 6 个月的治疗后，与治疗前相比，2 组患者 LDL-C、MMP-9 以及 hs-CRP 浓度均出现显著的下降(P<0.05)，TGF-β1 水平差异没有统计学意义(P>0.05)。治疗 6 个月后，与对照组比较，观察组患者 LDL-C、MMP-9 以及 hs-CRP 浓度显著降低(P<0.05)，而 TGF-β1 水平差异没有统计学意义(P>0.05)。结果见表 1。

循证医学研究表明，强化降脂治疗可使冠心病患者获益，降低其复合终点事件的发生率<sup>[9]</sup>。曹东红<sup>[10]</sup>对急性冠脉综合征患者的研究显示，强化降脂治疗(辛伐他汀 40 mg·d<sup>-1</sup>)可降低患者炎症因子水平，有效控制血脂水平，改善患者的预后。在本研究中，2 组患者服用辛伐他汀 6 个月后，

LDL-C 浓度均有了显著的下降, 而观察组的 LDL-C 的达标率显著高于对照组。同时在治疗过程中, 没有发生严重的不良反应。这说明以辛伐他汀每天 40 mg 的剂量强化降脂治疗的临床疗效和安全性均较良好, 这与蔡莉的相关研究结果基本一致<sup>[11]</sup>。

MMP-9 是一种炎症因子, 在动脉斑块破裂过程中发挥重要的作用, 与斑块破裂、急性冠脉综合征的发生有一定的联系<sup>[12]</sup>。在冠心病患者中, MMP-9 浓度明显升高, 且其升高幅度越高, 斑块越不稳定<sup>[13]</sup>。冯增斌等的研究表明, 辛伐他汀可抑制 MMP-9 的表达, 降低其血清浓度<sup>[14]</sup>。在本研究中, 2 组患者治疗后的 MMP-9 水平均显著降低, 且观察组的降幅更明显, 这说明每天服用辛伐他汀 40 mg 可更有效降低 MMP-9 水平, 防止斑块破裂。

TGF- $\beta$ 1 在冠心病发病过程中的作用尚未完全阐明, 其与冠状动脉粥样硬化和心肌的重构有关<sup>[15]</sup>。TGF- $\beta$ 1 水平的升高可增加患心血管疾病的风险<sup>[16]</sup>。在本研究中, 2 组患者治疗半年后, TGF- $\beta$ 1 水平未发生显著的改变, 这可能与本研究的观察时间过短有关, 尚需要进一步的深入研究。

hs-CRP 是一种非特异性的炎症指标, 同时和动脉粥样硬化的发病有关, 其浓度的高低和冠心病的严重程度成正相关<sup>[17]</sup>。在本研究中, 2 组患者治疗后的 C-反应蛋白水平均显著降低, 观察组患者的降幅更为明显, 这说明辛伐他汀具有抑制炎症反应的作用, 对冠心病病情的缓解有利, 这也与王海峰等的研究结果一致<sup>[18]</sup>。

综上所述, 长期服用辛伐他汀能够降低血脂和炎症因子水平, 且强化降脂治疗方案的疗效更佳。

## REFERENCES

- [1] YU H. Relationship between lipoproteina level and coronary heart disease [J]. Chongqing Med(重庆医学), 2012, 41(3): 252-253.
- [2] MADJID M, WILLERSON J T. Inflammatory markers in coronary heart disease [J]. Br Med Bull, 2011(100): 23-38.
- [3] PESARO A E, SERRANO C V JR, FERNANDES J L, et al. Pleiotropic effects of ezetimibe/simvastatin vs. high dose simvastatin [J]. Int J Cardiol, 2012, 158(3): 400-404.
- [4] YANG B H. Strengthen the dosage of simvastatin on acute coronary syndrome in 45 cases [J]. China Pharm(中国药业), 2012, 21(3): 70-71.
- [5] Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical

Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and treatment of coronary heart disease [J]. Chin J Cardiol(中华心血管病杂志), 2007, 35(3): 195-206.

- [6] Joint Committee for Developing Chinese Guidelines on Prevention and Treatment of Dyslipidemia in Adults. Chinese guidelines on prevention and treatment of dyslipidemia in adults [J]. Chin J Cardiol(中华心血管病杂志), 2007, 5(5): 390-419.
- [7] WELSH P, WOODWARD M, RUMLEY A, et al. Does interleukin-18 or tumour necrosis factor- $\alpha$  have an independent association with the risk of coronary heart disease? Results from a prospective study in New Zealand [J]. Cytokine, 2010, 50(1): 94-98.
- [8] OTSUKA F, HIBI K, KUSAMA I, et al. Impact of statin pretreatment on the incidence of plaque rupture in ST-elevation acute myocardial infarction [J]. Atherosclerosis, 2010, 213(2): 505-511.
- [9] SAITO Y, KITA T, MABUCHI H, et al. Obesity as a risk factor for coronary events in Japanese patients with hypercholesterolemia on low-dose simvastatin therapy [J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17(3): 270-277.
- [10] CAO D H. Simvastatin 20 mg and 40 mg efficacy in the treatment of acute coronary syndrome [J]. Zhejiang Clin Med J(浙江临床医学), 2010, 12(10): 1094-1095.
- [11] CAI L. Clinical analysis of simvastatin on the advanced aged patients with coronary heart disease [J]. Hebei Med(河北医学), 2012, 18(9): 1237-1239.
- [12] OPSTAD T B, PETTERSEN A A, WEISS T W, et al. Genetic variation, gene-expression and circulating levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with stable coronary artery disease [J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(1/2): 113-120.
- [13] CHU J W, JONES G T, TARR G P, et al. Plasma active matrix metalloproteinase 9 associated to diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease [J]. Int J Cardiol, 2011, 147(2): 336-338.
- [14] FENG Z B, LIU Z W, XIAO F, et al. Effect of simvastatin on aortic MMP-2 and MMP-9 in patients with coronary heart disease [J]. Chin J Gerontol(中国老年学杂志), 2011, 31(10): 1881-1882.
- [15] MO H G, XU N, SUI H, et al. Association of polymorphisms of transforming growth factor- $\beta$  1 gene with coronary heart disease [J]. Chin J Prim Med Pharm(中国基层医药), 2010, 17(21): 2947-2949.
- [16] MASCARENO E, GALATIOTO J, ROZENBERG I, et al. Cardiac lineage protein-1 (CLP-1) regulates cardiac remodeling via transcriptional modulation of diverse hypertrophic and fibrotic responses and angiotensin II-transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) signaling axis [J]. J Biol Chem, 2012, 287(16): 13084-13093.
- [17] JOSHI M S, TONG L, COOK A C, et al. Increased myocardial prevalence of C-reactive protein in human coronary heart disease: Direct effects on microvessel density and endothelial cell survival [J]. Cardiovasc Pathol, 2012, 21(5): 428-435.
- [18] WANG H F, HAN Y J, WANG Y F. Intensive lipid-lowering effect of simvastatin on the serum hs-CRP, MMP-9 and TGF- $\beta$ 1 level in patients with coronary heart disease [J]. Chin J Cardiovasc Rev(中国心血管病研究), 2012, 10(9): 644-648.

收稿日期: 2013-07-13