本文引用:张卫国,荆素敏,陈魁. 阿托伐他汀对血脂正常患者阵发性心房颤动的影响[J]. 新乡医学院学报,2017,34(5):436-438. DOI:10.7683/xxyxyxb.2017.05.024.

【临床研究】

阿托伐他汀对血脂正常患者阵发性心房颤动的影响

张卫国[1], 荆素敏[2], 陈 魁[3]

(1. 郑州大学第二附属医院心内科,河南 郑州 450000;2. 郑州大学医院心内科,河南 郑州 450000;3. 郑州大学第一附属医院心内科,河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 探讨阿托伐他汀对血脂正常患者阵发性心房颤动(PAF)的影响及机制。**方法** 选择 2012 年 9 月至 2015 年 9 月郑州大学第二附属医院收治的血脂正常的 PAF 患者 120 例,根据治疗方法将患者分对照组和观察组,每组 60 例。对照组患者给予阿司匹林和琥珀酸美托洛尔等常规治疗,观察组患者在常规治疗基础上给予阿托伐他汀治疗,2 组患者均连续治疗 6 个月。分别于治疗前及治疗 6 个月后检测 2 组患者血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-18(IL-18)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)及脂蛋白 a(Lpa)水平;所有患者随访 12 个月,观察 2 组患者 PAF 发作、心力衰竭及猝死发生率。**结果** 随访 12 个月,观察组患者 PAF、心力衰竭及猝死发生率显著低于对照组($P<0.05$);2 组患者肝功能损伤发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前 2 组患者 TC、LDL-C、TG 及 Lpa 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);对照组患者治疗前与治疗后 TC、LDL-C、TG 及 Lpa 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),观察组患者治疗后 TC、LDL-C、TG 及 Lpa 水平显著低于治疗前($P<0.05$);治疗后观察组患者 TC、LDL-C、TG 及 Lpa 水平显著低于对照组($P<0.05$)。治疗前 2 组患者血清 TNF-α、hs-CRP、IL-18 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),2 组患者治疗后血清 TNF-α、hs-CRP、IL-18 水平均显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组患者血清 TNF-α、hs-CRP、IL-18 水平显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 阿托伐他汀可能通过降低血脂及炎性因子水平抑制血脂正常患者 PAF 发作。

关键词: 阿托伐他汀;心房颤动;心律失常;血脂

中图分类号: R541.7+5 **文献标志码**: A **文章编号**: 1004-7239(2017)05-0436-03

Effect of atorvastatin on paroxysmal atrial fibrillation in patients with normal blood lipids

ZHANG Wei-guo[1], JING Su-min[2], CHEN Kui[3]

(1. *Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou* 450000, *Henan Province, China*; 2. *Department of Cardiology, the Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou* 450000, *Henan Province, China*; 3. *Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou* 450000, *Henan Province, China*)

Abstract: **Objective** To investigate the effect and mechanism of atorvastatin on paroxysmal atrial fibrillation(PAF) in patients with normal blood lipids. **Methods** A total of 120 PAF patients with normal blood lipids were selected in the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from September 2012 to September 2015. The patients were divided into control group and observation group according to therapeutic method, 60 cases in each group. The patients in the control group were treated with aspirin and metoprolol succinate; based on the conventional therapy, the patients in the observation group were treated with atorvastatin; the patients were treated continuously for 6 months in the two groups. The levels of serum tumor necrosis factor-α(TNF-α), interleukin-18(IL-18), high sensitive C-reactive protein(hs-CRP), total cholesterol(TC), low density lipoprotein-cholesterol(LDL-C), triacylglycerol(TG) and lipoprotein-a(Lpa) were detected before and after treatment for 6 months in the two groups. All patients were followed up for 12 months, the incidences of PAF attack, heart failure and sudden death were observed in the two groups. **Results** During the follow-up period of 12 months, the incidence of PAF, heart failure and sudden death in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of liver injury between the two groups($P>0.05$). There was no significant difference in the levels of TC, LDL-C, TG and Lpa between the two groups before treatment($P>0.05$). There was no significant difference in the levels of TC, LDL-C, TG and Lpa before and after treatment in the control groups($P>0.05$). The levels of TC, LDL-C, TG and Lpa after treatment were significantly lower than those before treatment in the observation group($P<0.05$). The levels of TC, LDL-C, TG and Lpa in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment($P<$

DOI:10.7683/xxyxyxb.2017.05.024

收稿日期:2016-10-08

作者简介:张卫国(1975-),男,河南新乡人,硕士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:冠状动脉粥样硬化性心脏病的介入治疗。

0.05). There was no significant difference in the levels of serum TNF-α, hs-CRP and IL-18 between the two groups before treatment ($P>0.05$). The levels of serum TNF-α, hs-CRP and IL-18 after treatment were significantly lower than those before treatment in the two groups ($P<0.05$). The levels of serum TNF-α, hs-CRP and IL-18 in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Atorvastatin may inhibit PAF attack by lowering the levels of lipid and inflammatory factors in patients with normal blood lipids.

Key words: atorvastatin; atrial fibrillation; arrhythmia; blood lipid

心律失常具有发病危急、有效治疗时间局限、病死率高等特点,阵发性心房颤动(paroxysmal atrial fibrillation,PAF)是最常见的慢性心律失常之一,随着疾病的进展和发病时间的延长,心房的电化学重构及机械重构逐步加重,而心房重构可导致传导延迟和阻滞,增加心房有效不应期的空间离散度,促进心房颤动的维持[1-2]。研究发现,他汀类药物具有潜在的抗心律失常作用,能有效降低心房颤动的发生,并可预防心房颤动引起的血栓栓塞性疾病,其作用机制可能与他汀类药物导致心肌离子通道与载体的改变、抗炎和抗氧化作用增强、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性、改善血管内皮细胞功能、增加心肌供氧量等有关[3]。本研究旨在探讨阿托伐他汀对血脂正常患者 PAF 的影响。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择 2012 年 9 月至 2015 年 9 月郑州大学第二附属医院收治的血脂正常的 PAF 患者,病例纳入标准:(1)心电图或动态心电图等诊断为 PAF;(2)年龄 18 ~ 75 岁;(3)血脂水平正常。排除标准:(1)严重的瓣膜性心脏病、充血性心力衰竭;(2)严重的肝、肾功能异常;(3)近 3 个月内行冠状动脉旁路移植术或发生过急性心肌梗死;(4)全身感染性疾病和(或)感染性心内膜炎;(5)预期生存期不足 12 个月;(6)怀孕及哺乳期妇女。共纳入血脂正常的 PAF 患者 120 例,根据治疗方法将患者分为观察组和对照组,每组 60 例。对照组:男 25 例,女 35 例;平均年龄(59.23 ± 9.61)岁;观察组:男 32 例,女 28 例;平均年龄(60.03 ± 9.68)岁;2 组患者的性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过医院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2　治疗方法　2 组患者均给予阿司匹林(德国拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20130078)100 mg,口服,每日 1 次;琥珀酸美托洛尔(瑞典阿斯利康制药有限公司,国药准字 H20050061)95 mg,口服,每日 1 次,连续治疗 6 个月。在此基础上,观察组患者给予阿托伐他汀钙片(北京嘉林药业股份有限公司,国药准字 H20080433)10 mg,口服,每日 1 次,连续治疗 6 个月。

1.3　观察指标　(1)所有患者每 2 周接受 1 次随访,共随访 12 个月,记录 2 组患者 PAF 发作、心力衰竭及猝死例数。(2)分别于治疗前及用药 6 个月后抽取清晨空腹肘静脉血,应用 Cobas C 311 全自动生物化学仪(瑞士 Roche 公司)测丙氨酸转氨酶(alanine transarninase,ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholestorol,LDL-C)、三酰甘油(triacylglycerol,TG)及脂蛋白 a(lipoprotein-a,Lpa)水平,并记录肝功能损伤(ALT 或 AST 水平超过正常值 3 倍)患者例数;采用酶联免疫吸附试验法测定血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor,TNF-α)和白细胞介素-18(interleukin-18,IL-18)水平,试剂盒购自美国 GBI 公司;采用颗粒增强的免疫投射比浊法测高敏 C 反应蛋白(high sensitive C reaction protein,hs-CRP)水平,试剂盒购自芬兰 Orion Diagnostica 公司。

1.4　统计学处理　应用 SPSS 17.0 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,采用方差分析和 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　2 组患者 PAF、心脏不良事件及肝功能损伤发生率比较　结果见表 1。随访 12 个月,观察组患者 PAF、心力衰竭及猝死发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);2 组患者肝功能损伤发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1　2 组患者 PAF、心力衰竭、猝死及肝功能损伤发生率比较

Tab.1　Comparison of the incidences of PAF, heart failure, sudden death and liver injury between the two groups

组别	n	PAF 发作/例(%)	心力衰竭/例(%)	猝死/例(%)	肝功能损伤/例(%)
对照组	60	36(60.00)	25(41.67)	3(5.00)	2(3.33)
观察组	60	8(13.33)	17(28.33)	1(1.67)	1(1.67)
χ^2		28.13	2.34	1.03	0.63
P		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

2.2　2 组患者治疗前后血脂水平比较　结果见表 2。治疗前 2 组患者 TC、LDL-C、TG 及 Lpa 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);对照组患者治疗前与治疗后 TC、LDL-C、TG 及 Lpa 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),观察组患者治疗后 TC、LDL-C、TG 及 Lpa 水平显著低于治疗前,差异有统

计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者 TC、LDL-C、TG 及 Lpa 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 2 组患者血脂水平比较

Tab. 2 Comparison of the lipid level between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TC/(mmol·L^{-1})	LDL/(mmol·L^{-1})	TG/(mmol·L^{-1})	Lpa/(mmol·L^{-1})
对照组					
治疗前	60	4.20±0.52	2.31±0.58	1.33±0.42	223.80±175.40
治疗后	57	4.22±0.55	2.10±0.49	1.21±0.34	288.50±92.10
观察组					
治疗前	60	4.53±0.54	2.47±0.53	1.40±0.47	267.40±180.30
治疗后	59	3.15±0.75^{ab}	1.65±0.42^{ab}	1.04±0.56^{ab}	226.90±72.60^{ab}

注:与对照组比较$^{a}P<0.05$;与治疗前比较$^{b}P<0.05$。

2.3 2 组患者血清 TNF-α、hs-CRP、IL-18 水平比较 结果见表 3。治疗前 2 组患者血清 TNF-α、hs-CRP、IL-18 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);2 组患者治疗后血清 TNF-α、hs-CRP、IL-18 水平均显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组患者血清 TNF-α、hs-CRP、IL-18 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 2 组患者血清 TNF-α、hs-CRP、IL-18 水平比较

Tab. 3 Comparison of the levels of serum TNF-α, hs-CRP and IL-18 between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF-α/(μg·L^{-1})	hs-CRP/(mg·L^{-1})	IL-18/(mg·L^{-1})
对照组				
治疗前	60	1.10±0.15	11.43±0.98	163.26±19.90
治疗后	57	0.76±0.13^{a}	6.85±2.01^{a}	102.35±20.50^{a}
观察组				
治疗前	60	1.08±0.12	11.24±5.45	165.22±22.10
治疗后	59	0.54±0.09^{ab}	4.76±2.11^{ab}	87.56±13.25^{ab}

注:与治疗前比较$^{a}P<0.05$;与对照组比较$^{b}P<0.05$。

3 讨论

PAF 是一种多疾病的共性临床表现,风湿性心脏病、高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、甲状腺功能亢进、糖尿病、原发性心肌病等患者均可发生 PAF。心房颤动的病理生理机制尚不明确,主要考虑与心房肌的电重构及机械重构相关。细胞内钙超载是心房颤动发生过程中的主要特征性改变,可导致心房肌结构重构,心房肌收缩功能减退。另一方面,细胞内游离钙增加,可通过触发负反馈机制改变心房电生理特性发生电重构和兴奋性收缩耦联障碍[3]。

心房颤动的发生、维持与炎症反应有着密切关系[4]。阿托伐他汀可显著降低血脂正常患者血液中胆固醇含量,并抑制细胞炎症反应的发生[5]。本研究结果显示,治疗前 2 组患者 TC、LDL-C、TG、Lpa、TNF-α、hs-CRP、IL-18 水平比较差异均无统计学意义,治疗后观察组患者 TC、LDL-C、TG、Lpa、TNF-α、hs-CRP、IL-18 水平显著低于对照组,且 2 组患者肝功能损伤发生率比较差异无统计学意义;提示他汀类药物用于血脂正常患者可降低其血脂水平,但不会增加不良反应。炎症反应可导致心房肌细胞变性纤维化、坏死、凋亡,有利于心房内折返的发生,促进心房肌组织重构和电重塑[6]。hs-CRP 的升高可抑制肌浆网 Na^{+}-Ca^{2+} 交换,影响心肌细胞膜功能,导致心律失常[7]。另外,hs-CRP、TNF-α、IL-18 等炎症指标能加速心房结构重构,使 PAF 的发生频率及每次持续时间延长,最终形成持续性心房颤动[8-9]。心房组织的炎症反应导致心肌细胞的变性、坏死、凋亡增加、纤维化及瘢痕形成,延缓并扰乱窦房结发放的冲动在心房的传导,加重自身异位电信号的不稳定程度,有利于房内小折返环的形成,进一步促进心房颤动的发作[7]。hs-CRP 作为炎性因子参与凋亡细胞的清除,抑制补体系统,增强细胞抗氧化作用,减少中性粒细胞与内皮细胞间相互作用,减少心房颤动所致的心房肌重构[10],心房重构的延缓更有利于 PAF 患者窦性心律的维持。

综上所述,阿托伐他汀可能通过降低血脂及炎性因子水平而抑制血脂正常患者 PAF 发作。

参考文献:

[1] 刁树玲,李宗清,马宝新,等. 瑞舒伐他汀对急性冠脉综合征合并心律失常患者炎性因子的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,3(8):2034-2035.

[2] 荆素敏,陈魁,何飞. 阿托伐他汀对血脂正常患者心律失常的影响[J]. 中外医疗,2013,32(24):27-28.

[3] 王建,庞军涛. 不同剂量辛伐他汀对慢性心房重构犬心房肌细胞内游离钙离子浓度的影响[J]. 中国医学导报,2014,11(3):36-38.

[4] 邢云利,吴永全,贾三庆. 炎症反应在心房颤动发生机制中的作用[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志,2004,18(2):174.

[5] 冯源锡,叶新和,徐欣,等. 阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血脂水平的影响[J]. 新乡医学院学报,2015,32(11):1019-1021.

[6] 王晓波,廖平,罗平,等. 不同临床因素对心房颤动患者炎症标志物的浓度变化及意义[J]. 重庆医学,2010,39(14):1816-1818.

[7] WU J, CORR P B. Influence of long-chain acylcarnitines on voltage-dependent calcium current in adult ventricular myocytes[J]. *Am J Physiol*, 1992, 263(22): 410-417.

[8] AVILES R J, MARTIN D O, APPERSON-HANSEN C, *et al*. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2003, 108(24): 3006-3010.

[9] CHUNG M K, MARTIN D O, SPRECHER D, *et al*. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2001, 104(24): 2886-2891.

[10] 任立权,彭定凤. 心房颤动患者高敏 C 反应蛋白的变化及与心房重构的关系[J]. 临床心血管病杂志,2011,27(3):175-177.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)