

• 心脏介入 Cardiac intervention •

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

顾佳宁, 姜伟峰, 周立, 张瑞岩

【摘要】 目的 探讨瑞舒伐他汀对消融术后早期炎症反应及术后早期复发的影响。**方法** 连续入选 84 例拟行导管消融术的持续性心房颤动(房颤)患者,随机分为两组:A 组 42 例给予瑞舒伐他汀 10 mg/d; B 组 42 例为空白对照组。随访术后 1 个月患者的血脂水平、血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)以及患者消融术后 1 个月内的复发率。比较消融术前、术后以及两组间炎症指标变化及其与术后早期复发的关系。**结果** 消融术后 1 个月时,A 组的 hs-CRP 及 IL-6 水平显著低于 B 组,且明显低于治疗前;而 B 组 hs-CRP 及 IL-6 水平较术前显著增高。术后 1 个月,A 组和 B 组分别有 29 例和 25 例患者成功维持窦性心律($P = 0.362$);进一步将 A 组分为未复发组和复发组,未复发组的炎症指标降低幅度较大,但差异无统计学意义。**结论** 消融术后早期存在显著的炎症反应。瑞舒伐他汀虽能有效降低炎症反应,但仅有减少术后早期复发的趋势。炎症指标降低越多房颤复发率越低,但差异无统计学意义。

【关键词】 心房颤动;导管消融;瑞舒伐他汀;炎症

中图分类号:R541.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2014)-10-0848-05

Evaluation of rosuvastatin in preventing early recurrence of persistent atrial fibrillation after catheter ablation treatment GU Jia - ning, JIANG Wei - feng, ZHOU Li, ZHANG Rui - yan. Department of Cardiology, Affiliated Ruijin Hospital, School of Medicine, Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: ZHANG Rui-yan, E-mail: ry_zhangruijin@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of rosuvastatin in alleviating early inflammatory reaction and in preventing early recurrence of persistent atrial fibrillation (AF) after catheter ablation treatment. **Methods** A total of 84 patients with persistent AF who had received catheter ablation were enrolled in this study. The patients were randomly and equally divided into group A ($n = 42$, study group) and group B ($n = 42$, control group). Rosuvastatin therapy (10 mg/d, 42 patients) was employed in the patients of group A, while no medication was used in the patients of group B. One month after the ablation treatment, the serum lipid level, hs-CRP and IL-6, as well as the recurrence rate of all kinds of arrhythmia were determined. The preoperative and postoperative levels of inflammatory markers were also determined, the results were compared between the two groups, and its correlation with the early recurrence of AF was evaluated. **Results** One month after the ablation treatment, the levels of inflammatory markers, including hs-CRP and IL-6, in the study group were significantly lower than those in the control group, as well as lower than those determined before treatment, while in the control group the serum hs-CRP and IL-6 levels became significantly higher than the preoperative ones. Sinus rhythm was successfully maintained in 29 cases (69%) of the study group and in 25 cases (59.5%) of the control group, while the difference was not statistically significant ($P = 0.362$). The patients of the study group were further divided into non-recurrence sub-group ($n = 29$) and recurrence sub-group ($n = 13$). The reduction in inflammatory marker level in the non-recurrence sub-group was greater than that in the recurrence sub-group although the difference was not statistically significant.

Conclusion There is remarkable inflammatory reactions during the early period after catheter ablation. Rosuvastatin can effectively relieve the degree of inflammatory reaction, although it has

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.10.003

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院内科(顾佳宁、张瑞岩);上海交通大学附属胸科医院内科(姜伟峰、周立)

通信作者: 张瑞岩 E-mail: ry_zhangruijin@126.com

only a slight effect in reducing the early recurrence rate after catheter ablation of AF. The greater the inflammatory markers levels are reduced, the lower the recurrence rate of AF will be, although the difference is not statistically significant. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 848-852)

【Key words】 atrial fibrillation; catheter ablation; rosuvastatin; inflammation

研究表明,他汀类药物的抗炎和抗氧化作用,对心房颤动(房颤)患者心房基质重构起到重要影响。已有的动物实验和临床试验显示,他汀类药物在预防新发房颤中的作用较显著,但对于预防持续性房颤复发的资料相对较少,已有的荟萃分析结果差异较大。此外,导管消融治疗持续性房颤的技术虽然已日趋成熟,但术后房性心动过速和房颤的复发,特别是术后 1 个月内早期复发率较高,仍是制约该技术进一步发展的瓶颈。相对于阵发性房颤,持续性房颤的心房重构更为明显,本研究旨在评价瑞舒伐他汀在改善心房重构方面的作用和对导管消融术后早期复发的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象

连续入选 2013 年 1 月—2013 年 4 月住院治疗的持续性房颤患者。入选标准:① 本研究中持续性房颤定义为房颤持续发作 ≥ 7 d 或需要复律治疗,包括 ECS 房颤指南(2010 版)的持续性房颤和长期持续性房颤。② 年龄 ≥ 18 岁,且有房颤导管消融适应证的持续性房颤患者。排除标准:妊娠,有炎症疾病,外科术后有创伤,急性心肌梗死,有他汀类药物禁忌证,肌酸激酶(CK) \geq 正常值上限(ULN)3 倍,肝酶显著异常(\geq ULN 2 倍),NYHA(New York Heart Association)心功能分级Ⅳ,左室射血分数(LVEF) $\leq 35\%$,年龄 > 80 岁,有抗凝禁忌证,有心房血栓形成,左房内径 ≥ 65 mm,预计远期生存时间 < 1 年。

1.2 分组及他汀类药物的治疗

连续入选 84 例持续性房颤患者,按照 1:1 的组间配比率随机分为两组:A 组给予瑞舒伐他汀 10 mg/d;B 组为空白对照组。入选前长期应用他汀类药物治疗者,停药先前服用的他汀类药物达 5 个半衰期后,根据分组情况,改服瑞舒伐他汀或停药。所有入选 A 组的患者,在导管消融术后即给予瑞舒伐他汀治疗,术后持续服用他汀类药物共 1 个月。停药标准包括:有 CK 显著增高($\geq 5 \times$ ULN 停药, $< 5 \times$ ULN 减量随访),有肝酶显著异常($\geq 3 \times$ ULN 停药, $< 3 \times$ ULN 减量随访),出现严重肌痛、胃肠道反应等不能耐受的患者。

1.3 持续性房颤导管消融及围术期处理

所有入选患者在导管消融术前均经食管心超检查排除左房血栓,且自愿签署电生理检查及导管消融术知情同意书。持续性房颤导管消融术,采用统一的环肺静脉消融 + 左房线性消融 + 左房碎裂电位(CFAEs)消融的标准术式;如有右心房扑动加行三尖瓣峡部消融;如有明确的左右心房、腔静脉、冠状静脉窦起源的异位灶加行局部消融;如术中转为规律性房性心动过速,加行激动标测并根据其结果进行相应的消融。所有患者均采用一致的消融能量:射频能量。采用一致的消融终点:双侧肺静脉电位完全隔离;消融线径达到双向传导阻滞;CFAEs 消融终点:CFAEs 消融的终点为左心房至少 80% 以上区域的 CFAEs 被完全消除。

导管消融术后,所有患者均正规服用华法林抗凝治疗 1 个月,并使凝血酶原时间国际正常化比值(INR)维持在 2.0 ~ 3.0。导管消融术后,所有患者均口服胺碘酮抗心律失常治疗至少 1 个月。

1.4 观察指标及患者随访

入选时,所有患者均进行详细的病史采集及体格检查;并在导管消融术前、术后 1 个月,分别抽取静脉血检测以下指标,血脂全套、肝功能、血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、IL-6 及 CK。比较两组患者导管消融术前及术后 1 个月时血清 hs-CRP、IL-6 的水平。

导管消融临床疗效评价:患者出院后第 1 个月内每周门诊随访 1 次,如有可疑房颤症状,立即行心电图或动态心电图检查。观察比较随访期内两组患者间房颤、消融相关性房性心动过速(ATa)的发生率。

1.5 统计学方法

采用统计学软件 SPSS16.0 对所得数据进行统计学分析,均数比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验,采用生存分析统计随访期内的无房颤生存率;采用 Logistic 分析进行多因素相关分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本情况比较

入选 84 例患者, A 组 42 例, 男 23 例, 女 19 例, 平均年龄 (62.2 ± 9.1) 岁, 其中冠心病 25 例、高血压病 10 例、高脂血症 9 例、糖尿病 13 例, 术前应用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂 (ACEI/ARB) 9 例、 β 受体阻滞剂 28 例; B 组 42 例, 男 25 例, 女 17 例, 平均年龄 (61.4 ± 8.3) 岁, 其中冠心病 24 例、高血压病 7 例、高脂血症 8 例、糖尿病 13 例, 术前应用 ACEI/ARB 10 例、 β 受体阻滞剂 26 例。两组患者在性别、年龄、既往疾病、基础用药方面差异无统计学意义, 两组间术前、术后左心房大小及心功能亦差异无统计学意义 (见表 1)。

表 1 两组患者消融术前后左房大小及心功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

参数	例数	消融术前	消融术后 1 个月
A 组	42		
左房大小/mm		44.50 ± 4.70	43.70 ± 4.30
LVEF		0.62 ± 0.05	0.63 ± 0.07
B 组	42		
左房大小/mm		44.10 ± 4.80	43.40 ± 4.20
LVEF		0.61 ± 0.04	0.63 ± 0.05

注: 两组各项指标比较, 均 $P > 0.01$

2.2 hs-CRP 及 IL-6 水平

治疗前两组患者血清 hs-CRP 及 IL-6 水平差异无统计学意义; 消融术后 1 个月, A 组的 hs-CRP 及 IL-6 水平显著低于 B 组, 且明显低于治疗前; 而 B 组 hs-CRP 及 IL-6 水平较术前显著增加 (见表 2)。

表 2 瑞舒伐他汀治疗前后两组间炎症指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

时间	IL-6/(ng/L)		hs-CRP/(mg/L)	
	A 组	B 组	A 组	B 组
消融术前	7.9 ± 1.3	7.6 ± 1.4	3.7 ± 1.8	3.4 ± 2.0
消融术后 1 个月	4.4 ± 0.9^{ab}	10.1 ± 1.6^a	1.5 ± 0.9^{ab}	6.5 ± 2.7^a

注: ^a 与消融术前比较, $P < 0.01$; ^b 与 B 组比较, $P < 0.01$

2.3 随访结果

A 组消融术后 1 个月, 29 例患者成功维持窦性心律, 13 例复发患者中阵发性房颤或持续性房颤分别为 5 例和 2 例, 复发 ATa 为 6 例; B 组 25 例患者成功维持窦性心律, 17 例复发患者中阵发性房颤或持续性房颤分别为 6 例和 3 例, 复发 ATa 为 8 例。A 组窦性心律维持率略高于 B 组, 但差异无统计学意义 ($P = 0.362$); 两组间复发的心律失常种类差异也无统计学意义。Kaplan-Meier 分析提示, 两组 1 个月随访期内无房颤生存率差异无统计学意义。Logistic 多因素相关分析显示, hs-CRP 及 IL-6 的基线水平是预测导管消融术后 1 个月时早期复发的独立危险因素, 但炎症因子变化幅度、年龄、左房大小和心功能皆没有显著的预测价值。

进一步将 A 组分为未复发组 (29 例) 和复发组

(13 例), 未复发组 hs-CRP 及 IL-6 的术前基线水平均明显低于复发组, 未复发组术后 1 个月时下降幅度虽然较大, 但差异无统计学意义 (见表 3)。

表 3 A 组复发与未复发亚组间炎症指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

参数	未复发组 (29 例)	复发组 (13 例)	P 值
hs-CRP 术前/(mg/L)	3.4 ± 1.5	4.5 ± 1.8	0.04
hs-CRP 降低幅度/(mg/L)	2.3 ± 1.0	2.0 ± 1.1	0.39
IL-6 术前/(ng/L)	7.6 ± 0.9	8.4 ± 1.3	0.02
IL-6 降低幅度/(ng/L)	3.4 ± 0.4	3.1 ± 1.1	0.27

2.4 调脂效果及安全性

B 组治疗前、后血脂水平差异无统计学意义; A 组总胆固醇 (TC), 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 较治疗前均下降, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 较治疗前升高, 且两组比较差异有统计学意义 (见表 4)。

表 4 两组患者血脂水平结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

参数	例数	治疗前	治疗后
A 组	42		
TC/(mmol/L)		4.76 ± 0.54	3.78 ± 0.57^a
LDL-C/(mmol/L)		3.43 ± 0.41	2.35 ± 0.41^a
HDL-C/(mmol/L)		0.92 ± 0.18	1.01 ± 0.23^a
B 组	42		
TC/(mmol/L)		4.80 ± 0.63	4.68 ± 0.59
LDL-C/(mmol/L)		3.45 ± 0.37	3.44 ± 0.41
HDL-C/(mmol/L)		0.90 ± 0.16	0.89 ± 0.17

注: 与治疗前及 B 组比较, $^a P < 0.05$

A 组随访期间, 在联合应用胺碘酮及华法林的情况下, 仅 1 例患者出现转氨酶轻度升高, 但未达到停药标准。随访期间, 无他汀类的其他不良反应如 CK 增高、肌病及过敏等。

3 讨论

持续性房颤患者心房基质重构明显, 其潜在的机制之一就是炎症反应。迄今, 已有多项实验和临床研究, 证实了炎症反应在房颤发生和维持机制中所起的重要作用^[1-2]。而多种临床状态, 如外科心脏术后、心肌缺血或心肌炎时, 均会促发显著的炎症反应^[3-4]。导管消融虽然是一种有效的除颤方法, 但因射频消融过程中对心肌的损伤作用, 也有促发炎症反应的可能。本研究结果表明, 在导管消融术后早期确实会出现显著的炎症反应, 表现为 hs-CRP 和 IL-6 在未经干预的情况下较术前显著增高。

与文献报道类似^[5-6], 本研究结果显示 hs-CRP 及 IL-6 的基线水平是预测房颤导管消融术后复发的独立危险因素。但是, hs-CRP 及 IL-6 的变化幅度却并不能预测消融术后 1 个月时的早期复发。这可能是由于指标的基线水平和变化幅度所反映的临床意义不同而造成, 术前的基线水平是心房重构程

度的表现。血清中 IL-6、hs-CRP 水平与房颤的持续时间密切相关,其基线水平增高可能提示房颤持续时间较长,心房重构的程度更为明显,因此能在一定程度上预测术后的早期复发^[5,7]。炎性变化幅度主要是消融对心房损伤程度的表现,消融术后炎性指标的变化幅度和心肌损伤标志物密切相关,虽然消融术后也存在系统性的炎性反应,指标的变化幅度主要还是反映了心肌损伤的程度^[8]。但这种术后的急性心肌损伤通常持续时间较短,故 hs-CRP 在房颤导管消融术后 3 d 即可达到峰值,因此消融术后 hs-CRP 的变化幅度仅能预测术后 3 d 的超急性期房颤复发。所以炎性指标的变化幅度并不能有效预测导管消融术后 1 个月时的早期复发。

他汀类药物作为羟甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂,最初是用于调节胆固醇合成,可降低 TC 和 LDL-C。然而,他汀类药物还有降脂作用外的所谓多效性。现有研究显示他汀类药物可以有效调节炎性反应,改善内皮功能并影响凝血^[9-11]。本研究结果进一步证实,他汀类药物调节炎症的作用不仅局限于缺血相关性疾病,对于某些特殊的临床状态,即射频消融术后的持续性房颤患者,他汀类药物同样能起到有效降低其术后早期炎性反应的作用。

鉴于炎性反应程度能在一定程度上预测导管消融术后房颤复发,并且他汀类药物能显著降低炎性反应,在消融术后应用他汀类药物似乎是合理而有效的。然而,本研究的结果却显示,瑞舒伐他汀仅有降低术后早期复发的趋势,但并不能显著提高持续性房颤导管术后早期的成功率。虽然进一步分析发现hs-CRP降低越多房颤复发率越低,但差异无统计学意义。现有的小样本回顾性研究也指出,术前给予他汀类药物治疗并不能减少肺静脉隔离术后的房颤复发率^[12]。另一项入选 125 例患者的随机双盲对照(RCT)研究显示^[13],房颤消融术后应用阿托伐他汀 80 mg 并不减少房颤的复发率。随访 3 个月,阿托伐他汀组 85%患者维持窦性心律,对照组为 88%。阿托伐他汀组的平均 CRP 水平显著下降(平均变化 -0.75 ± 3 , $P = 0.02$),而对照组略增高(平均变化 2.1 ± 19.9 , $P = 0.48$)。本研究和上述研究不同之处有:①研究对象不同。本研究入选的患者均为持续性房颤患者,而前述研究中持续性房颤仅占 28%。和阵发性房颤相比,持续性房颤心房基质重构更为显著,更需要广泛干预肺静脉以外的心房基质,而他汀类药物能通过降低炎性反应起到改

善心房基质重构的作用。②消融术式不同。本研究采取目前国际上比较成熟的分步消融术式,该术式的优势在于消融成功率更高,但由于在消融过程中干预了更大的心房面积,术后炎性反应更为明显,因此,似乎更具有他汀类药物应用的适应证。然而,现实的随访结果却显示,对于获益应该更明显的研究人群,他汀类药物尚无法显著提高无房颤生存率。这可能与以下因素有关:①持续性房颤术后复发机制复杂。目前已知影响消融术后房颤复发的因素相当广泛,包括肺静脉电位恢复、左房大小、病程长短等,而影响心房基质重构的因素也绝不局限于炎性反应。因此,不能完全去除影响房颤复发的因素,也不能彻底逆转心房的基质重构。并且,消融术后的急性炎性反应可能只影响急性房颤复发^[14],所以他汀类药物对于提高术后 1 个月时消融成功率的作用有限。②他汀类药物改善心房基质重构可能需要较长时间。近期一项外科消融治疗房颤的回顾性研究指出,他汀类药物治疗组在第 3、6 个月时显著降低房颤发生率,而在出院时差异并不显著。在外科消融前给予他汀类药物治疗是降低房颤复发率的独立预测因素,早期给药可以显著改善外科消融术后无房颤率^[15]。这一结果提示,若术前即开始早期干预,预先给予一定时间的他汀类药物,术后又延长随访时间,即延长他汀类药物治疗的时间窗,可能会发现患者将从他汀类药物获得更大的益处,这也是下一步本中心系列研究的内容之一。

本研究尚有不足之处,主要是样本量较小,他汀类药物的治疗时间窗较短,无术前给药且随访时间仅 1 个月。但本报道仅是他汀类药物对消融术后房颤复发影响的系列研究中的早期及部分结果,是否在延长治疗时间窗后会有不同的结果,尚有待进一步的研究验证。本研究结果显示,消融术后早期存在显著的炎性反应。瑞舒伐他汀能有效降低炎性反应,但仅有减少术后早期复发的趋势。

[参考文献]

- [1] Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation[J]. ACC Curr J Rev, 2003, 108: 3006 - 3010.
- [2] Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance [J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2010, 381: 1 - 13.
- [3] Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, et al. Inflammation of

- atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2005, 111: 2881 - 2888.
- [4] Marcus GM, Whooley MA, Glidden DV, et al. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study [J]. *Am Heart J*, 2008, 155: 303 - 309.
- [5] Lin YJ, Tsao HM, Chang SL, et al. Prognostic implications of the high-sensitive C - reactive protein in the catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105: 495 - 501.
- [6] 刘书旺, 米琳, 余飞, 等. 心房颤动导管消融术后早期复发与炎症反应的关系[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2010, 18: 181 - 184.
- [7] Henningsen KM, Nilsson B, Bruunsgaard H, et al. Prognostic impact of hs - CRP and IL - 6 in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2009, 43: 285 - 291.
- [8] Lim HS, Schultz C, Dang J, et al. Time course of inflammation, myocardial injury, and prothrombotic response after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7: 83 - 89.
- [9] Romano M, Mezzetti A, Marulli C, et al. Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide[J]. *J Investig Med*, 2000, 48: 183 - 189.
- [10] Lin CP, Chen YH, Lin WT, et al. Direct effect of statins on homocysteine-induced endothelial adhesiveness: potential impact to human atherosclerosis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38: 106 - 116.
- [11] Liang YJ, Shyu KG, Wang BW, et al. Simvastatin inhibits C - reactive protein-induced pro-inflammatory changes in endothelial cells by decreasing mevalonate pathway products[J]. *Cardiology*, 2008, 110: 182 - 190.
- [12] Pei DA, Yan YY, Li L, et al. Mineralocorticoid receptor, CYP11B2 mRNA expression, and atrial matrix remodelling in patients with atrial fibrillation[J]. *Acta Cardiol*, 2010, 65: 527 - 533.
- [13] 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: 172 - 178.
- [14] Koyama T, Sekiguchi Y, Tada H, et al. Comparison of characteristics and significance of immediate versus early versus no recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103: 1249 - 1254.
- [15] Kuhn EW, Liakopoulos OJ, Borys MJ, et al. Statins improve surgical ablation outcomes for atrial fibrillation in patients undergoing concomitant cardiac surgery [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 11: 24 - 28.

(收稿日期:2014-04-07)

(本文编辑:李欣)