

· 临床研究 ·

老年 ACS 患者 PCI 围手术期强化他汀治疗对心肌的保护作用和安全性

吴文利, 梅霞, 罗羽慧, 王 骄
(重庆市中山医院心内科 400013)

摘要:目的 探讨在经皮冠状动脉成形技术(PCI)围手术期的老年急性冠状动脉综合征(ACS)患者中,接受不同剂量阿托伐他汀(立普妥)治疗,PCI 术后 6 h 和 12 h 测定 CK-MB 升高大于 3 倍上限的患者比例,以及围手术期患者不良心脏事件的发生率及用药安全性。方法 选择围手术期 PCI 术 ACS 患者 90 例,男 59 例,女 31 例,年龄(72±10.6)岁,随机分成 A、B 两组。A 组(45 例)入院服用阿托伐他汀 80 mg,术前 2 h 再服 40 mg,术后 6 h 和 12 h 测定 CK-MB 升高大于 3 倍上限的患者比例。B 组(45 例)入院服用阿托伐他汀 20 mg,术前不给药,术后 6 h 和 12 h 测定 CK-MB 升高大于 3 倍上限的患者比例。两组患者围手术期心脏事件的发生率及其 hs-CRP、AST、ALT 的变化。结果 A 组患者术后 6 h 和 12 h CK-MB 升高大于 3 倍上限的患者比例分别为 15.6%(7/45)和 9.0%(4/45),B 组患者术后 6 h 和 12 h CK-MB 升高大于 3 倍上限患者比例分别为 22.2%(10/45)和 17.8%(8/45),A、B 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。A、B 组患者围手术期心脏不良事件发生率分别为 4.4%(2/45)和 11.1%(5/45)($P<0.05$),差异有统计学意义。A 组患者术后 hs-CRP 的浓度较术前降低,差异有统计学意义($P<0.05$),而 B 组术前、术后 hs-CRP 的浓度无显著性差异。两组术前、术后 ALT 及 AST 浓度无显著性差异。结论 老年 ACS 患者 PCI 围手术期强化他汀治疗安全性强,且心脏不良事件发生率明显降低。

关键词:阿托伐他汀; PCI 围手术期; 冠状动脉硬化; 老年人

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.20.026

中图分类号:R972.6;R543.31

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)20-2759-02

Intensive statin therapy in the aged during perioperative period of PCI

WU Wen-li, MEI Xia, LUO Yu-hui, et al.

(Department of Cardiology, Chongqing Zhongshan Hospital, Chongqing 400013, China)

Abstract: Objective Patients in PCI perioperative period were administrated different dose of atorvastatin (Lipitor). Observed the incidence rate of increasing level of CKMB which is larger than three times top limit, and estimated safety of atorvastatin (Lipitor). Methods Patients were randomly divided into 2 groups, group A was administrated by atorvastatin (Lipitor) 80mg when hospitalization, then 40mg before PCI; group B was only administrated by atorvastatin (Lipitor) 20mg when hospitalization. Level of CKMB, hs-CRP, AST and ALT was determinated and compared 6h and 12h after PCI. The major adverse cardiac events(MACE) occurrence post PCI was assessed. Results Level of CKMB in group A elevated larger than three times top limit was respectively 16.7% and 10.0% when determinated 6h and 12h after PCI. While in group B was respectively 23.3% and 16.4%. There were obviously differences between two groups. The concentration of hs-CRP postop. decreased in Group A ($P<0.05$), but no difference in Group B ($P>0.05$). And there were no differences in the concentration of ALT and AST between two groups. MACE occurrence post PCI in Group A was 4.4%, while in Group B was 11.1% ($P<0.05$). Conclusion Intensive treatment of atorvastatin in PCI perioperative period is beneficial and safty.

Key words: atorvastatin; PCI perioperative period; coronary arteriosclerosis; aged

三羟基三甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原抑制剂的问世是降脂药物治疗上的一个重要进展。阿托伐他汀(立普妥, atorvastatin)是国内上市疗效较好的 HMG-CoA 类抑制剂,主要作用于细胞内胆固醇合成的限速酶,有效降低总胆固醇低密度脂蛋白水平,从而减少心脏事件的发生率^[1-2]。因为经皮冠状动脉介入(PCI)本身可能会加重血管壁的损伤和炎症反应^[3-4],因此,接受经皮冠状动脉介入(PCI)治疗的患者是否还需要更加严格的他汀治疗呢?这部分患者接受强化他汀治疗是否受益?本文就此进行研究。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选择重庆市中山医院心内科病房内首次发生 ACS 的老年患者,(3~7 d 内)PCI 术未服用他汀制剂,心肌损伤标记物阴性(包括 SAP 和 VAP),无他汀应用禁忌证,共 90 例,其中男 59 例,女 31 例,年龄(72±10.6)岁。随机分成 A、B 两组,各 45 例。停药警戒值:服药期间出现肌痛同时肌酸激酶(CK)≥正常高限 5 倍、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)≥正常高限

3 倍、肌酐大于或等于 221 μmol/L 等严重不良反应,立即停药。

1.2 方法 A、B 两组在其他治疗相当的情况下(阿司匹林加氯吡格雷、β受体阻滞剂、ACEI 或 ARB 以及硝酸酯类),A 组入院即给予阿托伐他汀 80 mg,术前 2 h 再服 40 mg;B 组入院给予阿托伐他汀 20 mg,术前 2 h 不给药。

表 1 两组患者术后 6 h CK-MB 升高大于 3 倍上限的患者情况统计

组别	CK-MB 升高大于 3 倍上限的患者(n)	CK-MB 升高小于 3 倍上限的患者(n)	合计	所占比例 (%)
A 组	7	38	45	15.6
B 组	10	35	45	22.2
合计	17	73	90	18.9

χ^2 检验, $P<0.05$ 。

1.3 观察指标 A、B 两组 PCI 术后 6 h 和 12 h 测定 CK-MB

升高大于 3 倍上限的患者情况统计(表 1、2)。两组患者术后 6 h 及 12 h hs-CRP 的浓度比较情况统计(表 3)。两组患者术后 6 h 及 12 h AST、ALT>3UNL 患者情况统计(表 4)。

表 2 两组患者术后 12 h CK-MB 升高大于 3 倍上限的患者情况统计

组别	CK-MB 升高大于 3 倍 上限的患者(n)	CK-MB 升高小于 3 倍 上限的患者(n)	合计	所占比例 (%)
A 组	4	41	45	9.0
B 组	8	37	45	17.8
合计	12	78	90	13.3

χ^2 检验, $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者术后 6 h 及 12 h hs-CRP 的浓度比较

组别	术前 (入院即刻)	术后 6 h	术后 12 h	P	
				术前、术后	组间
A 组	14.53±3.26	8.64±0.45	7.21±0.18	<0.05	<0.05
B 组	13.17±4.82	12.33±0.24	11.24±0.25	>0.05	

χ^2 检验, $P < 0.05$ 。

1.4 统计学方法 所有计量数据均使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS12.0 统计学软件, 对本试验的计数资料进行 χ^2 检验, 进行两样本间 t 检验, 相关分析采用 Pearson 线性相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 4 两组患者术后 6 h 及 12 h AST、ALT>3UNL 患者情况统计

组别	AST>3UNL			ALT>3UNL			P	
	术前(入院即刻)	术后 6 h	术后 12 h	术前(入院即刻)	术后 6 h	术后 12 h	术前、术后	组间
A 组	1	1	0	0	1	0	>0.05	>0.05
B 组	2	3	0	1	1	0	>0.05	

3 讨 论

ACS 发生后的早期阶段易损斑块处于不稳定的状态, 特别是经过介入干预而加重对这些易损斑块的刺激或损伤^[5-6]。新的冠心病事件的发生与脂质斑块的稳定性密切相关^[7]。许多成功临床方案(包括抗血栓形成, 受体抑制剂, 溶栓和血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素 II 受体拮抗剂)均可直接降低 ACS 发作后期严重并发症的发生率, 但是 PCI 术后冠状动脉事件的发生率仍然很高^[8]。Cleeman^[9]调脂治疗证实, 严格血脂控制 LDL 降低 1.8 mmol/L 左右, ACS 患者不但减少了冠状动脉事件, 还可使冠状动脉粥样斑块不进展甚至逆转。因此, 早期给予强而有效的降脂治疗是阻止粥样斑块进一步发生、发展的重要基础。

国内外研究表明阿托伐他汀类药物对于冠心病患者存在降脂外的多面性效应。包括抗缺血、改善内皮舒张功能、抗冠状动脉粥样硬化的作用、减少 LDL 的钙化、降低黏附分子表达、抑制平滑肌细胞的增生和移行及降低血小板黏附的作用等^[10-13]。

本研究选择本院老年 ACS 患者, 在 PCI 围手术期给予不同剂量的阿托伐他汀治疗, A 组术后 6 h 和 12 h CK-MB 升高大于 3 倍上限的患者比例显著低于 B 组, 且心脏事件发生率也显著低于 B 组, A 组术后 hs-CRP 浓度有明显降低。

他汀的降脂作用在数周后才有显著效果, 但其在 ACS 急

1.5 疗效判定 计算两组中 CK-MB 升高大于 3 倍上限的患者比例, A 组患者比例如果小于 B 组, 且 $P < 0.05$, 说明围手术期他汀类药物可有效降低心血管事件, 反之亦然。A 组术后 hs-CRP 浓度有明显降低($P < 0.05$)。A 组术后心脏不良事件发生率较 B 组明显降低, 分别为 4.4%(2/45)和 11.1%(5/45)($P < 0.05$)。

1.6 不良反应 A、B 两组均未发现明显肝功受损及肌痛等并发症, 两组术前、术后 ALT 及 AST 浓度均无显著性差异。其中 A 组 1 例患者肾功肌酐水平较术前有所下降。

2 结 果

A 组患者术后 6 h 和 12 h CK-MB 升高大于 3 倍上限的患者比例分别为 15.6%(7/45)和 9.0%(4/45), B 组患者术后 6 h 和 12 h CK-MB 升高大于 3 倍上限患者比例分别为 22.2%(10/45)和 17.8%(8/45), A、B 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组患者术后 6 h 和 12 h hs-CRP 降低与术前比较差异有统计学意义($P < 0.05$), B 组患者术后 6 h 和 12 h hs-CRP 降低与术前比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 且 A、B 两组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。A 组患者围手术期心脏不良事件发生率 4.4%(2/45), 而 B 组为 11.1%(5/45), A、B 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。A、B 组 PCI 围手术期造影剂肾病的发生率分别为 2.2%(1/45)与 15.5%(7/45), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组术前、术后 ALT 及 AST 浓度比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

性期的益处主要来自于其降脂以外的多效性^[14]。本研究结果表明, PCI 围手术期强化他汀治疗对 ACS 患者显著获益; 可显著减轻炎症反应; 显著降低围手术期 CK-MB>3UNL 患者的比例, 即减少围手术期心肌梗死; 并减少 ACS 急性期心脏不良事件的发生率, 且不良反应小, 安全有效。但因入选病例有限, 尚待进一步大规模临床研究。

参考文献:

- [1] Lev EI, Kornowski R, Vaknin-Assa H, et al. Effect of previous treatment with statins on outcome of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. Am J Cardiol, 2009, 103:165.
- [2] Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K, et al. Pleiotropic effects of statins—clinical evidence[J]. Curr Pharm Des, 2009, 15:479.
- [3] 李新, 杨军红. 不同剂量阿托伐他汀对心肌梗死后血脂和炎症因子的影响[J]. 医药论坛杂志, 2008, 29(17):1.
- [4] 李靖, 何照国. 阿托伐他汀对 60 例不稳定心绞痛患者血清 hs-CRP、MMP-9、ET-1 水平影响的研究[J]. 重庆医学, 2010, 39(4):444.
- [5] 章美华, 胡继强. 辛伐他汀与阿托伐他(下转第 2762 页)

数 HD 患者发生高血压的原因与水盐负荷过多有关,大部分患者在充分透析达到“干体质量”后可以得到较好的控制,但有 10%~20% 的患者即使充分透析达干体质量后,血压也得不到控制,反而会加重。Grekas 等^[2]报道此类患者的比例约为 49%,称为“尿毒症顽固性高血压”。尿毒症顽固性高血压的发生机制非常复杂,主要原因是患者体内缩血管物质(如血管紧张素 II、内皮缩血管肽类、内源性类洋地黄物质)含量明显增多,而舒血管物质(如一氧化氮)的含量明显减少,且患者对缩血管物质的敏感性增强,两者的失衡所致。也和患者交感神经过度兴奋、某些尿毒症毒素(如甲状旁腺激素)的滞留、动脉粥样硬化过程的加速及肾动脉狭窄、营养不良、重组人促红细胞生成素的使用等有关^[3]。

传统的 HD 治疗,是利用超滤和渗透现象及半透膜的溶质弥散作用,其对小分子尿毒症毒素的清除、水分的超滤作用好,但是随着相对分子质量的增大,弥散系数逐渐减小,膜孔不易通过,HD 的清除率逐渐下降^[4]。因此,HD 对肌酐和尿素等小分子物质有较高的清除率,而对中分子物质的清除力较差^[5]。肾素、血管紧张素 II、甲状旁腺激素等均为中、大分子物质,常规 HD 几乎不能清除。血液滤过模仿正常人肾小球滤过及肾小管重吸收原理,以对流方式清除血液中大、中分子物质及水分。而 HDF 是血液透析和血液滤过的联合,是在血液透析的基础上,采用高通透性滤过膜,从而在透析清除小分子毒素的同时增强对中、大分子尿毒症毒素的清除作用,形成一种高效透析模式^[6]。因此,HDF 兼有血液透析和血液滤过两者的优点,对小分子物质的清除效率与血液透析相似,而且能有效清除中、大分子代谢物质,降低肾性高血压。国内王晓红等^[7]研究表明,HDF 治疗能有效降低伴有难治性高血压的长期 HD 患者的平均动脉压。本文 15 例尿毒症顽固性高血压患者采用 HDF 治疗后血压较治疗前明显下降,且与 HD 组比较,HDF 组血压下降明显,说明 HDF 能有效地降低尿症患者顽固性高血压且治疗效果优于 HD。HDF 治疗尿毒症 RH 的机制可能是^[8]:(1)采用高分子合成膜,孔径增大,能有效清除大、中分子毒素,如血浆中某些加压物质(如肾素、血管紧张素)、血管活

性物质、内源性洋地黄物质等。而这些物质与 CRF 高血压发病机制密切相关。(2)HDF 时心血管系统及细胞外液容量比较稳定,可减少肾素-血管紧张素系统的刺激及纠正水钠滞留,减轻循环负荷。(3)可能对尿毒症中分子物质清除后减少了对 Na^+-K^+ -ATP 酶活性的抑制,降低血管平滑肌细胞内钠离子、钙离子的浓度而降低血压。

综上所述,HDF 治疗尿毒症顽固性高血压效果确切,值得在临床上推广。

参考文献:

- [1] 游天禄,何娅妮,游小丽. 尿毒症顽固性高血压的治疗研究[J]. 西南国防医药,2004,14(3):243.
- [2] Grekas D, Bamichas G, Bacharaki D. Hypertension in chronic hemodialysis patients: current view on pathophysiology and treatment[J]. Clin Nephrol, 2000, 53: 164.
- [3] 夏运风,甘华. 尿毒症难治性高血压的发生机制[J]. 山西医科大学学报,2002,33(5):479.
- [4] 李爱军,王泽香. 血液透析滤过治疗尿毒症难治性高血压的疗效观察[J]. 中国血液净化,2003,2(3):155.
- [5] 林善钺. 当代肾脏病学[M]. 上海:上海科技教育出版社,2001:864.
- [6] 付荣国,王莉,郭蕊军. 在线血液透析滤过对终末期肾衰竭高血压患者的治疗作用[J]. 临床内科杂志,2006,23(5):322.
- [7] 王晓红,刘林,文曦娜,等. 血液透析滤过对长期血透患者难治性高血压 23 例疗效分析[J]. 重庆医学,2006,35(17):1604.
- [8] 肖英. 血液透析滤过辅助治疗尿毒症顽固性高血压 24 例效果观察[J]. 山东医药,2006,46(35):38.

(收稿日期:2010-05-03 修回日期:2010-06-02)

(上接第 2760 页)

- 汀钙早期治疗急性心肌梗死临床观察[J]. 安徽医药,2004,8(2):101.
- [6] 李华,陈林祥,余泽洪. 阿托伐他汀不同服药方法对血清低密度脂蛋白胆固醇的影响[J]. 海南医学,2009,20(12):25.
 - [7] 吴桥. 辛伐他汀治疗不稳定心绞痛 40 例疗效观察[J]. 安徽医药,2007,11(1):21.
 - [8] Lira SY, Jeong MH, Bae EH. Predictive factors of major adverse cardiac events in acute myocardial infarction patients complicated by cardiogenic shock undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. Circ J, 2005,69(2):154.
 - [9] Cleeman J. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program(NCEP)expert panel on detection, and treatment of high blood cholesterol in adults treatment panel[J]. JAMA,2001,285:2486.

- [10] Schwartz CC, Olsson AG, Ezekowitz MI, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial[J]. JAMA,2001,285(13):1711.
- [11] 刘志福,杨光,梁英,等. 阿托伐他汀强化治疗 ACS 的疗效、安全及其对纤溶系统的影响[J]. 山东医药,2004,44(1):40.
- [12] 柯元南. 阿托伐他汀治疗高脂血症的疗效和安全性[J]. 中华心血管病杂志,2001,29(1):132.
- [13] 李熙芹,陈白玉,刘启明,等. 氟伐他汀对血管球囊损伤后 MMP-9 和 TIMP-2 表达的影响[J]. 中国医师杂志,2004,3(1):38.
- [14] 尚晓斌,梁艺,黄学成,等. 阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者脂联素和超敏 C 反应蛋白的影响[J]. 广西医学,2009,31(8):1086.

(收稿日期:2010-03-18 修回日期:2010-05-09)