

# PCI术前应用负荷剂量瑞舒伐他汀对急性NSTEMI患者再灌注心律失常的影响<sup>△</sup>

李宏松<sup>1\*</sup>, 许向东<sup>1#</sup>, 吴国林<sup>1</sup>, 张方亮<sup>1</sup>, 张莉<sup>1</sup>, 陈霞<sup>1</sup>, 陈颖敏<sup>2</sup> (1.上海市嘉定区中心医院心内科, 上海 201800; 2.上海市仁济医院心内科, 上海 200001)

中图分类号 R541 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5064-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.07

**摘要** 目的:探讨早期经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术前应用负荷剂量瑞舒伐他汀对急性非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者再灌注心律失常的影响。方法:136例急性NSTEMI患者随机分为负荷剂量组(68例)和对照组(68例)。两组中未服用抗血小板药物的患者入院后即刻给予负荷剂量阿司匹林肠溶片300 mg+硫酸氢氯吡格雷片600 mg;以往常规服用阿司匹林者入院后仅给予1次负荷剂量硫酸氢氯吡格雷片600 mg,常规服用氯吡格雷者入院后仅给予1次负荷剂量阿司匹林肠溶片300 mg。服药后12~24 h行PCI术。PCI术后,终身服用阿司匹林肠溶片100 mg+至少服用12个月硫酸氢氯吡格雷片75 mg。负荷剂量组患者于术前12 h口服负荷剂量瑞舒伐他汀钙片20 mg。所有患者于PCI术后当晚开始服用瑞舒伐他汀钙片10 mg,每日1次。观察两组患者冠状动脉造影情况、再灌注心律失常发生情况,手术前后肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白T(cTnT)水平及主要不良心血管事件。结果:两组患者病变血管数、罪犯血管数、罪犯血管狭窄程度、主要不良心血管事件发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。负荷剂量组患者再灌注心律失常发生率显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。两组再灌注心律失常患者罪犯血管狭窄程度比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。术前,两组患者CK-MB、cTnT水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );术后,两组患者CK-MB、cTnT水平均显著高于同组术前,但负荷剂量组显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。结论:PCI术前应用负荷剂量瑞舒伐他汀可降低急性NSTEMI患者再灌注心律失常发生率。

**关键词** 瑞舒伐他汀;非ST段抬高型心肌梗死;急性;再灌注心律失常;经皮冠状动脉介入治疗

## Effects of Loading-dose of Rosuvastatin before PCI on Reperfusion Arrhythmias in Patients with Acute Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction

LI Hongsong<sup>1</sup>, XU Xiangdong<sup>1</sup>, WU Guolin<sup>1</sup>, ZHANG Fangliang<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>1</sup>, CHEN Xia<sup>1</sup>, CHEN Yingmin<sup>2</sup> (1. Dept. of Cardiology, Shanghai Jiading District Central Hospital, Shanghai 201800, China; 2. Dept. of Cardiology, Shanghai Renji Hospital, Shanghai 200001, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the effects of loading-dose rosuvastatin before early percutaneous coronary intervention (PCI) on reperfusion arrhythmias in patients with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). **METHODS:** A total of 136 patients with NSTEMI were randomly divided into loading-dose group (68 cases) and control group (68 cases). Both groups who were not given anti-platelet drugs were given loading-dose of Aspirin enteric-coated tablets 300 mg+Clopidogrel sulfate tablets 600 mg immediately after admission. The patients who were given aspirin regularly were given loading-dose of Clopidogrel sulfate tablets 600 mg only once after admission. The patients who were given clopidogrel regularly were given loading-dose of Aspirin enteric-coated tablets 300 mg only once. Those received PCI 12-24 h after medication. After PCI, they took Aspirin enteric-coated tablets 100 mg for life+Clopidogrel bisulfate tablets 75 mg at least 12 months. Loading-dose group was given loading-dose of Rosuvastatin calcium tablets 20 mg orally, 12 h before surgery. All patients began to take Rosuvastatin calcium tablets 10 mg, once a day, since the night after the operation. Coronary angiography and the occurrence of reperfusion arrhythmia were observed in 2 groups. The levels of CK-MB and cTnT, major adverse cardiovascular events (MACE) were observed before and after surgery. **RESULTS:** There was no statistical significance in the

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层  
电话:025-86816983 邮编:210018

△基金项目:上海市嘉定区医学学科建设项目(No.TS02)

\*主治医师,硕士。研究方向:冠心病药物与介入治疗。电话:021-67073213。E-mail:xlys\_hs@qq.com

#通信作者:主任医师。研究方向:冠心病药物与介入治疗。电话:021-67073214。E-mail:xuxiangdong8416@163.com

number of diseased vessels, culprit vessels, the degree of culprit vessels stenosis or the incidence of MACE between 2 groups ( $P > 0.05$ ). The incidence of reperfusion arrhythmia in loading-dose group was significantly lower than control group, with statistical significance ( $P < 0.01$ ). There was no statistical significance in the degree of culprit vessels stenosis between 2 groups ( $P > 0.05$ ). Before surgery, there was no statistical significance in the levels of CK-MB or cTnT between 2 groups ( $P > 0.05$ ). After surgery, the levels of CK-MB and cTnT in 2 groups were significantly higher than before surgery, but the loading-dose group was significantly lower than the control group, with statistical significance ( $P < 0.01$ ). CONCLUSIONS: Preoperative loading-dose of rosuvastatin before PCI can reduce the incidence of reperfusion arrhythmias in NSTEMI patients.

**KEYWORDS** Rosuvastatin; Non-ST-segment elevation myocardial infarction; Acute; Reperfusion arrhythmia; Percutaneous coronary intervention

再灌注心律失常是闭塞的冠状动脉再通及冠状动脉痉挛的缓解等恢复心肌再灌注所致的心律失常,常见于急性心肌梗死。非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)是急性心肌梗死的一种类型,治疗上推荐根据危险分层决定是否行早期经皮冠状动脉介入治疗(PCI)。早期PCI是指入院后24 h内完成冠状动脉造影,根据造影结果来识别罪犯血管并实施介入治疗<sup>[1]</sup>;但在PCI过程中,有发生再灌注心律失常的可能。有研究表明,他汀类药物可降低急性ST段抬高型心肌梗死患者再灌注心律失常的发生率<sup>[2]</sup>,但对于NSTEMI患者未见相关报道。瑞舒伐他汀是目前他汀类药物中最强效的药物<sup>[3]</sup>。为此,在本研究中笔者探讨了PCI术前应用负荷剂量瑞舒伐他汀对急性NSTEMI患者再灌注心律失常的影响,旨在为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2013年6月—2015年12月我院心内科住院并接受早期PCI治疗的急性NSTEMI患者136例,按随机数字表法将所有患者分为负荷剂量组(68例)和对照组(68例)。两组患者性别、年龄、疾病史、血脂水平等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),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,所有患者均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

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

项目	负荷剂量组(n=68)	对照组(n=68)
男性/女性,例	40/28	43/25
年龄,岁	67.78±9.38	65.66±11.83
高血压史,例(%)	43(63.24)	40(58.82)
高血脂史,例(%)	21(30.88)	23(33.82)
糖尿病史,例(%)	17(25.00)	20(29.41)
吸烟史,例(%)	27(39.71)	29(42.65)
冠心病家族史,例(%)	2(2.94)	3(4.41)
心肌梗死病史,例(%)	10(14.71)	9(13.24)
PCI史,例(%)	17(25.00)	16(23.53)
总胆固醇,mmol/L	6.44±2.23	6.39±2.55
低密度脂蛋白,mmol/L	4.23±0.26	4.36±0.45
高密度脂蛋白,mmol/L	1.05±0.25	1.03±0.22

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合NSTEMI的相关诊断标准<sup>[4]</sup>;(2)常规用药符合相关指南<sup>[5]</sup>;(3)急性NSTEMI并接受早期PCI患者,术前危险分层符合早期血运重建推荐<sup>[1]</sup>。排除标准:(1)高危NSTEMI需要急诊介入治疗者;(2)心律失常病史和冠脉搭桥术后患者;(3)入院前常规或已经应用他汀类药物者;(4)无法耐受阿司匹林和氯吡格雷者;(5)既往患有慢性疾病(如心脑血管疾病)或肝病史、丙氨酸转氨酶(ALT)升高者;(6)左心室射血分数 $< 30\%$ ,肾功能不全(肌酐 $> 2 \text{ mg/dL}$ )者。

### 1.3 治疗方法

两组中未服用抗血小板药物的患者入院后即刻给予负荷剂量阿司匹林肠溶片(意大利Bayer S.p.A.,规格:100 mg/片,注册证号:H20160684)300 mg和硫酸氢氯吡格雷片(法国Sanofi Clir SNC,规格:75 mg/片,注册证号:国药准字J20130083)600 mg;以往常规服用阿司匹林者入院后仅给予1次负荷剂量硫酸氢氯吡格雷片600 mg,常规服用氯吡格雷者入院后仅给予1次负荷剂量阿司匹林肠溶片300 mg。服药后12~24 h行PCI术。术中动脉穿刺置鞘成功后经鞘管给予肝素钠注射液(江苏万邦生化医药集团有限公司,规格:2 mL:12 500单位,批准文号:国药准字H32020612)80~100 U/kg抗凝。术后常规静脉泵入盐酸替罗非班氯化钠注射液[远大医药(中国)有限公司,规格:100 mL(盐酸替罗非班5 mg与氯化钠0.9 g),批准文号:国药准字H20041165]0.15  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ,24 h。PCI术后,给予阿司匹林肠溶片100 mg,每日1次,终身服用硫酸氢氯吡格雷片75 mg,每日1次,至少服用12个月。负荷剂量组患者于术前12 h口服负荷剂量瑞舒伐他汀钙片(南京正大天晴制药有限公司,规格:10 mg/片,批准文号:国药准字H20080670)20 mg。所有患者于PCI术后当晚开始服用瑞舒伐他汀钙片10 mg,每日1次。服药期间严密监测肝、肾功能等指标,出现肌肉酸痛且肌酸激酶(CK) $\geq$ 正常高限5倍、ALT $\geq$ 正常高限3倍、肌酐(Cr) $\geq 221 \text{ mmol/L}$ 时停用瑞舒伐他汀。

### 1.4 观察指标

观察两组患者冠状动脉造影情况、再灌注心律失常发生情况,术前术后肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白T(cTnT)水平及主要不良心血管事件。采用COBAS

E411 型分析仪以电化学发光法(瑞士罗氏公司)检测 CK-MB、cTnT 水平。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验;计数资料以率表示,采用  $\chi^2$

表 2 两组患者冠状动脉造影情况比较(例)

Tab 2 Comparison of coronary angiography between 2 groups(case)

组别	n	病变血管数				罪犯血管数		罪犯血管狭窄程度						
		单病变	二病变	三病变	合并主干病变	前降支	回旋支	右冠	累及左主干	<50%	50%~74%	75%~<99%	99%~<100%	100%
负荷剂量组	68	14	15	39	6	29	24	15	3	1	3	28	11	25
对照组	68	14	16	38	7	28	26	14	4	2	2	26	10	28

### 2.2 两组患者再灌注心律失常发生情况比较

负荷剂量组患者再灌注心律失常发生率显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),详见表 3。

表 3 两组患者再灌注心律失常发生情况比较(例)

Tab 3 Comparison of reperfusion arrhythmias between 2 groups(case)

组别	n	严重窦性心动过缓	房室传导阻滞	室性早搏	非持续性室性心动过速	心室颤动	总发生率, %
负荷剂量组	68	4	1	4	2	0	16.18*
对照组	68	9	2	7	4	1	33.82

注:与对照组比较, \* $P < 0.01$

Note: vs. control group, \* $P < 0.01$

### 2.3 两组再灌注心律失常患者罪犯血管狭窄程度比较

两组再灌注心律失常患者罪犯血管狭窄程度比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表 4。

表 4 两组再灌注心律失常患者罪犯血管狭窄程度比较(例)

Tab 4 Comparison of the degree of vascular stenosis in patients with reperfusion arrhythmia between 2 groups(case)

组别	n	罪犯血管狭窄程度				
		<50%	50%~74%	75%~<99%	99%~<100%	100%
负荷剂量组	11	0	0	2	3	6
对照组	23	0	0	3	5	15

### 2.4 两组患者手术前后 CK-MB、cTnT 水平比较

术前,两组患者 CK-MB、cTnT 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后 8 h,两组患者 CK-MB、cTnT 水平均显著高于同组术前,但负荷剂量组显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),详见表 5。

表 5 两组患者手术前后 CK-MB、cTnT 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 5 Comparison of CK-MB and cTnT levels between 2 groups before and after operation( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CK-MB, U/L		cTnT, $\mu\text{g/L}$	
		术前	术后 8 h	术前	术后 8 h
负荷剂量组	68	169.86 $\pm$ 36.34	235.65 $\pm$ 34.43**	0.95 $\pm$ 0.29	1.64 $\pm$ 0.38**
对照组	68	166.38 $\pm$ 35.56	270.36 $\pm$ 40.84*	0.89 $\pm$ 0.35	2.07 $\pm$ 0.43*

注:与术前比较, \* $P < 0.01$ ;与对照组比较, \*\* $P < 0.01$

Note: vs. before operation, \* $P < 0.01$ ; vs. control group, \*\* $P < 0.01$

检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者冠状动脉造影情况比较

两组患者病变血管数、罪犯血管数、罪犯血管狭窄程度比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表 2。

### 2.5 两组患者主要不良心血管事件比较

两组患者主要不良心血管事件发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表 6。

表 6 两组患者主要不良心血管事件比较(例)

Tab 6 Comparison of major adverse cardiovascular events between 2 groups(case)

组别	n	心力衰竭	心源性休克	恶性心律失常	急性/亚急性血栓形成	再次心肌梗死	再次血运重建	心源性死亡	总发生率, %
负荷剂量组	68	10	2	3	2	0	0	4	30.88
对照组	68	12	2	5	3	1	1	3	36.76

## 3 讨论

再灌注心律失常临床表现为血管再通后出现短暂的加速室性自主心律,心脏短阵发性室性心动过速或心室颤动,房室或束支传导阻滞或出现一过性窦性心动过缓、窦房阻滞等,发生率可达 38%~81%<sup>[5]</sup>。随着 ST 段抬高型心肌梗死急诊 PCI 治疗的广泛开展,这一心律失常现象在 PCI 术中较为常见<sup>[6]</sup>。ST 段抬高型心肌梗死罪犯血管大多是完全闭塞的,血管开通的过程中,再灌注心律失常的发生率较高,应引起重视。对于 NSTEMI 患者,罪犯血管闭塞情况亦较多见。由于常存在多支病变,掩盖了透壁性心肌梗死的心电图表现,或者已经形成的侧枝循环提供梗死区心外膜供血,导致心内膜下心肌梗死,使得心电图无 ST 段抬高,表现为 NSTEMI。在罪犯血管开通的过程中,虽然介入时间晚于 ST 段抬高型心肌梗死的急诊干预,但仍然会发生再灌注心律失常。再灌注心律失常的发生机制与钙超载、氧自由基增多、中性粒细胞激活及微血管损伤,儿茶酚胺增多致心肌的自律性增高,再灌注后缺血区心室颤动阈下降,不应期缩短易发生折返等有关<sup>[7]</sup>。这些机制均可引起心肌细胞心电活动的不稳定性。对于 NSTEMI 患者,随着发病时间的延长,虽然部分心肌已经坏死,但仍有部分心肌处于严重缺血状态,在缺血边界区动作电位存在不均一性,而在 PCI 过程中,血流再灌注亦会增加心电活动紊乱而导致心律失常。

再灌注心律失常通常虽然是一个良性经过,预后良好,但这些心律失常尤其是室性心律失常会导致患者的血流动力学改变,仍是缺血再灌注期间患者心源性死亡的原因之一。因此,减少再灌注心律失常的发生仍具有

重要作用。有研究表明,他汀类药物具有降低急性ST段抬高型心肌梗死患者心律失常的作用<sup>[2,8-9]</sup>。

瑞舒伐他汀对戊二酸单酰辅酶A还原酶的抑制作用优于阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、西立伐他汀和氟伐他汀,酶抑制时间显著长于阿托伐他汀、西立伐他汀和辛伐他汀,其理想疗效显著高于其他他汀类药物<sup>[3]</sup>。瑞舒伐他汀血药浓度达峰时间中位值的范围为2.5~5 h,半衰期达19 h。PCI术前12 h给予负荷剂量瑞舒伐他汀20 mg,可促使药物快速起效,且使血药浓度处于相对稳定的水平。本研究结果显示,负荷剂量组患者再灌注心律失常发生率显著低于对照组,差异有统计学意义。其机制可能为他汀类药物除具有调脂作用外,还具有抗氧化、抗炎、保护血管内皮功能的作用<sup>[10]</sup>。张兰芳等<sup>[11]</sup>研究发现,术前给予20 mg瑞舒伐他汀可显著改善急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI术后冠状动脉血流,保证心肌组织灌注,减少心肌缺血再灌注损伤。王金波等<sup>[12]</sup>研究发现,急诊PCI术前顿服20 mg瑞舒伐他汀可降低ST段抬高型心肌梗死患者冠状动脉支架术后冠状动脉血流校正的心肌梗死溶栓试验(TIMI)帧数,改善心肌灌注。本研究结果显示,术后两组患者CK-MB、cTnT水平均显著高于同组术前,但负荷剂量组显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,术前应用瑞舒伐他汀可通过改善心肌灌注,减轻再灌注损伤,来降低再灌注心律失常的发生。

荟萃分析显示,急性冠脉综合征患者PCI术前给予高剂量瑞舒伐他汀(20或40 mg/d)可显著减少术后主要心血管不良事件<sup>[13]</sup>。而本研究中两组患者主要心血管事件发生率比较,差异无统计学意义。这说明,术前负荷剂量瑞舒伐他汀未增加主要心血管事件的发生。两组患者病变血管数、罪犯血管数、罪犯血管狭窄程度及两组再灌注心律失常患者罪犯血管狭窄程度比较,差异无统计学意义。这说明,PCI术后两组患者的罪犯血管数及血管狭窄程度无差异。

综上所述,PCI术前应用负荷剂量瑞舒伐他汀可降低急性NSTEMI患者再灌注心律失常发生率,其机制可能与该药可改善患者的心肌灌注和减少再灌注损伤有关。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

## 参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组.中国经皮冠状动脉介入治疗指南2012:简本[J].中华心血管病杂志,2012,40(4):295-304.  
[2] 丁超,李俊峡,赵玉英,等.他汀类药物对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后再灌注心律失常的影响

[J].临床误诊误治,2011,24(1):11-12.

[3] 吴章英,陈君柱,杨侃,等.瑞舒伐他汀钙治疗原发性高胆固醇血症量效关系和安全性研究[J].中国循环杂志,2010,25(3):181-182.  
[4] 中华医学会心血管病学分会.不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.  
[5] Wehrens XH, Doevendans PA, Ophuis TJ, et al. A comparison of Electro-cardiographic changes during reperfusion of acute myocardial infarction by thrombolysis or percutaneous transluminal coronary angioplasty[J].*Am Heart J*, 2000,139(3):430-436.  
[6] 王春梅,郝淑梦,孔令阁,等.急性ST段抬高心肌梗死急诊介入术中再灌注心律失常的临床特点分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(4):388-389.  
[7] 杨月霞,王怀新,胡奉环.急性心肌梗死再通治疗后再灌注心律失常的研究进展[J].医学综述,2014,20(6):1063-1065.  
[8] 张秋林,魏延津,尹传贵.不同剂量瑞舒伐他汀对ACS患者室性心律失常的影响[J].新医学,2012,43(3):152-155.  
[9] He XZ, Zhou SH, Wan XH, et al. The effect of early and intensive statin therapy on ventricular premature beat or non-sustained ventricular tachycardia in patients with acute coronary syndrome[J].*Cardiol J*, 2010, 17(4):381-385.  
[10] Hinoi T, Matsuo S, Tadehara F, et al. Acute effect of atorvastatin on coronary circulation measured by transthoracic doppler echocardiography in patients without coronary artery disease by angiography[J].*Am J Cardiol*, 2005,96(1):89-91.  
[11] 张兰芳,齐晓勇,贾新未,等.不同剂量瑞舒伐他汀对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗患者心肌再灌注及心功能的影响[J].中国临床药理学杂志,2015,31(7):1223-1226.  
[12] 王金波,程国杰,曹树军,等.急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗术前高剂量瑞舒伐他汀对炎症因子和心肌灌注的影响[J].临床急诊杂志,2016,17(2):136-139.  
[13] Pan Y, Tan Y, Li B, et al. Efficacy of high-dose rosuvastatin preloading in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of fourteen randomized controlled trials[J].*Lipids Health Dis*, 2015, 14(8):97-105.

(收稿日期:2017-05-11 修回日期:2017-10-30)

(编辑:陈宏)