

瑞舒伐他汀对慢性心力衰竭合并阵发性心房颤动的疗效观察

剡冬冬, 马凌, 张卫泽, 王菲, 郭文韵, 蔡小庆, 史亮

(兰州军区兰州总医院心内科, 甘肃省兰州市 730050)

[关键词] 瑞舒伐他汀; 心力衰竭; 心房颤动; 炎症因子

[摘要] **目的** 观察瑞舒伐他汀降脂之外对慢性心力衰竭合并阵发性心房颤动患者 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)、脑钠肽(BNP)、左心室射血分数(LVEF)、左心房房内径(LAD)、窦律维持及卒中的影响。**方法** 98 例慢性心力衰竭合并阵发性心房颤动患者,在常规抗心衰治疗的基础上分为瑞舒伐他汀组(50 例)和对照组(48 例)。比较两组患者治疗前后、出院第 1、12 月 CRP、IL-6、BNP、LVEF、LAD 的变化,以及阵发性心房颤动再发、永久性心房颤动发生、心衰再住院及卒中发生的差别。**结果** 与对照组比较,瑞舒伐他汀组在长期治疗后 CRP、IL-6 水平明显降低,LAD 缩小,阵发性心房颤动再发、永久性心房颤动及卒中的发生均降低,LVEF、BNP 及心衰再住院率两组之间差异无显著性。**结论** 瑞舒伐他汀除降脂外,可降低慢性心力衰竭合并阵发性心房颤动患者的炎症水平,抑制心房重构,减少阵发性心房颤动的发作,但对左心室收缩功能无改善。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Clinical Effects of Rosuvastatin for Chronic Heart Failure with Paroxysmal Atrial Fibrillation

YAN Dong-Dong, MA Ling, ZHANG Wei-Ze, WANG Fei, GUO Wen-Yun, CAI Xiao-Qing, and SHI Liang

(Department of Cardiology, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command, PLA, Lanzhou, Gansu 730050, China)

[KEY WORDS] Rosuvastatin; Heart Failure; Atrial Fibrillation; Inflammatory Cytokines

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of rosuvastatin on C-reaction protein(CRP), interleukin-6 (IL-6), brain natriuretic peptide (BNP), left ventricular ejection fraction (LVEF), left atrial diameter (LAD) and sinus rhythm maintenance in patients of the heart failure with paroxysmal atrial fibrillation. **Methods** All of 98 patients of chronic heart failure (CHF) with paroxysmal atrial fibrillation were converted to sinus rhythm after treatment. They were divided into rosuvastatin group (50 patients) and control group (48 patients) on the basis of routine CHF treatment. After follow-up 12 months, the change of CRP, IL-6, BNP, LVEF, LAD, the rate of recurrence of atrial fibrillation, incidence rate of heart failure were compared in two groups before and after treatment and the first and the twelfth month after discharge.

Results Compared with control group, the level of CRP and IL-6 were significantly reduced, and LAD shrinked, the rate of recurrence of permanent atrial fibrillation and rehospitalization were reduced in rosuvastatin group. The cardiac function had no obvious improvement in control group and rosuvastatin group.

Conclusions Rosuvastatin can reduce the level of chronic inflammation in the heart failure patients with paroxysmal atrial fibrillation and inhibit atrial remodeling, reduce the recurrence of paroxysmal atrial fibrillation, but had no obvious improvement to left ventricular systolic function.

心力衰竭患者常合并各种心律失常,室上性心律失常中以心房颤动最为多见。左心室收缩功能障碍与心房颤动风险增加相关^[1],男性患者心房颤动风险增加 4.5 倍,女性患者心房颤动风险增加 5.9 倍。心房颤动与左心室收缩功能障碍程度及心

衰程度相关^[2]。以往研究表明阿托伐他汀能降低左心室收缩功能障碍患者心房颤动发生率和复发,瑞舒伐他汀在此方面研究数据较少,对心房颤动复发及心功能改善方面观察较少。瑞舒伐他汀作为超强他汀,在分子结构及代谢途径方面均有独特的

[收稿日期] 2014-08-06

[修回日期] 2014-10-11

[作者简介] 剡冬冬,研究方向为心电生理与起搏,E-mail 为 yandongdong8@163.com。马凌,硕士,副主任医师,中华医学会心电与起搏分会青年委员。张卫泽,博士,主任医师,中华医学会心电与起搏分会委员,甘肃省医学会心电与起搏分会主任委员。

优势,除降脂之外可用于心房颤动上游治疗。本研究旨在观察瑞舒伐他汀对慢性心力衰竭合并阵发性心房颤动患者炎症水平及预后的影响。机制尚未明确,可能与其抗炎、抗氧化、减少心肌纤维化、影响心房肌结构重构和电重构、抗动脉粥样硬化、降低心脏自主神经功能有关^[3-5]。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 6 月至 2013 年 4 月住院治疗的慢性心力衰竭伴阵发性心房颤动患者。入选标准:①左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)≤50%;②NYHA 心功能≤Ⅱ级;③反复发作阵发性心房颤动,至少有 2 次发作心电图或为动态心电图证实者。排除标准:①左心房内径(left atrial diameter, LAD)≥50 mm;②甲状腺功能亢进症;③电解质代谢紊乱;④既往服用他汀类药物患者。将 98 例入选的患者根据治疗分为对照组(常规应用利尿剂、地高辛、倍他乐克缓释片、阿司匹林等)和瑞舒伐他汀组(对照组用药+瑞舒伐他汀 10 mg,每晚一次)。

1.2 观察指标和随访

入选患者在治疗前后检查 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、脑钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)、心脏彩超、动态心电图。出院后第 1 及第 12 月时门诊随访 1 次,复查 CRP、IL-6、BNP、心脏彩超、动态心电图。如有可疑心房颤动症状,立即行心电图或动态心电图检查。比较两组患者治疗前、治疗后第 1 月、第 12 月外周血 CRP、IL-6、BNP 浓度变化及心脏彩超 LVEF、LAD 变化,观察随访期内阵发性心房颤动再发率及心脑血管不良事件的发生率。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件进行统计学整理和分析,组间率的比较采用 χ^2 检验,均值比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

研究共入选 106 例患者,失访 8 例(瑞舒伐他汀组 3 例,失访率 5.6%;对照组 5 例,失访率 9.4%),剩余 98 例患者,瑞舒伐他汀组(10 mg,服用 12 月)50 例,男 28 例,女 22 例,平均年龄 58.42 ± 7.15 岁,

其中缺血性心肌病 21 例、高血压心脏病 10 例、扩张型心肌病 19 例、心功能Ⅱ级 21 例、Ⅲ级 29 例;对照组 48 例,男 25 例,女 23 例,平均年龄 58.20 ± 6.21 岁,缺血性心肌病 20 例、高血压心脏病 12 例、扩张型心肌病 16 例、心功能Ⅱ级 18 例、Ⅲ级 30 例;两组患者在性别、年龄、NYHA 心功能分级等差异无统计学意义(表 1)。

表 1. 基本临床资料

Table 1. Basic clinical data

项 目	对照组 (<i>n</i> = 48)	瑞舒伐他汀组 (<i>n</i> = 50)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	58.20 ± 6.21	58.42 ± 7.15	0.876
男性(例)	25(52.1%)	28(56.0%)	0.697
高血压病(例)	12(25.0%)	10(20.0%)	0.553
冠心病(例)	20(41.7%)	21(42.0%)	0.973
扩张型心肌病(例)	16(33.3%)	19(38.0%)	0.630
心功能(例)			
Ⅱ级	18(37.5%)	21(42.0%)	0.649
Ⅲ级	30(62.5%)	29(58.0%)	0.649
总胆固醇(mmol/L)	5.51 ± 0.79	5.63 ± 0.86	0.462
甘油三酯(mmol/L)	2.13 ± 0.69	1.85 ± 0.75	0.640
利尿剂(例)	44(91.6%)	40(80.0%)	0.099
地高辛(例)	14(29.2%)	10(20.0%)	0.291
倍他乐克缓释片(例)	43(89.6%)	42(84.0%)	0.415
阿司匹林(例)	48(100%)	49(98.0%)	0.325

2.2 两组炎症水平及心功能比较

两组患者入院后均给予纠正心衰、抗心律失常治疗 1 周,其中瑞舒伐他汀组使用瑞舒伐他汀钙片,对照组未使用。第 12 月随访时 CRP、IL-6 在瑞舒伐他汀组明显降低,LAD 明显改善,LVEF 和 BNP 在两组之间差异无显著性(表 2)。

2.3 随访期窦律维持及卒中发生情况

对两组患者出院后第 1 月内及第 12 月心房颤动复发、心血管不良事件及脑卒中的发生情况进行比较,发现出院后第 1 月两组心衰再入院率、心房颤动再发率差异无显著性;第 12 月随访,瑞舒伐他汀组阵发性心房颤动、永久性心房颤动及卒中发生率明显减少,心衰再住院率及死亡两组差异无显著性(表 3)。

2.4 不良反应

瑞舒伐他汀组中肝转氨酶轻度升高 3 例(<3 倍),无肌病及过敏反应发生,均未停药,加用保肝药物后继续动态监测肝功能好转。

表 2. 两组 CRP、IL-6、LVEF、LAD、BNP 治疗前后及随访结果

Table 2. The results of CRP, IL-6, LVEF, LAD and BNP before and after treatment and follow-up in two groups

分 组		CRP(mg/L)	IL-6(μg/L)	LVEF	LAD(cm)	BNP(ng/L)
对照组	治疗前	5. 86 ± 0. 78	6. 45 ± 0. 65	45. 98% ± 2. 62%	4. 01 ± 0. 59	356. 31 ± 41. 16
	治疗后	5. 35 ± 0. 89 ^a	6. 39 ± 0. 41 ^a	46. 04% ± 2. 78%	3. 87 ± 0. 52	137. 60 ± 33. 83 ^a
	第 1 月	3. 40 ± 0. 53 ^{ab}	6. 43 ± 0. 43 ^{ab}	46. 45% ± 2. 55%	3. 87 ± 0. 43	80. 19 ± 16. 90 ^{ab}
	第 12 月	3. 33 ± 0. 28 ^{ab}	6. 26 ± 0. 33 ^{ab}	47. 04% ± 3. 03%	3. 96 ± 0. 35	47. 62 ± 12. 52 ^{abc}
瑞舒伐他汀组	治疗前	5. 85 ± 0. 96	6. 37 ± 0. 55	45. 10% ± 3. 14%	4. 11 ± 0. 59	347. 92 ± 51. 43
	治疗后	3. 16 ± 0. 75	5. 10 ± 0. 67 ^a	45. 24% ± 3. 05%	3. 99 ± 0. 60	141. 02 ± 36. 44 ^a
	第 1 月	2. 28 ± 0. 61 ^{ab}	5. 29 ± 0. 37 ^a	45. 46% ± 3. 26%	3. 98 ± 0. 63	77. 90 ± 22. 49 ^{ab}
	第 12 月	1. 96 ± 0. 35 ^{abcd}	4. 91 ± 0. 90 ^{abcd}	46. 04% ± 3. 12%	3. 73 ± 0. 41 ^{abcd}	44. 88 ± 11. 81 ^{abc}

a 为 $P < 0.05$, 与治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, 与治疗前后比较; c 为 $P < 0.05$, 与出院后 1 月时比较; d 为 $P < 0.05$, 与对照组同期比较。

表 3. 出院后第 1 月、第 12 月窦律维持及卒中发生情况 (例)

Table 3. The results of follow-up in the first and the twelfth month after treatment (cases)

观察项目	对照组 (n = 48)		瑞舒伐他汀组 (n = 50)	
	第 1 月	第 12 月	第 1 月	第 12 月
阵发性心房颤动 (复发)	5	15	4	7 ^a
永久性心房颤动	4	8	3	4 ^a
心衰再入院	10	11	8	9
脑卒中	0	3	0	1 ^a
死亡	1	3	0	4

a 为 $P < 0.05$, 与对照组同期比较。

3 讨 论

心衰与心房颤动已成为 21 世纪心血管医生面临的两大难题。心衰为各种心脏疾病的严重和终末阶段,发病率高,是当今最重要的心血管病之一。慢性心力衰竭并发心房颤动,常为疾病加重的信号,一方面心房颤动可影响左心室收缩功能;另一方面心房颤动可增加血栓栓塞风险,增加死亡率;同时心房颤动易引起心房纤维化、心房重构。对于慢性心力衰竭并发阵发性心房颤动患者,如何减少心衰患者心房颤动的发生和进展成为改善预后的关键。所有抗心律失常药物对心功能均有影响,在控制心房颤动发作及维持窦律治疗时可能加重心衰,增加死亡风险。如果在不增加抗心律失常药物种类及剂量的同时加用其他药物仍能使心房颤动复发率减低无疑最好,他汀类药物在此方面有显著的优势。本研究结果显示,瑞舒伐他汀组在控制阵发性心房颤动复发、降低永久性心房颤动发生率方

面远期疗效优于对照组。在出院前瑞舒伐他汀组与对照组相比 LVEF、BNP、LAD 均无显著差异,CRP、IL-6 有明显下降。出院后随访发现,第 1 月两组 LVEF、BNP、LAD、阵发性心房颤动及永久性心房颤动发生率差异不大;第 12 月随访发现瑞舒伐他汀组相比对照组 LAD 显著缩小,阵发性心房颤动复发率、永久性心房颤动发生率及卒中发生率明显下降。LVEF、BNP 两组之间无明显差异。

他汀类药物如何减少阵发性心房颤动的发生及持续,其机制不明,多考虑与炎症和氧化应激有关^[6],及防治心房电重构及结构重构有关。减低急性期蛋白如 CRP、IL-6,抗氧化,增加内皮细胞释放一氧化氮,减少中性粒细胞与内皮细胞的相互作用等抗炎机制,从而抑制心房颤动引发的心房重构,改善复律后窦性心律的维持。本研究也证实瑞舒伐他汀在住院降脂治疗期间可降低心衰合并心房颤动患者血清 CRP、IL-6 水平,有抗炎、抗氧化作用,但也可能为心衰症状改善所致。但在出院长期治疗后随访发现瑞舒伐他汀组较对照组相比 CRP、IL-6 仍有持续下降,说明在心衰改善后瑞舒伐他汀有持续抗炎作用,这与国内宋芝萍等^[7]实验研究有类同结果。同时长期随访发现瑞舒伐他汀可减小 LAD,防治心房重构,国内研究尚未见此报道。最近有研究^[8-9]显示,他汀类药物可以改变跨膜离子通道的特性,影响通道蛋白的表达和合成,改善心肌细胞电生理稳定性。

炎症不仅在心房颤动发生发展中起重要作用,炎症过程和细胞因子可能通过诱导心肌细胞坏死或凋亡导致心肌纤维化,在这个病理生理过程中促进了心衰的发生和发展^[10]。CRP 是机体炎症反应

和一系列病理生理过程中的重要炎性细胞因子,参与心室重构,导致左心室扩大,同时参与心功能衰竭进程^[11]。除上述抗炎作用外,他汀类药物通过改善血管内皮功能,改善血管舒张功能而减轻心脏后负荷,防止心功能进一步恶化,改善神经激素的失衡和心功能,对慢性心力衰竭有积极治疗作用^[12-13]。但本研究发现瑞舒伐他汀组在血清 CRP、IL-6 下降的同时,LVEF、BNP 无明显改善,这与国内王海珠^[14]的研究结论不同。两项最近的实验(CORONA 和 GISSI-HF 试验)评估他汀类治疗慢性心衰的疗效,均为中性结果^[15-16]。中国心力衰竭诊断及治疗指南 2014 也不推荐他汀类药物用于治疗心衰,但如慢性心衰患者的病因或基础疾病为冠心病,或伴其他状况而需要常规和长期应用他汀类药物,仍是可行的^[17]。

综上所述,瑞舒伐他汀对慢性心力衰竭合并阵发性心房颤动患者除降脂治疗之外,长期治疗可减小 LAD,降低心房颤动复发、永久性心房颤动发生及卒中的发生率,无改善心功能作用,对心衰再入院率及总体死亡率无影响。

[参考文献]

[1] Benjamin E J, Levy D, Vaziri S M, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study[J]. *Jama*, 1994, 271 (11): 840-844.

[2] Ehrlich J R, Nattel S, Hohnloser S H. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002, 13(4): 399-405.

[3] Adam O, Neuburger H R, Böhm M, et al. Prevention of atrial fibrillation with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors[J]. *Circulation*, 2008, 118(12): 1285-1293.

[4] 边波,孙跃民,万征. 他汀类药的抗心律失常作用:从临床循证证据到分子机制[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2009, 23(5): 377.

[5] Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and second-

ary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2010, 381(3): 207-219.

[6] Boos C J, Anderson R A, Lip G Y H. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(2): 136-149.

[7] 宋芝萍,顾俊,陈跃光,等. 阿托伐他汀对慢性心功能不全合并阵发性房颤预后的影响[J]. *国际心血管病杂志*, 2011, 38(2): 126-128.

[8] Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Lavoie J, et al. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs[J]. *Circulation*, 2004, 110(16): 2 313-319.

[9] 毛由冰,柯永胜. 他汀类药物早期强化治疗在急性冠脉综合征中的价值[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2012, 9 (12): 947-950.

[10] Sowers J R. Hypertension myocardial fibrosis[J]. *J Clin Hypert*, 2007, 9(7): 558-559.

[11] Domínguez F A, Peña H J, Pérez C M, et al. Long-term prognosis value of anemia in a non-selected population with heart failure[J]. *Med Clin (Barc)*, 2007, 128 (10): 370-371.

[12] 刘英明,费宇行,杨晔. 他汀类药物在慢性心力衰竭中的应用前景[J]. *心血管康复医学杂志*, 2008, 17 (1): 86-89.

[13] 王英洁. 他汀类药物在心力衰竭治疗中的作用[J]. *心血管康复医学杂志*, 2006, 15(1): 84-85.

[14] 王海珠. 瑞舒伐他汀对慢性心力衰竭患者的疗效观察[J]. *中国当代医药*, 2013, 19(36): 58-59.

[15] Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2 248-261.

[16] Tanazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372: 1 231-239.

[17] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42 (2): 104.

(此文编辑 许雪梅)