

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.15.025

文章编号: 1005-8982(2016)15-0127-04

长期服用他汀的稳定型心绞痛患者 PCI 术前单次 负荷剂量阿托伐他汀对心肌损伤的影响

周全, 黄怡, 鲁祖建, 易剑明, 梁莉, 郭宁

(湖南省常德市第一人民医院 心血管内科, 湖南 常德 415003)

摘要:目的 探讨长期服用他汀的稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术前给予单次负荷剂量 80 mg 阿托伐他汀对心肌损伤及炎症反应的影响。**方法** 将 85 例择期行 PCI 且术前服用常规剂量他汀类药物 >30 d 的稳定型心绞痛患者随机分为两组, PCI 前 8~12 h 服用阿托伐他汀, 剂量分别为 20 mg(常规剂量组)42 例, 80 mg(负荷剂量组)43 例, 观察两组患者术后 8 和 24 h 肌酸激酶同工酶(CK-MB)、超敏肌钙蛋白 T(cTnT)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)等指标变化。**结果** ①常规剂量组术后 8 和 24 h CK-MB、cTnT、hs-CRP 高于术前, 以术后 24 h 升高明显; ②负荷剂量组术后 24h CK-MB、cTnT、hs-CRP 高于术前; ③负荷剂量组术后 24 h CK-MB、cTnT、hs-CRP 低于常规剂量组。**结论** 长期服用他汀类药物治疗的稳定型心绞痛患者 PCI 术前给予 80 mg 负荷剂量阿托伐他汀对心肌具有保护作用。

关键词: 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 经皮冠状动脉介入治疗; 肌钙蛋白; 阿托伐他汀

中图分类号: R541.4

文献标识码: B

Myocardial protective effect of single high loading dose of Atorvastatin before percutaneous coronary intervention in patients receiving chronic Statin treatment for stable angina pectoris

Quan Zhou, Yi Huang, Zu-jian Lu, Jian-ming Yi, Li Liang, Ning Guo

(Department of Cardiology, the First People's Hospital of Changde, Changde,
Hunan 415003, China)

Abstract: Objective To observe the myocardial protection effect of single high loading dose of 80 mg Atorvastatin before percutaneous coronary intervention (PCI) in patients accepting chronic Statin treatment for stable angina pectoris (SAP). **Methods** A total of 85 SAP patients who had received long-term Statin therapy were randomly assigned into conventional-dose group (given 20 mg Atorvastatin) and load-dose group (given 80 mg Atorvastatin). The patients received intensive pretreatment of Atorvastatin within 8-12 h before PCI. The changes of postoperative creatine kinase isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin T (cTnT) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were observed 8 h and 24 h after PCI. **Results** In the conventional-dose group, the levels of CK-MB, cTnT and hs-CRP significantly increased at 8 h and 24 h after PCI compared with the preoperative levels. In the loading-dose group, the levels of CK-MB, cTnT and hs-CRP significantly increased at 24 h after PCI compared with the preoperative levels. In the loading-dose group, the levels of CK-MB, cTnT and hs-CRP significantly decreased at 24 h after PCI compared with the conventional-dose group. **Conclusions** Single high loading dose of 80 mg Atorvastatin given prior to PCI has myocardial protection in patients with stable angina pectoris receiving chronic Statin treatment.

Keywords: coronary heart disease; percutaneous coronary intervention; cardiac troponin; Atorvastatin

既往未行他汀类药物治疗的稳定型心绞痛患者,择期经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI),术前 24 h 口服 80 mg 阿托伐他汀可以减少 PCI 相关心肌损伤和降低 PCI 术后不良心脏事件的发生率。在他汀广泛应用的今天,许多患者正在接受长期他汀治疗进行冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)的一级和二级预防。对于上述患者,在 PCI 术前再次给予负荷量他汀治疗是否可进一步获益,尚未明确。本研究探讨长期服用他汀的稳定型心绞痛患者 PCI 术前给予单次负荷剂量 80 mg 阿托伐他汀对心肌损伤及炎症反应的影响,为 PCI 术前给予单次负荷剂量他汀类药物提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 6 月 -2015 年 8 月本院心血管内科住院接受择期 PCI 手术且术前服用常规剂量他汀类药物 >30 d 的冠心病患者 85 例。其中,男性 56 例,女性 29 例;年龄 45 ~ 80 岁;排除标准:①急性冠状动脉综合征;②既往有 PCI 史或冠状动脉旁路移植术史;③严重心力衰竭;④肾功能不全;⑤肝脏转氨酶升高超过正常高值 2 倍,活动性肝病;⑥肌肉疾病;⑦恶性肿瘤或患有炎症性疾病;⑧ PCI 术前肌酸激酶同工酶(creatinine kinase MB isoenzyme, CK-MB)和 / 或超敏肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)水平超过参考数值的正常高值。

1.2 实验方法与分组

所有对象签署知情同意书,随机分组,PCI 前 8 ~ 12 h 服用阿托伐他汀(美国辉瑞公司,商品名立普妥)。剂量为 20 mg(常规剂量组)42 例;80 mg(负荷剂量组)43 例,两组患者均用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂,术前口服阿司匹林、氯吡格雷,术后服用阿司匹林 0.1 g, 1 次 /d, 氯吡格雷 75 mg, 1 次 /d, 阿托伐他汀

20 mg, 1 次 /d, 皮下注射低分子肝素 100 u/kg, 12 h / 次, 3 ~ 5 d。

1.3 生化检查

所有患者术前、术后 8 和 24 h 采静脉血测定 CK-MB、cTnT、超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C reactive protein, hs-CRP)等指标。所有患者术前空腹清晨采静脉血测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein, HDL-C)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT), 术后第 3 天空腹清晨采静脉血测定 ALT。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用方差分析,若方差齐则用 t 检验进行两两比较,计数资料以用百分比或率表示,用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料及介入特征比较

两组年龄、性别、吸烟史、术前服用他汀种类、高血压病史、体重指数、糖尿病史、血脂、冠状动脉病变、支架植入病变及数量、球囊扩张压力、支架释放压力比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 CK-MB、cTnT、hs-CRP、ALT 水平比较

常规剂量组与负荷剂量组术前、术后 8 和 24 h 的 CK-MB、cTnT、hs-CRP 比较,经用重复测量数据的方差分析,结果:①不同时间 CK-MB、cTnT、hs-CRP 比较,差异有统计学意义($F = 11.569, P = 0.006$);②常规剂量组与负荷剂量组 CK-MB、cTnT、hs-CRP 比较,差异有统计学意义($F = 19.423, P = 0.001$)。两组术前 CK-MB、cTnT、hs-CRP 水平比较,经 t 检验,差异无统计学意义。常规剂量组术后 8 和 24 h CK-MB、cTnT、hs-CRP 水平高于术前,以 24 h 升高明显(8 h:

表 1 两组患者临床资料及介入特征比较

组别	男 / 女 / 例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟史 / 例 (%)	术前他汀			高血压史 / 例 (%)	BMI / ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	糖尿病史 / 例 (%)	TC / ($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$)
				阿托伐他汀 / 瑞舒伐他汀 / 辛伐他汀 / 例						
常规剂量组 ($n = 42$)	28/14	62.8 \pm 7.1	12 (28.6)	21/13/8			26 (61.9)	25.82 \pm 3.58	23 (54.8)	4.38 \pm 0.62
负荷剂量组 ($n = 43$)	28/15	63.4 \pm 7.4	13 (30.2)	20/14/9			25 (58.1)	26.05 \pm 3.17	25 (58.1)	4.61 \pm 0.61
t / χ^2 值	0.146	0.189	0.237	0.371			0.409	0.637	0.517	0.348
P 值	0.846	0.651	0.543	0.463			0.358	0.281	0.298	0.517

续表 1

组别	LDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	冠状动脉病变 (单支/2支/3支/例)	支架植入病变 (LAD/LCX/RCA/例)	支架个数 ($\bar{x} \pm s$)	球囊预扩张压 力/(atm, $\bar{x} \pm s$)	支架释放压力/ (atm, $\bar{x} \pm s$)
常规剂量组($n=42$)	2.91 ± 0.53	1.43 ± 0.32	21/15/6	27/15/18	1.43 ± 0.37	7.64 ± 2.61	12.86 ± 4.67
负荷剂量组($n=43$)	2.88 ± 0.64	1.39 ± 0.28	20/15/8	27/17/19	1.52 ± 0.41	8.09 ± 2.94	13.13 ± 4.73
t/χ^2 值	0.361	0.458	0.859	0.657	0.605	0.549	0.327
P 值	0.425	0.364	0.214	0.396	0.293	0.346	0.501

注: BMI: 体重指数(body mass index); LAD: 左前降支(left anterior descending); LCX: 左回旋支(left circumflex); RCA: 右冠状动脉(right coronary artery)

$t=1.187$ 、 2.369 和 1.296 , $P=0.042$ 、 0.020 和 0.034 ; 24 h: $t=1.358$ 、 3.861 和 2.075 , $P=0.030$ 、 0.016 和 0.024)。负荷剂量组术后 24 h CK-MB、cTnT、hs-CRP 高于术前($t=1.284$ 、 2.963 和 1.754 , $P=0.038$ 、 0.019 和 0.027)。负荷剂量组术后 24 h CK-MB、cTnT、hs-CRP 水平低于常规剂量组。两组术后 ALT 与术前比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组 CK-MB、cTnT、hs-CRP、ALT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CK-MB(u/L)			cTnT(ng/ml)		
	术前	术后 8 h	术后 24 h	术前	术后 8 h	术后 24 h
常规剂量组($n=42$)	16.78 ± 5.24	22.52 ± 5.37	31.49 ± 4.96	0.028 ± 0.017	0.052 ± 0.021	0.071 ± 0.017
负荷剂量组($n=43$)	16.19 ± 4.83	19.45 ± 4.81	25.61 ± 5.34	0.025 ± 0.019	0.037 ± 0.016	0.051 ± 0.020
t 值	0.258	1.264	3.285	0.615	1.872	4.183
P 值	0.619	0.043	0.020	0.206	0.027	0.013

组别	hsCRP(mg/ml)			ALT(u/L)	
	术前	术后 8 h	术后 24 h	术前	术后
常规剂量组($n=42$)	4.13 ± 0.87	7.06 ± 0.79	9.51 ± 0.92	21.05 ± 3.47	24.71 ± 3.52
负荷剂量组($n=43$)	3.92 ± 0.91	5.54 ± 0.83	7.69 ± 0.91	19.38 ± 3.35	23.56 ± 3.56
t 值	0.437	1.576	2.015	0.496	0.528
P 值	0.583	0.034	0.026	0.571	0.483

3 讨论

经皮冠状动脉介入术能引起血管损伤、血小板活化、血栓形成、血管壁和远端微血管的炎症反应, 心肌损伤导致心肌损伤标志物升高。PCI 术对冠状动脉的损伤可激起机体的急性炎症反应, 急慢性炎症细胞即参与动脉损伤的修复过程, 术后 CRP 水平明显升高。本研究结果显示, 无论常规剂量组还是负荷剂量组, 术后 CTnT、CK-MB、hs-CRP 水平显著高于术前, 证实 PCI 术导致心肌损伤及炎症反应。PCI 术后 CK-MB 和肌钙蛋白的轻微升高反应心肌细胞的坏死, 围手术期心肌损伤是 PCI 的重要并发症之一, 并且与患者的长期不良预后相关^[1-2]。

研究显示, 无论急性冠状动脉综合征还是既往未行他汀类药物治疗稳定型心绞痛患者, 早期强化剂量的阿托伐他汀可以减少 PCI 相关心肌损伤和降

低 PCI 术后不良心脏事件的发生率^[3-4]。对于长期服用他汀类药物的稳定型心绞痛患者, 择期 PCI 治疗术前给予负荷量他汀, 是否也具有心肌保护作用, 相关报道少。国内有研究提示, 长期他汀治疗并择期 PCI 的稳定型心绞痛患者, 术前大剂量他汀短时间再负荷治疗(术前 12 h 80 mg 阿托伐他汀负荷及术前 2 h 40 mg 阿托伐他汀再负荷)可提高围手术期外周血中早期循环内皮祖细胞的数量, 减轻围术期炎症反应及心肌损伤^[5]。本研究中, PCI 前 8 ~ 12 h 服用阿托伐他汀 80 mg 1 次, 结果显示, 接受阿托伐他汀 80 mg 强化治疗组术后 24 h CTnT、CK-MB、hs-CRP 水平较阿托伐他汀 20 mg 常规剂量组明显降低, 提示长期服用他汀类药物治疗稳定型心绞痛患者 PCI 术前负荷 80 mg 阿托伐他汀, 仍然有减轻心肌损伤和减轻炎症反应作用, 且未见肝功能损害发生。

对于择期 PCI 患者,高剂量的他汀预处理是合理的,因为大剂量他汀可降低微血管损伤,有良好的保护作用^[6]。他汀类药物的心血管保护作用会随着时间的推移而衰减。动物实验发现,诱导缺血或再灌注前即刻给予大剂量的阿托伐他汀,可重塑心血管保护作用^[7]。临床研究对 PCI 术前已经长期接受他汀治疗的患者,PCI 术前给予负荷量他汀可以减少心肌损伤,降低 MACE 的发生率^[8]。本研究的局限性为样本量较小、观察指标少、观察时间短。本研究结果表明,对于长期服用他汀类药物治疗的稳定型心绞痛患者,PCI 术前给予 80 mg 负荷剂量阿托伐他汀治疗具有心肌保护作用。

参 考 文 献:

- [1] IOANNIDIS J P, KARVOUNI E, KATRITSIS D G. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(8): 1406-1411.
- [2] RICCIARDI M J, DAVIDSON C J, GUBERNIKOFF G, et al. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention[J]. *Am Heart J*, 2003, 145(3): 522-528.
- [3] BRIGUORI C, VISCONTI G, FOCACCIO A. et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23): 2157-2163.
- [4] 李京倡, 张晓. 早期阿托伐他汀强化治疗对急性冠脉综合症患者 PCI 术后预后的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(31): 61-64.
- [5] 贺甫威, 叶红华, 费晓红, 等. 经皮冠状动脉介入术前他汀再负荷对围术期循环内皮祖细胞及炎症因子的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(10): 1772-1777.
- [6] HE G X, TAN W. High-dose atorvastatin pretreatment could diminishes microvascular impairment in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2013, 10(4): 355-360.
- [7] MENSAH K, MOCANU M M, YELLON D M. Failure to protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury after chronic atorvastatin treatment is recaptured by acute atorvastatin treatment: a potential role for phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(8): 1287-1291.
- [8] 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 Cardiol*, 2009, 54(6): 558-565.

(童颖丹 编辑)