

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217( 2016) 05-0457-03

## 单次负荷剂量瑞舒伐他汀对 STEMI 患者尿酸及冠脉血流的影响

严 凌 朱春甲 周 杰 汪 坤 李必龙  
( 铜陵市人民医院 心血管内科 安徽 铜陵 244000)

**【摘要】**目的: 探讨经皮冠状动脉介入治疗( PCI) 术前单次负荷剂量瑞舒伐他汀对急性 ST 段抬高型心肌梗死( STEMI) 患者冠脉血流及尿酸的影响。方法: 入选在发病后 12 h 内行 PCI 治疗的 STEMI 患者 90 例, 随机分为两组: 对照组 44 例, PCI 术后口服瑞舒伐他汀 10 mg/日; 负荷治疗组 46 例, PCI 术前口服瑞舒伐他汀 20 mg, 术后继续服用瑞舒伐他汀 10 mg/日。并根据初始血清尿酸水平将两组再各分为正常尿酸组及高尿酸血症组。观察用药前后两组尿酸水平、PCI 后冠状动脉血流的变化。结果: 负荷剂量组与对照组相比, 高尿酸血症患者尿酸下降差异有统计学意义(  $P < 0.05$ )。负荷剂量组与对照组无复流发生率( 27.2% vs. 10.8%) , 差异有统计学意义(  $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示再灌注时间、术前尿酸水平与冠脉无复流发生正相关, 而服用瑞舒伐他汀与冠脉无复流发生负相关。结论: PCI 术前单次负荷剂量瑞舒伐他汀可降低合并高尿酸血症的 STEMI 患者血尿酸水平, 可减少 PCI 术中无复流发生。

**【关键词】**瑞舒伐他汀; 尿酸; 无复流

**【中图分类号】**R 542.22 **【文献标识码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2016.05.015

## Effects of single loading dose of rosuvastatin on uric acid and coronary blood flow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

YAN Ling ZHU Chunjia ZHOU Jie WANG Kun LI Bilong

Department of Cardiology, Tongling People's Hospital, Tongling 244000, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the effects of single loading dose of rosuvastatin on uric acid and coronary blood flow in patients with myocardial infarction presenting with acute ST-segment elevation (STEMI). **Methods:** Ninety patients with STEMI received percutaneous coronary intervention (PCI) treatment in 12 h were included and randomly allocated to control group (oral rosuvastatin in dose of 10 mg/day following PCI  $n = 44$ ) and single loading dose group (oral rosuvastatin in dose of 20 mg/day before therapy and following dose of 10 mg/day after PCI  $n = 46$ ). Then the two groups were subgrouped into normal level and high level groups by the uric acid levels initially measured, and observed for the changes in coronary blood flow after PCI and uric acid levels before and after medication. **Results:** By comparison of the single loading dose group with the control group, the serum uric acid level was significantly reduced in patients with high levels ( $P < 0.05$ ). The incidence of "no-reflow" was also different in the loading dose group and the control group (27.2% vs. 10.8%  $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that the time of reperfusion and preoperative uric acid level were positively correlated with complication of "no-reflow" and negatively with "no-reflow" occurrence following loading dose of rosuvastatin. **Conclusion:** Single loading dose of rosuvastatin can reduce hyperuricemia and the incidence of "no-reflow" in patients with STEMI after PCI.

**【Key words】** rosuvastatin; uric acid; no-reflow

对于施行急诊 PCI 术的急性 ST 段抬高型心肌梗死( ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者而言, 有效的冠脉血流极为重要。而冠脉血流与高尿酸血症具有一定相关性<sup>[1]</sup>。已有研究证实阿托伐他汀可降低血尿酸水平及改善冠脉血流<sup>[2-3]</sup>, 而瑞舒伐他汀相关报道较少。本研究通过 PCI 术前给予单次负荷剂量瑞舒伐他汀与否, 分析其对 STEMI 患者尿酸及冠脉血流的影响。

### 1 资料与方法

1.1 对象 连续入选铜陵市人民医院心血管内科自 2014 年 6 月~2016 年 2 月期间收住的确诊为 STEMI 的患者 90 例, 均于发病后 12 h 内接受 PCI 治疗。入选标准: ①持续时间  $\geq 30$  min 的胸痛, 自行含服硝酸甘油或休息症状无明显改善; ②心电图检查: ST 段在 2 个或 2 个以上肢体导联抬高  $\geq 0.1$  mV 或在相邻 2 个或 2 个以上胸导联抬高  $\geq 0.2$  mV, 或新出现完全性左束支传导阻滞; ③高敏肌钙蛋白定

收稿日期: 2016-03-26

作者简介: 严 凌( 1979-), 男, 主治医师, 硕士( 电话) 18605623282 ( 电子信箱) tlyanling1812@163.com.

量>0.028 ng/mL; ④签署知情同意书。排除标准: 肿瘤; 24 h 内接受溶栓治疗; 严重肝肾功能不全及不能口服药物患者。

1.2 方法 根据随机数表将入选患者随机分为两组: 对照组(44 例)及负荷剂量组(46 例)。本研究通过铜陵市人民医院伦理委员会批准, 所有患者在急诊 PCI 术前 30 min 均口服肠溶阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 600 mg, 仅负荷剂量组术前 30 min 口服瑞舒伐他汀 20 mg。PCI 术后所有患者均常规口服瑞舒伐他汀 10 mg/日。所有患者检测用药前即刻及术后 24 h 血小板计数、血红蛋白、C 反应蛋白、血糖、尿酸及肌酐水平。根据术前尿酸水平将两者再各分为高尿酸血症组和正常尿酸组。无复流定义为 PCI 完成后, 梗死相关动脉 (IRA) 无远端血栓及残余狭窄, TIMI 血流 ≤ 2 级<sup>[4]</sup>。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 计数资料以率表示。非正态分布数据以  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示。分类变量采用  $\chi^2$  检验, 计量资料采用  $t$  检验。应用多元 Logistic 回归分析术前尿酸水平、瑞舒伐他汀与 PCI 后冠状动脉血流之间的相关性。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床特征 两组患者年龄、性别及冠心病危险因素差异无统计学意义。入院血小板计数、血红蛋白、C 反应蛋白、血糖及肌酐水平等指标两组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 2 两组患者治疗前后血清尿酸水平比较

组别	对照组 (n=44)		负荷剂量组 (n=46)	
	正常尿酸组 (n=29)	高尿酸血症组 (n=15)	正常尿酸组 (n=27)	高尿酸血症组 (n=19)
治疗前尿酸水平 / ( $\mu\text{mol/L}$ )	273.7±53.7	462.5±45.6	263.3±44.8	473.6±44.3
治疗后尿酸水平 / ( $\mu\text{mol/L}$ )	271.8±51.6	460.1±49.7	257.4±49.1	381.5±59.1
$\bar{d} \pm s_d$	1.9±13.8	2.4±17.4	5.9±12.8	92.1±16.9
配对 $t$ 值	0.741	0.534	1.905	36.832
$P$ 值	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

2.3 瑞舒伐他汀干预对冠脉血流的影响 两组间无复流发生率 (27.2% vs. 10.8%), 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 3.9494$ ,  $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者无复流发生情况比较

无复流发生	对照组	负荷剂量组	合计
是	12	5	17
否	32	41	73
合计	44	46	90

表 1 两组患者临床资料比较

临床资料	对照组 (n=44)	负荷剂量组 (n=46)	$t$ 或 $\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄 / 岁	55±11	57±13	0.7862	>0.05
男	31	32	0.0085	>0.05
高血压病史	23	25	0.0389	>0.05
糖尿病史	12	14	0.1095	>0.05
卒中病史	3	5	0.0928	>0.05
吸烟	20	24	0.4063	>0.05
血小板计数 / ( $\times 10^9/L$ )	135.0±15	141.0±18	1.7139	>0.05
血红蛋白 / ( $g/L$ )	141.0±45	146.0±39	0.5640	>0.05
C 反应蛋白 / ( $mmol/L$ )	12.0±8.7	13.0±7.6	0.5814	>0.05
血糖 / ( $mmol/L$ )	9.4±3.5	10.4±4.0	1.2599	>0.05
血肌酐 / ( $\mu\text{mol/L}$ )	77.0±12	81.0±14	0.3697	>0.05

2.2 瑞舒伐他汀干预对尿酸水平的影响 对照组正常尿酸者 29 例, 高尿酸血症者 15 例; 负荷剂量组正常尿酸者 27 例, 高尿酸血症者 19 例; 两组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。用药前基线尿酸水平对照组和负荷剂量组相比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。对照组用药前后正常尿酸及高尿酸血症患者尿酸水平略有下降, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。负荷剂量组用药前后正常尿酸及高尿酸血症患者尿酸水平均有下降, 但仅高尿酸血症者差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。负荷剂量组与对照组相比, 高尿酸血症患者尿酸下降差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.4 无复流相关因素的 Logistic 回归分析 术前服用瑞舒伐他汀与否赋值为 0、1; 再灌注时间 < 6 h、6~12 h、> 12 h 赋值为 1、2、3; 术前尿酸水平 < 350  $\mu\text{mol/L}$ 、350~420  $\mu\text{mol/L}$ 、>420  $\mu\text{mol/L}$  赋值为 1、2、3。多因素 Logistic 回归分析显示再灌注时间、术前尿酸水平与冠脉无复流发生正相关, 而服用瑞舒伐他汀与冠脉无复流发生负相关。见表 4。

表 4 无复流多因素 Logistic 回归分析

变量	$\beta$	SE	$\chi^2$ 值	P 值	OR	OR95%CI
瑞舒伐他汀	-0.5106	0.322	1.043	0.1128	0.6001	0.3193~1.1280
再灌注时间	0.2823	0.0971	7.050	0.0036	1.3262	1.0964~1.6042
术前尿酸水平	0.0777	0.0117	34.970	0.0000	1.0808	1.0563~1.1058

### 3 讨论

研究发现,冠心病合并血脂异常患者应用他汀可使血清尿酸水平下降,且在高尿酸血症患者中更显著。但研究多集中在阿托伐他汀。近年来,有关瑞舒伐他汀降低尿酸研究逐渐增多,陈亮等<sup>[5]</sup>研究表明在高胆固醇血症患者中应用瑞舒伐他汀可降低血清尿酸水平,其疗效至少与阿托伐他汀相当。TRACK-D 研究<sup>[6]</sup>证实应用瑞舒伐他汀是对比剂诱导的急性肾损害(CIAKI)发生减少的独立影响因素。本研究显示在合并高尿酸血症的 STEMI 患者急诊 PCI 术前应用负荷剂量瑞舒伐他汀可显著降低血尿酸水平,此益处是否能够进一步减少此类患者 CIAKI 发生,发挥保护肾脏作用尚需更多研究证实。本研究显示对于 PCI 术前应用瑞舒伐他汀的正常尿酸 STEMI 患者,其血尿酸水平亦有一定下降,但差异无统计学意义。与陈亮等研究结果相异,原因尚不明确。

急诊经皮冠状动脉介入治疗过程中,无复流现象常困扰介入医师,因其常增加围手术期并发症发生率及早期病死率<sup>[7]</sup>。研究表明其发生率约为 5%~20%<sup>[8]</sup>。而在发生无复流的患者中,其 6 个月病死率为 27.7%<sup>[9]</sup>,5 年病死率为 18.2%<sup>[10]</sup>。

已有多项研究显示他汀可改善冠脉血流减少 PCI 术中无复流的发生。Zhou 等<sup>[11]</sup> 研究显示对于无复流风险积分  $\geq 10$  分的患者术前给予 80 mg 阿托伐他汀的联合治疗可显著降低 PCI 术中无复流发生,与无复流低风险积分患者发生率相似(2.7% vs. 2.8%)。瑞舒伐他汀与冠脉无复流相关性研究较少。国内黄宇翔等<sup>[12]</sup> 研究发现术前单次负荷剂量瑞舒伐他汀可减少术中无复流发生,但刘长青等<sup>[13]</sup> 同等条件下却无此发现。本研究显示 STEMI 患者急诊 PCI 术前给予单次负荷剂量(20 mg) 瑞舒伐他汀可显著减少 PCI 术中无复流发生,差异具有统计学意义,与黄宇翔等<sup>[12]</sup> 研究一致。但上述研究样本量均较小,不具有普遍意义。

王锦纹等<sup>[14]</sup> 研究显示入院时血尿酸水平与 STEMI 患者直接 PCI 术后心肌灌注呈相关性,是无复流现象的独立预测因子。本研究多因素 Logistic 回归分析亦显示再灌注时间、术前尿酸水平与冠脉

无复流发生正相关,而服用瑞舒伐他汀与冠脉无复流发生负相关。瑞舒伐他汀改善冠脉无复流与降低尿酸水平有无相关性尚不得而知。需进一步研究证实。

他汀类药物降尿酸机制尚不十分清楚。推测阿托伐他汀可能具有促进尿酸排泄作用<sup>[15]</sup>。有关瑞舒伐他汀的动物实验认为与其具有一定抗炎作用从而改善内皮功能有关<sup>[16]</sup>。他汀类药物在降低尿酸的同时亦改善 PCI 术中冠脉血流。机制仍不明确。大多研究者认为与他汀类药物抗炎、改善内皮功能、抗氧化应激、清除氧自由基等作用有关。

本研究不足之处在于样本量较少,仅显示了瑞舒伐他汀干预可影响接受急诊 PCI 术 STEMI 患者尿酸及冠脉血流,但具体机制未做进一步探讨,尚需更大样本及多中心联合基础医学进一步研究验证。

### 【参考文献】

- [1] 中华医学会内分泌学分会.高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识 [J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(11):913-920.
- [2] LI H,LI X,MA H,et al. Atorvastatin combining with probucol: a new way to reduce serum uric acid level during perioperative period of interventional procedure [J].Scientific World Journal,2014,2014:565367.
- [3] LI Q,ZHAO YG,WANG Z,et al.Effects of First High-Dose Atorvastatin Loading in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention [J].Am J Ther,2016.
- [4] SOEDA T,HIGUMA T,ABE N,et al.Morphological predictors for no reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction caused by plaque rupture [J].Eur Heart J Cardiovasc Imaging,DOI: http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jev341.
- [5] 陈亮,曲鹏,丁彦春,等.瑞舒伐他汀对高胆固醇血症患者血清尿酸水平的影响 [J].大连医科大学学报,2012,34(3):266-269.
- [6] ZHANG J,LI Y,TAO GZ,et al.Short-term rosuvastatin treatment for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients receiving moderate or high volumes of contrast media: a sub-analysis of the TRACK-D study [J].Chin Med J (Engl),2015,128(6):784-789.
- [7] ZHAO S,QI G,TIAN W,et al.Effect of intracoronary nitroprusside in preventing no reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis [J].J Interv Cardiol,2014,27(4):356-364.

(下转第 463 页)

义抗 CCP 抗体、IgG 和 IgM 与 RA 患者病情活动度相关,抗 CCP 抗体阳性具有更加严重的致病性,临床应重视免疫球蛋白水平在评价 RA 患者病情活动度方面的价值,联合检测可为临床个性化治疗提供实验室依据。

### 【参考文献】

- [1] LARS KLARESKOG ,LEONID PADYUKOV ,JOHNNY LOREN TZEN *et al.*Mechanisms of disease: genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis [J]. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2006 2( 8) : 425-433.
- [2] IAIN B.MCINNES ,GEORG SCHETT.The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J].*The New England Journal of Medicine* 2011 365 ( 23) : 2205-2219.
- [3] USLU AU ,KÜCÜK A ,SAHIN A ,*et al.*Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio [J]. *International Journal of Rheumatic Diseases* , 2015 18( 7) : 731-735.
- [4] TROUW LA ,HUIZINGA TW ,TOES RE.Autoimmunity in rheumatoid arthritis: different antigens-common principles [J]. *Ann Rheum Dis* 2013 72( suppl 2) : 132-136.
- [5] YE Y ,LI SL ,XIE M *et al.*Judging disease activity in rheumatoid arthritis by serum free kappa and lambda light chain levels [J]. *Kaohsiung J Med Sci* 2013 29( 10) : 547-553.
- [6] GOTTENBERG JE ,MICELI-RICHARD C ,DUCOT B *et al.*Markers of B lymphocyte activation are elevated in patients with early rheumatoid arthritis and correlated with disease activity in the ES-POIR cohort [J]. *Arthritis Res Ther* 2009 11( 4) : 114-116.
- [7] 徐勇,傅松雄,徐友红.风湿三项和免疫球蛋白检测对 RA 患者诊断中的作用[J].*放射免疫学杂志* 2011 24( 1) : 84-85.
- [8] 李德红,李勇,居军,等.类风湿关节炎合并感染患者血清免疫球蛋白和不提检测的意义[J].*医学综述* 2012 18( 21) : 364-367.
- [9] 张剑,解洁,张铁翼.散射免疫比浊法检测类风湿性关节炎患者血清 CRP 和免疫球蛋白研究[J].*中外医疗* 2008 25( 1) : 130-131.
- [10] NAM JL ,HUNT L ,HENSOR EM *et al.*Enriching case selection for imminent RA: the use of anti-CCP antibodies in individuals with new non-specific musculoskeletal symptoms—a cohort study [J]. *Ann Rheum Dis* 2016 75( 8) : 1452-1456.
- [11] VIATTE S ,MASSEY J ,BOWES J *et al.*Replication of genetic loci outside the HLA conferring susceptibility to anti-CCP negative rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol* 2016 [Epub ahead of print].
- [12] MOCELIN V ,NISHIHARA RM ,UTIYAMA SR *et al.*Anti-CCP Antibodies and Rheumatological Findings in Brazilian Patients with Crohn's Disease [J]. *Digestion* 2015 91( 4) : 303-306.
- [8] CHEN WR ,TIAN F ,CHEN YD *et al.*Effects of liraglutide on no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol* 2015 208: 109-114.
- [9] LEE CH ,TAI BC ,LOW AF *et al.*Angiographic no-reflow and six-month mortality in elderly ( ≥75 years old) Asian patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: A single center experience from 1998 to 2007 [J]. *Acute Card Care* 2010 12 ( 2) : 63-69.
- [10] NDREPEPA G ,TIROCH K ,FUSARO M *et al.*5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol* 2010 55( 21) : 2383-2389.
- [11] ZHOU SS ,TIAN F ,CHEN YD *et al.*Combination therapy reduces the incidence of no-reflow after primary per-cutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction [J]. *J Geriatr Cardiol* 2015 12( 2) : 135-142.
- [12] 黄宇翔,魏芝宝,姚超永.术前强化瑞舒伐他汀钙治疗对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者介入术后的临床观察 [J].*血栓与止血学* 2014 20( 6) : 301-304.
- [13] 刘长青,刘晓坤,张琦,等.围术期强化瑞舒伐他汀钙治疗对急性 ST 段抬高型心肌梗死介入术后的影响 [J].*中国临床研究* , 2015 28( 11) : 1439-1442.
- [14] 王锦纹,陈韵岱,王长华,等.尿酸与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 后冠状动脉血流相关性的研究 [J].*中华医学杂志* , 2012 92( 44) : 3100-3103.
- [15] NOHARA R ,DAIDA H ,HATA M *et al.*Effect of intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in Japanese patients: Justification for Atherosclerosis Regression Treatment ( JART) study [J]. *Circ J* 2012 76( 1) : 221-229.
- [16] XILIFU D ,ABUDULA A ,REHEMU N *et al.*Effect of rosuvastatin on hyperuricemic rats and the protective effect on endothelial dysfunction [J]. *Exp Ther Med* 2014 8( 6) : 1683-1688.

(上接第 459 页)