

大剂量辛伐他汀术前应用对左至右分流型先天性心脏病肺动脉压的影响

张建堂*, 王辉宇, 王志太(三门峡市中心医院, 河南 三门峡 472000)

中图分类号 R714 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)18-2506-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.18.19

摘要 目的:探讨大剂量辛伐他汀术前应用对左至右分流型先天性心脏病(CHD)肺动脉压的影响。方法:86例拟行介入封堵治疗的左至右分流型CHD伴肺动脉高压患者分为对照组(43例)和观察组(43例)。两组患者术前均给予洋地黄类、利尿药、抗凝药等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予枸橼酸西地那非片25 mg,每日3次,餐前1 h空腹口服;观察组患者口服辛伐他汀片80 mg,每晚1次。两组疗程均为7 d。观察两组患者治疗前后平均肺动脉压(mPAP)、N端脑钠肽激素原(NT-proBNP)、动脉血氧饱和度(SaO₂)、动脉血氧分压(PaO₂)、肺体循环血流量比(Qq/Qs)、肺动脉压力变化(Rp/Rs)、肺血管阻力指数(PVRi)、肝功能[丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)]和心肌酶学[乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶(CKMB)]水平及不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者mPAP、NT-proBNP、SaO₂、PaO₂、Qq/Qs、Rp/Rs、PVRi、ALT、AST、LDH、CKMB水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者mPAP、NT-proBNP、Rp/Rs、PVRi水平均显著低于同组治疗前,SaO₂、PaO₂、Qq/Qs水平均显著高于同组治疗前,且观察组Qq/Qs高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组1例患者出现肝功能明显异常,退出试验;其余患者未见严重不良反应发生。结论:大剂量辛伐他汀术前应用对左至右分流型CHD患者,可显著降低mPAP、NT-proBNP、Rp/Rs、PVRi水平,升高SaO₂、PaO₂、Qq/Qs水平,且安全性较好。

关键词 左至右分流型先天性心脏病;辛伐他汀;肺动脉压;N端脑钠肽激素原;动脉血氧饱和度;动脉血氧分压

Effect of the Preoperative Use of High-dose Simvastatin on the Preoperative Pulmonary Artery Pressure in Congenital Heart Disease with Left-to-right Shunt

ZHANG Jiantang, WANG Huiyu, WANG Zhitai (Sanmenxia Central Hospital, Henan Sanmenxia 472000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effect of preoperative use of high-dose simvastatin on the pulmonary artery pressure in congenital heart disease with left-to-right shunt. **METHODS:** 86 patients with left-to-right shunt congenital heart disease who were planned to implement interventional occlusion therapy were randomly divided into control group(43 cases) and observation group(43 cases). Patients in both groups were given digitalis, diuretics, anticoagulants and other basic treatments; On this basis, control group received Sildenafil citrate tablet, 25 mg, 3 times a day, orally given 1 h before a meal; observation group received Simvastatin tablet 80 mg, once every evening, orally. The treatment course for both groups was 7 d. Mean pulmonary hypertension (mPAP), N terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP), arterial oxygen saturation (SaO₂), arterial oxygen tension (PaO₂), pulmonary blood circulation ratio (Qq/Qs), pulmonary pressure variation (Rp/Rs), pulmonary vascular resistance index (PVRi) before and after treatment in 2 groups were observed, and related indicators of liver functions [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)] and myocardial enzymes [lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase MB (CK-MB)] were detected. The incidence of adverse reactions were detected. **RESULTS:** Before treatment, there were no significant differences in mPAP, NT-proBNP, SaO₂, PaO₂, Qq/Qs, Rp/Rs, PVRi, ALT, AST, LDH and CKMB levels in 2 groups ($P>0.05$). After treatment, mPAP, NT-proBNP, Rp/Rs and PVRi levels were significantly lower than before, SaO₂, PaO₂, and Qq/Qs levels were significantly higher than before and Qq/Qs level in observation group was higher than these in control group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). There was 1 patient showed severe liver injury in observation group and exited the test; the other 85 patients showed no obvious adverse reactions, with successful surgery and good prognosis. **CONCLUSIONS:** The preoperative use of high-dose simvastatin shows obvious effect on controlling mean pulmonary hypertension, reducing mPAP, NT-proBNP, Rp/Rs and PVRi levels and increasing SaO₂, PaO₂, and Qq/Qs levels before operation, with good safety.

KEYWORDS Congenital heart disease with left-to-right shunt; Simvastatin; PAP; NT-proBNP; SaO₂; PaO₂

先天性心脏病(CHD)是常见的先天性疾病,包括先天性房间隔缺损(ASD)、先天性室间隔缺损(VSD)和先天性动脉导管未闭(PDA)等类型。由于心脏左心压力明显高于右心压力,血液通过心脏异常通道由左向右分流,故左向右分流型CHD最为常见。这类患者病情进展缓慢,儿童时期多无明显

症状,直至成年出现症状或体检时才确诊^[1]。若不及时进行心脏手术干预,则有5%~10%的患者将继发不同程度的肺动脉高压(PAH)^[2],而PAH是围手术期延长和手术失败致死的主要原因之一。近年来有大量控制左向右分流型CHD合并PAH心脏手术围术期平均肺动脉压(mPAP)的研究,多使用前列腺素E₁、吸入性一氧化氮、西地那非等治疗^[3-4],亦还有使用内皮素受体拮抗药波生坦治疗的报道^[5],但这些药物均存在半衰期

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0398-3118038。
E-mail: zhangjiantang@126.com

较短、不良反应较大,或费用较高等缺点。Di Sciascio G等^[6]研究表明,大剂量辛伐他汀(80 mg/d)可控制单纯PAH患者肺动脉压(PAP),明显减少心血管风险。为此,在本研究中笔者探讨了大剂量辛伐他汀术前应用对左至右分流型CHD PAP的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2014年2月—2016年2月我院收治的86例拟行介入封堵治疗的左至右分流型CHD伴PAH患者。按随机数字表法将所有患者分为对照组(43例)和观察组(43例)。对照组男性21例,女性22例;年龄(27.79±14.44)岁;ASD18例,VSD13例,PDA12例。观察组男性20例,女性23例;年龄(26.86±12.86)岁;ASD17例,VSD14例,PDA12例。两组患者性别、年龄、疾病类型等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

参考《2010年中国肺高血压诊治指南》^[7]和《常见先天性心脏病介入治疗中国专家共识》^[8]。纳入标准:(1)年龄18~49岁,左心室射血分数(LVEF) $>50\%$;(2)经体格、心电图、胸片、心脏彩超等检测,确诊为单纯性左向右分流型CHD;(3)静息状态下mPAP ≥ 3.33 kPa(25 mm Hg)或运动时mPAP ≥ 4 kPa(30 mm Hg);(4)可行介入治疗;(5)近3个月内未使用他汀类药物及其他降PAH药物。排除标准:(1)合并其他因素(如特发性PAH、慢性肺源性心脏病、结缔组织病、肺栓塞)引起PAH;(2)合并其他心脏畸形或复杂CHD;(3)心力衰竭;(4)合并冠心病、高血压、心瓣膜病、严重心律失常、慢性肾衰竭等疾病;(5)近3个月内使用他汀类药物或其他降PAH药物。

1.3 治疗方法

所有患者均术前给予洋地黄类药、利尿药、抗凝药等常规治疗,以改善心功能和防止血栓的形成。在此基础上,对照组患者给予枸橼酸西地那非片(辉瑞制药有限公司,规格:0.1 g/片,批准文号:国药准字H20020528)25 mg,每日3次,餐前1 h空腹口服;观察组患者口服辛伐他汀片(美国Merck Sharp & Dohme公司,规格:40 mg/片,批准文号:国药准字J20090001)80 mg,每晚1次。两组疗程均为7 d。

1.4 观察指标

1.4.1 观察两组患者治疗前后mPAP、N端脑钠肽激素原(NT-proBNP)、动脉血氧饱和度(SaO₂)和动脉血氧分压(PaO₂) 采用ACUSON SC2000彩色多普勒超声诊断仪(德国Siemens公司)测定mPAP;采用酶联免疫吸附法(试剂盒由北京乐博生物科技有限公司提供)测定NT-proBNP水平;采用CCX型血气分析仪(美国Nova公司)检测SaO₂、PaO₂。

1.4.2 观察两组患者治疗前后肺体循环血流量比、肺动脉压力变化(Rp/Rs)和肺血管阻力指数(PVRi) 采用ACUSON SC2000彩色多普勒超声诊断仪(德国Siemens公司)测定Qq/Qs、Rp/Rs和PVRi。

1.4.3 观察两组患者治疗前后肝功能、心肌酶学水平 采用速率法(试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供)测定血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶(CKMB)水平。

1.4.4 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

观察组有1例患者因肝功能出现明显异常,剔除试验。

2.1 两组患者治疗前后mPAP、NT-proBNP、SaO₂、PaO₂水平比较

治疗前,两组患者mPAP、NT-proBNP、SaO₂、PaO₂水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者mPAP、NT-proBNP水平均显著低于同组治疗前,SaO₂、PaO₂水平均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组mPAP、NT-proBNP、SaO₂、PaO₂比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后mPAP、NT-proBNP、SaO₂、PaO₂水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of mPAP, NT-proBNP, SaO₂ and PaO₂ between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	mPAP, mm Hg	NT-proBNP, $\mu\text{g/L}$	SaO ₂ , %	PaO ₂ , mm Hg
对照组	43	治疗前	38.76±1.86	285.75±37.08	93.32±1.73	69.01±10.41
		治疗后	26.34±5.47*	254.55±46.92*	97.04±1.49*	82.51±12.71*
观察组	42	治疗前	39.34±2.58	294.58±29.68	92.84±1.05	71.59±11.88
		治疗后	25.79±2.80*	248.80±25.89*	97.42±0.48*	80.48±8.58*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后Qq/Qs、Rp/Rs、PVRi水平比较

治疗前,两组患者Qq/Qs、Rp/Rs、PVRi水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者Qq/Qs水平均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者Rp/Rs、PVRi水平均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后Qq/Qs、Rp/Rs、PVRi水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of Qq/Qs, Rp/Rs and PVRi between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	Qq/Qs	Rp/Rs	PVRi
对照组	43	治疗前	2.56±1.32	0.43±0.11	8.35±0.20
		治疗后	4.24±0.32*	0.19±0.01*	5.72±0.42*
观察组	42	治疗前	2.36±0.85	0.46±0.04	8.94±0.25
		治疗后	5.12±0.64**	0.21±0.04*	5.25±0.35*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后肝功能、心肌酶学水平比较

治疗前后两组患者ALT、AST、LDH、CKMB水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后肝功能、心肌酶学水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of liver function and myocardial enzyme levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	ALT, U/L	AST, U/L	LDH, U/L	CKMB, U/L
对照组	43	治疗前	19.79±2.82	20.63±3.47	167.32±78.73	8.32±1.22
		治疗后	20.07±5.46	20.59±3.55	174.07±79.59	8.43±1.12
观察组	42	治疗前	20.64±2.46	23.68±4.68	173.48±28.94	8.06±0.59
		治疗后	22.67±3.76	22.59±1.84	176.89±38.07	7.84±0.59

2.4 不良反应

用药第3天,观察组1例患者肝功能出现明显异常,ALT

为234.00 U/L,AST为227.00 U/L,停止使用辛伐他汀治疗,剔除试验。其余患者治疗过程中未见腹痛、便秘、疲乏无力、头痛、呼吸困难、肌肉或关节疼痛等不良反应发生;心肌酶学、肾功能、血常规、大小便常规均未见明显异常。

3 讨论

CHD部分患者由于治疗不及时而出现不同程度PAH症状,这类患者若未及时逆转PAH,将逐渐由动力型PAH,进展为艾森曼格综合征,导致右心增大,严重者可致右心衰竭,甚至丧失手术治疗机会^[9]。

PAH是CHD最常见的并发症之一,也是CHD围手术期最重要的死亡原因^[10]。国内学者统计,CHD合并PAH患者中,青年人占70%以上,而CHD合并PAH患者手术治疗后住院时间亦明显长于非合并PAH患者^[11]。因此,术前控制PAH为临床CHD围术期重要治疗目标之一。

近年来,随着国内外学者对他汀类药物较深入研究发现,其不仅有降脂作用,还具有稳定血管内皮斑块、抑制神经内分泌激活、抗凝、抗血小板聚集、抗氧化、抑制血管内皮细胞炎症反应、改善血管内皮细胞功能、抑制肺血管重构等多重心血管保护作用,这类独立于降脂的其他作用被称为他汀类药物的多效性。辛伐他汀是羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,拥有独立降低血脂,保护心血管的作用^[12]。近年来对辛伐他汀的研究发现,血红素加氧酶-1(HO-1)是辛伐他汀保护心血管系统的直接靶点^[13]。Peterson SJ等^[14]研究发现,HO-1及其代谢产物可通过抗氧化、抗炎及调节细胞周期而达到减轻低氧血症诱发的PAH和炎症反应。国内学者也通过同类试验证明,辛伐他汀可促进肺血管平滑肌及内皮细胞的HO-1表达,最终达到抑制肺血管重构;此外,辛伐他汀可抑制抑癌基因Ras同源基因A的活化以及基质金属蛋白酶-2分泌,表明他汀类药物在治疗PAH上可能与Ras同源的RhoA信号通道密切相关^[15]。

由于使用大剂量辛伐他汀使肝功能损伤概率增加,因此在治疗过程中应每3 d检测1次肝功能,若出现肝功能异常,应及时退出或停止该试验并予以保肝治疗。本研究发现,1例患者在用药第3天出现肝功能异常,退出试验。其他患者用药7 d后,mPAP下降,SaO₂及PaO₂增加,NT-proBNP降低,Q₁/Q_s升高,Rp/Rs和PVRi降低,肝功能、心肌酶学水平未见明显改变,均顺利完成手术,术后恢复良好。

综上所述,大剂量辛伐他汀术前应用可降低左至右分流型CHD合并PAH患者mPAP,提高,SaO₂和PaO₂,改善肺动脉血流动力学,减轻患者低氧血症症状,从而可能达到降低病死率,减少住院时间的目的。另外,大剂量他汀治疗期间应密切肝功能监测,防止药物性肝损伤的发生。由于本研究纳入的样本量较小,治疗周期及观察时间较短,未对患者的远期预后进行跟踪观察,此后将继续对受试者进行跟踪随访,整理患者远期预后情况,总结出更科学严谨的研究结论。

参考文献

[1] Ignacio Inglese, Michael J, Landzberg. Interventional Catheterization in Adult Congenital Heart Disease[J]. *Circulation*, 2007, 115(4): 1 622.

[2] Gethard Paul Diller, Michael A. Pulmonary Vascular Disease in Adults With Congenital Heart Disease[J]. *Circulation*, 2007, 115(10): 1 039.

[3] Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension[J]. *Lancet*, 2003, 361(9): 1 533.

[4] 梁新亮, 卢厚新, 刘煜昊. 西地那非联合贝前列素治疗先天性心脏病并肺动脉高压的疗效观察[J]. *中国药房*, 2011, 22(34): 3 213.

[5] 田丹, 管丽华, 李明飞. 波生坦治疗中重度特发性及先天性心脏病相关肺动脉高压40例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2014, 33(6): 450.

[6] 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 Cardio*, 2009, 54(6): 558.

[7] 荆志成. 2010年中国肺高血压诊治指南[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2011, 3(2): 63.

[8] 中国医师协会心血管内科医师分会. 常见先天性心脏病介入治疗中国专家共识[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2011, 20(1): 3.

[9] Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(1): 49.

[10] Galzoulis MA, Alonso-Gonzalez R. Pulmonary arterial hypertension in paediatric and adult patients with congenital heart disease[J]. *Eur Respir Rev*, 2009, 18(113): 154.

[11] 吴青玉. 先天性心脏病合并肺动脉高压的手术治疗策略[J]. *中华外科杂志*, 2010, 48(10): 171.

[12] Guerard P, Rakotoniaina Z, Goirand F, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin prevents the development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension in the rat through reduction of endothelial cell apoptosis and over expression of eNOS[J]. *Nuyn-chmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2006, 373(10): 401.

[13] Lee TS, Chang CC, Zhu Y, et al. Simvastatin induces hemeoxygenase-1: a novel mechanism of vessel protection [J]. *Circulation*, 2004, 7(10): 1 296.

[14] Peterson SJ, Frishman WH, Abraham NG. Targeting hemeoxygenase: therapeutic implications for diseases of the cardiovascular system[J]. *Cardio Rev*, 2009, 17(2): 99.

[15] Manxiang Li, Zongfang Li, Xiuzhen Sun. Statins suppress MMP2 secretion via inactivation of RhoA/ROCK pathway in pulmonary vascular smooth muscle cells[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2008, 591(3): 219.

(收稿日期:2016-03-16 修回日期:2016-04-14)

(编辑:张 静)