

割放疗治疗局限期小细胞肺癌临床疗效相当, 不良反应患者能耐受, 在临床上均可行。而在如今精确治疗时代, 在做好患者选择、评估, 在进一步提高靶区适形度, 降低周围正常组织受量的基础上, 超分割放疗的总剂量有进一步提升的空间, 以期得到更高的局部控制和更好的生存获益。

#### 参考文献

- [1] 尤静, 于会明, 宋马小微, 等. 局限期小细胞肺癌加速超分割放疗同步 EP 方案化疗的剂量递增 I 期研究 [J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20 (1): 55-60.
- [2] 王伟力, 钟文, 刘大伟, 等. 胸部放疗分割与局限期小细胞肺癌失败模式的相关性研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25 (2): 216-219.
- [3] Rodriguez de Dios N, Calvo P, Rico M, et al. Recent developments in radiotherapy for small-cell lung cancer: a review by the oncologic group for the Study of lung cancer (Spanish radiation oncology society) [J]. Clin Transl Oncol, 2017, 19 (10): 1183-1192.
- [4] Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2002, 346 (2): 85-91.
- [5] 殷蔚伯, 谷铎之. 肿瘤放射治疗学 [M]. 3 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002: 1108-1111.
- [6] 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学 [M]. 4 版.

北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 601-608.

- [7] Waqar S N, Mrgenszteln D. Treatment advances in small cell lung cancer (SCLC) [J]. Pharmacol Ther, 2017, 180: 16-23.
- [8] De D, Pijls Johannesma M, Bentzen S M, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2006, 24 (7): 1057-1063.
- [9] 蓝柳. 局限期小细胞肺癌的胸部放射治疗进展 [J]. 癌症进展, 2010, 5 (8): 232.
- [10] Censheimer M F, Loo B W. Optimal radiation therapy for smallcell lung cancer [J]. Curr yreat Options Onod, 2017, 18 (21): 1-9.
- [11] Kalemkerian G P. Small cell lung cancer [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2016, 37 (5): 783-796.
- [12] Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase3, randomised, superiority trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18 (8): 1116-1125.
- [13] Zhu L, Zhang S, Xu X, et al. Increased biological effective dose of radiation correlates with prolonged survival of patients with limited-stage small cell lung cancer: a systematic review [J]. PLoS One, 2016, 11 (5): e0156494.
- [14] 刘亚洲, 徐海亭, 李文广. 同步放化疗治疗局限期小细胞肺癌疗效分析 [J]. 癌症进展, 2007, 5 (3): 393.

## • 临床研究 •

# 他汀强化预处理对 PCI 介导 CEMPAS 的防治效果观察

福建医科大学附属福清市医院 福建省福清市医院心血管内科 (福清 350300) 孙伏清 林永芳 周 密  
郭 城 黄 奇 林凯金 陈 平

**【摘 要】 目的** 探讨他汀类药物强化预处理对经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 介导的相关性远端血管栓塞及心肌灌注障碍 (CEMPAS) 的防治效果。**方法** 选择 212 例具备 PCI 术指征的急性冠脉综合征 (ACS) 患者, 男 156 例, 女 66 例; 年龄 (65±11) 岁。随机分为两组: 110 例术前 7 d 服用阿托伐他汀 40 mg/d 强化治疗, 其余 102 例服用阿托伐他汀 20 mg/d 常规剂量治疗。分别测量 PCI 术前及 PCI 术后心肌梗死溶栓治疗 (TIMI) 血流水平及术后 6 h 肌钙蛋白 I (TnI)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP), 并评估两组患者临床随访 3 个月的主要心血管事件。**结果** 两组患者的基线水平及血管造影的特征具有可比性。PCI 术前两组患者的 TnI、CK-MB 和 hs-CRP 水平无差异; PCI 术后 TnI、CK-MB 和 hs-CRP 水平均增加。他汀强化治疗组患者与常规剂量他汀治疗组比较, PCI 术后即刻 3 级血流发生率 [ (99.5±5.2)% vs (96.7±5.0)%,  $P<0.05$ ] 较高, 术后 6 h TnI、CK-MB、hs-CRP 水平 [ (0.36±0.12) vs (1.33±0.47) ng/mL,  $P<0.01$ ; (14.2±5.78) vs (47.3±16.4) IU/L,  $P<0.05$ ; (6.42±3.56) vs (8.23±3.67) mg/L,  $P<0.05$ ] 及随访 3 个月的主要心血管事件发生率 (0.9% vs 2.9%,  $P<0.05$ ; 0.9% vs 3.9%,  $P<0.05$ ; 0.9% vs 2.9%,  $P<0.05$ ) 均明显降低。**结论** 该研究表明 ACS 患者实施阿托伐他汀强化预处理具有改善 PCI 介导的 CEMPAS 的防治效果。

**【关键词】** 他汀; 急性冠脉综合征; 经皮冠脉介入手术

**【中图分类号】** R543.3; R540.46 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)02-0027-04

## Statin pretreatment and intensive therapy for distal coronary embolization and abnormal myocardial perfusion related to percutaneous coronary interventions (CEMPAS)

SUN Fuqing, LIN Yongfang, ZHOU Mi, GUO

Cheng, HUANG Qi, LIN Kaijin, CHEN Ping. Department of Cardiovascular, Fuqing Municipal Hospital, Fuqing Municipal Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuqing, Fujian 350300, China

**【Abstract】 Objective** This study sought to investigate potential protective effects of atorvastatin in patients with CEMPAS undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 212 ACS patients [156 males and 66 females, aged  $(65 \pm 11)$  years] with PCI indications were randomly divided into two groups: 110 cases were taken seven days before PCI with atorvastatin 40 mg/day intensive treatment, and the remaining 102 patients were treated with regular doses of atorvastatin 20 mg/day. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) blood flow levels before and after PCI, and TnI, CK-MB, and hs-CRP six hours after operation were measured, and the major cardiovascular events within three months of clinical follow-up in both groups were assessed. **Results** Baseline clinical and angiographic characteristics of the two groups of patients were comparable. There were no differences in TnI, CK-MB and hs-CRP levels between the two groups of patients before PCI. TnI, CK-MB and hs-CRP levels increased after PCI. Patients in the statin intensive treatment group had slow blood flow or no regurgitation immediately after PCI. The levels of TnI, CK-MB, and hs-CRP at six hours after surgery were followed. Compared with maintaining regular doses of statin group, the major cardiovascular events during the 3-month follow-up period were significantly reduced. **Conclusion** The study shows that intensive atorvastatin pretreatment in patients with ACS can improve the prevention and treatment of PCI-mediated CEMPAS.

**【Key words】** statin; acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention

经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 已成为冠心病最有效的治疗手段之一。PCI 过程中对病变的机械干预可导致斑块破裂或血栓碎裂, 造成冠脉微栓塞, 进而使远端血管及微血管床发生慢血流或无血流及心肌灌注障碍, 这种现象被称为冠脉栓塞性心肌灌注障碍综合征 (CEMPAS)<sup>[1]</sup>。临床上 CEMPAS 十分常见, 可发生在 ST 抬高急性心肌梗死 (STEMI) 发病时间超过 24 h 延迟 PCI 及部分低危非 ST 段抬高急性冠脉综合征 (ACS) 择期 PCI 患者群中, 可致心肌梗死或梗死延展、心力衰竭、恶性心律失常及死亡, 其后果严重但尚无有效防治方法。CEMPAS 发生可能与不稳定斑块中的炎症介质、炎症细胞以及缺血再灌注对内皮的损伤相关<sup>[2]</sup>。研究表明, 他汀类药物除具有降脂作用外, 其降脂以外的作用也越来越受到重视, 特别是抗炎作用已成为人们关注的新视点<sup>[3]</sup>。目前强化他汀术前使用对缺血心肌的保护作用的研究多集中在 STEMI 直接 PCI 患者, 而对在 STEMI 发病时间超过 24 h 延迟 PCI 及部分低危非 ST 段抬高的 ACS 择期 PCI 患者群中的研究较少报道, 本研究旨在观察强化他汀类药物预处理对这部分 ACS 患者 PCI 的心肌保护作用。

### 1 资料与方法

**1.1 病例选择:** 1) 入选标准: STEMI 发病时间超过 24 h 延迟 PCI 及部分低危非 ST 段抬高 ACS 择期 (GRACE 评分小于 108 分) 拟行 PCI 治疗的患者; 未行他汀类药物强化治疗; 年龄 18~80 岁;

无严重的出血倾向及肝肾功能不全; 生命征稳定; 同意参加本试验并愿意接受临床随访者。2) 排除标准: 入组前服用过强化剂量的他汀类药物; 肝功能异常; 肾功能不全; 肌病或肌酸激酶 (CK) 异常; 24 h 内 STEMI 及中高危及非 ST 段抬高 ACS; PCI 失败; 1 个月内患脑血管病; 预期寿命短于 1 年者; 同时参与其他临床试验者。该研究方案得到福建医科大学附属福清市医院伦理委员会通过, 入选患者均签署知情同意书。

**1.2 随机分组:** 符合入选标准的患者随机分成他汀强化治疗组和常规剂量他汀治疗组, 制订统一的随机号, 严格按随机号分别入组。

**1.3 干预方案:** 治疗组术前 7 d 服用阿托伐他汀 40 mg/d 强化治疗; 对照组服用阿托伐他汀 20 mg/d 常规剂量治疗; 术后均服用阿托伐他汀 20 mg/d。

**1.4 观察指标:** 术前常规检查血常规、生化 (血脂、肝功能、肾功能、血糖、心肌酶学等)、凝血功能、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、脑钠肽 (BNP)、心电图 (ECG)、超声心动图 (UCG)。

术后常规检测心肌酶学、肌钙蛋白、肾功能、肝功能、血脂, 术后 24 h 检测心肌酶学、肌钙蛋白、hs-CRP、BNP、ECG、UCG。

观察介入术前、术后心肌梗塞溶栓治疗 (TIMI) 血流变化。慢血流定义为 TIMI 血流 2 级, 无复流定义为 TIMI 血流  $\leq 1$  级。研究终点: 一级终点为慢血流或无复流的发生; 二级终点为 3~6 个月随访不良主要心血管事件 (MACE), 定义为

心梗 (MI)、心源性猝死 (SCD)、充血性心衰 (CHF) 和靶病变血运重建 (TLR)。

**1.5 统计学方法:** 计量资料采用均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两两比较采用  $t$  检验; 计数资料用例 (百分率) 表示, 两两比较采用卡方检验。所有统计分析均通过 SPSS 22.0 统计软件计算, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床及造影指标:** 两组基线特征、临床情况、冠状血管造影术及介入治疗具有可比性 ( $P > 0.05$ )。见表 1、2。

表 1 两组基线特征比较

项目	他汀强化治疗组 (n=110)	常规剂量他汀治 疗组 (n=102)	P 值
年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$ )	68±11	67±10	0.76
性别 [例 (%)]	75 (68)	71 (69)	0.20
吸烟 [例 (%)]	29 (27)	27 (24)	0.50
冠状动脉疾病家族史 [例 (%)]	25 (23)	23 (24)	0.40
糖尿病病史 [例 (%)]	42 (38)	37 (36)	0.31
高血压 [例 (%)]	52 (47)	46 (45)	0.27
TC/ (mg/dL, $\bar{x} \pm s$ )	159 ± 18	156 ± 17	0.19
LDL/ (mg/dL, $\bar{x} \pm s$ )	89 ± 11	88 ± 10	0.86
TG/ (mg/dL, $\bar{x} \pm s$ )	129±28	128±27	0.49
HDL/ (mg/dL, $\bar{x} \pm s$ )	39±9	38±8	0.15
LVEF/ (% , $\bar{x} \pm s$ )	61±16	60±14	0.59
非 ST 段抬高 ACS (低 危) [例 (%)]	88 (80)	88 (86)	0.61
ST 抬高 ACS (发病时 间超过 24 h, 延迟 PCI) [例 (%)]	22 (20)	14 (14)	0.31

注: TC, 总胆固醇; LDL, 低密度脂蛋白; TG, 三酰甘油; HDL, 高密度脂蛋白; LVEF, 左室射血分数。

表 2 两组血管造影术特征

特征	他汀强化治疗组 (n=110)	常规剂量他汀治 疗组 (n=102)	P 值
单支病变 [例 (%)]	65 (59)	60 (60)	0.27
双支病变 [例 (%)]	37 (33)	35 (34)	0.20
多支病变 [例 (%)]	13 (12)	10 (10)	0.16
分支病变 [例 (%)]	22 (21)	21 (20)	1.12
CTO 病变 [例 (%)]	11 (10)	11 (12)	0.80
左主干病变 [例 (%)]	5 (5)	6 (6)	0.55
病变类型 (B2/C) [例 (%)]	11 (10)	9 (9)	0.80
药物洗脱支架/个	133	127	0.51
裸金属支架/个	10	9	0.56
平均病变长度/ (mm, $\bar{x} \pm s$ )	18.2±9.0	15.8±7.7	0.09
平均支架长度/ (mm, $\bar{x} \pm s$ )	22.7±8.0	19.6±8.3	0.11
3 级血流发生率/ (% , $\bar{x} \pm s$ )	99.5±5.2	96.7±5.0	0.03

注: CTO, 冠状动脉慢性完全闭塞性病变。

**2.2 心肌酶和炎症指标:** TnI、CK-MB 和 hs-CRP 的值在 PCI 前两组无区别, 而在 PCI 术后两组均增加。PCI 术后 6 h, TnI、CK-MB 和 hs-CRP 的水平他汀强化治疗组比常规剂量他汀治疗组明显降低 [ (0.36±0.12) vs (1.33±0.47) ng/mL,  $P < 0.01$ ; (4.2±5.78) vs (47.3±16.4) IU/L,  $P < 0.05$ ; (6.42±3.56) mg/L vs (8.23±3.67) mg/L,  $P < 0.05$ ]。见表 3。

表 3 两组心肌酶和炎症指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	他汀强化治疗组 (n=110)	常规剂量他汀治 疗组 (n=102)	P 值
PCI 术前			
CK-MB/ (IU/L)	10.0±4.0	9.5±4.1	0.23
TnI / (ng/dL)	0.12±0.01	0.10±0.05	0.26
hs-CRP/ (mg/L)	6.51±3.62	6.47±3.61	0.41
PCI 术后			
CK-MB/ (IU/L)	14.2±5.78	47.3±16.4	0.04
TnI/ (ng/dL)	0.36 ± 0.12	1.33±0.47	0.01
hs-CRP/ (mg/L)	6.42±3.56	8.23±3.67	0.05

**2.3 主要心血管事件随访:** 两组均无死亡事件。两组在 3 个月的随访期间 MI、CHF 和 TLR, 他汀强化治疗组比常规剂量他汀治疗组明显降低 (0.9% vs 2.9%,  $P < 0.05$ ; 0.9% vs 3.9%,  $P < 0.05$ ; 0.9% vs 2.9%,  $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组随访 3 个月的主要心血管事件 [例 (%)]

心血管事件	他汀强化治疗组 (n=110)	常规剂量他汀治 疗组 (n=102)	P 值
MI	1 (0.9)	3 (2.9)	0.05
CHF	1 (0.9)	4 (3.9)	0.04
SCD	0	0	0.65
TLR	1 (0.9)	3 (2.9)	0.05

注: MI, 心肌梗死; CHF, 充血性心力衰竭; SCD, 心源性猝死; TLR, 靶病变血运重建。

## 3 讨论

PCI 术后慢血流或无复流定义为支架放置后即刻 TIMI 血流分级  $\leq 2$  级, 慢血流或无复流现象是冠状动脉微栓塞引起的微循环障碍的一种重要表现形式, 同时也是造成 CEMPAS 的主要原因。他汀类药物具有稳定斑块和逆转斑块、抗炎、改善内皮功能、抗血栓等特点, 术前大剂量他汀类药物预处理治疗有可能在防治 PCI 介导的 CEMPAS 方面取得突破<sup>[4]</sup>。本研究发现, PCI 术前强化他汀类药物的应用明显减少了 PCI 术后慢血流或无复流现象, 使慢血流或无复流发生率从 3.3% (对照组) 下降

至 0.5% (强化他汀组), 证实了 PCI 术前给予强化他汀类药物治疗可减轻术后冠状动脉微栓塞, 改善 PCI 术后慢血流或无复流现象。

心肌标志物的升高预示 PCI 术后心肌的损伤, 这可能与慢血流或无复流的发生有一定的关系。另一组常用以判断 PCI 术后冠状动脉微栓塞水平的指标为心肌标志物, 主要包括 CK-MB 和 TnI 等<sup>[5]</sup>。本文比较了强化他汀组和对照组患者 CK-MB 和 TnI 在直接 PCI 术前、术后 6 h 的浓度及其峰值水平, PCI 术前 TnI 和 CK-MB 的浓度及其峰值水平在两组间差异均无统计学意义, 而 PCI 术前强化他汀类药物的应用明显减少了 PCI 术后 6 h 的 CK-MB 和 TnI 的浓度及其峰值水平, 使 TnI 和 CK-MB 的浓度及其峰值水平分别从 1.33 (对照组) 下降至 0.36 (强化他汀组), 47.3 (对照组) 下降至 4.2 (强化他汀组)。进一步研究分析发现强化他汀类药物治疗后 CK-MB 和 TnI 的降低和术后粘附分子的降低是一致的, 可改善 PCI 术后慢血流或无复流的发生, 从而保护心肌的损伤。此与 ARMYDA-ACS 的研究结果是一致的<sup>[6-7]</sup>。

大样本的研究表明炎症因子 hs-CRP 是冠状动脉硬化患者未来冠脉事件的独立预测因子。已经证明他汀能够降低 ACS 患者急性期及随访期间的 hs-CRP 水平。在本研究中, 结果同样发现强化他汀组患者 PCI 术后 hs-CRP 水平显著低于对照组, 提示内皮炎症反应的减少可能可以解释他汀类药物对 PCI 术相关性心肌损伤的保护作用<sup>[8]</sup>。

我们的研究表明强化他汀预处理还能改善随访 3 个月的主要心血管事件。此与他汀对于 ACS 患者 PCI 术后的早期保护作用来自于他汀的多效性, 尤其是抗炎、改善微循环, 预防慢血流或无复流的发生有关<sup>[9-10]</sup>。本研究比较了两组患者接受 PCI 术后 3 个月 MACE 发生率, 结果同样发现强化他汀组患者 PCI 术后 3 个月的随访期间 MI、CHF 和 TLR 比对照组明显降低, 由于样本量过小, 对照组及强化他汀治疗组中无发生死亡, 差异无统计学意义。

本研究的主要局限性为单中心研究, 人群相对较小和随访时间较短 (仅 3 个月)。所以结果有待于将来的多中心、大样本的长期随访的实验证实。该研究表明, ACS 患者他汀预处理能够减轻 PCI 术后心肌损伤。ACS 患者实施阿托伐他汀强化预处

理具有改善 PCI 介导的 CEMPAS 的防治效果。

## 参考文献

- [1] Selvanayagam J B, Cheng A S, Jerosch-Herold M, et al. Effect of distal embolization on myocardial perfusion reserve after percutaneous coronary intervention; a quantitative magnetic resonance perfusion study [J]. *Circulation*, 2007, 116 (13): 1458-1464.
- [2] Hoon K Y, Ae-Young H, Ho J M, et al. A comparison between statin with ACE inhibitor or ARB therapy in STEMI patients who underwent successful PCI with drug-eluting stents [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 289: 109-117.
- [3] Taqueti V R, Ridker P M. Lipid-Lowering and antiinflammatory benefits of statin therapy: More than meets the plaque [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10 (7): 112-119.
- [4] Wongsalap Y, Jedsadayanmata A. Trends and predictors of high-intensity statin therapy and LDL-C goal achievement among Thai patients with acute coronary syndrome [J]. *J Cardiol*, 2020, 75 (3): 275-281.
- [5] Wakana N, Tsubata H, Zen K. A case report: Near-infrared spectroscopy ultrasonography can detect the plaque stabilization of non-culprit lesion in ACS patients by the combination therapy of Pcsk9 inhibitor and statin [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, 73 (9): 123-129.
- [6] Xiao Y, He S Y, Zhang Z W, et al. Effect of high-dose statin pretreatment for myocardial perfusion in patients receiving percutaneous coronary intervention (PCI): a Meta-analysis of 15 randomized studies. [J]. *Medical Science Monitor*, 2018, 24 (3): 9166-9176.
- [7] Mitsuaki S, Shun M, Takayuki A, et al. Patterns of statin non-prescription in patients with established coronary artery disease: A report from a contemporary multicenter Japanese PCI registry [J]. *PloS one*, 2017, 24 (3): 1112-1118.
- [8] Nakamura D, Shimamura K, Capodanno D, et al. Fate of nonculprit plaques in patients with STEMI undergoing primary PCI followed by statin therapy [J]. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2017, 10 (7): 827-829.
- [9] Theodoropoulos K, Meelu O A, Mennuni M, et al. CRT-100.06 Differences in quantitative coronary angiographic (QCA) characteristics of coronary artery disease and clinical outcomes between statin pre-treated and statin-Naïve human immunodeficiency virus (HIV) patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) [J]. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2017, 10 (3): 620-627.
- [10] Sawano M, Kohsaka S, Abe T, et al. Patterns of statin non-prescription in patients with established coronary artery disease: A report from a contemporary multicenter Japanese PCI registry [J]. *PLOS ONE*, 2017, 12 (8): 82-87.