

大剂量血脂康在经皮冠状动脉介入治疗中的心肌保护作用

刘尊齐¹, 崔连群^{1*}, 曾庆师², 王勇¹, 孔庆赞¹, 郭拥军¹, 刘继东¹, 李峰¹, 盖玉生¹, 唐元升¹

(¹ 山东大学山东省立医院, 山东 济南 250000; ² 山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250000)

摘要:目的 研究不稳定型心绞痛(unstable aninia, UA)患者在经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗前应用大剂量血脂康的心肌保护作用。方法 对 196 例临床确诊为 UA 的患者按随机原则分别入选 A 组和 B 组, 在相似常规治疗的基础上分别接受 1.2 g/d 和 2.4 g/d 血脂康治疗, 另设同期住院服用阿托伐他汀 20 mg/d 的 UA 患者作为对照。随后对所有病人进行冠状动脉造影和 PCI 治疗。测定 PCI 术前及术后 48 h 的血清 CK-MB、cTnI 和 cTnT 的浓度, 并随访 0.5 年内的冠脉事件和左室射血分数。结果 PCI 术前 3 组患者临床及血清 CK-MB、cTnI 和 cTnT 阳性率无明显差别; 术后 48 h 3 组 CK-MB 阳性率也无明显差别, 但血清 cTnI 和 cTnT 阳性率 B 组明显低于 A 组和 C 组($P < 0.05$); 术后 0.5 年主要冠脉事件 B 组明显少于 A 组和 C 组($P < 0.05$); 左室射血分数 B 组明显高于 A 组和 C 组($P < 0.05$)。A、C 2 组的监测指标无明显区别。结论 PCI 术前大剂量血脂康治疗对心肌具有保护作用, 其减少心肌损伤可能是 PCI 术后冠脉事件减少和左室射血分数增加的关键因素。

关键词:血脂康; 经皮冠状动脉介入治疗; 不稳定型心绞痛; 心肌保护

中图分类号: 文献标识码: A 文章编号: 1000-5005(2006)02-0080-03

经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗常常引起心肌损伤并可通过测定心肌酶进行方便的监测^[1]。有研究报道^[2]: 不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)患者早期服用他汀类药物可改善血管内皮功能, 减少血管并发症。但是, 有关 PCI 术前后应用大剂量血脂康对心肌的保护作用还未见报道。本研究分析 PCI 术前 3 d 应用大剂量血脂康对 UA 患者心肌的保护作用, 观察术后 0.5 年心脏事件和左室射血分数, 探讨 UA 患者 PCI 术前后强化应用血脂康治疗的必要性。

1 临床资料

1.1 血脂康治疗研究对象

在 2004 年 12 月 9 日至 2005 年 7 月 10 日间, 共有参与本研究的 400 名 UA 病人到山东省立医院心内科就诊, 其中, 196 名 UA 病人符合入选标准, 男性 139 例, 女性 47 例, 平均年龄(54.73 ±

10.80)岁。参与本研究的所有病人签署了同意参加的书面知情书。

1.1.1 诊断标准

UA 诊断符合中华医学会心血管病学分会制定的标准。入选本研究的 UA 患者应同时具备以下 2 个条件: ①病人在入院前存在反复发作的静息性心绞痛(braunwald 分级^[3] II 或 III 级); ②所有病人入院前 2 个月内未服用任何他汀类药物。

1.1.2 排除标准

具备以下任何一个条件者排除在本研究之外。①6 个月内的心肌梗死; ②合并明显的肝肾功能异常、肿瘤性疾病或其他能引起肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)和心肌肌钙蛋白 T(cTnT)升高的疾病(如心肌炎、心力衰竭)。③年龄大于 75 岁、不能耐受血脂康治疗或以前服用他汀类药物者。④禁忌 PCI 治疗的患者; ⑤拒绝参加本研究的患者。

收稿日期: 2005-10-11; 修稿日期: 2005-12-10

基金项目: 山东省自然科学基金(Y2005C17); 山东省医药卫生科技发展计划(2005HW090)

作者简介: 刘尊齐(1969-), 男, 江苏丰县人, 山东大学 2004 级博士研究生。* 通讯作者: 13506400818

1.2 阿托伐他汀治疗对象

共选取周期 90 例服用阿托伐他汀治疗的 VA 患者作为阳性对照。其中,男性 65 例,女性 25 例,平均年龄(55.60 ± 9.71)岁。诊断标准符合血脂康治疗对象诊断标准中的①、②项,排除标准具备血脂康治疗对象排除标准中的①、②、④项。

2 方法

2.1 治疗方法

所有人选患者在入院前 2 个月未服用任何调脂药,患者在入院次日抽血检查后随机分为 2 组: A 组 104 例[平均年龄(54.2 ± 9.8)岁,男 72 例,女 32 例],予以常规治疗加血脂康 1.2 g/d; B 组 92 例[平均年龄(56.4 ± 11.7)岁,男 67 例,女 25 例],予以常规治疗加血脂康 2.4 g/d。另外选取 90 例服用阿托伐他汀 20 mg/d 的 UA 患者为 C 组。病人其他药物治疗(包括阿司匹林、低分子肝素钙、倍他乐克、氯吡格雷、硝酸甘油等)根据病情需要调整,病人药物治疗后 d 3 行 PCI 治疗。PCI 术前及术后 48 h 抽血化验血脂、肝、肾功能及心肌损伤标志物等生化指标,同时行心脏超声检查。

2.2 检验方法

2.2.1 cTnI 测定

应用酶联免疫法测定血清 cTnI 浓度,试剂盒与 SM-3 自动化酶联免疫分析仪为南京强欣生物技术有限公司产品。cTnI ≥ 0.15 ng/mL 为阳性, cTnI < 0.15 ng/mL 为阴性。

2.2.2 cTnT 定量测定

仪器为南京生产的 DG3022 酶标仪,方法系一步夹心酶联免疫吸附分析法, cTnT 试剂盒及试纸条均由德国宝灵曼(Boehringer Mannheim)公司提供,按照试剂盒说明进行操作。cTnT ≥ 0.1 ng/mL 为阳性, cTnT < 0.1 ng/mL 为阴性。

2.3 心脏事件观察及随访

对入选病例观察 PCI 术后心脏事件(包括急

性心肌梗死、心性死亡、顽固性心绞痛)。并对出院患者进行随访 0.5 年,采用门诊或电话随访。记录主要冠脉事件,包括:死亡、急性心肌梗死、心绞痛复发;同时复查心脏超声,测定左心室射血分数。

2.4 统计方法

应用 SPSS 12.0 软件分析系统分析。计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间及组内(不同时间点)的统计差异使用方差分析。计数资料以百分比表示,组间的差异用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

3 结果

3.1 3 组患者基本临床资料比较

3 组患者在性别、年龄、吸烟、糖尿病、冠心病家族史、高血压病史和高脂血症病史等危险因素方面无明显区别;入选时 3 组的心绞痛 Braunwald 分级无明显区别。在研究过程中所有病人都用了阿司匹林、低分子肝素钙、氯吡格雷等药物,倍他乐克在 3 组的应用无明显区别。详见表 1。

表 1 3 组患者基本临床资料比较($\bar{x} \pm s$, 例)

组别	A 组(n=104)	B 组(n=92)	C 组(n=90)
性别(男/女)	76/28	63/29	65/25
年龄/岁	55.11 \pm 10.71	54.30 \pm 11.96	55.60 \pm 9.71
吸烟	55	38	47
糖尿病	25	25	23
高脂血症*	42	45	37
冠心病家族史	28	17	26
Braunwald 分级 III	48	32	42
倍他乐克	95	82	80

注: * 血清胆固醇为 5.72 mmol/L, 或 LDL-C 为 3.64 mmol/L。

3.2 3 组患者 PCI 术后心肌损伤标志物阳性率比较

3 组病人 PCI 前 CK-MB、cTnT 和 cTnI 阳性率都无明显区别;PCI 后 48 h CK-MB 阳性率仍无明显区别($P > 0.05$),但 B 组血清 cTnT 和 cTnI 的阳性率明显低于 A 组和 C 组;A 组和 C 组无明显区别。详见表 2。

表 2 3 组病人心肌损伤标志物阳性率和随访结果比较(例)

组别	A 组(n=104)	B 组(n=92)	C 组(n=90)
CK-MB 术前	11/104	8/92	10/90
术后 48h	14/104	8/92	13/90
cTnI 术前	21/104	18/92	22/90
术后 48h	40/104 Δ	21/92*	36/90 Δ
cTnT 术前	22/104	19/92	18/90
术后 48h	42/104 Δ	23/92*	38/90 Δ
cTn 术前	26/104	22/92	25/90
术后 48h	48/104 Δ	27/92*	45/90 Δ

注: cTn 为心肌肌钙蛋白 T 或 I; 与 A 组比较, * $P < 0.05$; 与 B 组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3.3 3组病人心脏事件观察及随访结果比较

3组患者术前左室射血分数无明显差别,术后半年B组病人左室射血分数明显高于A组和C组,而C组与A组无明显区别。住院期间和0.5

年随访B组单项心脏事件少于A组和C组,但差别不明显,总心脏事件发生率明显低于A组和C组($P < 0.05$),而A组和C组无明显差别。见表3。

表3 3组病人心脏事件观察及随访结果比较($\bar{x} \pm s$,例)

组别	时间	A组(n=104)	B组(n=92)	C组(n=90)
左室射血分数	术前	53.72 ± 12.22	51.73 ± 14.20	52.67 ± 13.01
	术后0.5年	55.41 ± 10.93	59.30 ± 9.99*	56.25 ± 8.56
心绞痛复发	住院期间	4/104	2/92	5/90
心肌梗死	住院期间	2/104	1/92	2/90
死亡	住院期间	1/104	1/92	0
心绞痛复发	0.5年随访	10/104	4/92	11/90
心肌梗死	0.5年随访	3/104	1/92	4/90
死亡	0.5年随访	1/104	0	1/90
总冠脉事件	术后0.5年	21/104	9/92*	23/90 [△]

注:与A组相比,2组差别,* $P < 0.05$;与B组相比, $\Delta P < 0.05$ 。

4 讨论

血脂康是从特制红曲中提炼精制而成的血脂调节剂,其主要成分是 Lovastatin 和 Lovastatin 的脱水物,含有大量天然他汀类物质以及其他成分,如不饱和脂肪酸、类固醇和微量元素等,具有他汀类药物的作用,同时具有他汀类药物以外的有益作用。本研究显示 PCI 术前大剂量应用血脂康(2.4 g/d)具有减少术后心肌肌钙蛋白阳性率,降低 PCI 术后 0.5 年的冠脉事件发生率,并提高左室射血分数。PCI 术前强化血脂康治疗具有减少心肌损伤和坏死的作用,其机制可能是:①血脂康中的他汀成分具有改善血管内皮功能^[2],减少氧自由基释放^[4],增加一氧化氮(NO)合成^[5],明显改善血管内皮依赖性舒张功能,致冠脉流量增加,心脏血供改善。②降低血浆 CRP,抑制炎症反应,稳定动脉粥样硬化斑块^[6]。间接减少心肌缺血坏死。③他汀类药物^[4]减少氧自由基释放,一方面减少脂质过氧化损伤心肌细胞;另一方面降低了细胞因子如 TNF- α 和 IL-6 等表达,减少了衰竭心肌细胞的凋亡。④他汀类药物^[7]具有直接保护缺血受损心肌,减少心肌细胞坏死,从而减少急性心肌梗死面积。PCI 术后继续强化血脂康治疗,明显减少了冠脉事件发生率,提高了左室射血分数,其原因除强化降脂带来的益处外,还可能与血脂康中的他汀成分具有^[8]改善心室重塑的作用有关,包括减少心室扩张、代偿性的非梗死左室壁

肥厚。有关血脂康改善心室重塑的作用需要进一步研究。

参考文献

[1] Kim JH, Jeong MH, Sim DS, et al. The usefulness of cardiac troponin as a marker detecting minor myocardial injury after percutaneous coronary intervention [J]. Korean Circulation J, 2002,32:413.

[2] Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis DP. Early vascular benefits of statin therapy[J]. Curr Med Res Opin, 2003, 19(6):540.

[3] Calton R, Satija T, Dhanoa J, et al. Correlation of Braunwald's clinical classification of unstable angina pectoris with angiographic extent of disease, lesion morphology and intra-luminal thrombus[J]. Indian Heart J, 1998, 50(3):300.

[4] Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species[J]. Hypertension, 2001, 37(6):1450.

[5] Di Napoli P, Antonio Taccardi A, Grilli A, et al. Simvastatin reduces reperfusion injury by modulating nitric oxide synthase expression; an ex vivo study in isolated working rat hearts [J]. Cardiovasc Res, 2001, 51(2):283.

[6] Liu L, Zhao SP, Cheng YC, Li YL. Xuezhikang decreases serum lipoprotein(a) and C-reactive protein concentrations in patients with coronary heart disease [J]. Clin Chem, 2003, 49(8):1347.

[7] Scalia R. Statins and the response to myocardial injury[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2005, 5(3):163.

[8] Nahrendorf M, Hu K, Hiller KH, et al. Impact of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibition on left ventricular remodeling after myocardial infarction: an experimental serial cardiac magnetic resonance imaging study[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(9):1695.

(编辑:周建英)