

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.02.015

瑞舒伐他汀预处理对 STEMI 患者 PPCI 后心肌再灌注及迷走神经功能的作用*

卢青, 丁世芳[△], 陈志楠, 蒋桔泉, 龚志刚, 李志刚, 付文波
(广州军区武汉总医院心血管内科, 武汉 430070)

[摘要] **目的** 探讨术前瑞舒伐他汀不同预处理对长期服用他汀药物的急性 ST 段型抬高心肌梗死(STEMI)直接经皮冠状动脉介入治疗(PPCI)患者心肌再灌注及迷走神经功能的影响。**方法** 按是否起病前服用他汀类药物超过 3 个月, 将 170 例首次 STEMI 患者分为长期他汀干预组、大剂量组和常规剂量组。术前、术后分别检测肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、肌钙蛋白 T(TnT)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)及血脂水平; 评价心肌再灌注情况; 术后 7、40 d 检测心率减速度(DC)、化学反射敏感性(ChRS); 术后 40 d 内观察主要心血管不良事件及药物不良反应的发生。**结果** 术后 TIMI TMPG 3 级, RA(室速、窦缓、房室传导阻滞)发生, 心电图抬高 ST 回落率术后及再灌注心律失常方面, 长期他汀干预组与大剂量组均明显优于常规剂量组($P < 0.05$); 术后 7、40 d 时, 两组 DC 值、低风险值比例和 ChRS 值均较常规剂量组明显升高($P < 0.05$), 高风险值比例均较常规剂量组明显降低($P < 0.05$)。在再发心绞痛、心力衰竭、严重室性心律失常(多形性室性早搏、非持续性室性心动过速)、心脏彩超左室射血分数指标方面, 两组均优于常规剂量组($P < 0.05$)。**结论** 长期服用他汀药物病史患者术前瑞舒伐他汀 10 mg 预处理, 即可进一步提高 STEMI 患者 PPCI 后心肌再灌注水平, 增加迷走神经活性, 改善近期预后。

[关键词] 心肌梗死; 心肌再灌注; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉; 他汀; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 迷走神经

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)02-0193-05

Impact of pre-administration of rosuvastatin on level of myocardial reperfusion and vagus nerve function after primary PCI in STEMI patients*

Lu Qing, Ding Shifang[△], Chen Zhinan, Jiang Jiequan, Gong Zhigang, Li Zhigang, Fu Wenbo

(Department of Cardiology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Region, Wuhan, Hubei 430070, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the impact of different rosuvastatin pretreatments on myocardial reperfusion and vagus nerve function in the patients with ST-segment elevation myocardial infarction(STEMI) taking long term administration of statins undergoing primary percutaneous coronary intervention(PPCI). **Methods** According to whether taking statins drugs for over 3 months, 170 patients suffered from STEMI for the first time were divided into the long term statins intervention group($n=45$), high dose pretreatment group($n=64$) and conventional dose pretreatment group($n=61$). CK-MB, TnT, hs-CRP, IL-6 and lipids levels were detected before and after PCI. The myocardial reperfusion situation was evaluated. The deceleration capacity of rate(DC) and chemoreflex sensitivity(ChRS) were measured on postoperative 7, 40 d. The occurrence of major adverse cardiovascular events(MACE) and adverse drug reactions were observed within postoperative 40 d. **Results** The long-term statins intervention group was significantly superior to the conventional dose group in the aspects of postoperative TIMI TMPG grade 3, RA (ventricular tachycardia, sinus bradycardia, atrioventricular block) occurrence, EKG elevated ST falling rate and reperfusion arrhythmia($P < 0.05$); the DC value, low-risk value proportion and ChRS value on postoperative 7, 40 d in the two groups were significantly increased compared with the conventional dose group($P < 0.05$), the high-risk value proportion was significantly decreased compared with the conventional dose group($P < 0.05$). These two groups were superior to the conventional dose group in the aspects of angina pectoris reoccurrence, heart failure, severe ventricular arrhythmia(multiform PVC, non-sustained ventricular tachycardia) and color Doppler ultrasound LVEF. **Conclusion** Preoperative rosuvastatin 10mg pre-treatment in the STEMI patients with long-term rosuvastatin administration can further increase the myocardial reperfusion level and vagal nervous activity, and improves the short-term prognosis.

[Key words] myocardial infarction; myocardial reperfusion; angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; statin; ST-segment elevation myocardial infarction; vagus nerve

急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是临床上常见的心血管急症, 直接经皮冠状动脉(简称冠脉)介入治疗(primary percutaneous coronary intervention, PPCI)是目前治疗 STEMI 最佳的方法, 可以尽早、充分、持久地开通梗死相关动脉, 恢复前向灌注, 缩小

梗死面积。但是随着冠脉血管的开通, 缺血再灌注损伤(ischemic reperfusion injury, IRI)会导致心肌组织再灌注不完全(慢血流), 甚至无再灌注(无复流), 恶化心功能及预后^[1]。急性心肌梗死后迷走神经活性降低, 交感神经重构, 参与了心功能恶化、致命性室性心律失常、心脏性死亡和猝死的发生。心率减

* 基金项目: 武汉市中青年医学骨干人才培养工程(武卫卫生计生 201477)。 作者简介: 卢青(1975—), 副主任医师, 硕士, 主要从事心脏起搏与心电生理方面研究。 [△] 通信作者: E-mail: DSFMDWH@163.com。

速力(deceleration capacity of rate, DC)和化学反射敏感性(chemoreflex sensitivity, ChRS)是定量评价迷走神经张力的无创心电图指标,DC 和 ChRS 降低对急性心梗患者心源性猝死(SCD)具有一定的预测价值^[2-3]。STEMI 患者 PPCI 前即开始他汀强化治疗,如阿托伐他汀 80 mg(1 次/天)和瑞舒伐他汀钙 20 mg(1 次/天)等,可以防治 PPCI 术中心肌 IRI,改善 STEMI 患者的预后,降低近、远期心血管事件^[4-5]。

目前,对于已长期服用他汀药物 STEMI 患者 PPCI 术前使用常规剂量瑞舒伐他汀能否更多获益,国内外未见相关研究报道。本研究根据 STEMI 患者既往服用他汀药物病史,在 PPCI 前即刻,分别给予不同剂量瑞舒伐他汀(10、20 mg),旨在探讨根据起病前他汀药物干预病史,给予不同的瑞舒伐他汀预处理对 STEMI 患者 PPCI 后心肌再灌注水平及迷走神经功能的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 10 月至 2015 年 9 月本院冠心病重症监护病房收治的成功完成直接 PPCI 术的 STEMI 患者 170 例,其中男 109 例,女 61 例;年龄 38~82 岁,平均(65.6±5.8)岁。患者均符合 2010 年中华医学会心血管病学分会制订的《STEMI 诊断和治疗指南》中的 STEMI 诊断标准:胸痛大于 30 min,含服硝酸甘油无明显缓解;心电图 2 个或 2 个以上相邻连续导联 ST 段抬高(胸前导联大于 2 mm,肢体导联大于或等于 1 mm)或新发的左束支传导阻滞;血清酶学的动态演变,血清心肌坏死标志物升高至少 2 倍以上。以上 3 项中具备 2 项即可诊断。排除标准:心肌炎、心肌病、自身免疫性疾病、凝血功能异常、血液疾病、急性感染、恶性肿瘤、肝肾功能异常,以及对瑞舒伐他汀过敏。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 按起病前是否服用他汀类药物病史超过 3 个月,将 170 例首次 STEMI 患者分为长期服用他汀超过 3 个月患者(长期他汀干预组 45 例)及未服用他汀患者(起病前未曾服用过或服用时间在 3 个月内者)。未服用他汀患者又分为大剂量组 64 例和常规剂量组 61 例。长期他汀干预组服用他汀药物情况为:阿托伐他汀(17 例,37.8%)、瑞舒伐他汀钙(12 例,26.7%)、辛伐他汀(9 例,20.0%)、普伐他汀(5 例,11.1%)、氟伐他汀(3 例,6.7%)。大剂量组给药方法:PPCI 术前 30 min 给予口服瑞舒伐他汀 20 mg,术后继续口服瑞舒伐他汀 20 mg,每晚 1 次,2 周后减量为 10 mg,每晚 1 次,至 PPCI 术后 40 d;常规剂量组及长期他汀预处理组给药方法:PPCI 术前 30 min 给予口服瑞舒伐他汀 10 mg,术后继续口服瑞舒伐他汀 10 mg,每晚 1 次,连续 40 d。所有受试者 PPCI 术前均给予口服阿司匹林 300 mg+替格瑞诺 180 mg,术后给予阿司匹林 100 mg/d 长期口服+替格瑞诺 90 mg/d 至少 12 个月。

1.2.2 生化指标检测 于 PPCI 术前及术后 24 h、7 d,用免疫荧光法检测肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),用化学发光法检测肌钙蛋白 T(TnT),用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6(IL-6)。于术后 24 h、7 d、40 d 检测血脂水平。

1.2.3 心肌再灌注评估 观察心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流分级、心电图抬高 ST 段回落率(STR)、再灌注心律失常(RA)等指标,评价 PPCI 术后心肌再灌注程度及无复流的发生。所有患者于 PPCI 术中再灌注前后进行 TIMI 血流分级,评价心肌组织再灌注程度。要求选择最佳角度和效果的完整造影,常规注入硝酸甘油消除冠脉痉挛。TIMI 血流标准分为

0、1、2、3 级。0 级:闭塞远端血管无前向血流灌注;1 级:病变远端血管有前向血流灌注,但不能充盈远端血管;2 级:经 3 个以上的心动周期后病变远端血管才能够完全充盈;3 级:在 3 个心动周期内对比剂完全充盈病变远端血管。STR 率是指 PPCI 术后 30 min 内心电图抬高 ST 段回落超过 50%的患者比例。RA 是指在 PPCI 过程中,球囊扩张后 30 min 内出现的室速、室颤、Ⅱ度Ⅱ型房室传导阻滞、Ⅲ度房室传导阻滞、窦性停搏等。

1.2.4 DC、ChRS 检测 DC 测定:所有患者均于术后 7 d 和 40 d 内完成 24 h 动态心电图检查,动态心电图记录分析系统计算出 DC 值。DC 分析标准:确定心率段数值为 20 个周期,选择比前 1 个心动周期延长者的减速点作为中心点,进行不同心率段的有序排列,经过位相整序处理后,分别计算每一段对应周期的平均值代入公式 $DC = [X(0) + X(1) - X(-1) - X(-2)] \times 1/4$ 。DC 值大于 4.5 ms 为低风险值;DC 值 2.6~4.5 ms 为中风险值;DC 值小于 2.6 ms 为高风险值。

ChRS 测定:根据文献[3]的方法,患者于上午 10:00 时安静卧床,面罩吸氧(5 L/min)5 min,在吸氧前后分别抽取静脉血,查静脉血氧分压(PVO₂),同步记录 10 个连续正常的 RR 间期两次,计算出 RR 间期的均值。ChRS=△吸氧前后 RR 均值/△吸氧前后 PVO₂。

1.2.5 药物安全性评价 随访 40 d,观察患者转氨酶增高、肌痛、横纹肌溶解等不良反应发生情况。

1.2.6 主要心血管不良事件观察 术后 40 d 内临床事件对比(再发心肌梗死、再发心绞痛、靶血管再次血运重建、心力衰竭、心源性休克、病死率、严重室性心律失常、心脏彩超 LVEF)。严重室性心律失常:动态心电图记录的复杂室性心律失常(Lown 法 3 级及以上),即包括成对及多形性室性早搏、非持续性或多形性室性心动过速、持续性室速、室颤。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般临床资料比较 3 组患者在年龄、性别、高血压、高血脂、糖尿病、BMI、吸烟史、心血管用药方面差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者一般临床资料比较

项目	大剂量组 (n=64)	长期他汀干预组 (n=45)	常规剂量组 (n=61)
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.50±4.80	65.50±5.00	65.70±5.1
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	28.34±3.87	26.95±4.91	27.61±4.83
性别(男/女)	41/23	29/16	39/22
高血压病史[n(%)]	35(54.7)	24(53.3)	33(54.1)
高血脂病史[n(%)]	38(59.4)	27(60.0)	37(60.7)
2 型糖尿病[n(%)]	23(35.9)	16(35.6)	22(36.1)
吸烟史[n(%)]	33(51.6)	23(51.1)	32(52.5)
其他心血管药物使用			
ACEI/ARB[n(%)]	34(53.1)	24(53.3)	31(50.8)
β受体阻滞剂[n(%)]	14(21.9)	10(22.2)	14(23.0)
Ca ²⁺ 通道阻滞剂[n(%)]	18(28.1)	12(26.7)	17(27.9)

2.2 介入治疗疗效比较 3 组患者在病变靶血管, 植入 1 枚以上支架, 球囊扩张次数, 起病-球囊扩张时间方面比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术后 TIMI 3 级, RA(室速、窦缓、房室传导阻滞)、STR 方面, 长期他汀干预组与大剂量组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而两组均明显优于常规剂量组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 3 组冠脉造影及急诊 PCI 资料比较

项目	大剂量组 (n=64)	长期他汀干预组 (n=45)	常规剂量组 (n=61)
球囊扩张次数($\bar{x}\pm s$, 次)	2.2±0.9	2.4±0.7	2.3±0.8
起病-球囊扩张时间($\bar{x}\pm s$, h)	7.5±3.3	7.6±3.5	7.2±4.1
前降支[n(%)]	25(39.1)	18(40.0)	24(39.3)
回旋支[n(%)]	17(26.6)	12(26.7)	16(26.2)
右冠[n(%)]	22(34.4)	15(33.3)	21(34.4)
靶血管支架数大于 1 枚[n(%)]	36(56.3)	25(55.6)	35(57.4)
TIMI TMPG 3 级[n(%)]	60(93.8) ^a	43(95.5) ^a	52(85.2)
再灌注心律失常[n(%)]	39(60.9) ^a	26(57.7) ^a	22(36.1)
室速[n(%)]	15(23.4) ^a	11(24.4) ^a	9(14.7)
室颤[n(%)]	1(1.6)	0(0)	1(1.6)
窦缓[n(%)]	14(21.8) ^a	9(20.0) ^a	8(13.1)
房室传导阻滞[n(%)]	9(14.1) ^a	6(13.3) ^a	4(6.6)
心电图抬高 ST 回落率(%)	93.7 ^a	95.6 ^a	86.9

^a: $P<0.05$, 与常规剂量组比较。

2.3 生化指标的比较 与 PCI 后 24 h 比较, 第 40 天时 3 组总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)值明显降低, 高密度脂蛋白(HDL)值明显升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); PCI 后 24 h、7 d 长期他汀干预组 TC、LDL-C 值均低于常规剂量组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 第 40 天时, 长期他汀干预组和大剂量组 TC、LDL-C 值低于常规剂量组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。介入治疗后 3 组 hs-CRP、IL-6 值随检测时间均进行性下降, PCI 后 24 h 及 7 d 时长期他汀干预组与大剂量组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 两组值均明显低于常规剂量组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 第 40 天时 3 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。PCI 后长期他汀干预组与大剂量组 CK-MB、TnT 峰值比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 两组在 24 h 时均明显低于常规剂量组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 3 组患者 DC、ChRS 值的比较 术后 40 d, 3 组患者 DC 值和低、高风险值比例及 ChRS 值较术后 7 d 时均有明显改

善, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。术后 7、40 d 时, 长期他汀干预组与大剂量组 DC 值、ChRS 值, 以及低、中、高风险值比例比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 两组 DC 值、低风险值比例和 ChRS 值均较常规剂量组明显升高, 高风险值比例均较常规剂量组明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 主要心血管不良事件的比较 随访 40 d, 3 组患者在再发心肌梗死、靶血管再次血运重建、心源性休克、病死率方面比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。在再发心绞痛、心力衰竭、严重室性心律失常(多形性室性早搏、非持续性室性心动过速)、LVEF 方面, 长期他汀干预组与大剂量组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但两组均较常规剂量组明显改善, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 5。

表 3 3 组生化指标的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	时间	大剂量组 (n=64)	长期他汀干预组 (n=45)	常规剂量组 (n=61)
TC(mmol/L)	24 h	5.48±0.89	4.36±0.90 ^b	5.59±0.74
	7 d	4.93±0.67	3.89±0.73 ^b	4.95±0.76
	40 d	3.01±0.78 ^a	3.15±0.49 ^a	3.42±0.79 ^a
LDL-C(mmol/L)	24 h	3.59±0.72	2.58±0.63 ^b	3.52±0.81
	7 d	3.01±0.74	2.29±0.44 ^b	3.12±1.08
	40 d	1.56±0.85 ^a	1.62±0.79 ^a	1.98±0.91 ^a
HDL-C(mmol/L)	24 h	0.94±0.38	1.12±0.52	0.96±0.56
	7 d	1.09±0.41	1.19±0.47	1.03±0.30
	40 d	1.39±0.64 ^a	1.34±0.52 ^a	1.32±0.28 ^a
TG(mmol/L)	24 h	1.35±0.79	1.22±0.75	1.49±0.59
	7 d	1.28±0.61	1.20±0.75	1.27±0.88
	40 d	1.25±0.74	1.21±0.80	1.28±0.86
hs-CRP(mg/L)	24 h	10.87±3.26 ^b	10.43±3.87 ^b	15.52±1.29
	7 d	5.25±0.21 ^{ab}	5.57±0.82 ^{ab}	8.19±0.70 ^a
	40 d	1.71±0.18 ^a	1.95±0.18 ^a	2.98±0.37 ^a
IL-6(ng/L)	24 h	9.26±3.79 ^b	10.79±3.65 ^b	15.93±3.87
	7 d	5.18±0.15 ^b	5.58±0.37 ^b	8.78±0.25 ^a
	40 d	2.93±0.23 ^a	2.93±0.23 ^a	3.31±0.17 ^a
TnT (ng/mL)	24 h	3.45±0.69 ^b	3.53±0.88 ^b	7.47±1.79
	7 d	1.22±0.42 ^a	1.33±0.64 ^a	1.58±0.93 ^a
	40 d	0.03±0.08 ^a	0.04±0.04 ^a	0.06±0.03 ^a
CK-MB(U/L)	24 h	255±186 ^b	248±191 ^b	532±183
	7 d	18±11 ^a	20±10 ^a	19±11 ^a
	40 d	22±8 ^a	19±10 ^a	21±9 ^a

^a: $P<0.05$, 与 24 h 比较; ^b: $P<0.05$, 与常规剂量组比较。

表 4 3 组患者 PCI 术后 7、40 d DC、ChRS 的比较

项目	大剂量组(n=64)		长期他汀干预组(n=45)		常规剂量组(n=61)	
	7 d	40 d	7 d	40 d	7 d	40 d
DC(ms)	2.47±1.54 ^b	4.39±1.60 ^{ab}	2.31±1.32 ^b	4.28±1.63 ^{ab}	1.95±1.08	3.05±1.77 ^a
>4.5[n(%)]	23(35.9) ^b	31(48.4) ^{ab}	16(35.6) ^b	22(48.9) ^{ab}	17(27.8)	25(41.0) ^a
2.6~4.5[n(%)]	25(39.1)	24(37.5)	18(40.0)	17(37.8)	26(42.6)	25(40.9)
<2.6[n(%)]	16(25.0) ^b	9(14.1) ^{ab}	11(24.4) ^b	6(13.3) ^{ab}	18(29.5)	11(18.0) ^a
ChRS (ms/mm Hg)	3.05±1.13 ^b	5.84±1.35 ^{ab}	2.96±1.33 ^b	5.61±1.52 ^{ab}	1.87±1.67	3.68±1.26 ^a

^a: $P<0.05$, 与 7 d 比较; ^b: $P<0.05$, 与常规剂量组比较。

2.6 药物安全性评价 随访 40 d, 3 组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 未发现与瑞舒伐他汀有关的情况, 见表 6。

表 5 3 组主要不良心血管事件的比较

项目	大剂量组 ($n=64$)	长期他汀干预组 ($n=45$)	常规剂量组 ($n=61$)
再发心绞痛[n(%)]	3(4.69) ^a	1(2.22) ^a	6(9.84)
再发心梗[n(%)]	0(0)	0(0)	0(0)
靶血管再次血运重建[n(%)]	0(0)	0(0)	0(0)
死亡[n(%)]	1(1.56)	0(0)	0(0)
心力衰竭[n(%)]	4(6.25) ^a	3(6.67) ^a	8(13.11)
心源性休克[n(%)]	2(3.13)	1(2.22)	1(1.64)
严重心律失常[n(%)]	8(12.5) ^a	7(15.5) ^a	12(19.6)
成对室性早搏	1(1.56)	2(4.44)	1(1.64)
多形性室性早搏	4(6.25) ^a	3(6.67) ^a	6(9.84)
非持续性室性心动过速	2(3.13) ^a	1(2.22) ^a	4(6.56)
多形性室性心动过速	0(0)	1(2.22)	1(1.64)
持续性室速	0(0)	0(0)	0(0)
室颤	1(1.56)	—	—
LVEF($\bar{x}\pm s, \%$)	53.78 \pm 6.92 ^a	54.08 \pm 6.22 ^a	46.05 \pm 6.10

—: 无数据; ^a: $P<0.05$, 与常规剂量组比较。

表 6 3 组患者术后 40 d 内不良反应的发生情况[n(%)]

组别	n	消化不良	便秘	乏力	肌痛	肝功能异常	横纹肌溶解
大剂量组	64	2(3.13)	6(9.38)	3(4.69)	0(0)	0(0)	0(0)
长期他汀干预组	45	1(2.22)	4(8.89)	2(4.44)	0(0)	0(0)	0(0)
常规剂量组	61	1(1.64)	6(9.84)	2(3.28)	0(0)	0(0)	0(0)

3 讨论

血运重建是 STEMI 的最佳治疗措施, 急性心梗患者及早接受 PPCI, 能显著减少心血管事件的发生, 改善临床预后。然而, 心肌再灌注减少急性心肌梗死面积的同时, 闭塞冠脉的骤然再通与灌注恢复, 引起血管内皮细胞功能受损、激活炎症反应等, 发生再灌注损伤, 出现心肌组织灌注障碍, 导致 PPCI 术中出现冠脉无复流或慢血流^[6], 降低了血运重建的获益。因此, 梗死心肌再灌注是缺血与再灌注两种损伤共同作用的结果, 称为 IRI。研究表明, 心肌 IRI 与内皮损伤、炎症反应、氧化应激、钙超载、细胞凋亡等机制有关^[7-8]。在心肌缺血早期炎症反应即被激活, 再灌注则进一步加剧了心肌炎症反应, 引起炎症因子如 IL-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等的大量释放, 引起特异性免疫细胞反应, 导致愈加严重的炎症损伤。IRI 被认为是炎症因子过度激活、系统与局部炎症反应共同参与的病理生理过程。PPCI 过程中无复流现象时有发生, 对其防治仍是热点。临床研究显示, STEMI 患者 PPCI 术前即开始强化的他汀治疗, 可显著改善微循环的灌注, 抑制心肌损伤, 保护心肌, 减少心力衰竭、心源性休克的发生, 改善临床预后^[9], 这与他汀药物的抗炎、改善内皮功能和稳定受损斑块的调脂外作用密切相关, 且比降脂作用出现更早^[9]。目前临床上常用 TIMI 心肌灌注分级、心电图 STR 率、RA 发生率等指标评价血运重建后心肌损伤及再灌注水平。

本研究首次发现, 对于已长期服用他汀类药物 STEMI 患者, 术前仅给予常规剂量瑞舒伐他汀 (10 mg), 即可取得大剂量瑞舒伐他汀 (20 mg) 的效果, 明显抑制 PCI 术后炎症损害, 显著减少 PCI 治疗过程中无复流的发生, 减轻 IRI, 起到保护心肌的作用, 且较其降脂作用出现更早。

STEMI 早期心自主神经即发生损伤、坏死与重构, 表现为迷走神经功能减退、交感神经发生重构, 引起心肌代谢异常和心肌细胞电活动不稳定, 导致持续性及多形性室速、心室纤颤等恶性心律失常的发生, 最终诱发心源性猝死 (SCD)^[10]。国外学者也证实, 迷走神经功能减退及交感神经重构是心肌兴奋性增加及传导异常的重要原因, 也是恶性心律失常发生和维持的电生理机制^[11]。对自主神经功能的检测, 尤其是对迷走神经张力的判定, 可以预测 SCD 的发生。窦性 DC 是近年来动态心电图研究中最具临床意义的进展之一, 它通过分析 24 h 心率的整体趋向性和测定减速能力, 定量评估迷走神经的张力, 是筛选和预警 SCD 高危患者的一种新的无创心电技术。国内外学者将 AMI 患者窦性 DC 分成高、中、低风险 3 个亚组, 心率减速能力低风险组迷走神经功能正常, 中风险组提示迷走神经功能减弱, 高风险组则提示迷走神经功能显著减弱^[12-13]。随访结果表明, AMI 后心率减速能力的降低与不良预后密切相关, 可用于预测 AMI 患者恶性心律失常、SCD 的发生。ChRS 同样是反映心脏植物神经功能状态的无创指标, 是 AMI 后 SCD 发生的独立预测指标, 且优于 LVEF、心室晚电位、室性心律失常、HRV 的预测价值, 能更好地反映心肌电活动的稳定性, 对恶性心律失常的预测价值较大^[14]。他汀类药物对缺血心肌的保护作用已得到证实。更多证据也表明, STEMI 患者 PCI 术前开始使用他汀强化治疗 [如阿托伐他汀 80 mg (1 次/日)、瑞舒伐他汀钙 20 mg (1 次/日)] 等, 与常规剂量 [如阿托伐他汀 10 mg (1 次/日)、瑞舒伐他汀钙 10 mg (1 次/天)] 比较, 临床获益更多, 能进一步减少 SCD 发生^[15-16]。但因样本量较小, 需要更多的多中心、大规模的循证研究进一步验证。

对于已长期服用他汀类药物 STEMI 患者直接 PPCI 术前如何给予相应的瑞舒伐他汀治疗即能更多临床获益, 国内外未见相关研究报道。本研究观察发现, 长期他汀类药物治疗 STEMI 患者, 术前接受常规剂量瑞舒伐他汀 (10 mg) 治疗, 即可与术前大剂量瑞舒伐他汀 (20 mg) 治疗一样, 通过抑制炎症反应, 改善心肌再灌注, 减轻心肌 IR 损伤, 改善心功能, 提高心率减速能力和 ChRS, 增强迷走神经的反射调节功能, 增加心肌电稳定性, 减少心脏性猝死发生, 改善 STEMI 患者 PCI 术后 7 d 乃至 40 d 的预后。同时发现, 瑞舒伐他汀不同预处理时不良反应发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$), 在 AMI 患者中应用是安全、可行的。

由此, 已长期服用他汀类药物 STEMI 患者, 术前仅给予常规剂量瑞舒伐他汀 (10 mg), 即可取得与大剂量瑞舒伐他汀 (20 mg) 一致的效果。但本研究样本例数较少, 无法观察术前不同的他汀药物长期治疗对 STEMI 直接 PCI 患者心肌再灌注和近期疗效的影响是否不同, 在今后的临床研究中应注意进一步观察、探讨。

参考文献

- [1] Iwakura K. Modulation of individual susceptibility to the no-reflow phenomenon after acute myocardial infarction [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(25): 4519-4528.

- [2] 郭继鸿. 心率减慢力检测[J]. 临床心电学杂志, 2009, 18(1): 59-68.
- [3] Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, et al. Oxygen therapy for acute myocardial infarction[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 8(6): CD007160.
- [4] Teshima Y, Yufu K, Akioka H, et al. Early atorvastatin therapy improves cardiac function in patients with acute myocardial infarction[J]. *J Cardiol*, 2009, 53(1): 58-64.
- [5] Benjo AM, El-Hayek GE, Messler F, et al. High dose statin loading prior to percutaneous coronary intervention decreases cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 85(1): 53-60.
- [6] Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 92-100.
- [7] Taki J, Wakabayashi H, Inaki A, et al. 14C-Methionine uptake as a potential marker of inflammatory processes after myocardial ischemia and reperfusion [J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(3): 431-436.
- [8] Wang Q, Cheng Y, Xue FS, et al. Postconditioning with vagal stimulation attenuates local and systemic inflammatory responses to myocardial ischemia reperfusion injury in rats[J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(11): 1273-1282.
- [9] Oduncu V, Tanalp AC, Erkol A, et al. Impact of chronic pre-treatment of statins on the level of systemic inflammation and myocardial perfusion in patients undergoing primary angioplasty[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(2): 179-185.
- [10] 郭继鸿. 交感神经重构[J]. 临床心电学杂志, 2008, 17(4): 311-316.
- [11] Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2008, 50(6): 404-419.
- [12] Guzik P, Piskorski J, Barthel P, et al. Heart rate deceleration runs for postinfarction risk prediction[J]. *J Electrocardiol*, 2012, 45(1): 70-76.
- [13] 王凌, 吴志忍, 林荣. 115 例心率减速能力对急性心肌梗死患者短期预后的预测价值[J]. 重庆医学, 2014, 43(24): 3192-3194, 3198.
- [14] La Rovere MT, Bigger J, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability after myocardial infarction[J]. *Lancet*, 1998, 351(9101): 478-484.
- [15] Yun KH, Jeong MH, Oh SK, et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 137(3): 246-251.
- [16] Kim JS, Kim J, Choi D, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the statin stemi trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(3): 332-339.

(收稿日期: 2016-07-02 修回日期: 2016-09-14)

(上接第 192 页)

- 治疗术后早期炎性肠梗阻的临床观察[J]. 新中医, 2011, 43(4): 38-39.
- [2] 龙厚东, 王敏华, 钱海红, 等. 加味承气汤保留灌肠联合电针治疗术后早期炎性肠梗阻[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2014, 20(1): 7-11.
- [3] 吴伟, 黄孝王, 谢康康, 等. 生长抑素联合泛影葡胺治疗肠梗阻 84 例的临床评价[J]. 中国药业, 2013, 22(12): 46-47.
- [4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 中国性肠病治疗规范的共识意见[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(1): 73-79.
- [5] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 156.
- [6] Rasslan R, Utiyama EM, Marques GM, et al. Inflammatory activity modulation by hypertonic saline and pentoxifylline in a rat model of strangulated closed loop small bowel obstruction[J]. *Int J Surg*, 2014, 12(6): 594-600.
- [7] Mariani P, Blumberg J, Landau A, et al. Symptomatic treatment with lanreotide microparticles in inoperable bowel obstruction resulting from peritoneal carcinomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(35): 4337-4343.
- [8] 田晋嗣, 何建胜. 中西医结合治疗老年腹部术后早期炎性肠梗阻的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(9): 2135-2136.
- [9] 柴建平, 吴伟杰. 术后早期炎性肠梗阻非手术诊治 25 例疗效报告[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(4): 427-428.
- [10] 方呈祥, 孙海燕. 生长抑素对老年恶性肠梗阻患者的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(7): 1965-1966.
- [11] 叶小荣, 杨越涛, 王理富, 等. 生长抑素对术后早期炎症性肠梗阻患者的临床疗效[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(15): 2492-2495.
- [12] Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, et al. Regulation of inflammation by short chain fatty acids[J]. *Nutrients*, 2011, 3(10): 858-876.
- [13] 郭勇, 吕洋, 孙璐璐, 等. 生长抑素对急性肠梗阻大鼠肠上皮细胞及外周血淋巴细胞的影响[J]. 中国急救医学, 2012, 32(12): 1113-1116.
- [14] Montironi R, Cheng L, Mazzucchelli R, et al. Immunohistochemical detection and localization of somatostatin receptor subtypes in prostate tissue from patients with bladder outlet obstruction[J]. *Cell Oncol*, 2008, 30(6): 473-482.

(收稿日期: 2016-07-22 修回日期: 2016-10-24)