

· 论 著 ·

围术期强化瑞舒伐他汀钙治疗对急性 ST 段抬高型心肌梗死介入术后的影响

刘长青, 刘晓坤, 张琦, 卢峰, 李霞, 安浩君, 邸亚丽, 杨静, 郑文成, 杨连秀
唐山市工人医院心内科, 河北 唐山 063000

摘要: **目的** 探讨围术期强化瑞舒伐他汀钙对急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 急诊冠状动脉介入治疗 (PCI) 预后的影响。**方法** 搜集 2013 年 8 月至 2014 年 8 月期间, 同意接受急诊介入治疗的 STEMI 患者 85 例, 随机分为他汀强化组 45 例和对照组 40 例。他汀强化组在手术前 30 min 内开始服用瑞舒伐他汀钙 20 mg, 连续服用 7 d, 20 mg/d, 之后以 10 mg/d 长期维持。对照组在急诊手术以前不服用任何他汀类药物, 只在手术完成以后开始服用瑞舒伐他汀钙 10 mg/d 长期维持。比较两组治疗后的血清磷酸肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cTNI)、N 末端-前体 B 型利钠肽 (NT-proBNP)、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平、冠脉内即刻血流以及超声心动图情况。**结果** 他汀强化组中慢血流和无复流的发生率分别为 17.8% 和 6.7%, 较对照组的 27.5% 和 15.0% 有所降低, 但差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); cTNI (3.9 ± 1.8) $\mu\text{g/L}$ 、CK-MB (122.9 ± 15.0) U/L、hs-CRP (4.3 ± 1.3) mg/L、NT-proBNP ($2\ 645 \pm 534$) pg/L 均低于对照组的 (4.8 ± 2.2) $\mu\text{g/L}$ 、(155.8 ± 21.0) U/L、(5.3 ± 1.6) mg/L、($3\ 554 \pm 626$) pg/L, 两组相比有统计学差异 (P 均 < 0.05)。而超声心动图中的左室射血分数、左室舒张末期容积、短轴缩短率、室间隔厚度和左房内径两组相比差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。**结论** STEMI 患者瑞舒伐他汀钙 PCI 围术期强化治疗, 可降低血清炎症、心肌坏死指标, 改善超声心动图心功能指标; 能否对术后即刻慢血流和无复流的发生率产生有统计学意义的降低, 有待扩大样本量进一步研究。

关键词: 瑞舒伐他汀钙; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 无复流; 慢血流; 超声心动图; 心肌梗死标志物; 炎症指标

中图分类号: R 542.2⁺2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)11-1439-04

Influence of intensive treatment of rosuvastatin calcium in perioperative period on prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary PCI

LIU Chang-qing, LIU Xiao-kun, ZHANG Qi, LU Feng, LI Xia, AN Hao-jun, DI Ya-li, YANG Jing, ZHENG Wen-cheng, YANG Lian-xiu

Department of Cardiology, Workers' Hospital of Tangshan, Tangshan Hebei 063000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of intensive treatment of rosuvastatin calcium in perioperative period in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Eighty-five patients with STEMI received primary PCI from August 2013 to August 2014 were enrolled in this study, and they were randomly divided into observation group ($n = 45$) and control group ($n = 40$). The patients in observation group began to take 20 mg of rosuvastatin calcium within 30min before PCI and continued to take 20 mg of rosuvastatin calcium everyday for seven days after operation, then turned to take 10 mg of rosuvastatin calcium everyday for long-term maintenance. The patients in control group didn't take any statins drugs before operation and only began to take 10 mg of rosuvastatin calcium everyday after operation for long-term maintenance. After operation, the serum levels of creatine phosphokinase-isoenzyme-MB (CK-MB), cardiac troponin I (cTNI), N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), coronary immediate blood flow and echocardiogram were compared between two groups. **Results** The incidences of slow-flow and no-reflow in observation group reduced to some extent compared with control group (17.8% vs 27.5%; 8.9% vs 15.0%), but there were no statistical differences between them (all $P > 0.05$). The levels of cTNI, CK-MB, hs-CRP, NT-proBNP in observation group were significantly lower than those in

control group [(3.9 ± 1.8) μg/L vs (4.8 ± 2.2) μg/L, (122.9 ± 15.0) U/L vs (155.8 ± 21.0) U/L, (4.3 ± 1.3) mg/L vs (5.3 ± 1.6) mg/L, (2 645 ± 534) pg/L vs (3 554 ± 626) pg/L, all $P < 0.05$]. There were no significant differences in left ventricular ejection fraction, left ventricular end-diastolic volume, left ventricular fractional shortening, inter-ventricular septal thickness and left atrial diameter between two groups (all $P > 0.05$). **Conclusions** For the patients with acute STEMI undergoing primary PCI, the intensive therapy of rosuvastatin calcium in perioperative period can decrease levels of serum inflammation index and myocardial necrosis index and improve heart functions. It should be further expanded sample size to study on whether it can significantly reduce the incidences of postoperational immediate slow-flow and no-reflow.

Key words: Rosuvastatin calcium; Acute ST segment elevation myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; No-reflow; Slow-flow; Echocardiography; Myocardial infarction marker; Inflammation index

急性心肌梗死具有较高的致死率、致残率,是威胁人类健康的第一杀手,急诊冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI)可以早期开通梗死相关动脉,恢复心肌供血,减少心肌坏死,改善心脏功能。但在心肌再灌注过程中,由于局部释放大量炎症因子,激活体内凝血系统,常常导致慢血流及无复流现象发生,从而加重再灌注损伤。近年来报道的 ARMYDA^[1] 研究发现,通过大剂量的阿托伐他汀早期强化治疗可降低围手术期心血管事件的发生率,本研究在急诊 PCI 围术期给予瑞舒伐他汀钙强化治疗,观察其对心功能、炎症因子及冠脉血流的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院 2013 年 8 月至 2014 年 8 月间接受急诊 PCI 的 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者 85 例,随机分为他汀强化组和对照组。他汀强化组 45 例,年龄 33 ~ 79 (54.3 ± 7.6) 岁;对照组 40 例,年龄 34 ~ 80 (54.5 ± 6.4) 岁,两组一般情况比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。STEMI 诊断标准:心肌酶谱中 CK-MB 升高两倍以上或肌钙蛋白升高两倍以上,心电图具有相邻的两个以上导联 ST 段抬高,以及有典型心绞痛的临床表现,所有患者均除外活动性出血、脑卒中急性期(< 1 个月)、心源性休克、血液系统疾病、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤及精神障碍疾病。

1.2 方法

1.2.1 两组他汀药物治疗方法 他汀强化组在手术前 30 min 内开始口服瑞舒伐他汀钙 20 mg 治疗,连续强化 7 d,20 mg/d,之后以 10 mg/d 长期维持。对照组在术前不服用任何他汀类药物,仅在手术后开始口服瑞舒伐他汀钙,以 10 mg/d 长期维持。同时术前给两组患者服用阿司匹林 300 mg,氯吡格雷 600 mg,术后以阿司匹林 100 mg/d,氯吡格雷 75 mg/d 长期维持。

1.2.2 急诊 PCI 所有患者均行选择性冠脉造影,

明确罪犯病变血管,并且针对罪犯血管进行血栓抽吸、球囊扩张以及植入支架治疗,记录患者手术过程中的主动脉内血压压力变化、冠脉血流情况及恶性心律失常如室速、室颤的发生情况。

1.2.3 超声心动图检查 由两位有经验的医师在入院第 2 日完成,记录患者的左心房(LA)内径、左心室舒张末期内径(LVEVD)、室间隔(IVS)厚度,左心室射血分数(EF)和左室短轴缩短率(FS)等。

1.2.4 实验室检测 入选患者均在手术成功后入院即刻抽取静脉血检测血清心肌肌钙蛋白 I(cTNI)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)、N 末端-前体 B 型利钠肽(NT-proBNP)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(HCY)。

1.3 统计学处理 数据处理采用 SPSS 15.0 统计软件进行。以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以 % 表示,率的比较采用 χ^2 检验,当理论频数 < 5 时,采用校正 χ^2 检验。检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 临床结果 两组所有患者的冠脉造影及冠脉支架植入均获成功,术后他汀强化组中有 1 例广泛前壁 STEMI 患者第 2 日死于心脏破裂,对照组中有 1 例广泛前壁 STEMI 患者第 7 日死于心源性休克,两组无明显差异。心电图的梗死部位及冠脉造影中冠脉罪犯血管病变部位两组相比差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。

2.2 实验室检查结果 他汀强化组患者 cTNI、CK-MB、NT-proBNP、hs-CRP 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$);HCY 水平他汀强化组略高于对照组,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。详见表 3。

2.3 超声心动图结果 他汀强化组的 LA 内径、EF、IVS 厚度和 FS 稍高于对照组,LVEDD 稍低于对照组,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 4。

表 1 两组一般情况比较 例(%)

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	男	脑卒中	吸烟史	高血压
他汀强化组	45	54.3 ± 7.6	28(62.2)	9(20.0)	23(51.1)	18(40.0)
对照组	40	54.5 ± 6.4	25(62.5)	7(17.5)	21(52.5)	14(35.0)
t 值/ χ^2 值		0.259	0.832	0.676	0.964	1.084
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 冠脉造影罪犯血管及心电图梗死部位情况 例(%)

组别	例数	LAD	LCX	RCA	前壁	下壁	高侧壁	右室	正后壁
他汀强化组	45	14(31.1)	11(24.4)	20(44.4)	15(33.3)	27(60.0)	3(6.6)	12(26.7)	8(17.8)
对照组	40	13(32.5)	8(20.0)	19(47.5)	12(30.0)	25(62.5)	3(7.5)	11(27.5)	6(15.0)
χ^2 值		0.000	0.053	0.004	0.009	0.000	0.000	0.000	0.003
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 3 CK-MB、cTNI、NT-proBNP、hs-CRP 及 HCY 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	cTNI($\mu\text{g/L}$)	CK-MB(U/L)	hs-CRP(mg/L)	NT-proBNP(pg/L)	HCY($\mu\text{mol/L}$)
他汀强化组	45	3.91 ± 1.8	122.9 ± 15	4.3 ± 1.3	2645 ± 534	14.0 ± 1.5
对照组	40	4.83 ± 2.2	155.8 ± 21	5.3 ± 1.6	3554 ± 626	12.7 ± 2.1
t 值		3.68	8.493	2.147	6.751	1.960
P 值		<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	>0.05

表 4 超声心动图情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LA 内径(mm)	LVEDD(mm)	IVS 厚度(mm)	EF(%)	FS(%)
他汀强化组	45	32.3 ± 4.2	53.7 ± 7.3	8.8 ± 2.3	56.8 ± 11.2	23.9 ± 5.4
对照组	40	30.5 ± 5.2	57.7 ± 8.1	8.6 ± 3.4	53.2 ± 12.1	21.7 ± 4.9
t 值		1.544	1.233	1.743	1.434	1.432
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 5 术中情况比较 例(%)

组别	例数	无复流	慢血流	室速/室颤	低血压
他汀强化组	45	3(6.7)	8(17.8)	3(6.7)	10(22.2)
对照组	40	6(15.0)	11(27.5)	4(10.0)	10(25.0)
χ^2 值		0.800	1.153	0.021	0.091
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.4 术中情况 手术后即刻他汀强化组中慢血流和无复流的发生率分别为 17.8% 和 6.7%, 较对照组的 27.5% 和 15.0% 有所降低, 但差异无统计学意义(P 均 > 0.05); 所有无复流患者经冠脉内注入硝酸钠或替罗非班, 血流有所恢复。室速/室颤和低血压的发生率他汀强化组分别为 6.7% 和 22.2%, 稍低于对照组中的 10.0% 和 25.0%, 但两组相比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 5。

3 讨论

瑞舒伐他汀钙是新型 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的抑制剂, 除能明显降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)外, 还具有包括抗血栓、稳定斑块^[2-4]、改善内皮功能^[5-6]等作用, 它可以通过抑制巨噬细胞内部的胆固醇的聚集, 减少甲羟戊酸的合成, 降低血清中 LDL-C 和总胆固醇的水平, 从而改善斑块的成分。近来研究发现瑞舒伐他汀还可降低多种炎症因

子^[7-8], 如 CRP、血管假性血友病因子、纤维蛋白原和血清淀粉样蛋白 A、IL-6、IL-8、IFN- γ 、CD40 等。急性心肌梗死是由于在多种炎症因子及血流剪切力作用下不稳定的斑块破裂, 激活体内凝血系统, 引起急性血栓形成, 冠脉血流急剧减少, 甚至闭塞冠脉, 从而造成心肌急性缺血、缺氧、坏死。PCI 技术的应用为心肌再灌注治疗提供了有效手段, 但其虽然可以明显改善冠脉病变部位的狭窄, 却不能有效抑制、减轻血管局部炎症反应, 不能减少局部炎症因子的释放, 不能阻止或延缓动脉粥样硬化进程。

ARMYDA-ACS 研究发现^[1], 应用阿托伐他汀 PCI 术前强化治疗可显著降低冠心病患者 PCI 后心血管事件发生率。术前强化应用大剂量阿托伐他汀可使患者获益的机制目前尚不清楚, 可能与其抗炎作用有关^[9]。我们观察了瑞舒伐他汀钙在急性 STEMI 中的作用, 发现围术期强化给予大剂量瑞舒伐他汀钙, 可一定程度改善 STEMI 患者急诊 PCI 治疗术后即刻的冠脉内血流, 减少无复流和慢血流现象的发生, 与文献报道结果相似^[10-11], 其改善心功能及冠脉血流的机制可能与其抗炎作用和减轻氧化应激损伤有关^[12], 急性心肌梗死急性期时, 体内释放大量的促凝物质和炎症因子, 瑞舒伐他汀钙减少炎症因子释放, 改善血管内皮功能、减少血栓形成。血管闭塞后

心肌梗死发生炎症反应最严重的时间通常在 1 周以内,为了发挥其最大程度的抗炎作用^[5],我们在此时间段内给予了大剂量的瑞舒伐他汀钙 20 mg/d 强化治疗,结果证明大剂量给予瑞舒伐他汀钙围手术期强化治疗可明显降低心肌梗死后血清心肌损伤标志物 cTNI、hs-CRP 和 CK-MB 水平,也与新近报道的研究结果一致^[13]。超声心动图显示他汀强化组患者术后 EF 增加、左室舒张末期容积缩小,虽无统计学差异,但有心功能改善的趋势,其心功能改善作用可能与瑞舒伐他汀钙稳定动脉硬化斑块^[14]、改善心肌血流灌注有关^[15-16],因心室重构的完成需要时间较长,而患者住院观察时间短,还需长时间的观察。

本研究不足之处是随访时间较短、样本量较小,他汀强化组术后即刻慢血流和无复流的发生率虽有降低趋势,但差异尚无统计学意义,有待扩大样本量进一步探讨,以便为临床提供更多依据。

参考文献

[1] Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(6): 558 - 565.

[2] Masuda J, Tanigawa T, Yamada T, et al. Effect of Combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease[J]. *Int Heart J*, 2015, 56(3): 278 - 285.

[3] Kostapanos MS, Rizos CV, Elisaf MS. Benefit-risk assessment of rosuvastatin in the treatment of atherosclerosis and related diseases [J]. *Drug Saf*, 2014, 37(7): 481 - 500.

[4] 岳峥峰. 瑞舒伐他汀对 2 型糖尿病并颈动脉粥样硬化斑块患者的疗效观察[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2013, 16(7): 1139 - 1140.

[5] 万巧英. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对早发冠心病急性心肌梗死血管内皮及心脏功能的影响比较[J]. *中国基层医药*, 2014, 21(15): 2305 - 2306, 2307.

[6] Garg N, Krishan P, Syngle A. Rosuvastatin improves endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34

(6): 1065 - 1071.

[7] Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM, et al. Rosuvastatin reduces vascular inflammation and T-cell and monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 68(4): 396 - 404.

[8] Šilhavý J, Zídek V, Landa V, et al. Rosuvastatin can block pro-inflammatory actions of transgenic human C-reactive protein without reducing its circulating levels[J]. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(2): 59 - 65.

[9] Kim MC, Ahn Y, Cho KH, et al. Early statin therapy within 48 hours decreased one-year major adverse cardiac events in patient with acute myocardial infarction[J]. *Int Heart J*, 2011, 52(1): 1 - 6.

[10] Arrivi A, Tanzilli G, Puddu PE, et al. Rosuvastatin was Effective in Acute Heart Failure and Slow Coronary Flow: A Hypothesis-generating Case Report[J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2013, 7: 12 - 15.

[11] Garg N, Krishan P, Syngle A. Rosuvastatin improves endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(6): 1065 - 1071.

[12] Mahalwar R, Khanna D. Pleiotropic antioxidant potential of rosuvastatin in preventing cardiovascular disorders [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 711(1/3): 57 - 62.

[13] Martins KB, Mattos LA, Sousa AG, et al. A Randomized Trial of Creatine-kinase Leak After Rosuvastatin in Elective Percutaneous Coronary Intervention (CLEAR-PCI) [J]. *J Interv Cardiol*, 2015, 28(4): 339 - 347.

[14] Ueno Y, Yamashiro K, Tanaka Y, et al. Rosuvastatin may stabilize atherosclerotic aortic plaque: transesophageal echocardiographic study in the EPISTEME trial [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(2): 476 - 482.

[15] Simsek C, Garcia-Garcia HM, van Geuns RJ, et al. The ability of high dose rosuvastatin to improve plaque composition in non-intervened coronary arteries: rationale and design of the Integrated Biomarker and Imaging Study-3 (IBIS-3) [J]. *EuroIntervention*, 2012, 8(2): 235 - 241.

[16] Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin and cardioprotection in the protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome (PRATO-ACS) study [J]. *Am Heart J*, 2014, 168(5): 792 - 797.

收稿日期: 2015 - 04 - 30 修回日期: 2015 - 06 - 25 编辑: 石嘉莹