

不同剂量阿托伐他汀治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊 PCI 术后疗效比较

张 勇, 王燕妮

(西安交通大学医学院第一附属医院, 陕西省西安市 710061)

[关键词] 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 阿托伐他汀; 炎症因子

[摘要] 目的 对比不同剂量阿托伐他汀治疗组的炎症指标及安全性指标, 为国人急性 ST 段抬高型心肌梗死合理应用调脂药物提供依据。方法 111 例急性 ST 段抬高型心肌梗死并行急诊 PCI 术的患者按随机量表分为阿托伐他汀 40 mg 及 20 mg 治疗组, 检测术前及术后 1 个月炎症因子、超声心动图、血脂等疗效指标及肝肾功能等安全性指标。结果 阿托伐他汀 40 mg 治疗组在调脂、抗炎及改善左心室功能方面优于 20 mg 治疗组, 且两组间副作用没有明显差异。结论 40 mg 阿托伐他汀在国人急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊 PCI 术后应用是安全有效的。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Curative Effect Comparison of Different Doses of Atrovastatin in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Emergence Percutaneous Coronary Intervention

ZHANG Yong, and WANG Yan-Ni

(The First Affiliated Hospital of Medicine School, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

[KEY WORDS] Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction; Atrovastatin; Inflammatory Factors

[ABSTRACT] **Aim** To contrast inflammatory level and safety of different doses atorvastatin (lipitor) treatment group, and to find basis for lipid-drugs to use in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) reasonably.

Methods 111 patients with STEMI were divided into two groups according to different doses of atorvastatin after percutaneous coronary intervention: 40 mg/d treatment group, 20 mg/d treatment group. The therapeutical effect was tested including inflammatory factors, lipid-level and UCG of preoperative and postoperative 1 month, and including hepatic function and renal function of preoperative and postoperative 1 month.

Results The lipid-lowering, anti-inflammatory, improving left ventricular function of atorvastatin 40 mg treatment group were better than the atorvastatin 20 mg treatment group, but the side effect had no difference between the two groups.

Conclusions In China, atorvastatin 40 mg/d in STEMI after percutaneous coronary intervention may be safe and effective.

研究表明在冠状动脉粥样硬化性心脏病 (CAD) 的一级预防和二级预防中, 他汀类药物显著减少心血管事件的发生率和病死率, 改善患者的预后, 因此他汀类药物在目前的脂质代谢异常和动脉粥样硬化疾病的治疗指南中被广泛推荐, 因为它不仅具有调脂、稳定斑块的作用, 还具有抗炎、预防缺血再灌注损伤的作用, 且其抗炎作用与剂量相关。研究表明达到相同疗效时亚洲人群药物用量低于西方, 常见的副作用为肝脏代谢紊乱, 与剂量有关。然而也有研究显示无论是高剂量或低剂量应用, 其

副作用不会增加。本研究通过对比不同剂量阿托伐他汀 (立普妥) 治疗的炎症指标及安全性指标, 为急性心肌梗死合理应用调脂药物提供依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

(1) 入选标准: 符合以下两条, 胸痛持续 > 30 min、标准 18 导联心电图上大于 2 个相关导联 ST 段抬高 > 0.1 mV、血清肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 大于

[收稿日期] 2011-11-14

[作者简介] 张勇, 硕士, 主要从事冠心病及介入方面的研究, E-mail 为 zhangyong19860301@163.com。王燕妮, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病、先天性心脏瓣膜病。

正常2倍以上;行急诊PCI,均符合血管再通指标。(2)排除标准:既往有心肌梗死病史,入院前曾在外院溶栓、发病4周内曾服用他汀类药物、合并有脑血管意外、合并周围血管病变、全身免疫性疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病、肝肾功能异常合并严重感染性疾病者。(3)停药标准:血清总胆固醇(TC) < 2.16 mmol/L;服药期间出现肌痛同时肌酸激酶(CK) ≥ 正常高限5倍、谷丙转氨酶(ALT) ≥ 正常高限3倍、肌酐 ≥ 221 μmol/L等严重副作用。

1.2 治疗方法

本研究为随机前瞻性对照研究。选取2010年5月至12月就诊于西安交通大学第一附属医院心内科CCU的111例急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)并行急诊PCI患者,按照随机量表分为阿托伐他汀40 mg治疗组(40 mg/d)及20 mg治疗组(20 mg/d),进行1个月的临床对照试验。所有患者在观察期间给予急性心肌梗死常规治疗方案,不使用其他调脂及抗炎药物。

1.3 标本收集及炎症因子的测定

所有患者入院时及1个月复查时抽取肘静脉血5 mL,置入离心机中以4000 r/min速度离心10 min,将血清置入-70℃冰箱低温保存。收集患者入院后及1个月复查时相关检查结果。用ELISA法测定收集血清中的高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、高迁移率族蛋白1(HMGB1)。hs-CRP、IL-6、TNF-α和HMGB1的ELISA试剂盒均由上海西唐生物技术有限公司提供。

1.4 统计学分析

采用SPSS17.0统计软件进行分析。计数资料采用χ²检验;计量资料采用独立样本t检验。所有显著性检验均为双侧,P < 0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

两组患者年龄、性别、病史、心肌梗死面积等差异无显著性(P > 0.05;表1),入院后常规用药情况及用量相似,且两组患者服药的依从性好,40 mg治疗组失访5例(失访率9.2%),20 mg治疗组失访4例(失访率7.0%)。且两组中各有2例因为肝功能转氨酶升高而停药。

2.2 炎症因子水平的变化

治疗前两组hs-CRP、IL-6、TNF-α及HMGB1水

平差异无显著性(P > 0.05),但经不同剂量阿托伐他汀治疗1个月后,两组间各项炎症因子水平差异均有统计学意义(P < 0.05;表2)。

表1. 不同剂量阿托伐他汀治疗组患者一般资料分析

Table 1. The generally factors and clinical data analysis of the patients

基本资料	20 mg 治疗组 (n = 51)	40 mg 治疗组 (n = 47)
女性(例)	12(23.5%)	8(17.0%)
年龄(岁)	58.86 ± 12.59	56.70 ± 11.53
体质指数(kg/m ²)	23.50 ± 3.20	24.55 ± 3.67
高血压(例)	27(52.9%)	20(42.6%)
糖尿病(例)	10(19.6%)	5(10.6%)
家族史(例)	5(9.8%)	5(10.6%)
吸烟史(例)	31(60.8%)	30(63.8%)
酗酒史(例)	4(7.8%)	3(6.4%)
高脂血症	6(11.8%)	9(19.1%)
院前延误时间(h)	5.18 ± 2.26	5.09 ± 2.58
门球时间(min)	135.59 ± 77.75	122.02 ± 58.17
心肌酶峰值(U/L)	287.48 ± 169.04	280.93 ± 178.79
肌钙蛋白I(μg/L)	2.31 ± 4.87	4.71 ± 10.30
糖化血红蛋白	6.29% ± 1.10%	5.93% ± 1.13%
入院随机血糖(mmol/L)	8.64 ± 3.60	8.55 ± 3.38
心电图QRS波积分	6.04 ± 2.78	6.13 ± 2.92
血管病变数(支)	2.02 ± 0.86	2.04 ± 0.75
植入支架数(枚)	2.35 ± 1.37	2.04 ± 1.08

2.3 血脂水平变化

治疗前两组血脂各项指标差异无显著性(P > 0.05),但经不同剂量阿托伐他汀治疗1个月后,两组间低密度脂蛋白(LDL)差异有统计学意义(P < 0.05),TC、高密度脂蛋白(HDL)及甘油三酯(TG)差异无显著性(P > 0.05;表3)。

2.4 超声心动图的变化

治疗前两组超声心动图各项指标差异无显著性(P > 0.05),但经不同剂量阿托伐他汀治疗1个月后,两组间左心室射血分数(LVEF)差异有统计学意义(P < 0.05),而左心房内径(LAD)、左心室舒张期末内径(LVEDd)、左心室收缩期末内径(LVEDs)及右室内径(RVD)差异无显著性(P > 0.05;表4)。

表 2. 不同剂量阿托伐他汀治疗对炎症因子水平的影响

Table 2. Effect of different doses of atorvastatin on levels of the inflammatory factors

炎症因子	治疗前		治疗后	
	20 mg 治疗组	40 mg 治疗组	20 mg 治疗组	40 mg 治疗组
hs-CRP (mg/L)	15.34 ± 8.92	20.65 ± 10.51	2.78 ± 1.33	1.40 ± 0.96 ^b
IL-6 (ng/L)	43.49 ± 29.49	48.69 ± 26.23	17.83 ± 12.22	5.43 ± 3.25 ^a
TNF-α (ng/L)	53.59 ± 24.48	61.73 ± 29.19	29.42 ± 19.59	20.89 ± 12.64 ^a
HMGB1 (μg/L)	23.32 ± 12.88	28.54 ± 16.01	24.37 ± 12.71	19.31 ± 10.85 ^a

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 20 mg 治疗组相比。

表 3. 不同剂量阿托伐他汀治疗组血脂水平的变化

Table 3. The lipid level analysis of the patients in different atorvastatin therapeutic doses groups

血脂	治疗前		治疗后	
	20 mg 治疗组	40 mg 治疗组	20 mg 治疗组	40 mg 治疗组
TC (mmol/L)	4.05 ± 0.87	4.26 ± 1.00	3.56 ± 0.81	3.26 ± 0.89
LDL (mmol/L)	2.32 ± 0.58	2.43 ± 0.69	2.01 ± 0.58	1.76 ± 0.60 ^a
HDL (mmol/L)	1.10 ± 0.25	1.12 ± 0.33	1.05 ± 0.24	1.18 ± 0.59
TG (mmol/L)	1.32 ± 0.57	1.40 ± 0.90	1.45 ± 0.50	1.39 ± 0.54

a 为 $P < 0.05$, 与 20 mg 治疗组相比。

表 4. 不同剂量阿托伐他汀治疗组超声心动图的变化

Table 4. The echocardiographic analysis of the patients in different atorvastatin therapeutic doses groups

指标	治疗前		治疗后	
	20 mg 治疗组	40 mg 治疗组	20 mg 治疗组	40 mg 治疗组
LAD (mm)	33.37 ± 4.88	32.02 ± 3.91	33.04 ± 4.21	32.70 ± 3.23
LVEDd (mm)	52.73 ± 6.19	51.79 ± 4.74	54.14 ± 6.77	52.53 ± 4.99
LVEDs (mm)	38.01 ± 8.00	36.70 ± 5.70	38.22 ± 8.12	35.87 ± 6.76
RVD (mm)	16.33 ± 1.87	16.30 ± 2.06	16.75 ± 2.13	16.40 ± 2.10
LVEF	50.90% ± 12.07%	54.96% ± 10.40%	52.71% ± 12.30%	58.66% ± 18.38% ^a

a 为 $P < 0.05$, 与 20 mg 治疗组相比。

2.5 安全性

治疗前两组在肝肾功能、血常规等方面差异均无显著性 ($P > 0.05$)。在阿托伐他汀治疗过程中, 两组中各有 2 例患者因为 $ALT > 120$ U/L 而停药, 两组间差异没有统计学意义 ($P > 0.05$), 且两组中没有患者因为 CK 升高、肾功能异常而停药。同时, 在询问和调查患者有无胃肠道反应及精神症状方面发现两组差异也无统计学意义。

3 讨论

早期实施缺血再灌注治疗虽然是急性心肌梗死患者的首选治疗, 但是长期、规范的二级药物预防治疗更是影响患者远期预后的重要因素^[1]。他

汀类药物是目前最有效的调脂药, 随着他汀类药物的广泛应用, 发现它还具有抗炎、抑制细胞凋亡及改善内皮细胞功能等作用^[2]。

新近的研究表明, 急性炎症反应在急性心肌梗死的发病过程中起着关键的作用, 而且与疾病的发生发展及远期预后有着密切关系。目前他汀类药物的抗炎机制还不十分清楚, 有资料认为, 他汀类药物的抗炎作用机制主要为增加一氧化氮合酶 (NOS) 的表达, 降低内皮素 1 (ET-1) 及活性氧中间体 (ROS) 的合成; 降低炎症细胞因子、趋化因子、黏附分子的表达, 降低 C 反应蛋白 (CRP) 水平; 抑制巨噬细胞的生长及平滑肌细胞的迁移和增殖^[3-5]。PRINCE 研究^[6] 共纳入 2884 例患者, 分为两个平行组: 二级预防队列 (有 1182 例患者, 开放性给予普伐他汀 40 mg/d) 和一级

预防队列(共有1702例患者,随机分为两组,分别给予普伐他汀40 mg/d及安慰剂),试验结果表明一级预防队列中试验组与对照组相比可减少CRP中位数水平达16.9% ($P < 0.001$)。

目前普遍认为干预心肌细胞凋亡对于防治心肌缺血再灌注损伤有着重要的意义^[7]。他汀类药物抑制细胞凋亡作用机制可能是通过抗氧化作用抑制细胞凋亡和通过激活PI3K/Akt/eNOS通路抑制细胞凋亡^[8]。Szarszoi等^[9]证实在大鼠心肌缺血再灌注的同时,迅速给予辛伐他汀,可显著减少心肌收缩功能损伤并且能够抑制超氧化物诱导的凋亡。Wolfrum等^[10,11]也发现,用西伐他汀预处理后,发生了心肌缺血再灌注的大鼠eNOS蛋白增加1.7倍,并且显著增加了eNOS mRNA水平,同时减少了心肌梗死面积,而用eNOS抑制剂L-NAME抑制eNOS后,他汀类药物抑制凋亡、减少心肌梗死面积等心脏保护作用则完全消失。

越来越多的大型临床试验显示大剂量的他汀类药物在临床疗效的优越性。国外MIRACL临床试验表明大剂量的阿托伐他汀能使一级终点事件的发生率明显减少。孙华保的不同剂量阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者sCD40L及其预后影响显示大剂量组(80 mg/d)、中剂量组(40 mg/d)比小剂量组(10 mg/d)心血管事件发生率分别减少29.1%和30.1% (P 值均 < 0.05),大剂量组与中剂量组差异无显著性,而小剂量组治疗前后sCD40L水平差异无显著性,说明抗炎作用一定范围内呈剂量依赖性^[12]。本试验结果显示阿托伐他汀40 mg治疗组在调脂、抗炎、改善左心室功能方面优于阿托伐他汀20 mg治疗组。

尽管他汀类药物在冠状动脉粥样硬化性心脏病中作用十分广泛,但是他汀类药物的副作用也不容忽视。他汀类药物的不良反应主要体现在它的肝毒性及肌肉毒性上。他汀类药物在冠心病患者中引起肝功能转氨酶升高的发生率大约在1%~2%,在一些临床研究中观察到的肌病发病率约为0.1%^[13]。Thompson等^[14]对以往关于他汀类药物的所有随机及安慰剂对照的临床研究进行的荟萃分析包括了83858例患者,发现接受他汀类治疗组与安慰剂组发生肌病没有明显的差异。通过这项荟萃分析,我们可以认为在严密的医学观察下,他汀类药物的应用是安全的。本实验结果显示,40 mg阿托伐他汀治疗组与20 mg治疗组均有2例患者因为肝功能转氨酶升高而停药,没有患者出现肌痛,未出现剂量依赖关系,说明在急性心肌梗死患者中严密监测情况下使用40 mg阿托

伐他汀是相对安全的。

本实验纳入病例数有限,有待于大规模、多中心、多病例研究,为调脂药物在冠心病中的合理利用提供依据。

[参考文献]

- [1] 李建平, 霍勇. 急性冠状动脉综合征PCI围手术期他汀序贯治疗策略——从循证证据到临床实践[J]. 中国处方药, 2009, 11(92): 40-42.
- [2] Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21: 1712-1719.
- [3] Martínez-González J, Alfn J, Berrozpe M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce vascular monocyte chemotactic protein-1 expression in early lesion from hypercholesterolemic swine independently of their effect on plasma cholesterol levels [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 159(1): 27-33.
- [4] Stein DT, Devaraj S, Balis D, et al. Effect of statin therapy on remnant lipoprotein cholesterol levels in patients with combined hyperlipidemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21: 2026-031.
- [5] Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium-dependent effects of statins [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: 1-8.
- [6] Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized and cohort study [J]. *JAMA*, 2001, 286: 64-70.
- [7] Shirito K, Otani H, Yamamoto F, et al. MK2-/- gene knockout mouse hearts carry anti-apoptotic signal and are resistant to ischemia reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 38(1): 93-97.
- [8] 苏强, 李浪. 他汀类药物对心肌缺血再灌注损伤心肌细胞凋亡作用机制的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2010, 1(31): 134-136.
- [9] Szarszoi O, Maly J, Ostadal P, et al. Effect of acute and chronic simvastatin treatment on post-ischemic contractile dysfunction in isolated rat heart [J]. *Physiol Res*, 2008, 57: 793-796.
- [10] Jones SP, Teshima Y, Akao M, et al. Simvastatin attenuates oxidant induced mitochondrial dysfunction in cardiac myocytes [J]. *Cite Res*, 2003, 93: 697-699.
- [11] Wolfrum S, Grimm M, Heidbreder M, et al. Acute reduction of myocardial infarct size by a hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor is mediated by endothelial nitric oxide synthase [J]. *J Cardiovascular Pharmacol*, 2003, 41: 474-480.
- [12] 孙华保, 宁丹霞. 不同剂量阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者CD40L及其预后影响 [J]. *中国医师杂志*, 2005, 7(7): 900-902.
- [13] Newraan CB, Palmer G, Silbershatz, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9416 patients [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92: 670-676.
- [14] Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy [J]. *JAMA*, 2003, 289: 1681-690.

(此文编辑 许雪梅)