

表 3 取药品最高价格时的成本效果分析

Tab. 3 Cost-effectiveness analysis based on drug highest price

敏感度分析项	组别	成本/元	效果/%	C/E	ΔC/ΔE
速效救心丸(最	速效救心丸组	396.78	88.57	4.48	0.055
高价格 29.30 元)	麝香保心丸组	396.70	87.11	4.55	*

注: *表示以该组的成本和效果为基线进行增量分析。

Note: *The baseline for the cost and effectiveness of the group.

2.2.4 基于较优有效率的治疗周期的敏感性分析

由 meta 分析可知,速效救心丸组、麝香保心丸组治疗有效率较优时的治疗周期为 6 周和 8 周,因此,保持其他条件不变,选取使各组取有效率较优的治疗周期,观察相应 C、E、C/E、ΔC/ΔE 变化,结果显示,当保持其他条件不变,选取使 2 组有效率较优的治疗周期时,不改变研究结论,即速效救心丸组经济性较优。结果见表 4。

表 4 2 组有效率取最优时的治疗周期的成本效果分析

Tab. 4 Cost-effectiveness analysis based on the treatment cycle of the optimal efficiency

组别	治疗周期	成本/元	效果/%
速效救心丸组	6 周	420.08	89.65
麝香保心丸组	8 周	636.03	87.28

3 讨论

本研究所进行的确定性分析结果显示,速效救心丸组和麝香保心丸组治疗周期为 4 周时,速效救心丸治疗冠心病心绞痛的有效率较高,且总成本较低,其经济性较优。

本研究所进行的敏感性分析结果显示,基于药品价格、疗效判断标准和疗程的敏感性分析不

改变研究结果;只有当取速效救心丸较高质量文献计算的有效率时才改变确定性分析研究结果,文献质量为敏感性因素。

本研究的局限性:首先,可供本研究使用的文献总体质量偏低,因此所纳入的文献质量偏低(绝大部分文献 Jadad 得分 ≤ 3 分),基于该类文献所提供的有效性数据进行的经济性评价,其结果可能与实际存在偏差。其次,在成本部分,本研究主要通过查阅发改委、省卫生系统公布的价格进行成本核算,这可能会与实际成本存在差异,但由于组间不存在显著性差异,因此不会对研究结果产生大的影响。

综上所述,本研究结论的可靠性和稳定性较好。但是由于文献质量的影响,更确切的分析有待于开展更多高质量的前瞻性实验。

REFERENCES

- [1] 曾举红. 心血管病治疗精要[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2004.
- [2] 任大杰. 益气活血通络法治疗初发劳力型心绞痛的临床研究[D]. 山东中医药大学, 2012.
- [3] 许锦东. 冠心病的常见治疗方法[N]. 中国中医药报, 2003, 3(14).
- [4] 从麝香保心丸看冠心病的中药防治[N]. 医药经济报, 2011-4-6(A06).
- [5] 《中国药物经济学评价指南》课题组. 中国药物经济学评价指南(2011 版)[J]. 中国药物经济学, 2011(3): 6-48.
- [6] 孙利华. 药物经济学[M]. 第 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [7] 卫生部. 心血管系统药物临床药理基础. 心血管系统药物临床研究指导原则[J]. 中国药理学杂志, 1998, 4(4): 251-251.

收稿日期: 2014-07-02

普伐他汀治疗过程中 ABCA1 基因变异对心脏病患者的影响

斯红萍, 张康, 金美娟, 卢亮(东阳市人民医院心血管内科, 浙江 东阳 323000)

摘要: 目的 研究普伐他汀治疗过程中 ABCA1 基因变异对心脏病患者的影响。方法 选取 236 例冠心病(coronary heart disease, CHD)患者与 267 例健康体检者(设为对照组)。CHD 患者分为常规治疗组和普伐他汀组, 常规治疗组口服阿司匹林 $0.1\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$, 普伐他汀组在口服阿司匹林 $0.1\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ 的基础上给予普伐他汀 $35\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 抽血检测患者治疗前、治疗 8、16 周后的总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、载脂蛋白 A-I(apoprotein A-I, apoA-I)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白 B(apoprotein B, apoB)和三酰甘油(triacylglycerol, TG)水平, 提取 DNA 进行基因型分析。对照组抽血检测 6 项生化指标, 采用 Taqman

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2014KYA221)

作者简介: 斯红萍, 女, 副主任医师 Tel: (0579)89605081 E-mail: sihongping3486@126.com

探针技术提取 DNA 并进行基因型分析。结果 CHD 患者吸烟者 139 例显著高于对照组 116 例; ABCA1 R219K 基因变异频率两者相似, K 携带者所占比率: CHD 组为 67.8%, 对照组为 66.7%; 普伐他汀组治疗 8, 16 周后较常规治疗组的 TC、TG、LDL-C、apoB 水平低, HDL-C、apoA-I 水平高, 差异具有统计学意义($P<0.05$); CHD 患者中 K 携带者 HDL-C、apoA-I 水平高于 RR 型, TG 水平低于 RR 型, 普伐他汀治疗前后 LDL-C、apoB、TC 水平在 RR、RK、KK 3 种基因型组间差异无统计学意义; 治疗前后 K 携带患者的 HDL-C 以及 apoA-I 水平显著高于 RR 基因型患者($P<0.05$); ABCA1 基因变异对普伐他汀治疗疗效有促进作用, 尤其 KK 基因型与 RR 型相比, 具极显著促进作用($P=0.008$)。结论 ABCA1 基因变异影响冠心病患者血浆脂质水平, 尤其是 HDL-C 和 apoA-I 的水平。

关键词: 普伐他汀; ABCA1 基因变异; 冠心病

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)05-0602-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.05.022

Significance of ABCA1 Gene Mutation of Pravastatin Therapy on the Patients with Heart Disease

SI Hongping, ZHANG Kang, JIN Meijuan, LU Liang(Department of Cardiology, Dongyang People's Hospital, Dongyang 323000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the significance of ABCA1 gene mutation of pravastatin therapy on the patients with heart disease. **METHODS** Two hundred and thirty six cases of coronary heart disease(CHD) patients and 267 cases of healthy subjects were selected. CHD patients were divided into CHD-conventional treatment group and CHD-ravastatin group. CHD-conventional treatment got aspirin $0.1\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$, CHD-ravastatin got pravastatin $35\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ plus aspirin $0.1\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$. The level of TC, HDL-C, apoA-I, LDL-C, apoB, TG in blood samples were tested before and after treated for 8, 16 weeks. Control group also adopted 6 biochemical index of blood testing, and DNA in two groups was extracted by Taqman probe method for genotype analysis. **RESULTS** The number of smoking in CHD group(139 cases) was significantly higher than that of control group (116 cases); ABCA1 R219K gene mutation frequency was similar in the two groups, K carriers ratio in CHD and control group were 67.8% and 66.7%. Compared with CHD-conventional treatment group, after 16 weeks treatment, CHD-ravastatin group had lower level of TC, TG, LDL-C, apoB and higher level of HDL-C and apoA-I. The change regulation of after 8 weeks treatment was the same, the difference was statistically significant($P<0.05$). K carriers of CHD group had higher HDL-C, apoA-I level and lower TG level, and LDL-C, apoB, TC level in RR, RK, KK genotypes had no differences before and after pravastatin therapy. The HDL-C, apoA-I level of K carriers were significantly higher than RR type($P<0.05$); ABCA1 gene mutation promoted the curative effect of pravastatin therapy. **CONCLUSION** ABCA1 gene mutation has effects on CHD patients' blood plasma lipid level, especially HDL-C and apoA-I level.

KEY WORDS: pravastatin therapy; ABCA1 gene mutation; coronary heart disease

低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)是冠状动脉性心脏病的主要生化指标^[1]。普伐他汀作为“心脏药物”之一,在胆固醇合成过程中竞争性抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMGR),导致甲羟戊酸合成受阻,胆固醇合成量降低,刺激载脂蛋白 A-I(apoprotein A-I, apoA-I)受体功能上调和载脂蛋白 B(apoprotein B, apoB)功能下降,降低血液胆固醇含量,预防心血管病的发生^[2]。正常人群的三磷酸腺苷结合盒转运子 A1(ATP binding cassette transporter 1, ABCA1)基因为 149 kb 左右,编码一种高度保守的跨膜蛋白,控制肝细胞膜上由 HDL 介导的胆固醇逆转运和磷脂分泌通路畅行,降低胆固醇在血管壁上的过度

积聚和泡沫细胞数量^[3]。然而,ABCA1 基因具有多态性,常见的如基因编码区 219 和 1 587 位碱基 G 突变成 A,导致氨基酸 Arg 变为 Lys, 883 位碱基 U/C 或 A 突变为 G,导致氨基酸 Ile 变为 Met^[4]。有报道指出,变异携带者通过降低 TG 水平和升高 HDL-C 水平,减小血液黏稠度和动脉粥样硬化速度,预防心血管疾病,但大多数的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)改变不参与编码,所以对 ABCA1 蛋白功能无影响^[5]。而目前关于 ABCA1 基因 R219K 型的不同是否可影响心血管患者 HDL-C 水平的报道并不一致。Hironobu 等^[6]的研究表明 ABCA1 R219K 基因 KK 型在普伐他汀治疗过程中可减少心脏病发生的几率, Zwarts 等^[7]则报道 ABCA1 非基因编码区的 SNP 对血脂水平无影响。本研究分析 ABCA1 R219K 基因多态性和冠心病(coronary heart

disease, CHD)患者血脂水平以及普伐他汀治疗CHD的关系,探讨普伐他汀调脂效应个体化差异的遗传学机制,为临床研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2010年3月—2014年3月在东阳市人民医院住院的冠状动脉粥样硬化心脏病患者样本236例,男138例,女98例,年龄40~70岁,平均年龄(53.4±8.9)岁。根据心电图、冠状动脉造影、放射性核素显像检查结果确诊为冠状动脉粥样硬化心脏病,临床表现为进行体力活动或情绪激动时心前区产生胸闷感,长期可扩散至手指、颈部、腹部,发作时易呕吐、出汗、发热。对照组267例,男149例,女118例,年龄40~70岁,平均年龄(57.4±5.9)岁,为健康体检者,经询问无心脏病史。排除标准:有药物中毒史者;心、肝、肾、肺器官功能不正常患者;糖尿病患者;高血压患者;胃肠疾病患者。

1.2 治疗方法

CHD患者分为常规治疗组(100例)和普伐他汀组(136例),常规治疗组口服阿司匹林0.1 g·d⁻¹,普伐他汀组在口服阿司匹林0.1 g·d⁻¹的基础上给予普伐他汀35 mg·d⁻¹。8周为1个疗程,共2个疗程。

1.3 生化指标检测

患者入院后第2日以及服药8,16周后安排早晨采血。所有研究对象禁食12 h后,于清晨空腹采取静脉血,测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、HDL-C、LDL-C、apoA-I、apoB。apoA-I与apoB采用免疫比浊法,其他指标采用免疫化学沉淀法。

1.4 基因组DNA提取及基因型分析

空腹12 h后采血10 mL,于10 mL EDTA抗凝管中静置30 min后1 600 r·min⁻¹离心12 min,吸取2 mL血浆于-20℃冰箱中备用。引物设计与聚合酶链式反应条件参考国外文献^[8-9],获得PCR产物经8%聚丙烯酰胺电泳检测。20 μL PCR产物与5 U限制性内切酶,5 μL酶切缓冲液37℃水浴中酶切4 h,总反应体积30 μL。酶切产物经6%聚丙烯酰胺电泳检测。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件处理数据,计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采

用方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHD组与对照组一般资料比较

CHD组与对照组年龄、体质量指数、性别以及饮酒者所占比例均无显著差异,但吸烟者人数显著高于对照组($P<0.05$),详见表1。

表1 CHD组与对照组一般资料比较

Tab. 1 General information in CHD and control group

分组	例数	年龄	体质量指数	男性	饮酒	吸烟
CHD组	236	57.4±5.9	25.6±4.0	142	95	139 ¹⁾
对照组	267	53.4±8.9	25.4±3.6	149	103	116

注:与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$.

2.2 ABCA1基因R219K型的分布频率

DNA marker与酶切产物经电泳分离后得到3种大小不一的片段,见图1。对照组与CHD组K携带者所占比例相似,对照组和CHD组基因分布频率遵守Hardy-Weinberg平衡。见表2。

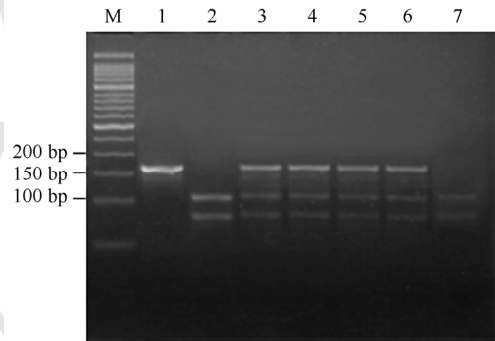


图1 ABCA1 R219K酶解片段聚丙烯酰胺电泳图

M-50 bp DNA marker; 1-RR型; 2, 7-KK型; 3-6-RK型。

Fig. 1 Polypropylene gel electrophoresis of ABCA1 R219K enzyme fragment

M-50 bp DNA maker; 1-RR; 2, 7-KK; 3-6-RK.

表2 ABCA1基因R219K型的分布频率

Tab. 2 The distribution frequency of R219K type in ABCA1 gene

分组	例数	基因分布频率/例(%)			
		RR	RK	KK	K携带者
对照组	267	89(33.3)	98(36.7)	80(30.0)	178(66.7)
CHD组	236	76(32.2)	92(39.0)	68(28.8)	160(67.8)

2.3 普伐他汀对血脂水平的影响

与对照组相比,普伐他汀组和常规治疗组治疗前TC、TG、LDL-C、apoB水平较高,而HDL-C、apoA-I水平较低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。经普伐他汀治疗或是常规治疗后,与治疗前相比,治疗8周和16周后HDL-C、apoA-I水平逐渐降低,

TC、TG、LDL-C、apoB 水平逐渐升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗 16 周后,普伐他汀组 TC、TG、LDL-C、apoB 水平较常规治疗组低,

HDL-C、apoA-I 水平较常规治疗组高,与治疗 8 周后变化相同,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 3。

表 3 治疗前后各项生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of biochemical indexes before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

生化指标	对照组 (267 例)	普伐他汀组(136 例)			常规治疗组(100 例)		
		治疗前	治疗 8 周	治疗 16 周	治疗前	治疗 8 周	治疗 16 周
TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	4.62 $\pm$ 0.78	5.36 $\pm$ 1.25 ³⁾	4.89 $\pm$ 0.92 ¹⁾²⁾	4.47 $\pm$ 1.31 ¹⁾²⁾	5.32 $\pm$ 1.03 ³⁾	4.94 $\pm$ 1.02 ¹⁾	4.59 $\pm$ 1.21 ¹⁾
HDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	1.29 $\pm$ 0.36	0.96 $\pm$ 1.21 ³⁾	1.19 $\pm$ 0.48 ¹⁾²⁾	1.25 $\pm$ 0.58 ¹⁾²⁾	0.94 $\pm$ 1.12 ³⁾	1.03 $\pm$ 0.49 ¹⁾	1.09 $\pm$ 0.43 ¹⁾
apoA-I/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	1.36 $\pm$ 0.24	1.18 $\pm$ 0.68 ³⁾	1.30 $\pm$ 0.42 ¹⁾	1.38 $\pm$ 0.19 ¹⁾	1.15 $\pm$ 0.82 ³⁾	1.21 $\pm$ 0.54 ¹⁾	1.25 $\pm$ 0.43 ¹⁾
LDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	3.01 $\pm$ 0.54	3.35 $\pm$ 0.91 ³⁾	2.74 $\pm$ 0.57 ¹⁾²⁾	2.49 $\pm$ 1.23 ¹⁾²⁾	3.29 $\pm$ 1.03 ³⁾	2.90 $\pm$ 0.12 ¹⁾	2.49 $\pm$ 0.98 ¹⁾
apoB/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	1.03 $\pm$ 0.28	1.28 $\pm$ 0.39 ³⁾	1.10 $\pm$ 0.46 ¹⁾²⁾	0.99 $\pm$ 0.76 ¹⁾²⁾	1.30 $\pm$ 0.27 ³⁾	1.21 $\pm$ 0.67 ¹⁾	1.12 $\pm$ 0.87 ¹⁾
TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	1.51 $\pm$ 0.79	1.82 $\pm$ 0.95 ³⁾	1.64 $\pm$ 0.43 ¹⁾²⁾	1.38 $\pm$ 0.64 ¹⁾²⁾	1.79 $\pm$ 1.10 ³⁾	1.70 $\pm$ 0.76 ¹⁾	1.50 $\pm$ 0.23 ¹⁾

注:与治疗前相比,¹⁾ $P<0.05$;与常规治疗组比较,²⁾ $P<0.05$;与对照组比较,³⁾ $P<0.05$

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with conventional treatment group, ²⁾ $P<0.05$; compared with control group, ³⁾ $P<0.05$

2.4 ABCA1 基因 R219K 型的差异对血脂水平的影响

RR、RK、KK 基因型经普伐他汀治疗 8, 16 周后, TC、LDL-C、apoB、TG 水平降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); HDL-C、apoA-I 水平升高, 差异有显著统计学意义($P<0.05$)。治疗前后 TC、LDL-C、apoB 水平 RR、RK、KK 基因型组间无显著差异。治疗前与治疗 8、16 周后, 与 RR 型相较, RK 及 KK 型患者 TG 水平均较低, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗前 KK、RK 基因型患者 HDL-C 及 apoA-I 水平较 RR 型高, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 治疗 8、16 周后, KK 型患者 HDL-C 及 apoA-I 水平明显高于 RR 型, 差异具有极显著统计学意义($P<0.05$)。结果见表 4。

2.5 ABCA1 基因变异对普伐他汀治疗疗效的影响

以 6 项生化指标均达到正常值为有效标准。与 RR 基因型比较, RK 型和 KK 型的有效例数均有不同程度的升高, 且差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

ABCA1 在胞内将磷脂运到胞外与 apoA-I 结合为复合物, 胆固醇被此复合物攫取生成 HDL 前体, HDL 水平的升高即代表胆固醇含量的下降^[10]。ABCA1 基因多态性与普伐他汀治疗的个体差异相关, 影响血液 LDL-C、HDL-C 水平以及 CHD 患者的动脉粥样硬化速度, 同时, 也改变普伐他汀治疗 CHD 的疗效^[11]。

表 4 ABCA1 基因 R219K 型的差异对各项生化指标的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Effect of different ABCA1 genotype R219K on biochemical indexes($\bar{x} \pm s$)

生化指标	时间/ 周	水平		
		RR	RK	KK
TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	0	5.03 $\pm$ 0.73	5.18 $\pm$ 0.81	5.30 $\pm$ 0.57
	8	4.52 $\pm$ 0.59 ²⁾	4.73 $\pm$ 0.49 ²⁾	4.80 $\pm$ 0.48 ²⁾
	16	4.02 $\pm$ 0.62 ²⁾	4.26 $\pm$ 0.67 ²⁾	4.29 $\pm$ 0.53 ²⁾
HDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	0	0.92 $\pm$ 0.21	1.16 $\pm$ 0.24	1.28 $\pm$ 0.16
	8	1.04 $\pm$ 0.18 ²⁾	1.24 $\pm$ 0.21 ¹⁾²⁾	1.36 $\pm$ 0.20 ¹⁾²⁾
	16	1.18 $\pm$ 0.50 ²⁾	1.30 $\pm$ 0.12 ¹⁾²⁾	1.41 $\pm$ 0.19 ¹⁾²⁾
apoA-I/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	0	1.14 $\pm$ 0.27	1.26 $\pm$ 0.30	1.34 $\pm$ 0.46
	8	1.19 $\pm$ 0.35 ²⁾	1.35 $\pm$ 0.19 ¹⁾²⁾	1.39 $\pm$ 0.32 ¹⁾²⁾
	16	1.30 $\pm$ 0.21 ²⁾	1.42 $\pm$ 0.24 ¹⁾²⁾	1.48 $\pm$ 0.41 ¹⁾²⁾
LDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	0	3.01 $\pm$ 1.10	3.30 $\pm$ 0.81	3.57 $\pm$ 0.90
	8	2.62 $\pm$ 0.83 ²⁾	2.90 $\pm$ 0.79 ²⁾	3.06 $\pm$ 0.94 ²⁾
	16	2.13 $\pm$ 0.63 ²⁾	2.37 $\pm$ 0.82 ²⁾	2.39 $\pm$ 0.79 ²⁾
apoB/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	0	1.03 $\pm$ 0.52	1.31 $\pm$ 0.21	1.56 $\pm$ 0.35
	8	0.93 $\pm$ 0.26 ²⁾	1.17 $\pm$ 0.19 ²⁾	1.42 $\pm$ 0.55 ²⁾
	16	0.85 $\pm$ 0.43 ²⁾	1.09 $\pm$ 0.38 ²⁾	1.28 $\pm$ 0.51 ²⁾
TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	0	1.86 $\pm$ 1.00	1.73 $\pm$ 0.96	1.56 $\pm$ 0.89
	8	1.65 $\pm$ 0.83 ²⁾	1.52 $\pm$ 1.02 ¹⁾²⁾	1.36 $\pm$ 0.74 ¹⁾²⁾
	16	1.41 $\pm$ 0.69 ²⁾	1.36 $\pm$ 0.59 ¹⁾²⁾	1.23 $\pm$ 0.70 ¹⁾²⁾

注:与 RR 基因型相比,¹⁾ $P<0.05$;同型的与 0 周相比,²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with RR, ¹⁾ $P<0.05$; compared with 0 week, ²⁾ $P<0.05$ 。

表 5 RR、RK、KK 3 种基因型对普伐他汀治疗疗效的影响

Tab. 5 Effects of RR, RK, KK of genotype on pravastatin therapy

基因型	总例数/例	有效例数/例(%)
RR	76	34(44.7)
RK	92	69(75.0) ¹⁾
KK	68	62(91.2) ²⁾

注:与 RR 型相比,¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with RR, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

结果显示,CHD 的发生与生活方式息息相关,在引发 CHD 如高龄、高脂肪饮食、糖尿病、高血压、吸烟、性别等的多种因素中,吸烟对于 CHD 的致病性仍是独立高危因素^[12]。K 携带者例数大于总受试者例数的一半,说明 ABCA1 基因易发生变异,具有多态性^[13]。CHD 组治疗前与对照组相比,HDL-C、apoA-I 水平较低,TC、LDL-C、apoB、TG 水平较高,且差异具有统计学意义($P<0.01$)。这可能是因为:CHD 是由各种高危因素引发的体内 TC 或 TG 代谢紊乱,血液黏稠度增加,导致动脉血管壁内膜上脂质积聚成斑块,从而血液通行受阻或阻塞引发病症^[14]。大约 1/3 LDL 可以不经受体介导直接进入巨噬细胞内膜,胆固醇的增加导致巨噬细胞迅速转变为泡沫细胞,多个泡沫细胞融合破裂后,大量胆固醇流出形成脂质池,引发心脏病,而 apoB 是 LDL 在血液流通中主要的载脂蛋白,所以 CHD 患者 LDL-C、apoB 水平较高^[15]。HDL 通过胆固醇逆转运作用、抗 LDL 氧化作用、抗炎作用 3 方面预防血脂水平升高,apoA 作为 HDL 的主要载脂蛋白,辅助游离 HDL 酯化,携带胆固醇酯至肝脏合成胆酸排出体外^[16]。

经普伐他汀治疗或是常规治疗后,与治疗前相比,治疗 8 周和 16 周后 HDL-C、apoA-I 水平逐渐降低,TC、TG、LDL-C、apoB 水平逐渐升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。CHD-普伐他汀组治疗 16 周后较 CHD-常规治疗组的 TC、TG、LDL-C、apoB 水平低,HDL-C、apoA-I 水平高,与治疗 8 周后变化相同,差异具有统计学意义($P<0.05$)。其原因可能在于:普伐他汀作为 HMG-CoA 还原酶抑制剂,治疗 CHD 的主要机制一方面抑制 HMG-CoA 生成甲羟戊酸,造成胆固醇生成量减少,另一方面激活肝脏内 LDL 受体基因,清除 LDL^[17]。另外,普伐他汀通过降低 C-反应蛋白水平发挥抗炎作用,通过升高血小板聚集抑制物前列腺素的代谢产物水平保护血管内皮,增加血流量^[18]。普伐他汀治疗后 HDL-C、apoA-I 水平显著升高,其他指标水平显著降低,验证了普伐他汀治疗对 CHD 患者血脂的改变。LDL-C、apoB、TC 水平在 3 种基因型组间无显著差异,说明普伐他汀治疗过程中 R219K 基因变异与 LDL-C、apoB、TC 水平没有关系,即纯粹是普伐他汀降低了 LDL-C、apoB 及 TC 水平。K 携带患者的 TG 水平低于 RR 型患者,说明 R219K 基因

编码区 R→K 变异在普伐他汀治疗过程中影响了 CHD 患者 TG 水平。其原因可能在于:在细胞内胆固醇和 TG 代谢过程中,TG-脂蛋白复合物与血浆中转运来的胆固醇酯-HDL 发生 TG、胆固醇酯的可逆交换后,携带 TG 的 HDL 转移出细胞,在肝脂肪酶的作用下水解 TG^[19]。ABCA1 R219K 基因变异造成 HDL-C 水平升高,抑制 TG 分泌,降低 TG 水平^[20]。

同时,治疗前后 K 携带患者的 HDL-C 以及 apoA-I 水平显著高于 RR 基因型患者,说明普伐他汀治疗过程中 ABCA1 基因变异影响了 CHD 主要生化指标 HDL-C 及其主要载脂蛋白 apoA-I 的水平,这与 Hironobu 的研究结论一致。其原因可能在于:ABCA1 基因变异增强了原有的功能活性,ABCA1 R219K 基因变异后的表达产物与 HDL-C 结合,加快胆固醇逆转运速度;作为 apoA 酯化的催化剂,增加 HDL 生成量^[6]。所以,R219K 基因变异独立于普伐他汀治疗促进了 HDL-C、apoA-I 水平的升高。另外,含有 K 型的 CHD 患者 6 项指标均达到正常值的例数百分比高于 RR 型,说明氨基酸 R→K 的变化对普伐他汀治疗疗效有促进作用^[21]。

综上所述,ABCA1 基因变异加快了 CHD 患者普伐他汀治疗过程中血脂水平的恢复,为 CHD 患者的药物治疗提供了依据。

REFERENCES

- [1] 刘玉. 血脂综合指标在冠心病诊断中的意义[D]. 湖南: 中南大学, 2012.
- [2] LI K Y. Application of statins in the treatment of coronary heart disease [J]. Chin Commun Doc(中国社区医师), 2014, 30(14): 18-19.
- [3] 应宁宁, 许小明. 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 介导胆固醇流出主要信号转导通路[J]. 南昌大学学报(医学版), 2014, 54(1): 97-99.
- [4] WANG Y. Correlation of ATP-binding transporter A1 gene polymorphism with lipid metabolism and the risk of carotid plaque [D]. Zhejiang: Zhejiang University, 2012.
- [5] LI Y Y, ZHANG H, QIN X Y, et al. ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism and coronary artery disease in Chinese population: a meta-analysis of 5388 participants [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(12): 11031-11039.
- [6] HIRONOBU A, ELIANA P, ERNST J S, et al. ABCA1 gene variation and heart disease risk reduction in the elderly during pravastatin treatment [J]. Atherosclerosis, 2014, 235(2014): 176-181.
- [7] ZWARTS K Y, CLEE S M, ZWINDERMAN A H, et al. ABCA1 regulatory variants influence coronary artery disease independent of effects on plasma lipid levels [J]. Clin Genet, 2002, 61(2): 115-125.

- [8] BILLARD A, LAVAL V, FILLINGER S, et al. The allele-specific probe and primer amplification assay, a new real-time PCR method for fine quantification of single-nucleotide polymorphisms in pooled DNA [J]. Appl Environ Microbiol, 2013, 78(4): 1063-1068.
- [9] YANG L, TANG K F, ZHOU K J, et al. Quantitative assessment of the effect of ABCA1 R219K polymorphism on the risk of coronary heart disease [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(2): 1809-1813.
- [10] ZHAO S P, XIAO Z J, LI Q Z. Relationship between ATP-binding cassette transporter 1 R219K genetic variation and blood lipids [J]. Nat Med J China(中华医学杂志), 2004, 84(17): 1421-1425.
- [11] WU N Q, GUO Y L, XU R X. Effect and safety of statins associated with the gene polymorphisms of drug metabolism [J]. Clin Med J(临床药物治疗杂志), 2012, 10(6): 29-32.
- [12] CHEN Y. Correlation analysis of coronary heart disease risk factors and prognosis [J]. Chin J Mod Drug Appl(中国现代药物应用), 2014, 8(7): 34-35.
- [13] MAO Y, DENG F G, CHEN Y L, et al. Study on the association between R219K polymorphism of ATP-binding cassette transporter A1 gene and coronary heart disease in uygur and Han [J]. West China Med J(华西医学), 2013, 28(10): 1545-1550.
- [14] 闫志虹. 中西医结合治疗冠心病的研究进展[J]. 中国保健营养, 2013, 1(2): 451-452.
- [15] HE X, LIU Z Y, LIU J Y, et al. Correlation between coronary heart disease and dyslipidemia [J]. Chin J Cardiovasc Rehabil Med(心血管康复医学杂志), 2012, 21(6): 575-578.
- [16] 丑小宁. 冠心病与血脂、血糖的关系分析[J]. 中国社区医师, 2013, 15(8): 97.
- [17] CHEN Z C, ZHENG G Y, LEI X J. Effect observation of statins in the treatment of coronary heart disease [J]. Chin Foreign Med Res(中外医学研究), 2014, 12(5): 10-11.
- [18] 廖喻, 吴洁, 李先东, 等. 阿托伐他汀抗动脉粥样硬化方面的研究进展[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(5): 238-239.
- [19] LI J, WANG L F, HUANG Y P, et al. Effect of R219K polymorphism of ABCA1 gene on lipid-lowering response to statin in patients with acute myocardial infarction [J]. Chin Heart J(心脏杂志), 2012, 24(2): 185-188.
- [20] WANG X D, FU Y, JIANG H J. Polymorphism of R219K of ABCA1 gene in patients with coronary artery disease [J]. J Clin Cardiol(临床心血管病杂志), 2004, 20(4): 215-218.
- [21] CAO X L, YING R X, WU D F, et al. Relation of ATP-binding cassette transporter A1 gene polymorphism with coronary heart disease and ischemic stroke [J]. Chin J Geriatric Heart Brain Vessel Dis(中华老年心脑血管病杂志), 2014, 16(2): 124-128.

收稿日期: 2014-09-04

大株红景天注射液治疗心绞痛的 Meta 分析

王佳坤, 杨昌云, 檀岭改, 陈巧辉, 陈德志, 林冠, 甘惠贞^{*}(解放军第 180 医院药学科, 福建 泉州 362000)

摘要: 目的 评价大株红景天注射液治疗心绞痛的疗效和安全性。方法 计算机检索 Medline、Embase、The Cochrane Library 和 CNKI、VIP、万方等文献数据库, 按纳入和排除标准纳入合格的随机对照试验文献, 并对其进行质量评价和 meta 分析。结果 符合纳入标准的文献共有 14 篇, 包括 1 616 例患者, 但这些研究的质量普遍不高。Meta 分析结果显示, 大株红景天注射液与对照组心绞痛临床症状疗效和心电图改善的合并比值比(odd ratio, OR)分别为 2.29 和 2.16, 95% 的可信区间(CI)分别为(1.78, 2.96)和(1.69, 2.76); 大株红景天注射液治疗心绞痛, 临床症状疗效和心电图改善优于对照组, 但无可靠证据显示该药的安全性。结论 目前, 仅有少量证据支持大株红景天注射液作为西医基础治疗的辅助药物时在改善各类心绞痛症状和心电图表现方面优于单纯西医基础治疗, 由于纳入研究的数量少和质量不高, 且缺乏一些重要的终点指标和生活质量相关指标, 尚不能从本系统评价得出大株红景天注射液治疗心绞痛优于单纯西医基础治疗的结论。

关键词: 大株红景天注射液; 心绞痛; 冠心病; 系统评价; Meta 分析

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2015)05-0607-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.05.023

Sofren Injection in the Treatment of Angina Pectoris: A Meta-analysis

WANG Jiakun, YANG Changyun, TAN Linggai, CHEN Qiaohui, CHEN Dezhi, LIN Guan, GAN Huizhen^{*}
(Deptment of Pharmacy of No.180 Hospital of PLA, Quanzhou 362000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of Sofren injection for angina pectoris. **METHODS** Performed a computer retrieval for Medline, Embase, The Cochrane Library, CNKI, Vip and Wanfang Data. Included randomized

作者简介: 王佳坤, 男, 药师 Tel: (0595)28919452 E-mail: wangjiakun0407@126.com ^{*}通信作者: 甘惠贞, 女, 主管药师 Tel: (0595)28919451 E-mail: 13599220436@139.com