

# 他汀类药物预防心房颤动研究

李云婧综述 朱 伟 刘铭雅审核

**【摘要】** 心房颤动(Af)是临床实践中最常见的心律失常之一。他汀类药物对心血管疾病引发的 Af 以及手术后 Af 均有预防作用,但其机制尚不清楚,可能与其抗炎症、抗氧化应激作用以及作用于心房肌离子通道、作用于肾素-血管紧张素系统有关。

**【关键词】** 他汀类药物;心房颤动;心律失常;机制

他汀类药物,即羟甲基戊二酸单酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂,具有独立于降血脂以外的心肌保护作用,因而其在心血管疾病防治中的重要地位受到越来越多人的注意。有研究表明他汀类药物具有预防心房颤动(Af)的作用,但具体作用机制尚不完全清楚。

## 1 循证医学证据

高血压、心肌梗死、心力衰竭、瓣膜性心脏病等心血管病变都是与 Af 有关的独立危险因素,各种心胸手术后 Af 的发生率也很高。他汀类药物预防 Af 的作用最早来自于对临床患者的观察,随后较多的临床试验也初步证实其相应的临床价值。

### 1.1 对心血管病变患者 Af 的预防

冠心病和心功能不全均与 Af 发生的风险增高密切相关。Young-Xu 等<sup>[1]</sup>最早对 449 例稳定型冠心病患者进行了 5 年的随访研究,发现他汀类药物独立于调脂作用以外的降低 Af 发生防治作用,并且存在明确的正性疗效/剂量反应关系。同样,对于心功能不全患者,一项对 25 268 例左室射血分数 $\leq 40\%$ 的患者研究表明,无论是高血脂还是血脂正常者,接受降脂治疗的 Af 发生率低于未接受降脂治疗的患者,该效应独立于降脂作用之外,并且其预防 Af 的效应明显大于血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和 $\beta$ 受体阻滞剂<sup>[2]</sup>。然而,最近 Adabag 等<sup>[3]</sup>对 13 783 例冠心病患者

的回顾性研究显示,他汀类药物对于冠心病患者 Af 的发生不具有预防作用,但可降低在合并慢性心功能不全患者中 Af 的发生。该是一个目前同类项目中样本量最大的研究,但由于其是一个回顾性研究故设计存在局限性。这些临床数据 display 了他汀类药物在心功能不全患者 Af 预防中的作用,但对于其在心功能代偿的冠心病患者中的作用,仍需要进一步大样本、随机对照临床试验数据的支持。

### 1.2 对复律后 Af 复发的预防

他汀类药物对于 Af 电复律后预防复发的疗效因入选患者的不同而存在差异。Siu 等<sup>[4]</sup>最先对孤立性 Af 患者进行电复律的回顾性研究发现,服用他汀类药物显著降低 Af 复发率。对 Af 持续时间 48 h 以上的患者,Ozaydin 等<sup>[5]</sup>的前瞻性随机研究表明:阿托伐他汀能明显降低 Af 复发的风险。然而,在一个由 114 例持续性 Af 患者组成的队列研究结果未能证明普伐他汀能预防复律后 Af 的复发<sup>[6]</sup>。最近 Humphries 等<sup>[7]</sup>的研究显示,虽然单独他汀类药物治疗和电复律后 Af 复发之间并无相关性,但使用他汀类药物可以显著降低同时服用 $\beta$ 受体阻滞剂患者的 Af 复发率。他汀类药物对孤立性 Af 及 Af 病程较短患者有效,在慢性持续性 Af 患者电复律后保护作用疗效不明确,这可能与患者病程较长,心房重构使 Af 易于诱发和维持有关;另外,他汀类药物治疗时间过短也有可能使其不能发挥改善心房重构作用。Humphries 等<sup>[7]</sup>的这一研究同时提示他汀类药物和 $\beta$ 受体阻滞剂之间可能存在交互作用,

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院心内科

因此,客观地评价他汀类药物用于 Af 复律后的预防作用同样需要双盲大样本临床试验进行更长时间的随访,同时还需要好的临床设计以观察其与其他药物如 ACEI 类或  $\beta$  受体阻滞剂等联合使用的疗效。

### 1.3 对心胸外科手术术后 Af 的预防

Af 是心脏外科手术后最多发的并发症。Dotani 等<sup>[8]</sup>最先报道了术前应用他汀类药物与降低冠状动脉搭桥(CABG)术后 Af 之间显著的相关性。ARMYDA-3 研究<sup>[9]</sup>是目前唯一一个研究他汀类与术后 Af 关系的前瞻性随机对照临床试验,结果表明:术前使用阿托伐他汀可减少体外循环支持下择期心脏手术患者术后新发 Af,并缩短住院的时间。

然而最近一项对 4 044 例心脏手术患者进行的回顾性研究<sup>[10]</sup>却也未能见证实术前使用他汀类药物可降低术后 Af 发生危险。该研究样本量更大,但由于是回顾性研究,可能存在患者基础疾病之间的偏倚;并且对用药种类、周期及剂量没有做到标准化。因此仍然有待于大样本随机对照研究提供更为可靠的数据。

综上所述,基于现有的循证医学所提供的数据,初步表明他汀类药物可以预防心血管病及心胸外科手术术后患者的 Af。然而,部分研究是回顾性研究,没有对他汀类药物就其类别、剂量及疗程等进行标准化,病例选择也存在偏倚,因而造成不同研究结果间的差别。因此,仍有待于更大规模的前瞻性随机双盲对照试验来进一步证实其疗效。

## 2 作用机制

随着他汀类药物在临床的广泛应用,其调脂作用以外的对心血管疾病的种种益处显现出来,被称为“多效性”(pleiotropic)。他汀类药物抗 Af 作用是多种机制综合作用的结果。目前,对其抗炎症及抗氧化应激作用研究最多。此外,有资料显示其可通过改变心房肌离子通道,作用于肾素-血管紧张素(RAS)系统等方式发挥抗 Af 作用。

### 2.1 抗炎和抗氧化应激作用

炎症可造成心肌细胞变性、坏死、凋亡,改变心肌的均一性,促进 Af 的发生和维持。C 反应蛋白(CRP)是炎症反应敏感的标志物之一。Kuma-

gai 等<sup>[11]</sup>曾用 20 只狗建立无菌性心包炎致心律失常模型,证实术后 2 d 阿托伐他汀组较对照组 CRP 水平显著降低, Af 持续时间显著缩短,有效不应期(AERP)延长,房内传导时间缩短。表明阿托伐他汀可抑制炎症反应,同时预防 Af 的发生。临床研究也发现,他汀类药物可降低心脏病患者以及电复律之后的高敏 CRP 水平<sup>[5]</sup>,以及心脏手术后 CRP 水平<sup>[8]</sup>。

氧化应激的增强在 Af 的发生和持续过程中发挥了重要作用,可造成心房肌细胞线粒体功能改变,进而导致细胞凋亡、间质纤维增生,引发结构重构。他汀类药物通过抑制 *rac1*、*nox-1*、*p22<sup>phox</sup>* 等 NADPH 氧化酶复合物亚单位,激活过氧化氢酶而减少活性氧簇生成,最终达到抗氧化效果<sup>[12]</sup>。并具有增加超氧化物歧化酶活性的作用<sup>[13]</sup>。

### 2.2 其他机制

心房肌动作电位时程的缩短是心房电重构的基本表现,而离子重构则是电重构的基础。Vaquero 等<sup>[14]</sup>的研究发现阿托伐他汀对钾通道 *h Kv1.5*、*Kv4.3* 可产生浓度依赖型阻滞,延长鼠的动作电位。对人心房肌细胞研究的数据显示,阻滞 *IK<sub>ur</sub>* 和 *I<sub>to</sub>* 可增加平台期电流的高度和持续时间,以达到临床治疗 Af 的疗效<sup>[15]</sup>。因此研究他汀类药物对人心房肌细胞离子通道的影响可为临床提供更有价值的数据。

心房肌局部 RAS 系统与心肌纤维化密切相关,特别是血管紧张素 II(Ang II)可促心房重构和纤维化作用。Luo 等<sup>[16]</sup>研究发现辛伐他汀可以使血管紧张素转化酶的活性降低,减少 Ang II 的产生,从而减少 Af 的发生。他汀类药物作用于 RAS 系统的分子生物学机制与其对氧化应激信号转导通路的作用密切相关<sup>[17]</sup>。但是他汀类药物抗氧化应激作用是否与 ACEI 具有相互重叠作用尚没有详细的研究。因此,联合使用他汀类药物和 ACEI 类药物,观察其抗炎和氧化应激作用可能会为 Af 治疗带来新的思路。

## 3 结语

目前临床研究和基础研究显示,他汀类药物具有一定的预防 Af 发生和复发作用。由于临床数据有限,对某些 Af 类型的适应证尚不明确,因

此有待于一个大样本,设计完整的双盲随机对照研究来进一步证实其临床价值。另一方面,临床循证医学数据为他汀类药物治疗 Af 的机制提供了新思路:(1)他汀类药物的抗炎和氧化应激作用是否与传统的  $\beta$  受体阻滞剂、ACEI 具有重叠作用,这些药物联合应用是否能产生协同作用?(2)由于炎症和氧化应激均可加重心功能的恶化,而心脏功能不全与 Af 的发生密切相关,那么他汀类药物的 Af 预防作用是否基于其对心脏功能的改善和保护作用?(3)他汀类药物对离子通道的直接作用与传统抗心律失常药物的作用存在哪些异同,是否存在作用的叠加交互?这些问题的解决,将为他汀类药物在临床预防治疗 Af 中的价值提供更为可靠的数据。更进一步的大样本前瞻性临床试验势在必行。

#### 参 考 文 献

- [1] Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(12): 1379-1383.
- [2] Hanna IR, Heeke B, Bush H, et al. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction[J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3(8): 881-886.
- [3] Adabag AS, Nelson DB, Bloomfield HE. Effects of statin therapy on preventing atrial fibrillation in coronary disease and heart failure[J]. *Am Heart J*, 2007, 154(6): 1140-1145.
- [4] Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(11): 1343-1345.
- [5] Ozaydin M, Varol E, Aslan SM, et al. Effect of atorvastatin on the recurrence rates of atrial fibrillation after electrical cardioversion[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(10): 1490-1493.
- [6] Tveit A, Grundtvig M, Gundersen T, et al. Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(6): 780-782.
- [7] Humphries KH, Lee M, Sheldon R, et al. Statin use and recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion[J]. *Am Heart J*, 2007, 154(5): 908-913.
- [8] Dotani MI, Elnicki DM, Jain AC, et al. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting[J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(10): 1128-1130, A6.
- [9] Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study[J]. *Circulation*, 2006, 114(14): 1455-1461.
- [10] Virani SS, Nambi V, Razavi M, et al. Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Am Heart J*, 2008, 155(3): 541-546.
- [11] Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 62(1): 105-111.
- [12] Adam O, Frost G, Custodis F, et al. Role of Rac1 GTPase activation in atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(4): 359-367.
- [13] Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans[J]. *Circulation*, 2005, 111(18): 2356-2363.
- [14] Vaquero M, Caballero R, Gomez R, et al. Effects of atorvastatin and simvastatin on atrial plateau currents[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(5): 931-945.
- [15] Wettwer E, Hala O, Christ T, et al. Role of IKur in controlling action potential shape and contractility in the human atrium; influence of chronic atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2004, 110(16): 2299-2306.
- [16] Luo JD, Zhang WW, Zhang GP, et al. Simvastatin inhibits cardiac hypertrophy and angiotensin-converting enzyme activity in rats with aortic stenosis[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1999, 26(11): 903-908.
- [17] Tsai CT, Lai LP, Kuo KT, et al. Angiotensin II activates signal transducer and activators of transcription 3 via Rac1 in atrial myocytes and fibroblasts; implication for the therapeutic effect of statin in atrial structural remodeling[J]. *Circulation*, 2008, 117(3): 344-355.

(收稿:2008-12-04 修回:2009-02-10)

(本文编辑:金谷英)