

## • 短篇论著 •

## 瑞舒伐他汀联合厄贝沙坦在心房颤动转复后维持窦性心律的作用

梁海雁 张辉

**【摘要】 目的** 评价瑞舒伐他汀联合厄贝沙坦在心房颤动(简称房颤)转复后维持窦性心律中的作用。**方法** 将持续性房颤恢复窦性心律的134例患者,随机分为胺碘酮组(A组42例)、胺碘酮+厄贝沙坦组(B组44例)、瑞舒伐他汀+厄贝沙坦+胺碘酮组(C组48例)。随访6个月,观察三组治疗前后左心房内径、射血分数、血脂、C-反应蛋白(CRP)和窦性心律的维持率。**结果** 在抑制左心房内径、增加射血分数方面,C组、B组均优于A组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );三组CRP较治疗前均有下降( $P < 0.05$ ),但C组较A组、B组下降更为明显( $P < 0.05$ );治疗结束时,C组的TG、TC、LDL-C明显降低,HDL-C明显升高,A组、B组则无明显变化;在维持窦性心律方面C组优于B组,B组优于A组( $P < 0.05$ )。**结论** 瑞舒伐他汀联合厄贝沙坦能抑制心脏重塑,增加射血分数,良好的调脂及抗炎作用使其更有效地维持房颤转复后的窦性心律。

**【关键词】** 心房颤动; C反应蛋白质; 瑞舒伐他汀; 厄贝沙坦

心房颤动(简称房颤)是临床最常见的心律失常<sup>[1]</sup>,随着我国老龄化,其发生率有上升趋势,药物治疗仍是目前主要的治疗手段,而最常用的治疗药物是胺碘酮,但据报道有效率仅为40%~60%。目前一系列临床结果均提示房颤的发生和维持与心房的电重构和结构重构有关。而血管紧张素Ⅱ(Angiotensin Ⅱ)受体拮抗剂具有预防心房的电重构和逆转心脏及血管重塑的作用。近年来,国内外多项研究显示炎症可能参与了房颤的发生与复发,而他汀类药物(羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂)具有独立于调脂之外的强大的抗炎作用。因此,有必要探讨瑞舒伐他汀联合厄贝沙坦对持续性房颤转复后复发率的影响。

### 一、对象与方法

1. 对象:选取2009年9月至2011年9月本院收治的持续性房颤恢复窦性心律的134例患者,男86例,女48例,年龄54~78岁。入选标准:(1)入院前房颤持续时间>7d,房颤经普通心电图或动态心电图证实,经药物或直流电同步复律后转为窦性心律者;(2)超声心动图示左心房内径 $\leq 4.5$  cm。除外合并急性冠状动脉综合征、病窦综合征、心室率<50次/min、心功能3级或3级以上(NYHA分级)、瓣膜性心脏病、二度以上房室传导阻滞、甲状腺功能异常、免疫系统疾病、近期内的感染、慢性阻塞性肺炎、呼吸衰竭、肺动脉高压、限制型心肌病病史。

2. 方法:经标准12导联心电图确诊为房颤的患者,进行常规体检,并行血常规、血生化、肝肾功能、凝血功能及经食管超声心动图检查。首先在治疗基础疾病的基础上常规给予抗凝剂华法林3周,将国际标准化比值(INR)调至2~3。若经食管超

声心动图检查,发现血栓时应延迟复律,然后给予胺碘酮进行药物复律。胺碘酮服用方法:200 mg,每日3次;7d后改为200 mg,每日2次;再7d后改为200 mg,每日1次维持。若3周后未能转复窦性心律者则进行同步直流电复律(双向输出波形)。术前应描记12导联心电图,建立静脉通道,输氧,配备抢救药品,并行心电监护。复律前静脉推注安定10~30 mg,当患者处于朦胧状态时即开始进行电复律。功率100 J,若未转复,继续电复律,功率200 J,直至成功(但不超过3次)。复律成功后继续口服华法林4周,定期检测INR,使其保持在2~3。均给予阿司匹林抗血小板聚集治疗。将转复窦性心律后且符合入选条件的134例患者随机分为3组:胺碘酮组(A组42例)、胺碘酮+厄贝沙坦组(B组44例)、瑞舒伐他汀+厄贝沙坦+胺碘酮组(C组48例)。服药方法:A组给予胺碘酮200 mg,每日1次;B组在A组治疗方案的基础上加厄贝沙坦150 mg,每日1次;C组在B组治疗方案的基础上加瑞舒伐他汀10 mg,每日1次晚服。三组年龄、性别构成、体重、房颤病史、基础疾病均无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表1。

3. 随访及观察检测指标:患者自恢复窦性心律后1、2周及以后每4周分别行心电图和动态心电图检查6个月,每日检测心率、血压,每月检查胸部X线片。观察和记录房颤发作情况,治疗期间出现心电图证实的房颤或心房扑动视为维持窦性心律失败。所有患者在进行治疗前及治疗结束后均做超声心动图检查左心房内径、射血分数,用药前及随诊日同时取清晨空腹外周静脉血2 ml,检测C反应蛋白(CRP)、血清甘油三酯(TG)、总胆

表1 两组基本临床特征

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男[例, (%) ]	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$ )	左心房内径 (mm, $\bar{x} \pm s$ )	房颤病史 (年, $\bar{x} \pm s$ )	高血压 [例, (%) ]	冠心病 [例, (%) ]	心肌病 [例, (%) ]	糖尿病 [例, (%) ]
A组	42	66.00 $\pm$ 2.59	26(62)	66.00 $\pm$ 1.54	42.20 $\pm$ 1.95	3.12 $\pm$ 1.64	18(43)	20(48)	1(2)	10(24)
B组	44	64.00 $\pm$ 3.16	27(61)	65.00 $\pm$ 1.36	42.40 $\pm$ 1.71	3.09 $\pm$ 1.38	19(43)	22(50)	2(5)	9(20)
C组	48	67.00 $\pm$ 2.36	33(69)	67.00 $\pm$ 2.14	42.30 $\pm$ 2.04	3.46 $\pm$ 2.01	20(42)	23(50)	1(2)	13(27)

表2 CRP、左心房内径及射血分数治疗前后的变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	左心房内径(mm)		射血分数(%)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	42	42.20 ± 1.95	41.22 ± 2.05	49.87 ± 4.01	50.19 ± 4.27	9.14 ± 0.98	8.73 ± 0.86
B组	44	42.40 ± 1.71	39.38 ± 1.41 <sup>a</sup>	49.80 ± 3.75	54.24 ± 3.59 <sup>a</sup>	9.35 ± 0.88	7.54 ± 0.64 <sup>a</sup>
C组	48	42.30 ± 2.04	39.54 ± 1.19 <sup>a</sup>	49.18 ± 4.02	54.62 ± 3.08 <sup>a</sup>	9.07 ± 0.85	6.29 ± 0.64 <sup>b</sup>

注:与A组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与A组、B组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、肌酐(Cr)、肌酸激酶(CK)、电解质及甲状腺功能。6个月后得出随诊日血清各项检测指标的平均值。

4. 统计学分析:本研究采用SPSS 13.0统计软件包进行数据分析,数据用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验和 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 三组治疗前后左心房内径、射血分数及CRP的变化:三组所有患者均顺利完成研究过程。从表2可知:用药6个月,B组及C组在预防左心房内径进一步扩大、增加射血分数方面均优于A组,差异有统计学意义(左心房内径:C组与A组比较: $t = 2.239, P = 0.041$ ;B组与A组比较: $t = 2.337, P = 0.033$ 。射血分数:C组与A组比较: $t = -2.658, P = 0.016$ ;B组与A组比较: $t = -2.293, P = 0.034$ )。B组及C组在预防左心房内径扩大方面比较差异无统计学意义( $t = -0.275, P = 0.786$ ),B组及C组在增加射血分数方面比较差异无统计学意义( $t = -0.254, P = 0.802$ )。比较C反应蛋白,A组与B组比较差异有统计学意义( $t = 3.503, P = 0.003$ ),C组分别与A、B两组比较差异有统计学意义(C组与A组比较: $t = 7.174, P = 0.000$ ;C组与B组比较: $t = 4.35, P = 0.000$ )。

2. 三组维持窦性心律的疗效对比:治疗结束时3组比较有统计学意义( $\chi^2 = 6.176, P = 0.046$ )。A组与B组比较有统计学意义( $\chi^2 = 4.654, P = 0.031$ ),C组分别与A、B两组比较有统计学意义(C组与A组比较: $\chi^2 = 17.553, P = 0.000$ ;C组与B组比较: $\chi^2 = 4.478, P = 0.034$ )。见表3。

表3 三组窦性心律维持情况的比较[例,(%)]

组别	例数	窦性心律维持
A组	42	16(38.10)
B组	44	27(61.36) <sup>a</sup>
C组	48	39(81.25) <sup>b</sup>

注:与A组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,与A组、B组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

3. 三组治疗前后血脂的变化:经过6个月治疗,A、B两组的

血脂差异无统计学意义(TG:A组与B组比较: $t = -1.049, P = 0.308$ ;TC:A组与B组比较: $t = 1.355, P = 0.192$ ;LDL-C:A组与B组比较: $t = 0.653, P = 0.522$ ;HDL-C:A组与B组比较: $t = 0.758, P = 0.459$ );C组与A、B组及治疗前比较TG、TC、LDL-C明显降低,HDL-C明显升高,均有统计学意义(TG:C组与A组比较: $t = 3.993, P = 0.001$ ;C组与B组比较: $t = 4.572, P = 0.000$ ;TC:C组与A组比较: $t = 10.86, P = 0.000$ ;C组与B组比较: $t = 13.34, P = 0.000$ ;LDL-C:C组与A组比较: $t = 3.80, P = 0.001$ ;C组与B组比较: $t = 3.462, P = 0.003$ ;HDL-C:C组与A组比较: $t = -3.97, P = 0.001$ ;C组与B组比较: $t = -4.62, P = 0.000$ )。见表4。

4. 检测肝肾功及CK的变化:治疗结束时,三组ALT、Cr、CK较治疗前无显著性差异(治疗后ALT:A组与B组比较: $t = 0.777, P = 0.453$ ;A组与C组比较: $t = 0.914, P = 0.373$ ;B组与C组比较: $t = 0.346, P = 0.733$ 。Cr:A组与B组比较: $t = -0.622, P = 0.542$ ;A组与C组比较: $t = 0.080, P = 0.937$ ;B组与C组比较: $t = -0.453, P = 0.656$ 。CK:A组与B组比较: $t = -0.403, P = 0.691$ ;A组与C组比较: $t = -0.009, P = 0.993$ ;B组与C组比较: $t = 0.371, P = 0.715$ )。见表5。

5. 不良反应:所有出现不良反应的患者经调整药物剂量或对症治疗后症状缓解或减轻,无一例患者需要停药。3组在不良反应的发生上差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。表明三药联用并未增加治疗的不良反应。见表6。

三、讨论

房颤严重影响患者的生活质量,显著提高了患者的死亡率和脑中风率。药物治疗仍是房颤治疗的重要组成部分,但临床用药显示单用抗心律失常药物复发率高。

心房的电重构与结构重构是心房纤颤发生和维持的基础<sup>[2]</sup>。在房颤患者的心房组织中已经发现血管紧张素转化酶的表达增加和血管紧张素II受体高表达的变化<sup>[3]</sup>。血管紧张素II是心肌纤维化的强力促进剂,而血管紧张素II受体抑制剂(ARB)减少了心房在持续高频电激动后心肌有效不应期的持续缩短,从而保持正常不应期的频率适应机制,避免和减轻了心房电重构的发生,同时抑制了心房间质纤维化,显著降低了心房结构重塑的发生。对左心房收缩功能的恢复有益,由此影响左心

表4 治疗前后血脂的变化(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TG		TC		HDL-C		LDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	42	2.15 ± 0.24	2.10 ± 0.28	6.33 ± 0.54	6.28 ± 0.55	1.25 ± 0.28	1.26 ± 0.22	4.30 ± 0.29	4.27 ± 0.29
B组	44	2.30 ± 0.37	2.25 ± 0.34	6.09 ± 0.31	6.01 ± 0.31	1.22 ± 0.25	1.18 ± 0.23	4.29 ± 0.29	4.19 ± 0.26
C组	48	2.19 ± 0.41	1.40 ± 0.48 <sup>a</sup>	6.16 ± 0.40	4.06 ± 0.35 <sup>a</sup>	1.30 ± 0.31	1.63 ± 0.20 <sup>a</sup>	4.16 ± 0.34	3.54 ± 0.53 <sup>a</sup>

注:与A组、B组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

表5 三组患者在治疗前后 ALT、Cr、CK 结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	ALT(U/L)		Cr( $\mu\text{mol/L}$ )		CK(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	42	30.50 $\pm$ 2.69	31.03 $\pm$ 3.80	79.71 $\pm$ 2.23	79.53 $\pm$ 2.37	50.46 $\pm$ 1.60	50.08 $\pm$ 1.84
B组	44	30.66 $\pm$ 2.69	30.03 $\pm$ 1.44	78.85 $\pm$ 2.70	78.90 $\pm$ 2.13	50.45 $\pm$ 1.91	50.40 $\pm$ 1.81
C组	48	29.54 $\pm$ 2.76	29.72 $\pm$ 2.47	80.25 $\pm$ 3.04	79.43 $\pm$ 3.02	49.70 $\pm$ 1.89	50.09 $\pm$ 2.05

表6 三组患者在治疗期间的不良反应(例)

组别	例数	窦性心动过缓	高钾血症	低血压	甲状腺功能异常	肺纤维化	胃肠道反应	尖端扭转型室速	房室传导阻滞
A组	42	4	0	0	2	0	4	0	0
B组	44	5	0	0	2	0	4	0	0
C组	48	5	0	0	1	0	5	0	0

室的泵血功能,使射血分数增加。因此,在抗心律失常药物的基础上联用 ARB,通过干预心肌细胞离子通道电流,影响心房的电兴奋及心房肌复极和干预心房电重构和结构重构通路两个途径来实现对房颤发生的预防作用。本研究结果表明,厄贝沙坦(ARB)联合胺碘酮,复发率低于单用胺碘酮,提示厄贝沙坦联合胺碘酮有预防房颤复发的作用。同时,两药联用在预防左心房内径扩大、增加射血分数方面优于单用胺碘酮。

近年来,大量的临床研究表明炎症反应在房颤的发作、复发和持续中充当着重要角色<sup>[4]</sup>。炎症影响房颤的机制可能为<sup>[5-6]</sup>:炎症导致心肌细胞变性、坏死、凋亡,诱导心肌间质纤维化,导致心房重构;另外,炎症产生的 TNF- $\alpha$  和激活的氧化应激能力下降,导致心房肌局部传导阻滞和离散度增加,有利于心房的发生和维持。心房组织的炎症改变了心肌细胞的电生理,使心房的非均一性和各向异性增加及传导速度减慢,有利于折返的形成,从而促进房颤的发生和持续。CRP 是由肝脏合成的一种全身性炎症反应急性期的反应蛋白,参与炎症反应的进行,具有较高的敏感性。Aviles 等<sup>[7]</sup>研究调查得出结论:CRP 可以预测患者房颤的发生风险性,CRP 水平亦与房颤电复律后的复发率相关。心脏健康研究也显示高水平的 CRP 是未来发生房颤的独立危险因素,抗炎治疗可以减少房颤的发生<sup>[8]</sup>。他汀类药物即 3 羟甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,竞争性抑制肝细胞 TC 的合成,同时代偿性促进 LDL-C 受体合成,从而加速 LDL-C 的降解,因而有效地降低 TC、LDL-C,并有明显降低 LDL-C 的作用。同时,他汀类药物被证明是有效的抗炎剂<sup>[9]</sup>,可迅速有效地减少炎症反应细胞的数量,并能够抑制黏附分子的表达,降低全身炎症反应。他汀治疗组可以降低 CRP 水平,同时延长心房有效不应期,缩短房内传导时间和房颤持续时间<sup>[10]</sup>,从而减少房颤发生及复发率。研究证实瑞舒伐他汀联合厄贝沙坦、胺碘酮预防转复后的房颤复发又优于厄贝沙坦联合胺碘酮;在抑制左心房内径、增加射血分数方面,联合用药的两组在治疗前后比较无统计学差异,但是联合用药两组分别与单药胺碘酮组比较均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

综上所述,房颤的复发与维持与 CRP 及心房结构重构关系密切,在抗心律失常的基础上,瑞舒伐他汀联合厄贝沙坦能抑制心脏重塑,增加射血分数,良好的调脂及抗炎作用使其更有效地维持房颤转复后的窦性心律,且无严重的不良反应发生,可以安全有效地应用于临床。

#### 参 考 文 献

- [1] Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implication on the projection for future prevalence. *Circulation*, 2006, 114:119-125.
- [2] Anne W, Willems K, Holemans P, et al. Self-term initiating AF depends on electrical remodeling while persistent AF depends on additional structural changes in a rapid atrially paced sheep model. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43:148-158.
- [3] 李为民,李悦,薛竟宜,等.心房颤动犬心房肌肾素-血管紧张素系统改变. *中华心律失常学杂志*, 2005, 9:123-127.
- [4] Korantzopoulos P, Kolettis T, Galaris D, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2007, 115:135.
- [5] Katriotis DG. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J*, 2006, 27:886.
- [6] Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. *Circulation*, 2005, 111:2881-2888.
- [7] Aviles RJ, Martin DO, Appenerson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk for atrial fibrillation. *Circulation*, 2003, 108:3006-3010.
- [8] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005, 352:29-38.
- [9] Canotakis ES, Mikhailidis DP, Vardas PE. Atrial fibrillation, inflammation and statins. *Hellenic J Cardiol*, 2006, 47:51-53.
- [10] Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res*, 2004, 62:105-111.

(收稿日期:2012-04-10)

(本文编辑:张岚)