

缺血修饰清蛋白在血脂升高患者中的变化及调脂药物的作用*

曾灶昌¹, 邓海², 屠洪¹

(1. 广东省深圳市光明新区公明人民医院药剂科, 518106; 2. 广东省深圳市第二人民医院心内科, 518035)

[摘要] **目的** 探讨缺血修饰清蛋白(IMA)与血脂、炎症标记物间的关系及服用调脂药物后的变化。**方法** 测定30例血脂轻度升高患者服用辛伐他汀前后的总胆固醇(Chol), 低密度脂蛋白(LDL), 高密度脂蛋白(HDL), 三酰甘油(TG), 高敏C反应蛋白(hsCRP), 肌钙蛋白(cTnI), IMA及血浆清蛋白(Alb)水平进行分析比较, 30例健康人作为对照组。**结果** 研究组中hsCRP及IMA显著升高($P < 0.01$); IMA水平与hsCRP, Chol及LDL含量呈显著正相关($P < 0.01$), 与HDL含量呈负相关($P < 0.05$); 服用调脂药物后hsCRP及IMA显著下降($P < 0.01$), HDL上升($P < 0.01$)。**结论** IMA在血脂升高患者中异常升高; 胆固醇水平及炎症标志物水平升高可使清蛋白结合钴离子能力减弱产生IMA; 辛伐他汀能有效调脂并减轻炎症反应及IMA的形成。

[关键词] 辛伐他汀; 血脂; 缺血修饰清蛋白; 高敏C反应蛋白

[中图分类号] R972.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)07-0870-03

缺血修饰清蛋白(IMA)是缺血的敏感指标, 但存在特异性的问题。研究发现在非心肌缺血及非缺血状态下 IMA 有升高的表现^[1,2]。高脂血症是动脉粥样硬化性疾病的主要成因之一, 是冠心病、脑卒中等缺血性疾病的危险因素。笔者在本研究中通过检测无症状高脂血症患者的 IMA 值及与不同脂蛋白的关系, 探讨单纯高脂血症患者的 IMA 变化情况及其可能机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择30例于2008年3~6月在我院门诊就诊无症状血脂升高患者, 血脂诊断标准参照NCEP ATP III^[3]中高密度胆固醇血症标准: 总胆固醇(Chol) $\geq 5.17 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($200 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$) 和/或低密度脂蛋白(LDL) $\geq 3.36 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($130 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)。排除吸烟、原发性高血压、糖尿病、外伤、妊娠、冠心病、脑卒中、心房颤动、结缔组织病、感染性炎症或正服用非甾体类抗炎药物, 严重肝肾功能损害及其他缺血性疾病; 同期在我院体检健康人30例设为对照组。研究组均签署知情同意书, 经医院伦理委员会通过批准。

1.2 检测指标 入选对象均采血检测Chol、LDL、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、血清清蛋白(Alb)、IMA、高敏C反应蛋白(hsCRP)及肌钙蛋白I(cTnI)等指标。研究组采血后每晚睡前服用辛伐他汀(默沙东公司, 批准文号: 国药准字H19990366,) 20 mg, 每月复查肝功能, 如因转氨酶持续升高, 未能坚持服药或其他任何原因导致治疗终止或药物减量予出组处理。服药3个月后采血复测所有观察指标。

1.3 标本处理 所有入选对象均空腹12 h, 采肘静脉血6 mL 分置于两个空白干燥管内, 2 500 g 离心15 min 采集血清样本, 其中一管血清冻存于-20℃冰箱, 待测 IMA, hsCRP。用于检

测 IMA 的样本保存时间不超过4周。另管血清分别送生化室检测Chol, LDL, TG, HDL, Alb 和核医学科检测cTnI。研究组服药3月后按上述方法采血复测所有指标。

1.4 检测方法 Chol, LDL, TG, HDL, Alb 检测均在Unicel Dx C 800 Synchron(Beckmancoulter 公司)全自动生化分析仪完成。其中Chol和TG检测用氧化酶法, LDL和HDL采用直接法。hsCRP测定采用免疫酶联吸附法, 吸光度测定波长450 nm, 试剂盒(ADL)由深圳市萃智生物公司提供。IMA根据ACB试验原理, 采用终点法测定, 波长(副/主)700/510 nm, 试剂合由长沙顺康科技开发有限公司提供(产品注册号: YZB/湘0010-2006)。

1.5 统计学方法 采用SPSS13.0 统计分析软件进行数据处理及分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本t检验, 前后对比采用配对样本t检验; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验; 相关分析采用线性回归分析; $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

符合入选标准的高脂血症病例共30例, 对照组30例。两组的性别构成与年龄差异均无显著性。两组Alb均在正常范围($30 \sim 55 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)内, Alb含量差异无显著性。研究组与对照组比较 IMA 及 hsCRP 显著升高, 而 cTnI 差异无显著性。服用调脂药物后, 研究组Chol及LDL显著下降, HDL升高, TG差异无显著性, 而 IMA 及 hsCRP 显著下降, 但与对照组比较仍差异有显著性(见表1)。

研究组中 IMA 与 HDL 呈显著负相关, 与 hsCRP, Chol 及 LDL 呈显著正相关, 相关系数(r)分别为-0.413, 0.871, 0.705及0.663, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 。hsCRP与Chol及LDL呈显著正相关, 与HDL呈显著负相关, 与TG无显著相关性, r 分别为0.843, 0.815, -0.415及-0.133。

3 讨论

IMA 是迄今为止唯一经美国 FDA 批准上市销售作为临床

[收稿日期] 2009-01-06

[基金项目] * 深圳市科技局 2007 计划项目(基金编号: 200703201)

[作者简介] 曾灶昌(1973-), 男, 广东博罗人, 主管药师, 学士, 从事临床药理工作。电话: 0755-27548785。

表 1 两组血常规参数检测值

 $\bar{x} \pm s$

项目	例数	年龄/ 岁	性别/例		Alb/ ($g \cdot L^{-1}$)	Chol/ ($mmol \cdot L^{-1}$)	LDL/ ($mmol \cdot L^{-1}$)
			男	女			
研究组	30						
治疗前		43.1 ± 4.9	17	13 ^{*1}	46.9 ± 4.8 ^{*1}	6.66 ± 0.72 ^{*2}	3.99 ± 0.39 ^{*2}
治疗后		43.1 ± 4.9 ^{*1}	17	13	46.5 ± 5.1	4.89 ± 0.72 ^{*2*3}	3.05 ± 0.36 ^{*2*3}
对照组	30	42.2 ± 5.5	16	14	46.7 ± 4.0	4.07 ± 0.47	2.03 ± 0.61

项目	例数	HDL/ ($mmol \cdot L^{-1}$)	TG/ ($mmol \cdot L^{-1}$)	hsCRP/ ($ng \cdot mL^{-1}$)	CTnI/ ($ng \cdot mL^{-1}$)	IMA/ ($U \cdot mL^{-1}$)
治疗前		0.79 ± 0.14 ^{*2}	3.59 ± 2.41 ^{*2}	23.28 ± 4.24 ^{*2}	0.005 ± 0.01 ^{*1}	69.3 ± 8.0 ^{*2}
治疗后		1.09 ± 0.21 ^{*2*3}	3.18 ± 1.89 ^{*2}	4.63 ± 1.86 ^{*2*3}	0.004 ± 0.01	46.5 ± 11.6 ^{*2*3}
对照组	30	1.21 ± 0.17	1.63 ± 0.31	2.12 ± 1.28	0.004 ± 0.01	22.1 ± 11.1

与对照组比较, ^{*1} $P > 0.05$, ^{*2} $P < 0.05$; 与治疗前比较, ^{*3} $P < 0.05$

诊断的心肌缺血生化标志物。IMA 敏感性极高, 对心肌缺血的早期诊断及预后均有很高的临床价值^[4]。文献资料表明, IMA 升高还可发生于非心肌缺血疾病中^[1,2]。本研究结果显示高脂血症与炎症反应有关, 表现为炎症因子, 如 hsCRP 的升高并且伴有相应的 IMA 升高。高脂血症患者更易形成粥样斑块。本研究中高脂血症患者胆固醇及低密度脂蛋白水平升高与炎症因子 hsCRP 增加呈正相关, 与文献资料符合^[5]。高脂血症患者粥样斑块的形成与血管内皮慢性炎症进程有关, 炎症反应使内皮细胞发生白细胞趋附及血小板聚集, 局部过氧化及自由基形成等病理生理过程, 血管局部有发生狭窄及缺血的可能, 是导致研究中发现 IMA 升高与炎症产物 hsCRP 升高呈正相关的可能机制。高胆固醇水平可使 LDL 发生过氧化, LDL 经过氧化修饰后形成 ox-LDL 及大量的氧自由基, 与此同时, 为减少 LDL 过氧化及泡沫细胞的形成, 抗 ox-LDL 生成增加, 加剧炎症反应的过程^[6]。与本研究结果一致, DUARTE 等^[7]在一组高脂血症患者中发现 LDL, ox-LDL 及抗 ox-LDL 与 hsCRP 及 IMA 的水平呈正相关, 进一步说明这一机制。氧自由基在高脂血症内皮功能损伤发生过程中起着重要作用, 它是炎症细胞聚集并引发动脉硬化发生前的炎症反应^[8]。过氧化作用是冠心病早期 CRP 增加并促进炎症反应的决定因素^[9]。

IMA 形成的机制尚无定论, 可能机制为缺血时由于局部细胞因血流灌注不足而发生低氧、酸中毒、自由基损伤、细胞膜依赖的钠钙泵破坏致使游离钴离子 (Co) 从循环蛋白的金属结合位点释放, 钴离子增加, 与经修饰的清蛋白结合形成 IMA 或称为钴结合蛋白 (albuminocobalt binding, ACB)^[10]。本研究高脂血症患者 IMA 显著升高, 并且与 hsCRP 呈显著正相关。IMA 升高可能与血脂升高后过氧化作用及氧自由基生成有关, 此外, 炎症反应后导致血管内皮细胞损伤及其引起的继发病理生理改变可能是 IMA 升高的原因^[11]。高脂血症存在由血管内皮细胞及血细胞共同作用产生的低水平炎症状态。血小板和单核细胞通过释放大量的生物活性物质成为这一病理过程的主要循环细胞。生物活性物质的释放及局部内皮细胞的炎症反应形成高脂血症患者血栓前状态 (prothrombotic state, PTS) 的基础^[12]。血小板活化是 PTS 的始动环节, 在 CHEN 等^[13]研究中发现, ox-LDL 通过 CD36 信号途径调节促进血小板活化。不排除 IMA 升

高与 PTS 有关, 但两者的确切关系有待进一步探讨。

与 WADHAM 等^[14]的结果一致, 本研究中 HDL 与 hsCRP 呈负相关; 此外, 与 IMA 也呈负相关。HDL 可以抑制内皮细胞表面细胞介导的炎症黏附分子的表达, 并可作为抗氧化剂阻止 LDL 的过氧化及抗 ox-LDL 抗体的生成, 具有潜在的抗炎作用, 防止动脉硬化发生的主要成分^[15,16]。HDL 降低使炎症反应增加。

如前所述, 所有患者服用他汀类药物 3 个月后 Chol 和 LDL 水平显著下降, HDL 水平升高, 而 IMA 与 hsCRP 均有显著下降。血脂水平降低使过氧化作用及炎症反应减轻, 表现为炎症因子含量下降。与对照组比较, IMA 与 hsCRP 的水平仍显著升高, 可能与血脂水平仍有差异有关。他汀类药物作为 HMG-CoA 还原酶抑制剂使胆固醇的利用及转化为 LDL 减少从而达到调脂的目的。他汀类可以同时升高 HDL 水平并具有调脂外的作用, 如减轻内皮细胞炎症反应及改善 PTS 等^[17,18]。根据 ATPIII 中对高脂血症的定义及危险分层, 本研究入选对象为血脂边缘升高及低危人群, LDL $\geq 4.94 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ ($190 \text{ mg} \cdot dL^{-1}$) 时考虑调脂药物治疗。本研究显示血脂在边缘升高后已存在炎症因子增高及可能存在的缺血情况, 服用调脂药物后异常指标均显著改善但仍与正常人差异有显著性。血脂边缘升高的低危人群已有粥样斑块形成的倾向, 可能需要药物治疗。

总之, 本研究进一步说明高脂血症状态与炎症状态的关系, 炎症反应使氧自由基生成增多致使钴离子与清蛋白的结合减少形成 IMA; IMA 的相关性 hsCRP 提示 IMA 可能具有炎症反应及 PTS 的预测作用; 他汀类调脂药物可以减轻炎症反应及 PTS。需进行更多的研究证实以上结论。类似研究的展开有利于进一步明确血脂水平对动脉粥样硬化性及血栓性疾病进程的影响及调脂药物的干预时机。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.07.021

[参考文献]

- [1] VAN RIJN B B, FRANX A, SIKKEMA J M, et al. Ischemia modified albumin in normal pregnancy and preeclampsia [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2008, 27(2): 159-167.
- [2] SINHA M K, ROY D, GAZE D C, et al. Role of ischemia modified albumin new biochemical marker of myocardial ischemia in the early diagnosis of acute coronary syndromes [J]. *Emerg Med J*, 2004, 21

(1):29-34.

[3] GRUNDY S M, CLEEMAN J I, BAIREY N M, *et al.* Implication of recent trails for the national cholesterol education program adult treatment paneo III guideline[J]. *Circulation*, 2004,110(2):227-239.

[4] NIHAT K, YAKUP C, EMRULLAH B, *et al.* Use of ischেমamodified albumin in diagnosis of coronary artery disease[J]. *Coron Artery Dis*, 2007,18(8):633-637.

[5] PACKARD R R S, LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction[J]. *Clin Chem*, 2008,54(1):24-38.

[6] MADAMANCHI N R, VENDROV A, RUNGE M S. Oxidative stress and vascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005,25(1):29-38.

[7] DUARTE M M, ROCHA J B, MORESCO R N, *et al.* Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia[J]. *Clin Biochem*, 2009,42(7-8):666-671.

[8] ARMSTRONG E J, MORROW D A, SABATINE M S. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes, part I: introduction and cytokines[J]. *Circulation*, 2006,113(6):72-75.

[9] KASAP S, G NEN A, SENER D E, *et al.* Serum cardiac markers in patients with acute myocardial infarction: oxidative stress, C-reactive protein and N-terminal probrain natriuretic peptide[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2007,41(1):50-57.

[10] DEFILIPPI I C, YOON S, RO A, *et al.* Early detection of myocardial ischemia by a novel blood based biomarker: the kinetics of ischemia modified albumin[J]. *JACC*, 2003,41(SupplA):A340.

[11] BOGAVAC-STANOJEVIC N, JELIC-IVANOVIĆ Z, SPASOJEVIĆ K, *et al.* Lipid and inflammatory markers for the prediction of coronary artery disease: a multi-marker approach[J]. *Clin Biochem*, 2007,40(13-14):1000-1006.

[12] FERRONI P, BASILI S, DAVI G. New insights in the pathogenesis of prothrombotic state associated with hypercholesterolemia [J]. *Recenti Prog Med*, 2004,95(3):169-178.

[13] CHEN K, FEBBRAIO M, LI W, *et al.* A specific CD36-dependent signaling pathway is required for platelet activation by oxidized low-density lipoprotein[J]. *Circ Res*, 2008,102(12):1512-1519.

[14] WADHAM C, ALBANESE N, ROBERTS J, *et al.* High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity[J]. *Circulation*, 2004,109(17):2116-2122.

[15] MINEO C, DEGUCCI H, GRIFFIN J H, *et al.* Endothelial and antithrombotic actions of HDL[J]. *Circ Res*, 2006,98(11):1352-1364.

[16] ASSMANN G, GOTTO A M. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2004,109(Suppl1):8-14.

[17] PUC CETTI L, BRUNI F, BOVA G, *et al.* Role of platelets in tissue factor expression by monocytes in normal and hypercholesterolemic subjects. in vitro effect of cerivastatin[J]. *Int J Clin Lab Res*, 2000,30(3):147-156.

[18] CIPOLLONE F, MEZZETTI A, PORRECA E, *et al.* Association between enhanced soluble CD40L and prothrombotic state in hypercholesterolemia: effects of statin therapy [J]. *Circulation*, 2002,106(4):399-402.

齐拉西酮联合小剂量氯氮平治疗 难治性精神分裂症 30 例

任 列,朱毅平,孙菊水

(浙江省湖州市第三人民医院,湖州 313000)

[摘要] **目的** 探讨齐拉西酮联合小剂量氯氮平治疗难治性精神分裂症的疗效及安全性。**方法** 按随机分组法,将符合难治性精神分裂症条件的 60 例患者,分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组给予齐拉西酮 160 mg·d⁻¹,氯氮平 150 mg·d⁻¹。对照组给予氯氮平 500 mg·d⁻¹。研究周期为 8 周。治疗前、治疗后第 2,4,8 周末评定阳性与阴性症状量表评分(PANSS)、不良反应量表评分(TESS)。治疗前后均测定血、尿常规;肝、肾功能;心、脑电图。**结果** 治疗 2 周后两组患者的 PANSS 总分、阳性症状分都明显下降(P<0.05)。治疗组阴性症状分第 2 周开始下降,对照组从第 4 周开始下降,提示治疗组对缓解阴性症状的作用更为迅速。第 8 周末两组临床痊愈率、有效率相当(P>0.05)。对照组嗜睡、流涎、便秘、头昏的出现率、脑电图异常率、体质量、体质量指数(BMI)增加要明显高于治疗组(P<0.01 或 P<0.05)。**结论** 小剂量氯氮平联合齐拉西酮和大剂量的氯氮平治疗难治性精神分裂症同样有效,而且不良反应相对较轻且少。

[关键词] 齐拉西酮;氯氮平;精神分裂症,难治性

[中图分类号] R971.41;R749.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)07-0872-03

精神分裂症是一种病因不明的重症精神疾病,有 30% ~ 60% 患者对药物治疗发生抵抗,治疗效果不理想,被称为难治性精神分裂症。氯氮平是治疗难治性精神分裂症最有效的抗精神病药物之一。单独使用氯氮平治疗难治性精神分裂症常

需要较高剂量,因其毒副作用增大(多),患者难以忍受或坚持治疗,导致治疗失败^[1]。齐拉西酮为新型非典型抗精神病药,能有效地改善精神分裂症患者的阳性症状和阴性症状,而且不良反应轻微。2007 年 6 月~2008 年 6 月,笔者用较高剂量氯氮