

## • 心脏介入 Cardiac intervention •

## 阿托伐他汀序贯治疗对接受急性 PCI 术急性心肌梗死患者缺血修饰白蛋白的影响

刘振良, 贾国渠

**【摘要】 目的** 探讨阿托伐他汀序贯治疗对接受急性经皮冠状动脉介入治疗(PCI)急性心肌梗死患者血清缺血修饰白蛋白(IMA)的影响。**方法** 收集 2010 年 9 月至 2014 年 1 月收治的符合纳入标准的 83 例急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者,随机分为阿托伐他汀常规治疗组( $n=40$ ,对照组)和序贯治疗组( $n=43$ ),对照组阿托伐他汀 20 mg/d,序贯治疗组术前 80 mg/d,术后 40 mg/d,3 个月后 20 mg/d。观察术前及术后 2、4、6、8、10、12、14 h IMA,术中及术后 6 个月主要心血管不良事件(MACE)。**结果** 序贯治疗组 PCI 术后血清 IMA 水平明显低于常规治疗组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );序贯治疗组术后 6 个月 MACE 发生率明显低于常规治疗组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 阿托伐他汀序贯治疗可显著改善急性 PCI 患者心肌缺血,对心肌起主要保护作用,并降低术后 MACE 发生率,安全有效。

**【关键词】** 序贯治疗;经皮冠状动脉介入治疗;缺血修饰白蛋白

中图分类号:R542.22 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-09-0755-04

**Effect of sequential therapy of atorvastatin on the levels of ischemia modified albumin in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction** LIU Zhen-liang, JIA Guo-qu. Department of Cardiology, No.416 Hospital of Nuclear Industry, Chengdu, Sichuan Province 610051, China

Corresponding author: LIU Zhen-liang, E-mail: lz1608@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of sequential therapy of atorvastatin on the levels of ischemia modified albumin (IMA) in acute myocardial infarction (AMI) patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 83 patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction, who were admitted to authors' hospital during the period from September 2010 to January 2014, were enrolled in this study. The patients were randomly divided into the control group ( $n=40$ , receiving conventional atorvastatin treatment) and the study group ( $n=43$ , receiving sequential therapy of atorvastatin). The dose of atorvastatin in the control group was 20 mg/d. In the study group, the preoperative dose of atorvastatin was 80 mg/d, and after PCI the dose was 40 mg/d for 3 months followed by 20 mg/d. Serum IMA levels were determined before PCI as well as at 2, 4, 6, 8, 10, 12 and 14 hours after PCI. The major adverse cardiovascular events (MACE) occurred during PCI and within 6 months after PCI were recorded. **Results** After PCI, the serum IMA level in the study group was obviously lower than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The occurrence of MACE within 6 months after PCI in the study group was remarkably lower than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The sequential therapy of atorvastatin can significantly improve myocardial ischemia in AMI patients undergoing emergency PCI; it plays an important role in protecting myocardium and reducing the incidence of postoperative MACE. This therapy is clinically safe and effective. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 755-758)

**【Key words】** sequential therapy; percutaneous coronary intervention; ischemia modified albumin

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.09.003

作者单位: 610051 成都 核工业四一六医院心内科

通信作者: 刘振良 E-mail: lz1608@163.com

炎症反应在急性心肌梗死(AMI)发生发展中起着重要作用。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)最主要和最有效的治疗方法之一<sup>[1]</sup>。PCI围术期应用他汀类药物序贯治疗急性冠状动脉综合征(ACS)逐渐受到关注<sup>[2]</sup>,但他汀类药物序贯治疗对接受急诊PCI术急性STEMI患者缺血修饰白蛋白(IMA)的影响鲜有研究报道。本研究通过检测接受PCI术急性STEMI患者血清IMA,探讨他汀类药物序贯治疗对患者心肌及主要心血管不良事件(MACE)的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

收集我院2010年9月至2014年1月收治的符合本研究纳入标准的83例急性STEMI患者,随机分为阿托伐他汀常规治疗组( $n=40$ ,对照组)和阿托伐他汀序贯治疗组( $n=43$ ,治疗组)。根据2010年中华医学会心血管病分会急性STEMI诊断和治疗指南<sup>[3]</sup>确立诊断:①缺血性胸痛;②心电图出现ST段抬高;③心肌损伤标志物阳性。3项具备2项即可。两组患者年龄、性别、伴糖尿病、伴高血压病、伴高脂血症及吸烟、饮酒比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表1。纳入标准:①STEMI诊断明确;②发病在6h内;③胸痛至球囊开通血管(door-to-balloon,DTB)时间 $<90$  min。排除标准:①拒绝接受PCI术;②系统性硬化症、终末期肾病;③骨骼肌缺血、胃肠道缺血、脑卒中、肺栓塞;④伴发严重肝、肾疾病;⑤不能接受他汀类药物治疗或药物过敏。

表1 两组患者基本特征

项目	对照组( $n=40$ )	治疗组( $n=43$ )	例(%)
年龄	63±16	64±15	$>0.05$
男性	30(75.0)	32(74.4)	$>0.05$
女性	10(25.0)	11(25.6)	$>0.05$
吸烟史	26(65.0)	28(65.1)	$>0.05$
饮酒史	18(45.0)	20(46.5)	$>0.05$
伴糖尿病	19(47.5)	21(48.8)	$>0.05$
伴高血压病	30(75.0)	32(74.4)	$>0.05$
伴高脂血症	32(80.0)	34(79.1)	$>0.05$

### 1.2 治疗方法

两组患者PCI术前口服阿司匹林(300 mg)、氯吡格雷(300~600 mg)<sup>[3]</sup>,术中视血栓负荷情况给予血栓抽吸和冠状动脉内滴注替罗非班(武汉远大医药公司)10~20 ml<sup>[4]</sup>,术后以5~7 ml/h速率滴注替罗非班24~36 h,其它药物如血管紧张素转换酶抑制

剂/血管紧张素Ⅱ受体阻断剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、氯吡格雷、阿司匹林、单硝酸异山梨酯缓释片、曲美他嗪,视临床情况尽早(24 h内)启用。治疗组在常规用药基础上,术前口服阿托伐他汀(辉瑞制药公司)80 mg/d,术后40 mg/d,3个月后20 mg/d;对照组患者入院后在24 h内口服阿托伐他汀20 mg/d<sup>[2]</sup>。

STEMI患者到达急诊室后立即心内科会诊,诊断明确后电话通知介入团队,同时作PCI术前准备,直接将患者送至导管室,时间控制在30~60 min。观察指标:术前及术后2、4、6、8、10、12、14 h IMA,术中及术后6个月MACE(心力衰竭、心肌梗死、死亡、再次住院、再次血运重建)及复查冠状动脉造影。

IMA测定:患者右侧肘静脉抽取血标本,采用游离钴比色法检测,检测器材包括全自动生化测定仪(美国Beckman Coulter公司)、IMA测定试剂盒(四川新成生物科技公司,参考范围 $<78.1$  U/ml)。冠状动脉造影:采用德国Siemens公司Artis Zee型DSA机,由2名副主任医师术中及复查造影,对比剂为国产碘克沙醇(江苏恒瑞公司)。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 10.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较用 $t$ 检验和方差分析,计数资料用 $\chi^2$ 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ , $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组间IMA测定比较显示,PCI术前及术后14 h差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),其它节点差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。两组间术中、术后6个月MACE发生率比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表2 两组患者PCI术前后IMA值

检测值	对照组( $n=40$ )	治疗组( $n=43$ )
术前	83.2±10.7	82.5±11.1
术后2 h	90.3±8.9	86.0±7.8 <sup>a</sup>
4 h	94.2±5.8	88.2±7.8 <sup>a</sup>
6 h	100.5±5.2	90.3±6.5 <sup>a</sup>
8 h	93.0±3.6	85.0±5.8 <sup>a</sup>
10 h	86.1±5.4	73.3±2.4 <sup>a</sup>
12 h	76.3±7.8	68.9±4.7 <sup>a</sup>
14 h	65.8±5.2	64.3±6.6

注:<sup>a</sup>与对照组比较, $P<0.05$

## 3 讨论

阿托伐他汀序贯治疗可降低IMA升高幅度,减轻心肌缺血和损伤。本研究显示,阿托伐他汀序贯

表 3 两组患者术中及术后 6 个月 MACE 发生率 例(%)

观察指标	术中		术后 6 个月	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组
死亡	1(2.3) <sup>a</sup>	3(7.5)	—	—
心力衰竭	2(4.6) <sup>a</sup>	6(1.5)	1(2.3) <sup>a</sup>	4(10.0)
室速/室颤	1(2.3) <sup>a</sup>	5(12.5)	—	—
慢血流/无血流	1(2.3) <sup>a</sup>	7(17.5)	— <sup>a</sup>	1(2.5)
心肌梗死	—	—	—	—
再次住院	—	—	1(2.3) <sup>a</sup>	4(10.0)
再次血运重建	—	—	— <sup>a</sup>	1(2.5)
冠状动脉 DSA 复查				
再狭窄率	—	—	—	—
血栓形成	—	—	— <sup>a</sup>	1(2.5)
其它病变	—	—	—	—

注: <sup>a</sup> 与对照组比较,  $P < 0.05$ 

治疗组 IMA 升高幅度小于常规治疗对照组 ( $P < 0.05$ ), 且 IMA 浓度在 PCI 术后 10 h 恢复正常。IMA 是人血清白蛋白(HSA), 机体组织缺血发作时供血和供氧减少, 细胞无氧代谢, 乳酸堆积, pH 值下降, 致使金属离子  $\text{Cu}^{2+}$  从 HSA 金属结合位点上释放并转化为  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Cu}^+$  与氧反应生成超氧自由基 ( $\text{O}_2^-$ ), 在超氧化物歧化酶(SOD)作用下歧化为过氧化氢 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) 和氧。当有金属离子存在时,  $\text{H}_2\text{O}_2$  通过 Fenton 反应形成羟自由基 ( $\cdot\text{OH}$ ),  $\cdot\text{OH}$  损害 HSA N-末端序列, 形成 IMA。研究表明, IMA 在心肌缺血后数分钟内即开始升高, 4~6 h 达峰值, 12~24 h 内回复至正常浓度, 持续性心肌缺血则会继续升高; 提示 IMA 可用于早期诊断心肌缺血<sup>[5]</sup>。这一结论已在 PCI 术后患者发生短暂性心肌缺血得以证实。IMA 诊断心肌缺血的灵敏度较高, 是美国食品和药物管理局(FDA)批准销售的第一个心肌缺血标志物<sup>[6]</sup>, 可作为判断心肌缺血严重程度的指标。研究表明 IMA 水平与心肌缺血显著相关<sup>[7]</sup>。PCI 术优点是缓解 AMI 患者症状、减少心肌缺血、降低死亡率、提高患者生活质量, 但可加重血管内皮损伤和炎症反应<sup>[8]</sup>。PCI 术后心肌缺血损伤发生率为 5%~20%, 心肌损伤标志物及炎症标志物水平可作为评估 PCI 术后心肌损伤的有效指标<sup>[9]</sup>。IMA 在心肌缺血早期迅速升高, 出现时间比肌酸激酶同工酶(CK-MB)及肌钙蛋白(cTn)I、T 早, 具有灵敏度高、阴性预测值高特点, 是评价心肌缺血的敏感指标。本研究表明, PCI 术前、术后血清 IMA 水平变化较为明显, 可作为 PCI 术后心肌缺血损伤的可靠指标, 并可预测心肌缺血严重程度。IMA 检测评估心肌组织损伤严重程度, 对预测 PCI 术后患者预后具有重要价值<sup>[10-11]</sup>。

阿托伐他汀钙序贯治疗可有效降低 PCI 术后 MACE 发生率, 对心肌起主要保护作用。本研究显示,

与常规阿托伐他汀治疗对照组比较, 阿托伐他汀序贯治疗组 PCI 术后 6 个月 MACE 发生率明显降低 ( $P < 0.05$ ), 表明 AMI 患者在急诊 PCI 手术前口服阿托伐他汀 80 mg/d, 术后 40 mg/d, 3 个月后 20 mg/d, 可改善术后近期存活率。其机制可能在于他汀类药物具多效性, 可缓解 PCI 术诱发的血管壁炎症反应, 促进血管壁组织修复, 抑制心肌炎症反应。AMI 急性期强化治疗是他汀类药物剂量的强化<sup>[12]</sup>, 即服用他汀类产品说明书推荐的最大耐受剂量, 旨在保护心肌、降低围术期心肌梗死和 MACE 发生率; 长期强化治疗是为了达到治疗目标的强化, 旨在降低近、远期 MACE 发生和死亡, 最终改善 AMI 患者预后<sup>[13-14]</sup>。

阿托伐他汀钙是第 3 代他汀类调脂药, 具有半衰期长、作用时间长等优点。炎症反应贯穿冠状动脉粥样硬化斑块不稳定、破裂、血栓形成的全过程。近年越来越多证据表明, 炎症反应在 AMI 发生发展中起着重要作用并影响其转归<sup>[14]</sup>。AMI 后大量炎症细胞浸润梗死心肌组织并释放各种炎症介质, 阿托伐他汀钙是羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂, 最大剂量为 80 mg/d, 可在 1 d 内任何时间 1 次服用, 不受进餐影响; 肾脏疾病不会对其血浆浓度、降脂效果产生影响, 所以无需调整剂量。阿托伐他汀口服后吸收迅速, 1~2 h 内血浆浓度达峰, 吸收程度随剂量成正比例增加; 平均血浆消除半衰期约为 14 h, 因活性代谢产物的作用, 对 HMG-CoA 还原酶抑制活性的半衰期为 20~30 h。阿托伐他汀钙除具有调脂作用外, 还有改善血管内皮功能、抗炎、抗氧化、稳定斑块等作用。阿托伐他汀减轻血管成形术后心肌损伤 (ARMYDA) 试验研究<sup>[15]</sup>及 ARMYDA-ACS 试验研究证实, 术前大剂量阿托伐他汀治疗可降低 MACE 发生率。动物实验也显示, 再灌注前负荷剂量他汀类药物治疗显著减轻再灌注损伤, 减小心肌梗死面积, 改善心功能<sup>[16-17]</sup>。本研究也为急性 STEMI 患者急诊 PCI 围术期阿托伐他汀序贯治疗结果, 提供了有力证据。

本研究局限性在于样本量小、观察时间短, 尚需进一步开展大样本随机试验研究。

## [参考文献]

- [1] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 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: 271-277.
- [2] 霍勇, 葛均波, 韩雅玲, 等. 急性冠状动脉综合征患者强化

- 他汀治疗专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22: 4-6.
- [3] 金 玫. 急性 ST 段抬高型心肌梗死的诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38: 675-690.
- [4] 替罗非班治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病专家共识组. 替罗非班在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52: 434-439.
- [5] Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin[J]. Heart, 2006, 92: 113-114.
- [6] Collinson PO, Gaze DC. Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction: an overview[J]. Heart Lung Circ, 2007, 16: S71-S82.
- [7] Acikgoz S, Edebalı N, Barut F, et al. Ischemia modified albumin increase indicating cardiac damage after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. BMC Neurosci, 2014, 15: 33.
- [8] Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2012, 33: 2569-2619.
- [9] Tan J, Hua Q. Correlations between serum inflammation factors and left ventricular remodeling in acute ST segment elevation myocardial infarction[J]. Yonsei Med J, 2012, 53: 501-507.
- [10] Kiyici A, Mehmetoglu I, Karaoglan H, et al. Ischemia-modified albumin levels in patients with end-stage renal disease patients on hemodialysis: does albumin analysis method affect albumin-adjusted ischemia-modified albumin levels?[J]. J Clin Lab Anal, 2010, 24: 273-277.
- [11] Lee DH, Jeon HK, Park HJ, et al. Change in ischemia-modified albumin and its clinical significance during exercise stress testing[J]. Circ J, 2010, 74: 484-489.
- [12] American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61: e78-e140.
- [13] Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54: 558-565.
- [14] Otake H, Shite J, Shinke T, et al. Relation between plasma adiponectin, high-sensitivity C-reactive protein, and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome[J]. Am J Cardiol, 2008, 101: 1-7.
- [15] Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49: 1272-1278.
- [16] Nusca A, Melfi R, Patti G, et al. Statin loading for acute coronary syndromes[J]. Curr Opin Cardiol, 2010, 25: 373-378.
- [17] Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events(Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54: 2157-2163.

(收稿日期:2016-03-26)

(本文编辑:边 伟)

## •病例报告 Case report•

### 椎动脉起始部狭窄积极药物治疗后闭塞后介入再通 1 例

倪贵华, 赵卫东, 田向阳, 倪小宇, 孙 波, 陈林芳, 丁涟沬

【关键词】 椎动脉起始部狭窄; 闭塞; 再通

中图分类号:R743 文献标志码:D 文章编号:1008-794X(2016)-09-0758-03

**The interventional recanalization of vertebral artery origin occlusion occurring after active drug therapy for vertebral artery origin stenosis: report of one case** NI Gui-hua, ZHAO Wei-dong, TIAN Xiang-yang, NI Xiao-yu, SUN Bo, CHEN Lin-feng, DING Lian-shu. Department of Neurology, Huai'an

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.09.004

基金项目:江苏省淮安市科技支撑计划项目(HAS2015018)

作者单位:223300 江苏省淮安市第一人民医院神经内科

通信作者:倪贵华 E-mail: drniguihua@163.com