

大剂量瑞舒伐他汀 对急性心肌梗死后心肌纤维化、心室重构及心功能的影响

黄凤荣, 苟志平, 徐珊

(深圳市龙华新区人民医院心血管内科, 广东 深圳 518109)

【摘要】 目的 观察大剂量瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死(AMI)对患者心肌纤维化、心室重构及心功能的影响。**方法** 选取我院心血管内科2015年1月至2016年3月收治的82例AMI患者作为研究对象,采用数表法随机法分为低剂量组和高剂量组,每组41例。入院后所有患者均常规给予阿司匹林、氯吡格雷、血管紧张素抑制剂、β受体阻滞剂、依诺肝素等,同时行经皮冠状动脉介入术(PCI)。低剂量组患者给予10 mg瑞舒伐他汀治疗,高剂量组给予20 mg瑞舒伐他汀治疗,比较两组患者治疗前和治疗24周时心肌纤维化、心室重构及心功能相关指标。**结果** 高剂量组患者治疗24周时N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)由治疗前的(722.6±163.4) pg/mL、(235.3±65.7) μg/L下降至(179.5±41.7) pg/mL、(156.4±35.8) μg/L,与治疗前和对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);高剂量组患者治疗24周时的半乳凝素-3(Gal-3)为(5.1±1.6) ng/mL,较治疗前的(4.5±1.5) ng/mL略有上升,但差异无统计学意义($P>0.05$),而对照组患者治疗24周时的Gal-3与治疗前和高剂量组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);高剂量组患者治疗24周时的左室收缩期末内径(LVESD)、左室舒张期末内径(LVEDD)、左室收缩末期容积(LVESV)、左室舒张末期容积(LVEDV)和左室射血分数(LVEF)分别为(34.6±7.2) mm、(47.9±10.2) mm、(47.7±8.2) mL、(93.2±12.9) mL、(56.8±9.3)%,与对照组比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 大剂量瑞舒伐他汀治疗AMI对患者的心肌纤维化、心室重构及心功能改善更加明显,且不增加不良反应。

【关键词】 大剂量;瑞舒伐他汀;急性心肌梗死;心肌纤维化;心室重构;心功能;影响

【中图分类号】 R542.2'2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)03-0369-03

Effect of high-dose rosuvastatin on myocardial fibrosis, ventricular remodeling and cardiac function in patients with acute myocardial infarction. HUANG Feng-rong, GOU Zhi-ping, XU Shan. Department of Cardiovascular Medicine, People's Hospital of Longhua New District of Shenzhen, Shenzhen 518109, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the effect of high-dose rosuvastatin on myocardial fibrosis, ventricular remodeling and cardiac function in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 82 patients with AMI in Department of Cardiovascular Medicine in our hospital from January 2015 to March 2016 were selected as the research objects. All patients were randomly divided into low dose group and high dose group according to the random number table, with 41 patients in each group. After admission, all patients were treated with aspirin, clopidogrel, angiotensin inhibitors, beta-blockers, and enoxaparin, as well as percutaneous coronary intervention (PCI). Low dose group patients was treated with 10 mg rosuvastatin, and the high dose group was treated with 20 mg rosuvastatin. Myocardial fi-

通讯作者:黄凤荣。E-mail:382416360@qq.com

with acute coronary syndrome and normal renal function [J]. *Angiology*, 2013, 64(1): 31-39.

[4] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2014, 129(3): e28-e292.

[5] 王朋, 李东文, 吕阳, 等. 高龄老年急性冠脉综合征介入治疗进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2016, 4: 335-338.

[6] 刘志郎, 邵亚丽. 急诊介入与择期介入治疗急性ST段抬高型心肌梗死的临床及预后效果比较[J]. *河北医学*, 2016, 22(1): 153-155.

[7] Clarke R, Bennett DA, Parish S. Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of MTHFR case-control studies, avoiding publication bias [J]. *PLoS Med*, 2012, 9(2): e1001177

[8] 张志世, 王凌燕. 同型半胱氨酸与冠心病[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(4): 405-407.

[9] Wang Y, Wang X, Liang X, et al. Inhibition of hydrogen sulfide on the proliferation of vascular smooth muscle cells involved in the modulation of calcium sensing receptor in high homocysteine [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 347(1): 184-191.

[10] 康省, 苏珂, 龙艳, 等. 妊娠糖尿病患者血同型半胱氨酸与胰岛素抵抗、胱抑素C及叶酸水平的相关性[J]. *广东医学*, 2014, 35(10): 1558-1560.

[11] Duan H, Li Y, Yan L, et al. MicroRNA-217 suppresses homocysteine-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells via N-methyl-D-aspartic acid receptor inhibition [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, 43(10): 967-975.

[12] Hochholzer W, Neumann FJ, et al. The new 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. *Dtsch med Wochenschr*, 2016, 141(11): 782-785.

[13] Wallentin L, Lindhagen L, Årnström E, et al. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC- II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study [J]. *Lancet*, 2016, 388(10054): 1903-1911.

(收稿日期:2016-08-18)

bro sis, ventricular remodeling and cardiac function were compared between the two groups before treatment and after 24 weeks of treatment. **Results** The N terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and matrix metalloproteinases 9 (MMP-9) of High dose group patients treated for 24 weeks were significantly lower than those before treatment (179.5±41.7) pg/mL vs (722.6±163.4) pg/mL, (156.4±35.8) μg/L vs (235.3±65.7) μg/L, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The galectin-3 (Gal-3) in high dose group patients treated for 24 weeks was (5.1±1.6) ng/mL, which was slightly higher than that before treatment of (4.5±1.5) ng/mL, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The Gal-3 in control group patients treated for 24 weeks, compared with before treatment and high dose group, showed statistically significant differences ($P<0.05$). Left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end systolic volume (LVESV), left ventricular end diastolic volume (LVEDV) and left ventricular ejection fraction (LVEF) of high dose group patients treated for 24 weeks were respectively (34.6±7.2) mm, (47.9±10.2) mm, (47.7±8.2) mL, (93.2±12.9) mL (56.8±9.3)%, showing statistically significant difference with those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** High-dose rosuvastatin can improve myocardial fibrosis, ventricular remodeling and cardiac function in patients with AMI, without increasing the adverse reactions.

【Key words】 High-dose; Rosuvastatin; Acute myocardial infarction (AMI); Myocardial fibrosis; Ventricular remodeling; Cardiac function; Impact

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是近年来治疗急性心肌梗死(AMI)的有效方法之一,其可及时开通阻塞的冠状动脉,降低再闭塞和恶性心脏事件的发生率,较之药物溶栓治疗有明显的优势。但心衰仍是PCI术后最常见的并发症。已有研究表明,心衰的发生与心肌纤维化致不良室重构有关^[1],因此,PCI术后防治心肌纤维化,阻止不良室重构,改善心功能对降低心衰发生率,必将使患者获益。改善室重构是他汀类药物的作用之一^[2-3]。瑞舒伐他汀是新型、高效的化学合成的他汀类药物^[2],但加大药物剂量,是否能提高疗效的研究较少。本研究加大瑞舒伐他汀剂量,并与常规剂量组进行比较,观察其对心肌纤维化、室重构及心功能的影响,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院心血管内科 2015 年 1 月至 2016 年 3 月收治的 82 例 AMI 患者作为研究对象,采用数表法将患者随机法分为两组,低剂量组 41 例,其中男性 26 例,女性 15 例,平均年龄(62.9±10.7)岁,心功能分级为 I 级 13 例,II 级 21 例,III 级 7 例,梗死部位分别为前壁 20 例、前间壁 13 例、下壁 8 例;高剂量组 41 例,其中男性 25 例,女性 16 例,平均年龄(63.8±9.9)岁,心功能分级为 I 级 11 例,II 级 22 例,III 级 8 例,梗死部位分别为前壁 19 例、前间壁 13 例、下壁 9 例;所有患者均符合急性 AMI 诊断标准,排除对他汀药物有明显禁忌证患者,严重心律失常,心源性休克患者,凝血功能异常者,近 1 个月内使用过抗炎药和降血脂药物者,肝肾功能不全患者。两组患者年龄、性别、治疗前心功能分

级、心肌梗死部位等差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 所有患者入院后均给予常规治疗,PCI 术前给予阿司匹林 300 mg、氯吡格雷 600 mg,术后给予阿司匹林 100 mg、氯吡格雷 75 mg 及血管紧张素抑制剂、β受体阻滞剂、依诺肝素等;在此基础上低剂量组给予 10 mg 瑞舒伐他汀治疗,1 次/晚;高剂量组给予 20 mg 瑞舒伐他汀治疗,1 次/晚。

1.3 观察指标 术前、术后 1 周、4 周、24 周抽取肘静脉血,检测 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、半乳凝素-3 (Gal-3)浓度;并于术前 24 h 内和治疗后 24 周行心脏超声检查,测定左室收缩期末内径(LVESD)、左室舒张期末内径(LVEDD)、左室收缩末期容积(LVESV)、左室舒张末期容积(LVEDV)和左室射血分数(LVEF)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌纤维化和室重构情况比较 两组患者治疗前的 NT-proBNP、MMP-9、Gal-3 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),而治疗后 24 周时,NT-proBNP、MMP-9 均较治疗前明显降低($P<0.05$)。低剂量组 Gal-3 较治疗前明显升高($P<0.05$)。高剂量组略有升高($P>0.05$)。两组患者治疗后 24 周时的 NT-proBNP、MMP-9、Gal-3 比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后的心肌纤维化和室重构相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	NT-proBNP (pg/mL)		MMP-9 (μg/L)		Gal-3 (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低剂量组(n=41)	719.6±172.8	259.7±53.2 ^a	232.6±68.5	181.2±41.0 ^a	4.5±1.4	6.2±1.8 ^a
高剂量组(n=41)	722.6±163.4	179.5±41.7 ^a	235.3±65.7	156.4±35.8 ^a	4.5±1.5	5.1±1.6
<i>t</i> 值	0.269	8.217	0.412	3.268	0.013	2.827
<i>P</i> 值	0.914	0.001	0.862	0.038	0.951	0.042

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 治疗前后心功能比较 两组患者治疗前的LVESD、LVEDD、LVESV、LVEDV比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗24周时,两组患者的LVESD、LVEDD、LVESV、LVEDV较治疗前明显降低($P>$

0.05),而LVEF较治疗前明显升高($P<0.05$)。高剂量组患者治疗24周时LVESD、LVEDD、LVESV、LVEDV、LVEF与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后的心功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	LVESD (mm)	LVEDD (mm)	LVESV (mL)	LVEDV (mL)	LVEF (%)
低剂量组(n=41)	治疗前	41.2±9.6	60.4±12.6	61.8±11.4	109.0±17.6	43.7±8.2
	治疗后	36.1±10.7	52.2±11.1	50.6±8.7	96.5±14.7	53.1±9.1
	t值	8.263	13.279	16.821	17.297	15.326
	P值	0.008	0.000	0.000	0.000	0.000
高剂量组(n=41)	治疗前	41.3±8.9	60.8±13.1	62.4±10.8	109.2±16.8	44.1±8.4
	治疗后	34.6±7.2 ^a	47.9±10.2 ^a	47.7±8.2 ^a	93.2±12.9 ^a	56.8±9.3 ^a
	t值	11.271	17.634	20.287	21.772	17.258
	P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与低剂量组比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

急性心肌梗死(AMI)后细胞、分子及间质发生改变,共同促进心室重构的发生和进展。其中间质改变又称纤维化,表现为胶原聚集和细胞外基质降解,纤维化会增加心肌僵硬,导致心室舒张功能障碍和不良的左室重构^[4]。他汀类药物可改善AMI后心室重构。Tang等^[5]进行动物实验显示,给予AMI大鼠阿托伐他汀治疗,心肌坏死面积明显减少,且左室功能明显提高;Tousoulis等^[6]应用阿托伐他汀治疗22例缺血性心衰患者,并于治疗前和治疗后4周检测MMP-9与细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平,结果显示治疗4周后MMP-9与ICAM-1水平较治疗前明显降低,差异有统计学意义。以上研究均说明他汀类药物可明显改善心室重构。

瑞舒伐他汀是他汀类药物之一,常用的剂量是10 mg/d,目前国内已有大剂量瑞舒伐他汀治疗老年冠心病的报道,证实了可提高疗效,而且不增加不良反应^[7-8]。本研究应用大剂量瑞舒伐他汀治疗急性AMI患者,并与低剂量组比较,观察其对心肌纤维化、心室重构及心功能的影响。结果显示,高剂量组心纤维化NT-proBNP、MMP-9、Gal-3、LVESD、LVEDD、LVESV、LVEDV、LVEF指标改善情况均优于低剂量组,差异有统计学意义。

研究显示,心室重构与MMPs及抑制剂、Gal-3等密切相关。MMPs是目前唯一可以降解细胞外基质的酶类,急性AMI后MMP-9会明显升高,且与心室不良重构呈正相关。Gal-3属半乳糖凝集素家族,是一种炎症因子,可预测心功能变化并参与多器官纤维化的形成,是心力衰竭和心肌细胞纤维化的生物标志物之一。NT-proBNP与LVESD、LVEDD、LVESV、LVEDV、LVEF均是反映心功能的良好指标,当NT-proBNP、

LVESD、LVEDD、LVESV、LVEDV超过正常值提示有心衰的可能。本研究结果证明了大剂量瑞舒伐他汀组在防治心室重构、心肌纤维化方面效果优于低剂量组,患者心功能改善明显优于低剂量组,说明大剂量瑞舒伐他汀作用更强,效果更好。本研究由于患者治疗药物较多,未进行不良反应观察,但总体情况看,治疗期间患者耐受性好,未发生严重不良反应。

参考文献

- [1] 刘科卫,李晓燕,张国明,等.不同剂量瑞舒伐他汀对急性心肌梗死择期介入治疗患者近中期预后的影响[J].第三军医大学学报,2013,35(6):576-579.
- [2] 陈翀昊,王广燕,苏衡,等.瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对早发冠心病急性心肌梗死患者的近期疗效[J].中国临床药理学杂志,2013,29(2):126-128.
- [3] 高刻.大剂量瑞舒伐他汀对急性心肌梗死患者血清MMP-9、hs-CRP及心室重构的影响[J].海南医学,2015,26(19):2821-2823.
- [4] 郭素萍,张霞,高传玉,等.大剂量瑞舒伐他汀对急性心肌梗死患者血清高敏C反应蛋白、MMP-9及心功能的影响[J].郑州大学学报(医学版),2013,48(6):836-838.
- [5] Tang XL, Sanqanalmath SK, Sato H, et al. Atorvastatin therapy during the peri-infarct period attenuates left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction [J]. PLoS One, 2011, 6(9): e25320.
- [6] Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, et al. Dose-dependent effects of short term atorvastatin treatment on arterial wall properties and on indices of left ventricular remodeling in ischemic heart failure [J]. Atherosclerosis, 2013, 227(2): 367-72.
- [7] 石蕊,姜铁民,赵季红,等.不同他汀类药物治疗早发冠心病急性心肌梗死患者近期临床随访研究[J].中国全科医学,2012,15(23):2619-2622.
- [8] 潘永东,宋炳慧,王书清,等.瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对急性心肌梗死患者的临床疗效与安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2015,31(10):790-792.

(收稿日期:2016-06-12)