

# 急性心肌梗死早期大剂量阿托伐他汀干预对冠状动脉微循环障碍及心室重塑的疗效评价

顾海波

(苏州大学附属第二医院心血管内科, 江苏省苏州市 215004)

[关键词] 急性心肌梗死; 阿托伐他汀; 微循环; 心室重塑

[摘要] **目的** 评价早期大剂量应用阿托伐他汀对改善急性心肌梗死患者冠状动脉微循环功能障碍及心室重塑的效果。**方法** 选取我院 164 例就诊的急性心肌梗死患者, 依据给药方案不同分为: 试验组 82 例, 经皮冠状动脉介入治疗术前即刻口服阿托伐他汀 40 mg, 术后每日 2 次、每次 20 mg 口服; 对照组 82 例, 经皮冠状动脉介入治疗术后阿托伐他汀 20 mg, 睡前口服。随访 1 年后, 检测并比较两组血清一氧化氮、血管内皮生长因子及血栓素  $\beta_2$  水平的差异; 比较两组左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室舒张末期容积(LVEDV)和室壁运动积分指数(WMSI)的差异; 比较两组再次接受冠状动脉造影检查患者的 TIMI 分级及心肌灌注心肌显色分级(MBG)差异。**结果** 与对照组相比, 试验组血清一氧化氮、血管内皮生长因子水平显著增高, 而血栓素  $\beta_2$  水平显著降低( $P < 0.05$ ); 试验组的 LVEF 水平显著增高, 而 LVESV、LVEDV、WMSI 水平显著降低( $P < 0.05$ )。试验组患者的 TIMI 及 MBG 分级较对照组患者显著改善( $P < 0.05$ )。**结论** 早期大剂量应用阿托伐他汀能显著改善急性心肌梗死患者的冠状动脉微循环障碍及心室重塑程度。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Effect of Early and Large Administration of Atorvastatin on Coronary Microcirculatory Disturbance and Ventricular Remodeling in Patients with Acute Myocardial Infarction

GU Hai-Bo

(Cardiovascular Department, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215004, China)

[KEY WORDS] Acute Myocardial Infarction; Atorvastatin; Microcirculation; Ventricular Remodeling

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the effect of early and large administration of atorvastatin on coronary microcirculatory disturbance and ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** The 164 patients with AMI were chosen and divided into two groups, research group (pre-PCI administered atorvastatin 40 mg draught and post-PCI oral intake of atorvastatin 20 mg, bid) and control group (post-PCI oral intake of atorvastatin 20 mg, qn), according to dosage regimen of atorvastatin. Each group had 82 cases. After one year follow-up, the levels of serum nitric oxide (NO), vascular endothelial growth factor (VEGF) and thromboxane  $\beta_2$  (TX $\beta_2$ ) were detected and compared between two groups. And the levels of left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) and wall motion score index (WMSI) were also detected and compared between two groups. The classes of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) and myocardial blush grade (MBG) of patients which received coronary angiography were compared between two groups. **Results** Compared to control group, the levels of serum NO and VEGF in research group were higher, but serum TX $\beta_2$  were lower ( $P < 0.05$ ). And the levels of LVESV, LVEDV and WMSI in research group were lower than in control group, but the level of LVEF was higher than in control group ( $P < 0.05$ ). The classes of TIMI and TMPIG in research group were better than in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The early administration of atorvastatin can obviously improve the coronary microcirculatory disturbance and ventricular remodeling in patients with AMI.

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)治疗指南中要求必须应用他汀类药物,目前研究认为他汀类药物不仅具有调脂作用,还具有稳定粥样斑块、抑制炎症反应、改善血管内皮功能、调节凝血系统等功能<sup>[1]</sup>。但是目前国内外 AMI 治疗指南中对于他汀类药物的应用时机尚没有明确规定,临床上对应用剂量也缺乏统一的认识。由于对于高危及极高危心血管病患者应早期给予强化降脂治疗<sup>[2]</sup>,因而近年来临床提出 AMI 患者应尽可能早期给予他汀类药物强化治疗,并且也获得了较好临床疗效,但其作用机理尚不明确。鉴于冠状动脉微循环功能障碍及心室重塑程度对 AMI 患者预后有着直接影响,因此本研究探讨经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术前早期给予 AMI 患者大剂量阿托伐他汀治疗,看能否改善患者的冠状动脉微循环功能障碍以及心室重塑,以此为应用他汀类药物治疗 AMI 提供更好的临床依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选取 2010 年 1 月至 2012 年 6 月在我院就诊的 164 例 AMI 患者作为研究对象,其中男性 118 例,女性 46 例,平均年龄  $63.5 \pm 6.9$  岁,均签订知情同意书。入选标准:①诊断需符合中华医学会心血管病分会制定的《急性心肌梗死诊断和治疗指南》中诊断标准;②均接受 PCI 术,存在 1 支及以上冠状动脉分支狭窄程度超过 50%;③发病时间在 12 h 以内。排除标准:①既往有 AMI 病史者;②合并严重脑、肺、肝、肾等脏器疾病或恶性肿瘤及血液系统疾病者;③合并急慢性感染性疾病者;④对阿托伐他汀过敏或因其他原因不能使用阿托伐他汀者。

### 1.2 研究分组

依据给药方案不同,分为两组:①试验组:82 例,PCI 术前早期予以大剂量阿托伐他汀治疗;②对照组:82 例,术后按常规剂量予以阿托伐他汀治疗。两组患者在年龄、性别、体质指数、心肌梗死范围、梗死的血管部位、既往内科病史等方面无显著差异( $P > 0.05$ )。

### 1.3 给药方案

两组患者均按照《急性心肌梗死诊断和治疗指南》要求给予阿斯匹林、氯吡格雷、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、 $\beta$ 受体阻滞剂和硝酸酯类药物,并急诊行 PCI 术。试验组患者在 PCI 术前即刻给予阿托伐他汀

汀 40 mg 口服,术后再给予阿托伐他汀 20 mg,每天 2 次,口服;对照组患者在 PCI 术后给予阿托伐他汀 20 mg,每晚 1 次,口服。

### 1.4 随访及观测指标

两组患者出院后均随访 1 年,随访间隔 2 个月,随访期间两组患者均按照各自的阿托伐他汀给药方案继续进行治疗。最后一次随访时间点检测患者血清一氧化氮(nitric oxide, NO)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血栓素  $\beta_2$ (thromboxane  $\beta_2$ , TX $\beta_2$ )水平,应用心脏彩色多普勒仪(美国 GE Vivid 7 型)检测左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)。

记录两组患者在随访期间内再次住院并接受冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)检查的病例数,其中试验组有 37 例患者,对照组有 22 例患者。记录两组患者 CAG 检测中的冠状动脉 TIMI(thrombolysis in myocardial infarction)血流分级情况;依据 Van't Hof 等方法对两组接受 CAG 检查的患者进行心肌灌注心肌显色分级(myocardial blush grade, MBG)。

### 1.5 血生物化学指标评价

两组 AMI 患者取静脉血 2 mL 置于试管中,4℃ 环境温度下 3000 r/min 离心 10 min 后,收集血清并置于 -20℃ 冰箱保存。应用放射免疫法检测样本中 NO、VEGF 和 TX $\beta_2$  水平。通过 NO、VEGF 及 TX $\beta_2$  水平间接评估冠状动脉微循环状况。

### 1.6 心室重塑评价方法

两组 AMI 患者均在最后一次随访时间点检测并记录 LVEF、LVESV、LVEDV 数值,并根据 Devereux 公式计算室壁运动积分指数(wall motion score index, WMSI)数值。应用 16 节段分段法(美国超声学会)评估各个节段室壁积分,具体:室壁瘤 5 分、矛盾运动 4 分、无运动 3 分、运动减弱 2 分、正常运动 1 分, WMSI 为各节段室壁积分之和与室壁节段数之和的比值。

### 1.7 不良反应比较

在住院及随访期间记录两组患者应用阿托伐他汀药物所导致的各种不良反应的例数,计算各自的发生率。

### 1.8 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计检验,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组组间比较采用  $t$  检验;计数资

料采用频数或百分比表示,两组组间比较采用  $\chi^2$  检验;设定检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般指标比较

两组患者的年龄、性别比(男性)、体质指数、多支病变比例、TIMI 2 级以上的比例、有糖尿病史及高血压病史比例等均无显著差异( $P > 0.05$ ;表 1)。

表 1. 两组一般指标的比较

Table 1. Comparison of the general indexes between two groups

指 标	试验组 (n=82)	对照组 (n=82)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	65.7 ± 7.3	61.5 ± 6.1	1.856	0.108
男性(例)	58(70.73%)	60(73.17%)	3.021	0.098
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	25.3 ± 3.1	27.2 ± 3.8	1.597	0.146
多支病变(例)	21(25.61%)	19(23.17%)	3.872	0.075
TIMI 2 级以上(例)	32(39.02%)	35(42.68%)	3.929	0.070
糖尿病病史(例)	39(47.56%)	40(48.78%)	3.197	0.087
高血压病史(例)	50(60.98%)	53(64.63%)	3.118	0.090

### 2.2 血生物化学指标比较

两组患者血清 NO、VEGF 的水平存在差异,试验组高于对照组( $P < 0.05$ );两组血清 TXβ<sub>2</sub> 的水平也存在差异,试验组低于对照组( $P = 0.006$ )(表 2)。

表 2. 两组血生物化学指标的比较

Table 2. Comparison of the serum biochemical indexes between two groups

生物化学指标	试验组 (n=82)	对照组 (n=82)	t 值	P 值
NO(mmol/L)	103.7 ± 21.3	67.5 ± 12.3	3.856	0.033
VEGF(mg/L)	3.26 ± 0.71	1.65 ± 0.55	4.021	0.028
TXβ <sub>2</sub> (ng/L)	75.4 ± 14.6	186.2 ± 26.8	4.578	0.006

### 2.3 心室重塑超声指标分析

两组患者 LVEF 的水平存在差异,试验组高于对照组( $P < 0.05$ );两组 LVESV、LVEDV、WMSI 水平也存在差异,试验组低于对照组( $P < 0.05$ )(表 3)。

### 2.4 冠状动脉造影结果比较

随访 1 年时间内,再次住院并接受 CAG 检查,试验组有 37 例患者,对照组有 22 例患者。CAG 结果显示,试验组 TIMI II 级及 III 级比例高于对照组,而 TIMI 0 级及 I 级比例低于对照组( $\chi^2 = 5.861$ ,  $P$

$= 0.029$ );MBG 分级存在显著差异,试验组 MBG II 级及 III 级比例高于对照组,而 MBG 0 级及 I 级比例低于对照组( $\chi^2 = 6.659$ ,  $P = 0.021$ )(表 4)。

表 3. 两组心室重塑超声指标比较

Table 3. Comparison of the ultrasonic indexes of ventricular remodeling between two groups

心室重塑指标	试验组 (n=82)	对照组 (n=82)	t 值	P 值
LVEF	59.8% ± 10.3%	49.2% ± 11.8%	3.769	0.036
LVESV(mL)	45.2 ± 6.9	60.3 ± 8.8	4.218	0.020
LVEDV(mL)	66.9 ± 7.6	78.5 ± 9.5	4.367	0.017
WMSI	1.46 ± 0.26	1.68 ± 0.38	4.202	0.022

表 4. 两组冠状动脉造影 TIMI 及 MBG 分级比较(例)

Table 4. Comparison of the TIMI and MBG of coronary angiography between two groups (cases)

CAG 指标	试验组(n=37)	对照组(n=22)
TIMI 分级		
0 级	5(13.51%)	5(22.73%)
I 级	7(18.92%)	7(31.82%)
II 级	16(43.24%)	8(36.36%)
III 级	9(24.32%)	2(9.09%)
MBG 分级		
0 级	5(13.51%)	5(22.73%)
I 级	8(21.62%)	7(31.82%)
II 级	18(48.64%)	7(31.82%)
III 级	6(16.22%)	3(13.64%)

### 2.5 不良反应分析

在住院及随访期间,两组患者发生的不良反应主要为消化系统表现,如恶心、呕吐、纳差、腹泻等,经过对症处理均得到显著缓解。两组患者均未发生横纹肌溶解症及肾功能不全等严重不良反应。

## 3 讨论

急性心肌梗死是临床常见的急症,临床及基础研究发现 AMI 患者会发生严重的冠状动脉微循环障碍及心室重塑,这导致患者主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生率显著增加,预后不良<sup>[3]</sup>。目前已公认微血管损伤是影响 AMI 重要的预后因素之一<sup>[4]</sup>。而心肌梗死后梗死区病灶的心肌细胞会发生凋亡、坏死以及成纤维细胞增殖、间质胶原沉积,进而形成纤维化,这种病理变化被称为心室重塑,致使患者出现心室功

能障碍、充血性心力衰竭等临床症状,因此心室重塑也是影响AMI患者预后的重要因素<sup>[5]</sup>。目前PCI是AMI再灌注治疗的主要手段之一,然而临床研究证实PCI因操作时的机械损伤以及血管开通时的缺血再灌注损伤均会加重冠状动脉微血管损伤的程度<sup>[3]</sup>。因此临床认为对AMI患者应及早干预并改善冠状动脉微循环功能障碍及心室重塑程度<sup>[6]</sup>。

众多研究证实他汀类药物(代表药物为阿托伐他汀)具有多效性的临床药理效应,认为其不仅具有调脂作用,还具有促进粥样斑块稳定、抑制炎症反应、逆转心脏重塑、改善血管内皮功能、促进NO生物合成、调节凝血系统等非调脂功能<sup>[7]</sup>。有临床研究发现,AMI患者长期或是短期应用他汀类药物均能减少患者PCI术后的无复流现象,并且改善心肌灌注状况<sup>[8,9]</sup>。近年来的研究显示,他汀类药物也能抑制AMI后患者的左心室扩张,增加LVEF水平,降低LVEDV和LVESV,有效防止心室肥大,进而改善心室重塑<sup>[10]</sup>。

根据已有的研究报道,虽然他汀类药物对于改善AMI患者冠状动脉微循环功能障碍及心室重塑的效果已得到公认,但是临床上对于他汀类药物的治疗方案有两种,即PCI术前大剂量与术后常规剂量,而这方面的比较研究并不多。因此本研究以阿托伐他汀为代表比较此两种治疗方案对AMI患者的临床受益程度。

随访1年后研究指标显示,试验组的血清NO、VEGF水平显著增高,TXβ<sub>2</sub>水平显著降低,显示冠状动脉微血管的再生水平较高,而微循环血栓形成受到抑制,因而微血管循环得到改善。同时再次住院接受CAG检查的患者,试验组TIMI及MBG分级Ⅱ级及Ⅲ级比例显著高于对照组,此间接反映PCI术前早期予以大剂量阿托伐他汀能显著改善冠状动脉微血管的功能。同时,试验组患者的LVEF水平显著增高,而LVESV、LVEDV、WMSI水平显著降低,表明试验组患者的心室重塑受到显著抑制。因此,早期大剂量应用他汀类药物能显著改善AMI患者的冠状动脉微循环障碍及心室重塑程度,值得临床推广应用。

## [参考文献]

- [1] Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Heart*, 2007, 93(8): 914-921.
- [2] 张薇. 冠状动脉介入治疗前强化他汀治疗的获益--从指南到临床[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 5(4): 327-328.
- [3] Kim JS, Kim J, Choi D, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(3): 332-339.
- [4] 解金红, 刘鹏, 关怀敏. PCI术前早期大剂量瑞舒伐他汀对急性心肌梗死冠状动脉微血管功能及短期预后的影响[J]. *中国心血管病杂志*, 2010, 8(4): 261-265.
- [5] Hahn JY, Kim HJ, Choi YJ, et al. Effects of atorvastatin pretreatment on infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Am Heart J*, 2011, 162(6): 1026-1033.
- [6] Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, et al. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease[J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2012, 6: 17-33.
- [7] Kim HY, Lee JA, Kim YS, et al. Factors of compliance in patients with hypercholesterolemia using rosuvastatin in primary care[J]. *Korean J Fam Med*, 2012, 33(5): 253-261.
- [8] Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management-A comprehensive survey[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2011, 5: 325-380.
- [9] 张兴凯, 冯菁, 宋熔, 等. 瑞舒伐他汀对冠状动脉支架术后血脂、hs-CRP及再狭窄率的影响[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 4(5): 448-450.
- [10] Athyros VG, Gioulema O, Ganotakis ES, et al. Safety and impact on cardiovascular events of long-term multifactorial treatment in patients with metabolic syndrome and abnormal liver function tests: a post hoc analysis of the randomised ATTEMPT study[J]. *Arch Med Sci*, 2011, 7(5): 796-805.

(此文编辑 曾学清)