

• 临床研究 •

急性心肌梗死患者中断大剂量他汀治疗后炎症因子的变化

潘国忠 马志敏 全其广 胡大一 杨明 岑强

【摘要】 目的 探讨在入院时及出院后持续使用大剂量他汀调脂治疗的急性心肌梗死(AMI,包括非ST段抬高者在内)患者,因各种原因中断大剂量治疗后血清炎症标志物水平的变化。方法 接受标准治疗的急性心肌梗死患者(均接受了冠脉介入治疗),在入院24h内即开始使用大剂量的阿托伐他汀(40mg/d)治疗,并在住院期间及出院后继续使用阿托伐他汀(40mg/d),出院后均接受长期随访,分别在入院时及出院后1、3、6个月检测所有患者的高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)等炎症标志物水平。根据随访结果分为持续大剂量(40mg/d)用药组(A组,50例)和大剂量中断组(B组,0~20mg/d,62例),比较两组患者在各时期炎症标志物水平的变化。结果 (1)两组患者出院后除他汀药物外的其他治疗情况无明显不同;两组患者均接受了至少1个月的大剂量调脂治疗。(2)两组患者的hs-CRP、IL-6等水平随服用时间的延长逐渐降低,但B组患者在中断大剂量治疗后hs-CRP、IL-6的降低程度不如A组;第6个月时B组患者的hs-CRP及IL-6水平均显著高于同期的A组患者[hs-CRP: 2.62(1.41~16.12)mg/L vs 1.53(0.36~7.92)mg/L, $P < 0.01$; IL-6: 9.61(3.26~17.86)ng/L vs 5.26(0.20~10.51)ng/L, $P < 0.05$]。结论 急性心肌梗死患者长期坚持大剂量他汀调脂治疗后hs-CRP等炎症标志物水平持续下降,中断大剂量治疗后炎症标志物水平将逐渐升高。

【关键词】 高脂血症;他汀类;心肌梗死;炎症;C反应蛋白质

Effect of discontinuation of high-dose statin therapy on inflammation factor in patients with acute myocardial infarction

PAN Guozhong, MA Zhimin, TONG Qiguang, et al

Department of Cardiology, Meitan General Hospital, Beijing 100028, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of discontinuation of high-dose statin therapy on inflammation factor in patients with acute myocardial infarction(AMI, including non-ST segment elevation MI). Methods In this case-control study, the AMI patients treated with percutaneous coronary intervention and atorvastatin 40mg per day were divided into two groups: group A received continuous treatment with atorvastatin 40mg per day and group B used atorvastatin 0—20mg per day. The inflammation markers including serum high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) and serum interleukin-6(IL-6) concentrations were measured in all patients before and 1, 3, 6 months after taking atorvastatin. The serum level of inflammation markers were compared between the two groups. Results (1) There was no difference in basic condition between the two groups. (2) Compared with those on admission, hs-CRP and IL-6 concentrations in 1st, 3rd, 6th months were lowered significantly ($P < 0.01$) in both groups. hs-CRP and IL-6 concentrations were lowered continuously in all patients but more significant at 6th month in group A compared with group B [hs-CRP: 1.53(0.36—7.92) mg/L vs 2.62(1.41—16.12) mg/L, $P < 0.01$; IL-6: 5.26(0.20—10.51)ng/L vs 9.61(3.26—17.86) ng/L, $P < 0.05$]. Conclusion High-dose statin therapy with atorvastatin can further lower hs-CRP if used continuously in patient with AMI, while the hs-CRP concentration would be elevated significantly if medication is discontinued in patients treated with atorvastatin.

【Key words】 lipemia; statins; myocardial infarction; inflammation; C reactive protein

收稿日期:2007-12-07

作者单位:100028 北京市,煤炭总医院内科(潘国忠、全其广);100076 北京市,北京同仁医院内科(马志敏);100044 北京市,北京人民医院内科(胡大一);100038 北京市,北京复兴医院内科(杨明、岑强)

作者简介:潘国忠,男,1968年4月生,江西省临川市人,医学博士,副主任医师,心内科副主任。E-mail: panguozhong108@sina.com, Tel:13701395701

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)发生的主要机制是易损斑块破裂后诱发急性血栓的形成,炎症活性是造成斑块易破裂的主要因素之一。急性心肌梗死患者长期接受他汀类调脂药及阿司匹林治疗后可以减少显著心血管事件的发生,而抗炎作用正是其重要的保护机制之一^[1]。他汀类调脂药的抗炎作用已被大量试验所证实,本研究旨在观察急性心肌梗死患者接受大剂量他汀类调脂药阿托伐他汀(商品名立普妥)后,因各种因素中断大剂量治疗时血清炎症标记物水平的变化。

1 资料与方法

1.1 入选对象 自2005年2月至2006年10月因急性心肌梗死收住入院的患者。入选条件:急性心肌梗死包括ST段抬高的和非ST段抬高的心肌梗死患者,其诊断标准符合2000年ESC/ACC联合委员会对心肌梗死新定义的诊断标准^[2]。排除标准:伴有与炎症急性期反应有关的疾病,如感染、肿瘤、免疫性疾病等;严重肝肾功能不全者;有充血性心力衰竭(LVEF \leq 45%);近2个月内有过急性心肌梗死、外伤或外科手术史者。所有患者在入院后均接受常规标准药物治疗,包括阿司匹林、硝酸酯、低分子肝素、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和(或)血管紧张素受体拮抗剂。入选患者24h内均服阿托伐他汀40mg/d。所有患者均于入院12h内接受了冠脉介入治疗;并在出院后接受了至少1个月阿托伐他汀40mg/d的治疗,3个月后根据患者是否在继续服用40mg/d的阿托伐他汀将患者分为两组:持续大剂量组(A组)和中断大剂量组(B组,服用阿托伐他汀0~20mg/d)。

1.2 血液标本收集及检测 所有患者在入院时及出院后第1、3、6个月各采集空腹静脉血,分离血清后贮存于-70℃冰柜中分批送同一中心实验室检测。高敏C反应蛋白(high sensitive C reactive protein, hs-CRP)的测定采用超敏免疫检测-乳胶凝集法(N high sensitivity CRP, Behring Diagnostics),灵敏度至0.18mg/L,批间差异 $<4\%$;IL-6采用放射免疫法,批间差异 $<8\%$ 。

1.3 统计学处理 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用 t 检验;率的比较用卡方检验;CRP及IL-6血清值呈偏态分布,以中位数(范围)表示,用Mann-Whitney U检验。所有数据用SPSS10软件包处理, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者的基础情况及随访 共入选148例符合入选标准的急性心肌梗死患者。第1个月随访时有138例持续大剂量用药的患者完成了随访;第3个月时有54例患者仍持续大剂量用药(A组),72例患者将阿托伐他汀40mg/d减至20mg/d(B组),另有12例改服其他调脂药。第6个月随访时A组患者有50例,B组患者有62例,其他患者或改服其他调脂药,或中断用药,其中改服其他调脂药的患者11例,原因包括医师的建议(9例)和经济原因(2例);中断用药的患者共15例,原因包括经济问题(8例)、医师指导(4例)和自行减量或停药(3例);随访期间无肌痛患者,无肝功能异常(谷丙转氨酶 \geq 正常的3倍)或肌酶异常(肌酸激酶 \geq 正常的2倍)的患者。第3个月时A、B两组患者的基础情况见表1,两组比较差异均无显著性。

2.2 A、B两组患者的冠脉病变程度、PCI术后的长期用药及植入支架等情况 两组比较差异均无显著性(表2)。两组患者入院时及随访期间的血脂变化情况见表3。

2.3 血清hs-CRP、IL-6等炎症标记物水平的检测结果 根据第3个月时的随访结果将患者分成了A、B两组,回顾分析了两组患者在入院时及第1个月时的hs-CRP、IL-6血清浓度,发现两组间无明显差别。第3个月时,A组患者hs-CRP、IL-6等血清水平持续下降,B组轻度升高;第6个月时A组患者hs-CRP、IL-6等血清水平仍有下降趋势,而B组患者hs-CRP、IL-6等血清水平持续升高且显著高于同期A组的患者(表4)。

2.4 两组各种不良事件情况 (1)随访到第6个月时,A、B两组患者未发现药物相关的严重不良反应,即没有出现严重肝功能异常(谷丙转氨酶 \geq 正常的3倍)或肌酶异常(肌酸激酶 \geq 正常的2倍)的患者;A组有2例出现腰背及双腿痛,但肌酸激酶无明显异常,仍坚持服药。A、B两组未发现其他不良反应。(2)在随访半年时A、B两组临床发生的主要不良心血管事件(心脏有关的猝死、再发心肌梗死、脑中风、血管重建)均为4例($P>0.05$)。其中A组1例再发急性心肌梗死、1例发生脑梗死、2例因反复心绞痛于非原梗塞相关血管行介入治疗;B组2例发生非ST段抬高心肌梗死、1例猝死、1例因心绞痛住院行介入治疗(非原梗塞相关血管)。

表1 患者的基础情况在两组之间的比较

组别	男性(%)	年龄(岁)*	危险因素			
			目前吸烟者(%)	高血脂症(%)	糖尿病(%)	高血压(%)
A组(n=54)	62.9	60.6±9.2	31.5	55.6	24.1	70.4
B组(n=72)	66.7	63.2±8.7	38.9	54.2	30.6	65.3

组别	病史			本次入院诊断		体重指数(kg/M ²)*
	心肌梗死(%)	PCI(%)	CABG(%)	STEMI	NSTEMI	
A组(n=54)	9.3	7.4	0	68.5	31.5	25.6±3.8
B组(n=72)	9.7	9.7	0	69.4	30.6	25.7±4.2

组别	平时用药				血糖(mmol/L)*	血色素(g/L)*
	硝酸酯(%)	β阻滞剂(%)	阿司匹林(%)	ACEI或ARB(%)		
A组(n=54)	51.9	46.2	72.2	51.9	6.6±1.3	13.1±4.4
B组(n=72)	56.9	50.0	68.0	50.0	6.1±1.9	12.2±2.3

注: *数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示。PCI:经皮冠脉介入术,CABG:冠脉旁路移植术,STEMI:ST段抬高心肌梗死,NSTEMI:非ST段抬高心肌梗死,ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂,ARB:血管紧张素受体拮抗剂

表2 冠脉病变程度及长期用药情况在两组间的比较

组别	PCI后用药		阿司匹林(%)	波立维(%)	ACEI(%)	ARB(%)
	硝酸酯(%)	β阻滞剂(%)				
A组(n=54)	77.8	90.7	98.1	100.0	74.1	9.3
B组(n=72)	75.0	86.1	100.0	98.6	69.4	11.1

组别	使用肝素时间(d)*	冠脉病变情况			植入支架情况	
		单支病变(%)	双支病变(%)	三支病变(%)	药物涂层支架(%)	裸支架(%)
A组(n=54)	4.5±0.8	38.9	50.0	11.1	92.6	7.3
B组(n=72)	5.0±0.6	40.3	51.4	9.3	94.4	5.6

注: *数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示

表3 两组患者血脂水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	入院时	第1个月	第3个月	第6个月
TC(mmol/L)				
A组	5.81±1.49	5.03±0.69	4.34±0.61*	4.02±0.76*
B组	5.85±1.32	5.00±0.81	4.54±0.93*	4.25±0.90*
LDL-C(mmol/L)				
A组	3.44±0.92	2.68±0.66	2.34±0.63*	2.12±0.72*
B组	3.59±0.87	2.71±0.88	2.49±0.82*	2.28±0.95*

注:与入院时比较,* $P < 0.05$

表4 两组患者炎症标记物水平的比较

组别	入院时	第1个月	第3个月	第6个月
hs-CRP (mg/L)				
A组	5.02(1.03~28.16)	3.74(0.82~17.43)*	1.82(0.45~9.22)*	1.53(0.36~7.92)*
B组	5.13(1.25~30.22)	3.55(0.67~18.65)*	2.19(1.33~12.31)*	2.62(1.41~16.12)* [△]
IL-6 (ng/L)				
A组	14.92(0.43~20.32)	6.93(0.38~12.14)*	6.74(0.49~11.41)*	5.26(0.22~10.51)*
B组	15.38(0.28~21.93)	6.92(0.18~11.91)*	7.92(0.14~13.96)*	9.61(3.26~17.86)* [△]

注:数值以中位数(范围)表示,与入院时比较,* $P < 0.01$,* $P < 0.001$;与A组同期比较,[△] $P < 0.05$

3 讨论

炎症不但参与了ACS的发生,其活性状态还影

响着ACS患者的预后。以往认为ACS患者只有一个“易损”斑块,现在认识到ACS常有多“易损”斑块,而且炎症广泛存在。“易损”斑块通常不会发生

在“严重”狭窄部分,局部治疗(如PCI)仅解决单一重度管腔狭窄,不能解决其他不稳定斑块,因此除血管重建外还需系统治疗控制炎症等,以稳定斑块及预防心肌梗死并减少再次血运重建。hs-CRP是炎症反应的重要标识物,在反应斑块的稳定性及预测ACS预后方面有很重要的价值^[3]。近年来大量研究显示,ACS患者进行冠脉介入治疗后持续加强抗炎治疗使hs-CRP下降者预后能明显改善,他汀治疗可以减少斑块中的炎症,并减少或抑制炎症因子及其他炎症标识物的表达^[1,3,4],这一点在本研究中也得到了进一步证实。由于炎症的活性状态影响着斑块的稳定性,因此对于ACS患者尽快的控制炎症并将炎症活性状态持久控制在最低程度,必将改善斑块的稳定性及患者的预后。本研究发现,大剂量阿托伐他汀(40mg/d)治疗的急性心肌梗死患者1个月时的hs-CRP即显著低于入院时的水平,这一结果与Kinlay等^[4]的研究结果相似,这有助于解释为什么早期大剂量他汀治疗的ACS患者能显著改善预后。

早期强化他汀治疗产生的稳定斑块、改善ACS患者预后的作用独立于降脂作用以外,其主要机制包括:保护内皮、抗炎作用、抗氧化和抗栓作用等^[4~6],而且这种保护作用与剂量有明显关系。在A-to-Z研究^[5]中,80mg辛伐他汀组降低炎症标识物及心性事件的获益均显著好于常规剂量组,因此对于ACS患者似乎应该早期给予大剂量他汀治疗。本研究中所有ACS患者都在24h内给予了大剂量的阿托伐他汀,随着时间的延长,CRP等炎症标识物水平持续降低,然而因各种原因减少剂量的患者,尽管血脂得到了理想控制,CRP等也保持在较低的水平,但在减少剂量半年后其炎症标识物即明显高于同期高剂量的患者,提示ACS患者在急性事件后的炎症活性状态在很长时间内仍持续存在,炎症触发斑块不稳定的危险性也将在很长时间内存在,因此可能需要较长时间的强化抗炎治疗。在多项国际大规模研究中都明确显示,早期强化他汀治疗并坚持长期强化他汀治疗的急性心肌梗死患者,心血管事件显著低于常规剂量组,也正说明急性心肌梗死后的炎症活性等危险因素持续存在^[5,6]。至于这种炎症活性状态究竟会持续多长时间目前并不清楚,笔者研究的结果提示这种状态至少持续半年,而MIRACL^[4]的主要研究者认为,ACS发生后的这种高炎症活性状态将至少持续2年。因此临床上对于高危患者似乎应该接受长期的强化他汀调脂治疗。

在本研究的半年随访中,服用大剂量他汀的患者未发现有严重的转氨酶、肌酸激酶的升高,也无其他严重并发症,提示长期大剂量他汀治疗比较安全。在MIRACL和PROVE-IT长达数年的研究中也同样证实,与常规剂量组相比,大剂量他汀治疗的患者并不显著增加严重并发症的发生率^[4,5]。

本研究由于观察样本较小,未发现两组的主要心血管事件存在差异,但两组hs-CRP等的显著差异为一些国际大规模试验所观察到的结果提供了一定的辅证,如在MIRACL研究中^[4],强化他汀(立普妥)治疗的ACS患者在治疗4个月时发生死亡、急性心肌梗死、心脏停搏和不稳定心绞痛的总发生率进一步降低了16%($P=0.048$)。而A-to-Z研究中,尽管强化他汀(辛伐他汀)组早期未显示出比常规剂量组更多获益,但亚组分析显示继续治疗4个月后,强化治疗组的临床获益逐渐呈现并显著好于常规组,强化组发生死亡、急性心肌梗死、脑卒中和不稳定心绞痛的相对危险性降低了25%($P=0.02$)^[5]。进一步分析显示,上述研究的共同发现就是强化他汀治疗组的患者其炎症标识物(hs-CRP等)均显著低于常规治疗组,提示强化他汀治疗进一步降低主要心血管事件的机制之一,可能是通过抑制炎症反应所致。

总之,他汀类调脂药可通过其独特的作用机制保护血管内皮、抗炎抗栓,降低hs-CRP水平,减少ACS患者的主要心血管事件。在ACS患者的二级预防中,应长期使用他汀类调脂药,高危患者应较长时间地强化他汀调脂治疗。本研究提示急性心肌梗死患者长期大剂量的他汀(阿托伐他汀)治疗将持续降低炎症状态,同时并不增加严重不良反应,中断强化治疗可能使炎症水平升高。

参考文献

- [1] Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. For the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*, 2001, 344:1959-1965.
- [2] Albert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of

(下转第484页)

分析下消化道(Treitz 韧带以下)的病变特点, 还不仅如此, 既有黏膜的急性病变, 且 10 例中 6 例有典型缺血性肠病表现, 见肠壁组织坏死、黏膜剥脱坏死出血并见小血管内血栓形成, 但在上消化道(Treitz 韧带以上)的病变中, 未见缺血坏死的表现。考虑此差别主要由胃肠道的血供特点不同而决定^[4], 由于上消化道由腹腔动脉提供双重血供, 下消化道是由肠系膜上下分支的终末血管, 平时虽有良好的侧支循环, 但老年人的 MOF 情况下, 发生缺血性肠病的危险因素增加, 可成为下消化道的常见原因。在处理 MOFE 患者时要提高对小肠、结肠发生小血管梗塞死后出血的预见能力。

多数研究证实, 胃酸及胃蛋白酶等胃黏膜损伤因素对 AGML 的发生起着重要作用, 在胃黏膜屏障功能削弱的状态下, 弥散入黏膜内的 H⁺ 增加。目前, 质子泵抑制剂在预防治疗 SU 所致的上消化道出血中得到广泛应用。本组病理资料显示, 近 10 年出血至死亡时间明显延长, 提示可能与现代医学监护治疗的手段不断提高有关^[5~7]。

总之, 应提高对老年 MOF 患者消化道出血的重视, 积极治疗原发病、控制感染、纠正缺氧酸中毒、注意低血压, 预防性给予抑酸剂及胃黏膜保护剂等措施, 可作为积极的手段加以采用; 还要兼顾发生缺

血性肠病的危险, 对需用血管收缩剂及抗凝剂时, 也应慎用。

参考文献

[1] 李保春. 多器官功能衰竭. 北京: 人民军医出版社, 2004. 2.
 [2] 李兆申. 胃黏膜损伤与保护. 上海: 上海科学技术出版社, 2004. 4.
 [3] 张齐联, 年维东. 31 例在烧伤后应激性溃疡的消化道黏膜损伤的内镜分析. 中华整形烧伤外科杂志, 1989, 5: 251-254.
 [4] 黄家清, 陆星华. 缺血性肠炎. 见: 潘国宗, 曹世植, 主编. 现代胃肠病学. 北京: 科学出版社, 1994. 13-22.
 [5] Faisy C, Guerot E, Diehl JL, et al. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. Intensive Care Med, 2003, 29: 1306-1313.
 [6] Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. J Crit Care, 2005, 20: 35-45.
 [7] Daley RJ, Rebuck JA, Welage LS. Prevention of stress ulceration: current trends in critical care. Crit Care Med, 2004, 32: 2008-2013.

(上接第 477 页)

[3] Tzinieris IN, Papaioannou GI, Dragomanovits SI, et al. Minimizing femoral access complications in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a proposed strategy of bony landmark guided femoral access, routine access site angiography and appropriate use of closure devices. Hell J Cardiol, 2007, 48: 127-133.
 [4] Upponi SS, Ganeshan AG, Warakaulle DR, et al. Angi-oseal versus manual compression for haemostasis fol-

lowing peripheral vascular diagnostic and interventional procedures—a randomized controlled trial. Eur J Radiol, 2007, 61: 332-334.
 [5] Biondi-Zoccai GG, Fusaro M, Tashani A, et al. Angi-oseal use after antegrade femoral arteriotomy in patients undergoing percutaneous revascularization for critical limb ischemia: a case series. Int J Cardiol, 2007, 118: 398-399.

(上接第 481 页)

myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2000, 36: 959-969.
 [3] Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol, 2005, 46: 1425 - 1433.
 [4] Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. Circulation, 2003, 108:

1560-1566.
 [5] Wiviott SD, Lemos JA, Cannon CP, et al. A tale of two trials: a comparison of the post-acute coronary syndrome lipid-lowering trials A to Z and PROVE IT-TIMI 22. Circulation, 2006, 113: 1406 - 1414.
 [6] Afilalo J, Majdan A, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. Heart, 2007, 93: 914 - 921.