

不同剂量阿托伐他汀预处理对经皮冠状动脉介入治疗患者的保护作用

丁胜华*, 作淑娟, 郑立娇(解放军第464医院心内科, 天津 300381)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4987-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.25

摘要 目的:探讨不同剂量阿托伐他汀预处理对行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的非ST段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)患者的保护作用。方法:选取2014年1月—2016年4月某院收治的NSTE-ACS患者81例,按随机数字表法分为高剂量组(40例)和低剂量组(41例)。高剂量组患者在PCI术前12~24 h给予阿托伐他汀钙片80 mg,术前2 h再给予40 mg;低剂量组患者在PCI术前12~24 h给予阿托伐他汀钙片10 mg。观察两组患者术后血流储备分数(FFR)、冠脉血流储备分数(CFR)和微循环阻力指数(IMR),比较两组患者手术前后肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和高敏感性C反应蛋白(hs-CRP)水平。结果:两组患者术后FFR、CFR比较,差异无统计学意义($P>0.05$);高剂量组患者术后IMR显著低于低剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术前CK、CK-MB和CRP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后,低剂量组患者CK-MB和CRP水平显著升高,且显著高于高剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者术后CK水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:在实施PCI术前,对NSTE-ACS患者预先使用高剂量阿托伐他汀(80→40 mg)可显著改善患者微循环障碍,同时抑制炎症反应。

关键词 急性冠脉综合征;经皮冠状动脉介入治疗;阿托伐他汀;剂量

Protective Effects of Different Doses of Atorvastatin Pretreatment on Patients Underwent Percutaneous Coronary Intervention

DING Shenghua, WU Shujuan, ZHENG Lijiao (Dept. of Cardiovascular Internal Medicine, No. 464 Hospital of PLA, Tianjin 300381, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate protective effects of different doses of atorvastatin pretreatment on non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS) patients underwent percutaneous coronary intervention (PCI). METHODS: A total of 81 NSTE-ACS patients in a hospital during Jan. 2014-Apr. 2016 were divided into high-dose group (40 cases) and low dose group (41 cases) according to random number table. High-dose group was given Atorvastatin calcium tablet 80 mg 12-24 h

- [2] 何曦冉,王权,姜雷,等.康艾联合顺铂加长春瑞宾化疗方案治疗非小细胞肺癌的Meta分析[J].现代肿瘤医学,2011,19(12):2437-2441.
- [3] Eisenhauer EA, Therasse P, Boqaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline: version 1.1[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45 (2): 228-247.
- [4] Kinoshita T, Azuma K, Sasada T, et al. Chemotherapy for non-small cell lung cancer complicated by idiopathic interstitial pneumonia[J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(3):477-482.
- [5] 张建群.吉西他滨联合康艾注射液在30例非小细胞肺癌化疗中的应用观察[J].山东医药,2013,53(31):87-88.
- [6] 明海霞,陈彦文,张帆,等.黄芪多糖联合顺铂处理降低Lewis肺癌移植瘤CD44表达并降低血清IV型胶原蛋白和透明质酸的水平[J].细胞与分子免疫学杂志,2015, 31 (7):909-913.
- [7] 赵晓光,宋明霞,徐洁.康艾注射液联合单药化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌临床疗效观察[J].中国医师进修杂志,2013,36(s1):139-140.
- [8] Sanchez-Lara K, Turcott JG, Juarez E, et al. Association of nutrition parameters including bioelectrical impedence and systemic inflammatory response with quality of life and prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study[J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(4): 526-534.
- [9] 孙远南,陆明荣,倪慧,等.肺癌患者肺部真菌感染应用伏立康唑联合康艾注射液治疗的疗效观察[J].中华医院感染学杂志,2015,25(23):5377-5379.
- [10] 郭玉娇,袁红宇.康艾注射液联合化疗对非小细胞肺癌疗效的Meta分析[J].中国药房,2012,23(35):3350-3353.
- [11] 高卓维,曾少容,黄景彬,等.康艾注射液对鼻咽癌患者外周血T细胞亚群的影响[J].中医研究,2015,28(7):5-7.
- [12] 张云,肖艳林,李贤斌.两种不同化疗方案对NSCLC的疗效和肿瘤标志物水平的影响及作用机制[J].海南医学院学报,2015,21(9):1265-1267.

* 主治医师,硕士。研究方向:心血管疾病。电话:022-84632888。E-mail:dingsh464@sina.com

(收稿日期:2017-01-24 修回日期:2017-09-16)
(编辑:黄欢)

before PCI, and then 40 mg 2 h before PCI. Low-dose group was given Atorvastatin calcium tablet 10 mg 12-24 h before PCI. Fractional flow reserve (FFR), coronary flow reserve (CFR) and index of microcirculation resistance (IMR) after surgery were all observed in 2 groups. The levels of creatine kinase (CK), creatine kinase myocardial band (CK-MB) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) were compared between 2 groups before and after surgery. RESULTS: There was no statistical significance in FFR and CFR after surgery between 2 groups ($P>0.05$); IMR of high-dose group was significantly lower than low-dose group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in CK, CK-MB or CRP between 2 groups before surgery ($P>0.05$). After surgery, the levels of CK-MB and CRP in low-dose group were significantly higher than high-dose group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in CK level between 2 groups after surgery ($P>0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: During PCI, pre-treatment with high-dose of atorvastatin (80→40 mg) could effectively improve microcirculatory disturbance and inhibit inflammatory reaction of NSTEMI-ACS patients.

KEYWORDS Acute coronary syndrome; Percutaneous coronary intervention; Atorvastatin; Dose

抗血小板药及他汀类药物进行干预的经皮冠脉介入治疗(PCI)是急性冠脉综合征(ACS)的有效治疗手段^[1]。但是,由于PCI可能引起围手术期心肌损伤,从而可能导致更严重的预后^[2]。有文献提示,术前短期给予他汀类药物对行PCI患者有益并可减少其围手术期心肌损伤^[3-4],但目前尚缺乏对其作用及该作用机制的明确阐述。本研究通过探讨PCI术前使用不同剂量的阿托伐他汀对围术期患者心肌损伤以及相关生理指标的影响,论证他汀类药物在PCI中对患者的保护作用。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)通过早期冠脉造影检查疑似非ST段

抬高型ACS;(2)年龄18~85岁。排除标准:(1)心电图S-T段升高的心肌梗死者;(2)需紧急冠脉造影等引起肝药酶升高者;(3)有心梗病史者;(4)曾实施过冠脉搭桥术者;(5)至少已经有3个月的他汀类药物使用史者。

1.2 研究对象

选择2014年1月—2016年4月在某院就诊的符合纳排标准且须行PCI的患者81例,按随机数字表法分为高剂量组(40例)和低剂量组(41例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	性别,例		高血压,例	血脂障碍,例	冠心病(CAD)家族史,例	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)($\bar{x}\pm s$),mg/dL	高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)($\bar{x}\pm s$),mg/dL
		男	女						
高剂量组	40	29	11	21	23	5	65.70±10.10	97.40±45.70	42.90±15.60
低剂量组	41	27	14	22	21	4	66.90±7.40	101.50±41.40	41.40±13.70

PCI根据《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》执行。高剂量组患者在PCI术前12~24 h给予阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H20051407,规格:10 mg)80 mg,术前2 h再给予40 mg;低剂量组患者在PCI术前12~24 h给予阿托伐他汀钙片10 mg。

1.4 观察指标

(1)比较两组患者术后血流储备分数(FFR)、冠脉血流储备分数(CFR)、微循环阻力指数(IMR)。(2)比较两组患者手术前后肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。检测方法为酶联免疫吸附法,所有试剂均购自上海纪宁实业有限公司,严格按说明书操作。(3)观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

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

2 结果

2.1 两组患者术后冠脉指标比较

两组患者术后FFR、CFR比较,差异无统计学意义($P>0.05$);高剂量组患者术后IMR显著低于低剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者术后冠脉指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of coronary artery indexes between 2 groups after surgery($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FFR	CFR	IMR
高剂量组	40	0.91±0.08	1.92±0.92	13.89±4.30*
低剂量组	41	0.89±0.21	1.95±1.05	19.72±8.40

注:与低剂量组比较,* $P<0.05$

Note: vs. low-dose group, * $P<0.05$

2.2 两组患者手术前后心肌损伤标志物比较

术前,两组患者CK、CK-MB和hs-CRP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后,低剂量组患者CK-MB和CRP水平显著升高,且显著高于高剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者术后CK水平和高剂量组术后CK-MB及hs-CRP水平变化均不明显,差异均无

统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者手术前后血清心肌损伤标志物比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of serum markers of myocardial injury between 2 groups before and after surgery($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	CK,ng/mL	CK-MB,ng/mL	hs-CRP,mg/dL
高剂量组	40	术前	90.00±12.50	1.69±0.23	0.14±0.03
		术后	87.20±21.90	1.37±0.43 [#]	0.08±0.01 [#]
低剂量组	41	术前	97.00±21.40	1.70±0.30	0.13±0.01
		术后	112.00±31.50	3.98±1.52 [*]	0.24±0.04 [*]

注:与术前比较,* $P<0.05$;与低剂量组比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. before surgery, * $P<0.05$; vs. low-dose group, [#] $P<0.05$

2.3 不良反应

两组患者均未见明显不良反应发生。

3 讨论

微循环障碍与心肌损伤关系密切^[5]。IMR是动脉平均压力(Pd)和处于充血状态下平均传导时间(hTmm)的倒数,FFR是指狭窄冠脉血流量和该动脉无狭窄时的血流量比值,CFR是冠脉充血最大程度时与静息时峰值流速平均数的比值,均在临床评价心肌微血管方面有较强实用性^[6]。本研究结果显示,治疗后高剂量组患者的FFR明显高于低剂量组,而CFR和IMR指标则显著低于对照组,证实高剂量阿托伐他汀能够更好地改善PCI术后微循环功能。CK-MB多存在于人体横纹肌中,其因心肌细胞损伤、死亡而显著增加^[7]。高剂量组患者治疗后CK、CK-MB指标均显著下降,低剂量组指标明显升高,主要的原因是低剂量阿托伐他汀在修复心肌细胞损伤方面效果较差。hs-CRP是机体受到组织损伤、微生物入侵等炎性刺激后干细胞在短时间内快速合成的急性相蛋白^[8]。本研究结果显示,高剂量组患者治疗后的hs-CRP水平远低于低剂量组,由此证实高剂量组在修复患者心肌细胞、消除炎症组织方面表现更好。围术期心肌损伤的病理生理机制包括动脉粥样硬化和血栓形成的碎片栓塞、血小板激活、神经激素激活及血管和心肌功能的调节、氧化应激及炎症等^[9]。阿托伐他汀是最广泛使用的3-羟基-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,除了有益的脂质调节作用外,其在ACS早期即显现出多效性,如改善或恢复内皮功能、提高动脉粥样硬化斑块的稳定性、减少氧化应激和血管炎症等^[10]。

本研究结果表明,对非ST段抬高型ACS患者在PCI术前短期使用阿托伐他汀,可减少围术期心肌损伤发生,且高剂量效果更优。另外本研究显示,与低剂量组比较,高剂量组患者的IMR和hs-CRP水平显著降低,提示阿托伐他汀是通过增强微血管功能和降低炎症反应而起到保护性作用,这也验证了阿托伐他汀的抗炎效应。然而,根据基因多态性的假设,是否除他汀类药物外还有其他如小G蛋白Rho或Ras激酶抑制剂在PCI术中也会起到保护性作用呢?这是本研究还未解决的问题。此外,本研究样本量相对较小,后期观察可增加样本量并

争取从多中心收集数据以证实该结论的广泛性。

综上所述,对非ST段抬高型ACS患者实施PCI时,预先使用高剂量阿托伐他汀(80→40 mg)可显著改善患者微循环障碍,同时抑制炎症反应。

参考文献

- [1] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(24):44-122.
- [2] Akinina SA. Isolated elevation of troponin-T level after percutaneous coronary interventions: clinical significance[J]. *Kardiologia*, 2012, 52(5):42-47.
- [3] Liu Z, Xu Y, Hao H, et al. Efficacy of high intensity atorvastatin versus moderate intensity atorvastatin for acute coronary syndrome patients with diabetes mellitus[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222(1):22-26.
- [4] Jang Y, Zhu J, Ge J, et al. Preloading with atorvastatin before percutaneous coronary intervention in statin-naive Asian patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a randomized study[J]. *J Cardiol*, 2014, 63(5):335-343.
- [5] Lee JM, Jung JH, Hwang D, et al. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(10):1158-1169.
- [6] Fiarresga A, Mata MF, Cavaco-Gonçaves S, et al. Intracoronary delivery of human mesenchymal/stromal stem cells: insights from coronary microcirculation invasive assessment in a swine model[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10):e0139870.
- [7] Fearon WF, Shah M, Ng M, et al. Predictive value of the index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(5):560-565.
- [8] Joshi MS, Tong L, Cook AC, et al. Increased myocardial prevalence of C-reactive protein in human coronary heart disease: direct effects on microvessel density and endothelial cell survival[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2012, 21(5):428-435.
- [9] Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(5):453-464.
- [10] Eschrich J, Meyer R, Kuk H, et al. Varicose remodeling of veins is suppressed by 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(2):e002405.

(收稿日期:2017-01-19 修回日期:2017-05-16)

(编辑:黄欢)