

• 临床研究 •

强化他汀类药物对老年非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术中的心肌保护作用

叶 飞, 邵 杰, 陈绍良, 徐 兢, 尤 威, 朱中生, 张俊杰, 林 松, 田乃亮, 刘志忠, 常 芸, 段宝祥

【摘要】 目的 探讨经皮冠状动脉介入(PCI)术前短期的高剂量阿托伐他汀的强化预处理对老年非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTEACS)患者 PCI 术中的心肌保护作用。**方法** 92 例住院准备 PCI 治疗的老年 ACS 患者随机分为强化组(PCI 术前使用阿托伐他汀 40 mg/d 预处理 3~5 d, 共 47 例)和对照组(PCI 术前仅使用阿托伐他汀 10 mg/d 预处理 3~5 d, 共 45 例), 其余药物治疗两组类似, 后行 PCI 治疗, 术前均再次服用 300 mg 负荷剂量的氯吡格雷。主要观察指标为术后 8、24 h 的肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平的变化和术后 24 h 的肌钙蛋白(cTnI)超过正常上限的比例、30 d 的主要心脏不良事件(MACE, 死亡、再发心肌梗死、再次血运重建)。结果 PCI 术后 24 h 的 CK、CK-MB 水平, 对照组显著高于强化组[(4.1±0.4), (0.38±0.12) g/L vs (3.2±0.5), (0.31±0.09) g/L; $P<0.05$]; 而术后 8 h 的 CK、CK-MB 水平两组无显著性差异; 术后 24 h 的 cTnI 超过正常上限的比例及 CK、CK-MB 水平超过正常上限 3 倍的比率, 差异有统计学意义(8.5%、6.4%、6.4% vs 26.7%、15.6%、17.8%; $P<0.05$); 术后 30 d 强化组的 MACE 发生率 12.8%, 低于对照组 17.8%, 但无显著性差异。**结论** 对于行 PCI 治疗的老年 ACS 患者, 高剂量的阿托伐他汀短期预处理可以减轻 PCI 术中的心肌损伤。

【关键词】 阿托伐他汀; 老年人; 急性冠状动脉综合征

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)01-0051-05

High dose statin pretreatment for myocardial protection during percutaneous coronary intervention in elderly patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome

YE Fei*, SHAO Jie, CHEN Shaoliang, et al

* Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

【Abstract】 Objective To investigate the myocardial protection effect of short-term high dose statin pretreatment during percutaneous coronary intervention (PCI) in elderly patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome (NSTEACS). **Methods** Ninety-two elderly NSTEACS patients admitted for PCI were randomized into high dose atorvastatin group (atorvastatin 40 mg/d, $n=47$) and control group (atorvastatin 10 mg/d, $n=45$). A 3 to 5-day pretreatment with atorvastatin was given to the subjects. The two groups were identical in other medication treatment. Before PCI, all subjects received oral administration of clopidogrel 300mg as a dose again. Levels of creatine kinase (CK), CK-MB and cTnI level were measured at baseline, 8 and 24 h after the procedure. Major adverse cardiac events (MACE, including death, myocardial infarction and revascularization) at 30-day follow-up visit were analyzed. **Results** The levels of CK and CK-MB at 24 h were significantly lower in high dose atorvastatin group than in control group[(3.2±0.5) vs (4.1±0.4) g/L, (0.31±0.09) vs (0.38±0.12) g/L, $P<0.05$], while they were not significantly different at 8 h between two groups. The proportion of patients with cTnI level above normal up-limit value and that with CK, CK-MB level above 3-fold normal up-limit at 24-hour was significantly lower in high dose atorvastatin group than in control group (8.5% vs 26.7%, 6.4% vs 15.6%, 6.4% vs 17.8%, $P<0.05$). MACE incidence at 30-day follow-up visit was lower in high dose atorvastatin group (12.8%) than in control group (17.8%), but with no significant difference. **Conclusion** High dose atorvastatin pretreatment provides myocardial

作者单位: 210006 南京市, 南京医科大学附属南京第一医院(叶飞, 陈绍良, 徐兢, 尤威, 朱中生, 张俊杰, 林松, 田乃亮, 刘志忠); 南京市心血管病医院心内科(邵杰, 常芸, 段宝祥)

通讯作者: 陈绍良, E-mail: chengmx@126.com

protection during PCI in elderly patients with NSTEMACS.

【Key words】 atorvastatin; elderly; acute coronary syndrome

与冠状动脉介入治疗相关的心肌损伤并不少见,即使仅有轻度的介入术后的心肌酶升高,也会影响预后,增加随访期间的死亡率^[1,2]。虽然这些心肌损伤大多无临床症状,但有研究显示其发生率可以高达 40%^[3,4]。目前已有一些国外研究证实经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术前的强化他汀类药物治疗可以降低 PCI 术中的心肌损伤,但多数使用的剂量较大,国人一般难以接受;其次尚缺少在国人的研究数据;随着国内介入治疗数量的增加,对于老年非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome, NSTEMACS)患者 PCI 术前强化抗血小板、抗凝治疗已成共识,但斑块的易损性是导致急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的根源,本研究旨在通过 PCI 术前短期的强化他汀类调脂治疗,以期增加 PCI 术中的心肌保护作用。

1 对象与方法

1.1 对象 2005 年 10 月至 2007 年 4 月,92 例连续住笔者所在医院准备 PCI 治疗的老年 NSTEMACS 患者,发病 1 周内,入选标准为按照 ACC/AHA 危险分层诊断为高危或极高危的老年 ACS 患者,随机

分为强化组共 47 例,年龄 61~76(66.5±7.3)岁;和对照组共 45 例,年龄 61~74(64.8±6.5)岁;其余药物治疗两组类似,后行 PCI 治疗,术前均再次服用 300 mg 负荷剂量的氯吡格雷。主要观察指标为术后 8、24 h 的肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平的变化、30 d 的主要心脏不良事件(major adverse cardiac events, MACE, 死亡、再发心肌梗死、再次血运重建)。排除标准为 ST 段抬高型心肌梗死,心肌酶尚未降至正常水平的 NSTEMACS,活动性肝病,肾功能不全失代偿期,严重心功能不全(左室射血分数<30%),正在使用强化他汀类药物或其他他汀类药物治疗以及不愿参加该研究者。

1.2 方法 强化组患者于 PCI 术前使用阿托伐他汀 40 mg/d 预处理 3~5 d,而对照组 PCI 术前仅使用阿托伐他汀 10 mg/d 预处理 3~5 d,其他的药物处理两者无显著差异(表 1)。两组患者在 PCI 术前 12 h 内再次使用 300 mg 负荷剂量的氯吡格雷,术中使用普通肝素 100 μ/kg,所有患者均未使用 GP II b/III a 受体拮抗剂,PCI 术的成功标准为介入部位残余狭窄<20%,TIMI 血流 3 级,局部无夹层、血栓、无边支丢失、无远端栓塞等。

表 1 强化组和对照组的主要临床特征

临床特征	强化组(n=47)	对照组(n=45)	P 值
男性	32 (68.1)	28 (62.2)	>0.05
年龄(岁)	66.5±7.3	64.8±6.5	>0.05
糖尿病	10(21.3)	7(15.6)	>0.05
高血压病	27(57.4)	56(58.8)	>0.05
血脂异常	20(42.6)	9(20)	>0.05
有心肌梗死病史	11(23.4%)	9(19.1)	>0.05
有 PCI 史	4(8.5%)	3(6.7%)	>0.05
有外科旁路移植史	3(6.4%)	2(4.4%)	>0.05
左室射血分数(%)	52±7	53±7	>0.05
2 支或以上病变者	24(51.1%)	23(51.1%)	>0.05
使用阿司匹林	47(100%)	45(100%)	>0.05
使用氯吡格雷	47(100%)	45(100%)	>0.05
使用 β 受体阻滞剂	28(59.6%)	27(60%)	>0.05
使用 ACEI/ARB	30(66.0%)	31(68.9%)	>0.05
术前 CK 水平(g/L)	0.65±0.12	0.64±0.12	>0.05
术前 CK-MB 水平(g/L)	0.18±0.07	0.18±0.09	>0.05

注:未标注项均为 n(%). PCI:经皮冠状动脉介入;ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素受体拮抗剂;CK:肌酸激酶;CK-MB:肌酸激酶同工酶

1.3 观察终点 首要临床观察终点为术后 8h、24h 的心肌酶变化;与 PCI 相关的心肌梗死定义参照最新 ACC/AHA 关于心肌梗死的定义,确定 PCI 术后 CK-MB 超过正常高界 3 倍者定义为 PCI 相关的心肌梗死^[5]。次要终点为 PCI 术后 30 d 内的 MACE 和与他汀类药物相关的肝脏损害、肌痛的发生率。

1.4 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验;计数资料以百分数表示,组间比较使用 χ^2 检验;所有数据均采用 SPSS11.0 软件进行统

计学处理, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

两组的冠状动脉基本情况无显著性差异,PCI 治疗的成功率两组无显著性差异(表 2)。

两组的介入即刻成功率均为 100%,但强化组的 PCI 术后 24h 的心肌酶峰值显著低于对照组,而且峰值超过正常上限 3 倍的比例也低于对照组(表 3,4)。

表 2 强化组和对照组冠状动脉介入特征的比较

项目	强化组($n=47$)	对照组($n=45$)	P 值
治疗血管[n(%)]			
LAD	28(59.6)	30(66.7)	>0.05
LCX	11(23.4)	10(22.2)	>0.05
RCA	14(29.8)	14(31.1)	>0.05
SVG	1(2.1)	0(0)	>0.05
再狭窄病变[n(%)]	2(4.3)	2(4.4)	>0.05
病变类型 B2/C[n(%)]	33(70.2)	32(71.1)	>0.05
多支血管的 PCI 处理[n(%)]	22(46.8)	23(51.1)	>0.05
每个患者的平均支架数	1.5 ± 0.6	1.4 ± 0.7	>0.05
平均支架直径(mm)	3.0 ± 0.5	3.0 ± 0.5	>0.05
平均支架总长度(mm)	24 ± 10	24 ± 10	>0.05
DES 使用率[n(%)]	46(97.8)	44(97.8)	>0.05
平均支架释放压(atm)	14 ± 3	14 ± 4	>0.05
支架内后扩张使用率[n(%)]	44(93.6)	42(93.3)	>0.05
GP II b/III a 受体拮抗剂使用率[n(%)]	0(0)	0(0)	>0.05
PCI 即刻成功率[n(%)]	47(100)	45(100)	>0.05

注:1atm=101.325 kPa。LAD:左前降支;LCX:左回旋支;RCA:右冠状动脉;SVG:大隐静脉桥血管;DES:药物洗脱支架;GP II b/III a:血小板糖蛋白 II b/III a 受体。

表 3 PCI 术后不同时间段心肌酶变化的比较(g/L)

组别	PCI 术后 8 h		PCI 术后 24 h	
	CK	CK-MB	CK	CK-MB
对照组($n=45$)	2.0 ± 0.4	0.21 ± 0.09	4.1 ± 0.4	0.38 ± 0.12
强化组($n=47$)	2.0 ± 0.3	0.20 ± 0.09	$3.2 \pm 0.5^*$	$0.31 \pm 0.09^*$

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。CK:肌酸激酶;CK-MB:肌酸激酶同工酶

表 4 PCI 术后不同时间段酶峰超过正常上限 3 倍的比例[n(%)]

组别	PCI 术后 8 h		PCI 术后 24 h		cTnI 超过正常比例	
	CK	CK-MB	CK	CK-MB	PCI 术前	PCI 术后 24 h
对照组($n=45$)	1(2.2)	2(4.4)	7(15.6)	8(17.8)	1(2.2)	12(26.7)
强化组($n=47$)	1(2.1)	2(4.2)	3(6.4)*	3(6.4)*	1(2.1)	4(8.5)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。cTnI:肌钙蛋白 I

30 d 内的死亡率、再次血运重建比率均为 0%，所以 MACE 发生率的差别主要在于围手术期心肌梗死的发生率，按照表 4 的结果，强化组要优于对照组(6.4% vs 17.8%; $P < 0.05$)。两组患者 PCI 前后的丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶水平无统计学差异，两组患者均无肌痛的发生。

3 讨论

PCI 术中无症状的心肌损伤可以通过检测 CK-MB 和 cTnI 水平的变化来诊断，其发生率在 10%~40%^[3,4]；虽然大多数患者没有症状、心电图和心功能的改变^[1]，但仍然可以导致随访期间死亡率的增加^[2]。老年 ACS 患者往往合并有高血压病、糖尿病、心功能不全、肾功能不全以及血脂异常、吸烟等多重危险因素，冠状动脉病变往往又存在弥漫性长病变、分叉病变、小血管病变、多支多处病变等，故 PCI 术中并发症的发生率较高；目前已经对老年，尤其是 NSTEMI 患者 PCI 术前强化的抗凝、抗血小板治疗非常重视，在减少 PCI 术中“慢血流、无血流”发生率方面有显著改善，但临床上常常忽视了一些无症状的 PCI 术后心肌酶增高的临床意义，而这些患者远期的 MACE 有显著的增高；一些研究已经证实术前强化的他汀类药物预处理可以显著改善长期预后^[6,7]，减少 PCI 术中的心肌损害，起到保护心肌的作用^[8,9]。

短期的他汀类药物强化治疗并不能起到显著的降脂作用，也不能起到稳定和逆转斑块的作用，但已有研究显示他汀类药物的早期应用更早获益的基础是他的多效性，即改善内皮功能，抗炎作用、抗氧化和抗血栓作用等，故他汀类药物的预处理对于 PCI 术中的心肌损伤的保护作用可能是源自其调脂以外的作用^[10,11]，这些作用是独立于基础血脂水平之外的；而持续的 PCI 手术前后炎症状态会导致围手术期心肌梗死死亡率的增加和远期 MACE 的增加^[12,13]，体外和体内的研究显示他汀类可以减少炎症效应，从而减少 PCI 术中心肌酶的释放，这可能与 PCI 术中远端血管微栓塞、血小板聚集和细胞黏附的减少相关^[14,15]。

本研究显示，PCI 术前短期的他汀类药物强化治疗可以显著减轻 PCI 术中心肌的损伤，表现在术后 24 h 的 CK、CK-MB 和 cTnI 水平较对照组有显著性的降低，超过正常上限的比例也显著性降低，结果是 PCI 相关的心肌梗死发生率显著减少，进一步可以改善 30 d 的预后，降低 MACE 的发生，而且肝脏损害、肌肉损害的不良反应用未见增加，是一种有效的提高老年 ACS 患者 PCI 效果的简单易行的方法。

万方数据

【参考文献】

- [1] Nallamothu BK, Bates ER. Periprocedural myocardial infarction and mortality: causality versus association [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(8): 1412-1414.
- [2] Ioannidis JP, Karvouni E, Katritsis DG. 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.
- [3] Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, *et al.* Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions [J]. Circulation, 1996, 94(7): 1528-1536.
- [4] Brener SJ, Ellis SG, Schneider J, *et al.* Frequency and long-term impact of myonecrosis after coronary stenting [J]. Eur Heart J, 2002, 23(11): 869-876.
- [5] Antman EM, Hand M, Armstrong PW, *et al.* 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians; 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee [J]. Circulation, 2008, 117(2): 296-329.
- [6] Herrmann J, Lerman A, Baumgart D, *et al.* Preprocedural statin medication reduces the extent of periprocedural non-Q-wave myocardial infarction [J]. Circulation, 2002, 106(17): 2180-2183.
- [7] Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, *et al.* Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention [J]. Circulation, 2002, 105(6): 691-696.
- [8] Pasceri V, Patti G, Nusca A, *et al.* Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study [J]. Circulation, 2004, 110(6): 674-678.
- [9] Patti G, Pasceri V, Colonna G, *et al.* Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(12): 1272-1278.
- [10] Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, *et al.* Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant

- protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs [J]. *Circulation*, 2001, 103(21): 2531-2534.
- [11] Albert MA, Danielson E, Rifai N, *et al.* Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE); a randomized trial and cohort study[J]. *JAMA*, 2001, 286(1): 64-70.
- [12] Patti G, Disciascio G, Dambrosio A, *et al.* Prognostic value of interleukin-1 receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(4): 372-376.
- [13] Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, *et al.* Pre-procedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(3): 839-846.
- [14] Jones SP, Lefer DJ. Cardioprotective actions of acute HMG-CoA reductase inhibition in the setting of myocardial infarction[J]. *Acta Physiol Scand*, 2001, 173(1): 139-143.
- [15] Patti G, Chello M, Pasceri V, *et al.* Protection from procedural myocardial injury by atorvastatin is associated with lower levels of adhesion molecules after percutaneous coronary intervention: results from the ARMYDA-CAMs (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(8): 1560-1566.

(收稿日期:2008-12-23;修回日期:2009-03-19)

(上接第 50 页)

损斑块有一定的局限性。但是从本研究结果可以看出,SAP患者冠状动脉病变以轻度病变为主,病变类型以A型病变为主,即轻度低危病变。而ACS患者冠状动脉病变程度以中重度病变为主,病变类型以B型、C型为主,即中重度高危病变。B型或C型改变多为易损斑块,即ACS患者病变斑块多属于易损斑块,因此笔者认为MIF增高可能可以作为临床上判断患者冠状动脉斑块是否属于易损斑块的一个指标,MIF浓度越高,斑块越不稳定。

总之,本研究发现CHD患者MIF浓度明显高于正常者,ACS患者MIF浓度又明显高于SAP组,并且MIF浓度随着冠状动脉病变范围的加重和Gensini积分的增加而增高,说明MIF增高可促进粥样硬化斑块的形成,并可能导致斑块不稳定性增加,是影响冠状动脉斑块不稳定的一个因子。因此,在临床中MIF增高似可作为预测冠状动脉斑块是否稳定的一个指标。

【参考文献】

- [1] Burger-kentscher A, Goebel H, Seiler R, *et al.* Expression of macrophage migration inhibitory factor in different stages of human atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 105(13): 1561-1566.
- [2] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606.
- [3] Lin SG, Yu XY, Chen YX, *et al.* De novo expression of macrophage migration inhibitory factor in atherosclerosis in rabbits[J]. *Circ Res*, 2000, 87(12): 1202-1208.
- [4] Pan JH, Sukhova GK, Yang JT, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor deficiency impairs atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. *Circulation*, 2004, 109(25): 3149-3153.
- [5] Kong YZ, Huang XR, Ouyang X, *et al.* Evidence for vascular macrophage migration inhibitory factor in destabilization of human atherosclerotic plaques [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 65(1): 272-282.
- [6] Kong YZ, Yu X, Tang JJ, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor induces MMP-9 expression: implications for destabilization of human atherosclerotic plaques[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 178(1): 207-215.
- [7] Schober A, Bernhagen J, Thiel M, *et al.* Stabilization of atherosclerotic plaques by blockade of macrophage migration inhibitory factor after vascular injury in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 2004, 109(3): 380-385.
- [8] Schmeisser A, Marquetant R, Illmer T, *et al.* The expression of macrophage migration inhibitory factor1-alpha (MIF 1alpha) in human atherosclerotic plaques is induced by different proatherogenic stimuli and associated with plaque instability[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 178(1): 83-94.

(收稿日期:2008-12-10;修回日期:2009-05-06)