

Rho激酶抑制剂对不稳定型心绞痛患者疗效的观察

杨 斌, 郑春燕, 宇仁超, 李 珊, 谭丽娟

(青岛大学附属医院心血管内科, 山东青岛 266003)

摘要: **目的** 观察 Rho 激酶抑制剂 (法舒地尔) 对不稳定型心绞痛患者的疗效及其对血浆高敏 C-反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 浓度的影响。**方法** 将 58 例经冠状动脉造影证实的不稳定型心绞痛患者分为常规治疗组和法舒地尔治疗组。常规治疗组 ($n = 28$) 给予常规药物治疗 (阿司匹林、低分子肝素、 β -受体阻断药、他汀类药物、硝酸酯类和钙离子拮抗剂等); 法舒地尔治疗组 ($n = 30$) 在常规治疗基础上加用法舒地尔 60 mg, 加入 0.9% 氯化钠溶液 250 mL 每天 1 次, 静脉注射 14 d。观察并比较两组治疗后总有效率及其血浆中 hs-CRP 和 IL-1 浓度。**结果** 法舒地尔治疗组治疗 14 d 后总有效率明显高于常规治疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗后血浆 hs-CRP 和 IL-1 浓度较治疗前降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 但法舒地尔组改变较常规治疗组更为明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 法舒地尔可能通过阻止组织因子的表达和凝血酶的形成, 抑制粥样硬化病变的炎性反应, 从而稳定斑块, 减少急性心脏缺血事件的发生。

关键词: 心绞痛, 不稳定型; 高敏 C-反应蛋白; 白细胞介素-1; Rho 激酶抑制剂

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2014)05-0578-03

Effects of Rho-kinase inhibitors in patients with unstable angina pectoris

YANG Bin, ZHENG Chun-yan, YU Ren-chao, LI Shan, TAN Li-juan

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

Abstract: Objectives To observe the effects of Rho-kinase inhibitors on high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin-1 (IL-1) in patients with unstable angina pectoris (UAP). **Methods** A total of 58 patients with UAP confirmed by coronary angiography were recruited and divided into two groups: conventional therapy group ($n=28$) and Rho-kinase inhibitor (fasudil) therapy group ($n=30$). Basic medication including aspirin, low-molecular-weight heparins, beta receptor blockers, statins, nitrates and calcium antagonists were used in the two groups, fasudil (60 mg in 250 mL 0.9% NaCl, intravenous infusion, once a day, 14 days as 1 course) was added in fasudil therapy group. Total effectiveness rate was observed and concentrations of hs-CRP and IL-1 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) at baseline and 14 days later in the two groups. **Results** Total effectiveness rate was obviously higher in fasudil therapy group than in conventional therapy group after treatment for 14 days ($P < 0.05$). Concentrations of hs-CRP and IL-1 in the two groups after treatment significantly decreased than those at baseline ($P < 0.05$), and they were obviously lower in fasudil therapy group compared with conventional therapy group ($P < 0.05$). **Conclusions** Rho-kinase inhibitors (fasudil) can inhibit the inflammatory response in patients with atherosclerotic heart disease by preventing tissue factor expression and thrombin formation, which may contribute to the stability of atherosclerotic plaques and improvement of myocardial ischemia.

Key words: angina, unstable; high-sensitivity C-reactive protein; interleukin-1; Rho-kinase inhibitors

Rho 激酶 (Rho-associated coiled-coil forming protein serine/threonine kinase, ROCK) 广泛分布于哺乳类动物的组织细胞中, 是具有信息传导和分

子开关功能的信号多肽。ROCK 通过与血管紧张素 II、内皮素-1、血小板源性生长因子等血管活性物质的相互作用参与多种细胞功能, 如基因表达、胞质分裂、细胞黏附和迁移及细胞凋亡等的调节, 与动脉粥样硬化、原发性高血压 (高血压)、冠状动脉痉挛、心肌缺血等主要心血管疾病的发生和发展关系密切^[1,2]。不稳定型心绞痛的病理生理基础

作者简介: 杨斌 (1979-), 男, 硕士研究生, 研究方向为心血管免疫学。

通信作者: 谭丽娟, E-mail: qdтанlijuan@126.com

是冠状动脉粥样斑块破裂,血小板激活伴血栓形成,并伴或不伴有冠状动脉张力变化,甚至痉挛。在此过程中,凝血酶的激活在血栓形成中起到一个中枢性的作用,是级联的放大反应,诱导血小板聚集的同时促进组织因子的表达。目前的研究证明 ROCK 抑制剂可以阻止组织因子的表达,还可能阻止凝血酶的形成,从而减少急性心脏缺血事件的发生^[3-4]。本研究通过应用 ROCK 抑制剂(盐酸法舒地尔)治疗不稳定型心绞痛,观察临床治疗效果及其对血浆高敏 C-反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 浓度的影响,并探讨可能涉及的机制。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 4 月至 2013 年 4 月青岛大学医学院附属医院心内科收治的 58 例经冠状动脉造影证实的不稳定型心绞痛患者为研究对象。其中男 31 例,女 27 例,年龄(60.0±6.5)岁。所有患者符合 Braunwald 分级 I 或 II 级,入院前出现过静止性胸痛,有一过性的 ST 段压低或 T 波倒置,肌酸激酶(CK-MB)和心肌肌钙蛋白 I (CTnI)升高小于正常上限的两倍。排除合并严重心力衰竭(左心室射血分数<40%)、高血压、风湿性心肌病、心肌病、严重的肝及肾功能不全、风湿系统疾病、严重感染、恶性肿瘤等疾病。将上述 58 例患者按随机(随机数字表法)分为两组:常规治疗组 28 例[男 15 例,女 13 例,年龄(61±7)岁]和 ROCK 抑制剂(法舒地尔)30 例[男 16 例,女 14 例,年龄(60±8)岁]治疗组。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 给药方法

常规治疗组给予常规药物治疗(阿司匹林、低分子肝素、 β -受体阻断药、他汀类药物、硝酸酯类和钙离子拮抗剂等药物),ROCK 抑制剂(法舒地尔)治疗组在常规治疗基础上加用法舒地尔 60 mg,加入 0.9%氯化钠溶液 250 mL 每天 1 次静脉注射 14 d。

1.3 疗效评定标准

显效:症状消失或基本消失;有效:胸痛发作次数、程度及持续时间明显减轻;无效:症状与治疗前基本相同。以显效加有效计算总有效率。

1.4 血浆细胞因子的测定

所有患者于用药前及用药 14 d 后于清晨空

腹抽取肘静脉血 2 mL [乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝],1 000 r/min 离心 15 min 后取上清置于-80℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA 法)测定血浆 hs-CRP 和 IL-1 浓度。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为有差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组吸烟史、家族史比较,差异无统计学意义[35.7% (10/28) vs. 36.7% (11/30), $P>0.05$; 50.0% (14/28) vs. 53.3% (16/30), $P>0.05$]。两组血脂浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1 两组血脂浓度比较 [$\bar{x}\pm s$, mmol·L⁻¹]

项 目	常规治疗组	法舒地尔治疗组
<i>n</i>	28	30
总胆固醇	4.81±0.72	4.92±0.67
低密度脂蛋白胆固醇	2.93±0.63	3.05±0.56
高密度脂蛋白胆固醇	1.02±0.28	0.97±0.28
三酰甘油	1.57±0.52	1.60±0.49

2.2 两组患者疗效的比较

法舒地尔治疗组总有效率明显高于常规治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者疗效的比较 [n (%)]

组 别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
常规治疗组	28	14(50.0)	8(28.6)	6(21.4)	22(78.6)
法舒地尔治疗组	30	16(53.3)	11(36.7)	3(10.0)	27(90.0)*

注:与常规治疗组比较,* $P<0.05$

2.3 两组血浆高敏 C-反应蛋白和白细胞介素-1 浓度比较

两组治疗前血浆 hs-CRP 和 IL-1 浓度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后血浆 hs-CRP 和 IL-1 浓度较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且法舒地尔组改变较常规治疗组更为明显,详见表 3。

3 讨论

ROCK 是最早发现的 Rho 效应物。ROCK 在分子水平表达能上调促进炎症、氧化应激、血栓形

表3 两组血浆 hs-CRP 和 IL-1 浓度比较 $[\bar{x} \pm s]$

组别	n		hs-CRP/mg·L ⁻¹	IL-1/pg·mL ⁻¹
常规治疗组	28	治疗前	15.9±2.2	114.7±8.9
		治疗后	9.1±1.9*	73.4±4.2*
法舒地尔治疗组	30	治疗前	16.6±1.8	115.6±7.6
		治疗后	5.8±1.1* ¹⁾ *	52.5±3.9* ¹⁾ *

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与常规治疗组治疗后比较,¹⁾* $P<0.05$

成和纤维化的各种因子,下调内皮型一氧化氮合酶; ROCK 在细胞水平能介导血管平滑肌细胞收缩,促进增殖和迁移,促进炎症细胞移动,参与动脉粥样硬化的发生与发展^[5]。不稳定型心绞痛的病理生理基础是冠状动脉粥样斑块破裂,血小板激活伴血栓形成,并伴或不伴有冠状动脉张力变化、甚至痉挛。在此过程中,凝血酶的激活在血栓形成中起到一个中枢性的作用,是级联的放大反应,在诱导血小板聚集的同时促进组织因子的表达。Masato 等^[4]在研究凝血酶诱导的组织因子的表达途径及机制时发现,在人体主动脉内皮细胞(HAECs)和人体主动脉平滑肌细胞(HASMCs)的培养基中,凝血酶是经 Rho/ROCK 途径诱导组织因子表达的;经给予 ROCK 的特异性抑制剂可以阻止组织因子的表达作用,且存在剂量依赖性。所以,抑制 Rho/ROCK 途径还可能阻止凝血酶的形成,减少急性冠状动脉综合征的发生。另有研究表明,ROCK 抑制剂能逆转硬化的冠状动脉痉挛、损伤、压力重构等血管疾病的发展,对抗心肌缺血^[6]。实验表明,应用 ROCK 抑制剂可抑制巨噬细胞移行,从而抑制血管损伤的形成;ROCK 抑制剂还能抑制一氧化氮合成等逆转药物诱发的冠状动脉重构^[7,8],从而减少急性临床缺血事件的发生。

本研究观察 ROCK 抑制剂(盐酸法舒地尔)对不稳定型心绞痛患者疗效及其对血浆中 hs-CRP 和 IL-1 浓度的影响。结果显示两组不稳定型心绞痛患者经过 1 个疗程(14 d)的治疗后,法舒地尔治疗组的总有效率明显高于常规治疗组,且反映患者体内炎症水平的 hs-CRP 和 IL-1 浓度在治疗

后均较前有所下降,与常规治疗组相比,法舒地尔治疗组 hs-CRP 和 IL-1 浓度下降更明显。提示法舒地尔可以明显减少心绞痛发作频率和疼痛时间,其机制可能为法舒地尔阻止了组织因子的表达,还可能阻止凝血酶的形成,抑制粥样硬化病变的炎症反应,并能稳定斑块,从而减少急性心脏缺血事件的发生。本研究的样本量虽然偏少,但是其研究结果令人鼓舞,为不能耐受硝酸酯类药物副作用如血压低、头疼等的不稳定型心绞痛患者提供了一个新的治疗途径,具有广阔的临床应用前景。

参考文献:

- [1] MADAULE P, AXEL R. A novel RAS-related gene family[J]. Cell, 1985, 41(1): 31-40.
- [2] SOMLYO A P, SOMLYO A V. Signal transduction by G-protein, Rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II [J]. J Physiol, 2000, 522 (2): 177-185.
- [3] NOMA K, OYAMA N, LIAO J K. Physiological role of ROCKs in the cardiovascular system [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2006, 290(3): C661-C668.
- [4] MASATO E, TOSHIYUKI K, FRANCESCO C, et al. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells [J]. Circulation, 2002, 105(15): 1756-1765.
- [5] SHINOKAWA H. Rho-Kinase as a novel therapeutic target in treatment of cardiovascular diseases [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2002, 39(3): 319-327.
- [6] SHINOKAWA H, MORISHIGE K, MIYATA K, et al. Long-term inhibition of Rho-kinase induces a regression of arteriosclerotic coronary lesions in porcine model in vivo [J]. Cardiovasc Res, 2001, 51(1): 169-177.
- [7] MIYATA K, SHINOKAWA H, KANDABASHI T, et al. Rho-kinase is involved in macrophage mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(11): 2351-2358.
- [8] MATSUMOTO Y, UWATOKU T, OIK, et al. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses neointimal formation after stent implantation in porcine coronary arteries: involvement of multiple mechanisms [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(1): 181-186.

(收稿日期:2014-01-17)