

瑞舒伐他汀对阵发性心房颤动患者环肺静脉消融术预后的影响

曾安宁*, 石建, 余吉西, 陈荣兴, 杨钦宇, 蔡冰冰, 熊德高(贵州省黔南州人民医院心内科, 贵州都匀 558000)

中图分类号 R541.75 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)26-3705-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.34

摘要 目的:观察瑞舒伐他汀对阵发性心房颤动(AF)环肺静脉消融术后患者预后的影响。方法:选取阵发性AF患者75例,按照入院单双号分为观察组(39例)和对照组(36例)。两组患者均接受环肺静脉消融术。对照组患者术后口服华法林钠、胺碘酮、美托洛尔等,并皮下注射低分子肝素钙。观察组患者在对照组基础上给予瑞舒伐他汀钙片10 mg,qd。观察两组患者治疗前后心功能、炎症因子、血脂水平变化,并比较随访结果。结果:两组患者手术前后左房直径、左室射血分数组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者术后心房有效不应期(AERP)均显著延长,且观察组显著长于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后48 h、1个月血清超敏C反应蛋白、白细胞介素6均显著升高,且对照组显著高于观察组,差异有统计学意义($P<0.05$);术前及术后3个月,两组患者炎症因子水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者术后1个月三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇显著下降,高密度脂蛋白胆固醇显著上升,与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者随访时间均为(23.91±5.28)个月,随访期间观察组患者AF复发率为7.8%,显著低于对照组的13.9%,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者消融相关性房性心动过速(ATa)、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:瑞舒伐他汀能明显抑制阵发性AF患者机体炎症反应、延长AERP,从而降低AF复发率,具有良好的疗效及安全性。

关键词 阵发性房颤;环肺静脉消融术;瑞舒伐他汀;心房有效不应期;预后

Effect of Rosuvastatin on Prognostic of Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation after Circumferential Pulmonary Vein Ablation

ZENG Anning, SHI Jian, YU Jixi, CHEN Rongxing, YANG Qinyu, CAI Bingbing, XIONG Degao (Dept. of Cardiology, Guizhou Qiannan People's Hospital, Guizhou Duyun 558000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effect of rosuvastatin on prognostic of patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) after circumferential pulmonary vein ablation. **METHODS:** 75 patients with paroxysmal AF were divided into observation group ($n=39$) and control group ($n=36$) according to the admission single. All patients underwent circumferential pulmonary vein ablation antiarrhythmic treatment. Control group orally received warfarin sodium, amiodarone, metoprolol, and subcutaneous injected low molecular weight heparin. Observation group additionally received 10 mg Rosuvastatin tablet, qd on the basic of control group. Changes of cardiac function, inflammatory factors, lipid levels in 2 groups before and after treatment were observed, and follow-up results were compared. **RESULTS:** There was no significant difference in left atrial diameter and left ventricular ejection fraction in 2 groups before and after treatment ($P>0.05$); atrial effective refractory periods (AERP) in 2 groups significantly prolonged, and observation group prolonged more significantly than control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum high sensitivity C-reactive protein, interleukin-6 48 h and 1 month after operation in 2 groups significantly increased, and control group was significantly higher than observation group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); before operation and after 3 months of operation, there was no significant difference in inflammatory cytokine levels ($P>0.05$). Triglyceride and low density lipoprotein cholesterol in observation group 1 month after operation significantly decreased, HDL-C significantly increased, there were significant differences ($P<0.05$). Follow-up time was (23.91±5.28) months, AF recurrence was 7.8%, which was significantly lower than control group (13.9%), the difference was statistically significant ($P<0.05$); and there were no significant differences in ablation-related atrial tachycardia (ATa) and the incidence of adverse reactions between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Rosuvastatin can effectively inhibit the inflammatory reaction and prolong the AERP, thereby reducing the recurrence rate of AF, with good efficacy and safety.

KEYWORDS Paroxysmal atrial fibrillation; Circumferential pulmonary vein ablation; Rosuvastatin; Atrial effective refractory period; Prognostic

心房颤动(AF)是成人最常见的心律失常性疾病,发病率约为0.4%~1.0%,75岁以上人群AF发生率可达10%以上^[1]。阵发性AF往往导致患者心功能、生活质量受到明显的影响,脑

*副主任医师。研究方向:心内电生理。电话:0854-8261152。
E-mail:351734061@qq.com

卒中发生率及病死率均较高。既往治疗阵发性AF方案包括抗心律失常药物、电复律、外科手术等。长期应用抗心律失常药物,易增加毒副作用风险;而单纯电复律治疗,无法有效降低术后AF复发率。外科手术治疗阵发性AF有着较高的成功率,但手术复杂、创伤大、风险高^[2]。瑞舒伐他汀作为一种调

脂、抗炎药物,在预防AF的发生及复发方面具有较好的作用。为此,本研究探讨了瑞舒伐他汀对阵发性AF患者环肺静脉消融术预后的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

选取标准:(1)年龄 ≤ 70 岁;(2)参照美国心律学会(HRS)制定的AF指南确诊为阵发性AF,病程 ≥ 1 年^[9];(3)既往应用抗心律失常药物效果不佳或不良反应难以耐受;(4)首次接受环肺静脉消融术治疗。排除标准:(1)甲状腺功能、肾功能、免疫功能异常者;(2)恶性肿瘤或严重感染者;(3)左房血栓或瓣膜病、心肌病、先天性心脏疾病等器质性心脏病者;(4)有外科手术史或脑卒中发病史者;(5)对他汀类药物有过敏史者。

1.2 研究对象

选取我院2013年2月—2015年2月收治的阵发性AF患者75例,按照入院日期单双号分为观察组($n=39$)和对照组($n=36$),实施前瞻性、随机、双盲、对照研究。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别(男/女),例	年龄,岁	病程,年	术前左心房内径(LAD),mm	术前左室射血分数(LVEF),%	合并高血压,例
观察组	39	21/18	62.10 \pm 8.95	1.55 \pm 0.48	39.47 \pm 5.98	0.52 \pm 0.07	13
对照组	36	20/16	61.58 \pm 9.34	1.62 \pm 0.37	39.20 \pm 6.14	0.52 \pm 0.09	11
χ^2		0.026	0.139	0.158	0.224	0.319	0.228
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.3 治疗方法

两组患者均接受环肺静脉电隔离(CPVI)联合左房顶部、三尖瓣峡部静脉消融术治疗^[10]。对照组患者术后口服华法林钠(2.5 mg,qd)、盐酸胺碘酮片(0.2 g,bid)、酒石酸美托洛尔片(23.75 mg,bid)等;并皮下注射低分子肝素钙0.4 ml,q12 h,将国际标准化比值(INR)控制在2.0~3.0范围内。观察组患者在对照组基础上加服瑞舒伐他汀钙片(瑞典阿斯利康制药有限公司,注册证号:H20110562,规格:10 mg)10 mg,qd。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者术前、术后1个月心功能指标LAD、LVEF、心房有效不应期(AERP)情况;(2)采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测两组患者术前、术后48 h及术后1、3个月血清超敏C反应蛋白(hsCRP)、白细胞介素(IL)6炎症因子水平。(3)抽取两组患者术前及术后1个月空腹静脉血,使用酶法检测三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等血脂指标水平。(4)对两组患者进行随访,观察随访期间AF、消融相关性房性心动过速(ATa)、不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计学分析。计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术前后心功能比较

手术前,两组患者LAD、LVEF、AERP组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后1个月,两组患者AERP均显著延长,且观察组显著长于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者手术前后心功能比较见表2。

表2 两组患者手术前后心功能比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of cardiac function between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	LAD,mm	LVEF,%	AERP,ms
观察组	39	术前	39.47 \pm 5.98	0.52 \pm 0.07	196.38 \pm 12.06
		术后1个月	40.28 \pm 5.16	0.54 \pm 0.09	240.72 \pm 16.35**
对照组	36	术前	39.20 \pm 6.14	0.52 \pm 0.09	195.59 \pm 11.84
		术后1个月	39.75 \pm 4.99	0.50 \pm 0.10	211.30 \pm 18.52*

注:与术前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,# $P<0.05$

2.2 两组患者手术前后血清炎症因子水平比较

两组患者术前及术后3个月血清hsCRP、IL-6水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者术后48 h及术后1个月血清hsCRP、IL-6均显著升高,且对照组明显高于观察组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者手术前后血清炎症因子水平比较见表3。

表3 两组患者手术前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of inflammatory cytokines between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	hsCRP,mg/L	IL-6,ng/L
观察组	39	术前	1.10 \pm 0.35	1.90 \pm 0.25
		术后48 h	12.16 \pm 1.14**	8.75 \pm 1.76**
		术后1个月	7.09 \pm 1.58**	5.83 \pm 1.69**
		术后3个月	1.12 \pm 0.71	1.97 \pm 0.38
对照组	39	术前	1.13 \pm 0.28	1.91 \pm 0.26
		术后48 h	18.49 \pm 1.37*	10.83 \pm 1.25*
		术后1个月	11.36 \pm 1.50*	8.02 \pm 1.08*
		术后3个月	1.17 \pm 0.14	1.95 \pm 0.37

注:与术前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,# $P<0.05$

2.3 两组患者手术前后血脂水平比较

观察组患者术后1个月TG、LDL-C显著下降,HDL-C显著上升,与术前比较,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组患者手术前后血脂水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者手术前后血脂水平比较见表4。

表4 两组患者手术前后血脂水平比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

Tab 4 Comparison of lipid levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	n	时期	TG	HDL-C	LDL-C
观察组	39	术前	4.81 \pm 0.53	0.93 \pm 0.16	3.42 \pm 0.51
		术后1个月	3.71 \pm 0.56**	1.04 \pm 0.25**	2.33 \pm 0.40**
对照组	36	术前	4.79 \pm 0.55	0.91 \pm 0.17	3.39 \pm 0.42
		术后1个月	4.60 \pm 0.53	0.88 \pm 0.16	3.40 \pm 0.52

注:与术前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,# $P<0.05$

2.4 随访结果

两组患者均获得有效随访,平均随访时间(23.91 \pm 5.28)个月。观察组随访期间AF复发率为7.8%,显著低于对照组的

13.9%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者 ATa、不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者随访期间 AF、ATa 及不良反应发生率比较见表 5。

表 5 两组患者随访期间 AF、ATa 及不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of AF, ATa and the incidence of adverse reactions between 2 groups[case(%)]

组别	n	AF复发	ATa	不良反应
观察组	39	3(7.7)	3(7.7)	1(2.6)
对照组	36	5(13.9)	2(5.6)	1(2.8)
χ^2		5.471	0.224	0.183
P		<0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

静脉消融是一种心房基质改良方式, 能够有效抑制波前冲突、房内传导阻滞与缓慢传导, 从而阻止 AF 的维持, 诱导 AF 终止。过往研究表明, 该方案对阵发性 AF 的治疗是安全、有效的, 能够在一定程度上降低 AF 的复发率, 但仍存在一部分复发患者^[6]。

本研究中, 对照组患者在 CPVI 的基础上, 实施了左房顶部、三尖瓣峡部静脉消融治疗, 将患者 2 年内 AF 复发率控制在 13.9%, 低于 18% 的临床平均水平^[6], 表明 CPVI 联合静脉消融治疗具有良好的安全性及有效性。心房组织的炎症反应对心房正常电结构的改变有着促进作用, 与 AF 的发生与维持密切相关。因此, 减轻患者机体炎症反应有望进一步降低 AF 的复发率^[7]。AERP 的缩短是 AF 的发生原因之一, 也是阵发性 AF 得以维持的重要基础。有研究表明, 瑞舒伐他汀能够对心房肌细胞钾离子通道 hKv1.5、Kv4.3 起到浓度依赖性阻滞效果, 发挥延长动作电位、增加 AERP 的作用, 从而缓解患者心律失常状态^[8]。本研究结果亦显示, 观察组患者在上述治疗方案的基础上加服瑞舒伐他汀, AERP 得到了更为明显的改善^[9]。

本研究结果显示, 观察组患者加服瑞舒伐他汀后 1 个月, TG、HDL-C、LDL-C 水平得了明显改善, 说明其降低胆固醇作用较强。有研究发现, 瑞舒伐他汀还具有改善内皮功能、增强冠状动脉粥样硬化斑块稳定性、降低继发血栓风险的功能, 在抑制机体炎症反应和 AF 的治疗中具有一定的临床价值^[10]。对两组患者术前及术后 48 h、1 个月、3 个月血清炎症因子水平进行检测发现, 术后 48 h、1 个时的 hsCRP、IL-6 均显著上升, 考虑与术后凝固性坏死组织渗出大量单核细胞与中性粒细胞有关, 这一状态可引发心肌损伤、心肌缺血、交感神经活性增高、心包炎症等继发病变, 影响患者的预后^[11]。观察组患者加服瑞舒伐他汀后, 炎症因子水平得到了有效控制, 进一步降低了观察组患者 AF 的复发率。两组患者不良反应发生率均较低, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 说明瑞舒伐他汀不会增加不良反应, 安全可靠。

综上所述, 瑞舒伐他汀能明显抑制阵发性 AF 患者机体炎症反应、延长 AERP、降低血脂水平和 AF 复发率, 具有良好的疗效及安全性。但关于瑞舒伐他汀降低 AF 复发率的作用是

否独立于调脂作用之外, 有待今后大样本、多中心试验进一步研究。

参考文献

- [1] Narayan SM, Krummen DE, Clopton P, et al. Direct or coincidental elimination of stable rotors or focal sources may explain successful atrial fibrillation ablation: on-treatment analysis of the CONFIRM trial (Conventional ablation for AF with or without focal impulse and rotor modulation)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(2): 138.
- [2] Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Statin therapy and atrial fibrillation: systematic review and updated meta-analysis of published randomized controlled trials[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2013, 28(1): 7.
- [3] 顾佳宁, 姜伟峰, 周立, 等. 瑞舒伐他汀对持续性心房颤动导管消融术后早期复发的影响[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23(10): 848.
- [4] Richter B, Gwechenberger M, Socas A, et al. Markers of oxidative stress after ablation of atrial fibrillation are associated with inflammation, delivered radiofrequency energy and early recurrence of atrial fibrillation[J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(3): 217.
- [5] 王云帆, 陈鹏. 他汀类药物预防房颤射频消融术后复发疗效评估的荟萃分析[J]. 心脑血管病防治, 2013, 12(6): 455.
- [6] 许贤利, 季明, 饶大勇, 等. 胺碘酮与阿托伐他汀联合治疗阵发性心房颤动的疗效分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(5): 519.
- [7] Wojcik M, Berkowitsch A, Kuniss M, et al. Outcomes of atrial fibrillation ablation in patients with metabolic syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(1): 109.
- [8] 曹炜, 石开虎, 沙纪名, 等. 强化阿托伐他汀联合胺碘酮对瓣膜置换同期心房颤动射频消融术后心房颤动早期复发及炎症因子的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(7): 814.
- [9] 周建岭, 李志改, 马亭. 瑞舒伐他汀强化治疗冠心病并阵发性心房颤动患者的临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2012, 7(28): 144.
- [10] Suleiman M, Koestler C, Lerman A, et al. Atorvastatin for prevention of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial[J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(2): 172.
- [11] 曹中南. 瑞舒伐他汀对阵发性房颤射频消融术后早期复发率, HsCRP 和 IL-6 的影响[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.

(收稿日期: 2015-12-01 修回日期: 2016-03-04)

(编辑: 黄 欢)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA) 收录期刊, 欢迎投稿、订阅