

大剂量阿托伐他汀序贯治疗对急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者高敏 C 反应蛋白和短期主要不良心血管事件的影响

段鹏¹, 张西叶², 张小勇¹, 谢英³

(1. 广州医科大学附属第六人民医院心内科, 2. 广州医科大学附属第六人民医院放射科, 广东省清远市 511518;
3. 首都医科大学附属北京安贞医院心内科, 北京市 100029)

[关键词] 阿托伐他汀; 高敏 C 反应蛋白; 急性非 ST 段抬高型心肌梗死; 主要不良心血管事件

[摘要] **目的** 探讨大剂量阿托伐他汀序贯治疗对急性非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 患者高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 和短期主要不良心血管事件 (MACE) 的影响。**方法** 将 2010 年 9 月至 2012 年 4 月在我院确诊为 NSTEMI 并择期 PCI 患者 100 例随机分为大剂量阿托伐他汀序贯治疗组 (简称序贯治疗组) 和阳性对照组。所有患者入院即刻给予 80 mg 阿托伐他汀钙, 随后 40 mg/d。序贯治疗组于术前 6 h 内追加 40 mg 阿托伐他汀钙, 阳性对照组术前未追加阿托伐他汀钙。所有患者分别于 PCI 术前、术后 24 h、48 h 测定血脂、hs-CRP, 并随访所有患者 PCI 术后 12 周内 MACE。**结果** 两组患者术后血脂水平与术前相比未见明显变化 ($P>0.05$); 与术前相比, 两组患者术后 hs-CRP 水平均明显升高 ($P<0.05$), 序贯治疗组术后 hs-CRP 水平显著低于阳性对照组 ($P<0.05$); 两组患者 12 周内 MACE 发生率相比差异无统计学意义 (4% 比 6%, $P>0.05$); 两组均未见有临床意义的肝酶和肌酶升高, 无不良反应发生。**结论** 大剂量阿托伐他汀序贯治疗能一定程度抑制 NSTEMI 患者 PCI 术后内皮炎症反应, 且安全性良好, 但是不能减少 12 周内 MACE。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of High Dose Atorvastatin Sequential Treatment on High Sensitivity C-reactive Protein and Short-time Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction Patients

DUAN Peng¹, ZHANG Xi-Ye², ZHANG Xiao-Yong¹, and XIE Ying³

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Radiology, the Sixth People's Hospital of Guangzhou Medical University, Qingyuan, Guangdong 511518, China; 3. Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029, China)

[KEY WORDS] Atorvastatin; High Sensitivity C-reactive Protein; Acute Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction; Major Adverse Cardiovascular Events

[ABSTRACT] **Aim** To observe the beneficial effects of high dose atorvastatin sequential treatment on high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and short-time major adverse cardiovascular events (MACE) in acute non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) patients underwent elective percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods One hundred patients with NSTEMI from September 2009 to April 2012 underwent elective PCI were randomly divided into two groups: high dose atorvastatin sequential treatment group (group A) and positive control group (group B). All patients were given 80 mg atorvastatin instantly and then 40 mg once a day. On the basis of hydration therapy, group A received additional 40 mg atorvastatin at 6 hours before PCI. Lipid levels and hs-CRP were measured and compared 24 hours and 48 hours post-PCI. 12-week incidence of MACE was done in a follow-up. **Results** Lipid levels had no significant change after PCI ($P>0.05$). In comparison with the levels before PCI, hs-CRP increased significantly in the two groups ($P<0.05$), and group A was significantly lower than group B ($P<0.05$). The incidence of MACE was similar in

[收稿日期] 2015-07-25

[修回日期] 2016-01-04

[作者简介] 段鹏, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠状动脉介入和心脏电生理, E-mail 为 cardiop@sina.com。张西叶, 技师, 研究方向为冠状动脉介入过程中放射线防护。张小勇, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠状动脉介入。谢英, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心力衰竭临床和超声心动图、围手术期心肌保护。

the two groups (4% vs. 6%, $P>0.05$). The two groups showed no clinically significant liver enzymes and elevated muscle enzymes, and there were not adverse reactions in both groups. **Conclusion** High dose atorvastatin sequential therapy can be a certain degree of inhibition of endothelial inflammatory response in NSTEMI patients after PCI, and the security is good, but can't decrease the short-time MACE.

当前,经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)已成为急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的首选治疗方案,但PCI可以导致炎症、内皮损伤加重以及微栓子脱落等,使PCI围手术期主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率升高,尤其是ACS患者,如何降低围手术期MACE发生率成为目前研究热点。ARMYDA系列研究和NAPLES II研究表明,择期PCI患者在术前进行早期、强化他汀治疗可以使患者在PCI术后进一步获益,且早期获益主要来自他汀降脂外多效性,如稳定易损斑块、改善内皮功能及抑制炎症等^[1]。本研究采用单中心、前瞻性随机对照研究观察大剂量阿托伐他汀序贯治疗对择期行PCI的急性非ST段抬高型心肌梗死(acute non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者术后高敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)和短期MACE的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择2010年9月至2012年4月在我院确诊为NSTEMI并在入院后 3.8 ± 1.2 天内行择期PCI患者100例,其中男性76例,女性24例,年龄 61.3 ± 8.7 岁。入选标准:符合NSTEMI最新诊断标准,并符合PCI指征^[2]。排除标准:年龄 >90 岁、对比剂过敏、发热及感染性疾病、自身免疫性疾病、重度心力衰竭(LVEF $<30\%$)、严重肝肾功不全、凝血功能障碍、1周内使用过对比剂、入选前2周内接受调脂治疗。

1.2 方法

所有入选患者均签知情同意书,按照随机数字表法分为大剂量阿托伐他汀序贯治疗组(简称序贯治疗组)和阳性对照组。所有患者入院即刻给予负荷双联抗血小板药,并给予80 mg阿托伐他汀钙顿服,随后给予阿托伐他汀钙40 mg/d。序贯治疗组于术前6 h内追加40 mg阿托伐他汀钙顿服,阳性对照组术前未追加阿托伐他汀钙。所有患者术前12 h至术后24 h均给予生理盐水水化[1 mL/(kg·h)]。

1.3 观察指标

PCI术前1天、术后24 h、48 h测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、hs-CRP和肝肾功能等指标。血脂指标、hs-CRP和肝肾功能等均在日本Olympus Au640全自动生化仪上测定。观察PCI术后12周MACE的发生,包括任何原因的死亡、心源性死亡、非致命性心肌梗死、充血性心力衰竭和再住院的发生情况。

1.4 统计学方法

计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料应用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料比较

两组在年龄、性别、体质指数、危险因素、基础疾病、造影剂用量和PCI术前肾功能等方面具有可比性($P>0.05$;表1)。

表1. 两组患者临床基线资料比较

Table 1. Comparison of clinical baseline data in the two groups

项目	序贯治疗组 ($n=50$)	阳性对照组 ($n=50$)	P 值
年龄(岁)	61.6 ± 9.2	61.0 ± 8.4	0.743
男/女(例)	37/13	39/11	0.640
体重(kg)	70.5 ± 5.3	69.8 ± 5.2	0.530
高脂血症(例)	13(26%)	16(32%)	0.509
高血压(例)	20(40%)	19(38%)	0.838
2型糖尿病(例)	13(26%)	14(28%)	0.822
吸烟(例)	32(64%)	34(68%)	0.673
ACEI(例)	39(78%)	42(84%)	0.444
β 受体阻断剂(例)	43(86%)	43(86%)	1
术前Scr($\mu\text{mol/L}$)	88.6 ± 29.7	89.4 ± 30.7	0.892
对比剂使用剂量(mL)	198.0 ± 31.9	190.0 ± 36.4	0.245
支架植入数(枚)	1.6 ± 0.9	1.7 ± 0.9	0.447

2.2 PCI 前后血脂和 hs-CRP 水平比较

两组患者术前血脂水平均具有可比性;与术前相比,两组患者术后血脂水平未见明显变化($P>0.05$)。与术前相比,术后 hs-CRP 水平明显升高($P<0.05$),且序贯治疗组术后 hs-CRP 水平显著低于阳性对照组($P<0.05$;表 2)。

表 2. 两组患者 PCI 前后血脂和 hs-CRP 水平比较

Table 2. Comparison of serum lipids and hs-CRP levels before and after PCI in the two groups

观察时间	TC (mmol/L)		TG (mmol/L)		LDLC (mmol/L)		HDLc (mmol/L)		hs-CRP (mg/L)	
	序贯治疗组	阳性对照组	序贯治疗组	阳性对照组	序贯治疗组	阳性对照组	序贯治疗组	阳性对照组	序贯治疗组	阳性对照组
PCI 术前	4.60±0.90	4.70±0.97	2.09±1.43	1.95±1.72	2.48±0.67	2.60±0.67	0.94±0.27	1.00±0.33	2.75±2.42	2.88±2.42
PCI 术后 24 h	4.54±0.87	4.64±0.97	2.01±1.25	1.98±1.71	2.37±0.67	2.51±0.68	0.92±0.27	1.02±0.33	4.34±2.35 ^{ab}	6.03±3.12 ^a
PCI 术后 48 h	4.52±0.86	4.64±0.93	2.01±1.22	1.97±1.72	2.35±0.66	2.50±0.69	0.92±0.26	1.02±0.32	4.27±2.40 ^{ab}	5.88±2.53 ^a

a 为 $P<0.05$,与术前比较;b 为 $P<0.05$,与阳性对照组比较。

表 3. 两组 PCI 术后 12 周 MACE 发生率比较(例)

Table 3. Comparison of the incidence of MACE in 12 weeks after PCI in the two groups(Case)

分 组	随访例数	总死亡	心源性死亡	再住院	非致命性心肌梗死	充血性心力衰竭	MACE
序贯治疗组	50	0	0	2(4%)	0	2(4%)	2(4%)
阳性对照组	50	1(2%)	1(2%)	2(4%)	0	2(4%)	3(6%)

2.4 不良反应发生情况

两组患者用药后肝肾功能、肌酶均较用药前无显著变化($P>0.05$)。随访中两组均未出现腹部不适、四肢不适、头晕、失眠、皮肤瘙痒等调脂药物常见的不良反应。

3 讨 论

PCI 已成为治疗急性心肌梗死或内科优化药物治疗效果欠佳的不稳定型心绞痛的有效方法,但手术过程可能加重心肌损伤,导致围手术期 PCI 相关心肌梗死、再次心绞痛、远期死亡率升高,其中炎症是导致围手术期心肌损伤因素之一^[3]。对于择期 PCI 的 NSTEMI 患者,术后血清炎症因子(如白细胞介素 6、hs-CRP 等)水平明显升高,表明 PCI 会诱导或加重心肌炎症,不利于心肌损伤^[4]。本研究亦发现,PCI 术后 hs-CRP 水平明显升高,可能与 PCI 术中球囊扩张和支架置入导致血管壁水肿、斑块破裂、动脉壁损伤、炎症递质释放、血小板激活以及反复球囊扩张造成缺血再灌注损伤等有关。如何减轻炎症反应对 PCI 患者围手术期影响及改善患者预

2.3 PCI 术后 12 周 MACE 发生率

两组各随访 50 例,随访率为 100%。序贯治疗组有 2 例患者因充血性心力衰竭再住院;阳性对照组有 1 例发生心源性死亡,2 例因心力衰竭再住院。两组 12 周 MACE 发生率分别为 4%和 6%($P>0.05$;表 3)。

后成为临床关注焦点。

近年来越来越多的早期他汀强化降脂临床试验表明,他汀除调脂作用外,还具有稳定易损斑块、改善内皮功能、抑制炎症以及减少缺血状态等他汀调脂外多效性,且在 24 h 内即可发挥上述保护作用,从而提出除调脂疗效是他汀最基本的评价指标外,获益时间将是他汀临床疗效新兴评估指标^[5]。但是对于 ACS 患者,特别是新确诊患者,如何有效地发挥他汀类药物的抗炎作用及其起效时间和应用剂量,目前尚无明确指南推荐。本研究发现,虽然术后血脂指标如 TC、LDLC 等均无明显变化,但术前 6 h 再次负荷 40 mg 阿托伐他汀钙患者术后 hs-CRP 水平显著低于术前未负荷阿托伐他汀患者,说明他汀对炎症反应抑制与降低血脂水平无关。

本研究发现,对于术前已使用 40 mg/d 阿托伐他汀钙调脂方案患者,术前再次负荷 40 mg 阿托伐他汀不能减少短期 MACE 发生,与国外荟萃分析结果^[6]和国内郭筱燕等^[7]研究结果不同,但近年国内有关围手术期强化他汀治疗的几项大型 RCT 均为阴性结果。CHILLAS 研究^[8]共纳入 499 位接受他汀初始治疗的 NSTEMI 患者,入院后均服用阿托伐

他汀 40 mg/d, 其中 247 位患者于 PCI 术前 12 h 再给予 80 mg 阿托伐他汀, 2 h 前再给予 40 mg, 主要心脏不良事件包括死亡、心肌梗死以及靶血管重建。在 3 个月时, 常规组 LDLC 降低了 20.2%, 强化组降低了 26.6%; 在 2 年随访时, 常规组有 3.9% 的患者发生终点事件, 强化组有 5.5% 的患者发生终点事件, 二者没有统计学意义。ALPACS 研究^[9] 在 PCI 术前 12 h 和 2 h 再给予阿托伐他汀负荷剂量 80 mg 和 20 mg, 随访 30 天时发现, 他汀负荷量组 MACE 发生率为 15%, 而在常规治疗组为 16%, 负荷他汀无明显获益。ISCAP 研究^[10] 纳入 1202 例行 PCI 的稳定型心绞痛或 NSTEMI 患者, 接受了强化他汀治疗 (PCI 术前阿托伐他汀 80 mg/d×2 天, 术后 40 mg/d×30 天) 或常规治疗, 结果发现, 与常规治疗相比, 强化他汀治疗未改善临床转归。以上这些结果提示我们应重新审视我国高危冠心病的他汀治疗策略, 必须意识到冠心病需要综合治疗才能改善预后, 单纯一个血清指标改善可能并不能预测预后, 要充分考虑到各国流行病学、人口学特征以及基因异质性^[4], 以此为基础制定适合我国国情的围手术期他汀治疗策略。

[参考文献]

- [1] 胡大一, 马长生. 心血管病学实践 2009—新进展与临床案例[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009; 157-165.
- [2] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简体)[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40 (4): 271-277.
- [3] Lubrano V, Balzan S. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease[J]. World J Exp Med, 2015, 5 (1): 21-32.
- [4] Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop I, et al. The role of gene variants of the inflammatory markers CRP and TNF- α in cardiovascular heart disease: systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8 (8): 11 958-984.
- [5] Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2014, 113 (10): 1 753-764.
- [6] Benjo AM, El-Hayek GE, Messerli F, et al. High dose statin loading prior to percutaneous coronary intervention decreases cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2015, 85 (1): 53-60.
- [7] 郭筱燕, 黄学成, 王琦武. 不同负荷剂量阿托伐他汀钙对不稳定型心绞痛患者冠状动脉介入治疗术后的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22 (10): 1 039-043.
- [8] Zhao SP, Yu BL, Peng DQ, et al. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: Results of the CHILLAS trial[J]. Atherosclerosis, 2014, 233 (2): 707-712.
- [9] Jang Y, Zhu J, Ge J, et al. Preloading with atorvastatin before percutaneous coronary intervention in statin-naïve Asian patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: A randomized study[J]. J Cardiol, 2014, 63 (5): 335-343.
- [10] Zheng B, Jiang J, Liu HL, et al. Efficacy and safety of serial atorvastatin load in Chinese patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results of the ISCAP (Intensive Statin Therapy for Chinese Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention) randomized controlled trial[J]. Euro Heart J, 2015, 17 (Suppl B): B47-B56.

(此文编辑 文玉珊)