

冠心病研究

中国非 ST 段抬高型心肌梗死患者住院期间死亡的危险因素分析

伏蕊, 窦克非, 宋晨曦, 杨进刚, 许海燕, 高晓津, 李卫, 王杨, 刘佳, 张玉平, 宁彬, 万书平, 杨跃进, 代表中国急性心肌梗死注册登记研究组

摘要

目的: 探讨中国非 ST 段抬高型心肌梗死患者(NSTEMI)住院期间死亡的危险因素。

方法: 纳入 2013-01 至 2014-09 期间参加中国急性心肌梗死(CAMI)注册登记研究的 NSTEMI 患者 5 816 例。352 例患者在住院期间死亡, 为住院期死亡组, 余住院期间生存的 5 464 例患者为住院期生存组。收集患者基线资料、实验室检查、治疗方法、院内结局等资料, 以住院期间死亡为主要结局指标构建多因素 Logistic 回归模型, 探讨 NSTEMI 患者住院期间死亡独立危险因素。

结果: 6.05% (352/5816) 的 NSTEMI 患者在住院期间死亡, 两组患者基线资料存在显著差异。多因素 Logistic 回归分析结果提示, 年龄 [每增加 1 岁, 比值比 (OR) =1.027; 95% 可信区间 (CI): 1.014~1.041; $P<0.01$]、体重指数 (每增加 1 kg/m², OR=0.943; 95% CI: 0.900~0.988; $P<0.01$)、收缩压 (每增加 1 mmHg, OR=0.983; 95% CI: 0.978~0.988; $P<0.01$)、Killip 心功能分级 (每增加 1 级, OR=1.565; 95% CI: 1.370~1.786; $P<0.01$)、心跳骤停 (OR=3.118; 95% CI: 1.339~7.262; $P<0.01$)、ST 段压低 (OR=1.571; 95% CI: 1.169~2.110; $P<0.01$)、新发完全性左束支传导阻滞 (OR=4.579; 95% CI: 1.876~11.177; $P<0.01$)、血肌酐 (每增加 1 μmol/L, OR=1.004; 95% CI: 1.002~1.005; $P<0.01$)、白细胞计数 (每增加 1 × 10⁹/L, OR=1.100; 95% CI: 1.071~1.130; $P<0.01$)、从不吸烟 (OR=2.080; 95% CI: 1.460~2.962; $P<0.01$)、既往心肌梗死病史 (OR=1.913; 95% CI: 1.298~2.820; $P<0.01$)、经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 史 (OR=0.322; 95% CI: 0.142~0.729; $P<0.01$) 是患者住院期间死亡的独立危险因素。

结论: 本研究发现 12 个因素是 NSTEMI 患者住院期间死亡的独立危险因素, 有助于临床医生早期识别高危患者并选择最佳诊疗策略。

关键词 心肌梗死; 死亡率; 危险因素

Risk Factor Analysis for In-hospital Mortality in Patients With Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction in China

FU Rui, DOU Ke-fei, SONG Chen-xi, YANG Jin-gang, XU Hai-yan, GAO Xiao-jin, LI Wei, WANG Yang, LIU Jia, ZHANG Yu-ping, NING Bin, WAN Shu-ping, YANG Yue-jin, on Behalf of the study group of China Acute Myocardial Infarction Registry,

Department of Cardiology, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: YANG Yue-jin, Email: yangyjf@126.com

Abstract

Objective: To explore the risk factors for in-hospital mortality in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) in China.

Methods: The information of 5816 NSTEMI patients from 2013-01 to 2014-09 by China Acute Myocardial Infarction (CAMI) registry were extracted. Our research included in 2 groups: In-hospital death group, n=352 and In-hospital survival group, n=5464. The baseline condition, laboratory examination, treatment and the in-hospital outcomes were collected; the independent risk factors for in-hospital mortality were studied by multivariable Logistic regression analysis.

Results: 6.05% (352/5816) patients died during hospitalization. The baseline conditions were different between 2

基金项目: 国家“十二·五”科技支撑计划课题(2011BAI1B02); 公益性行业科研专项项目(201402001)

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 冠心病诊治中心(伏蕊、杨跃进、窦克非、宋晨曦、杨进刚、许海燕、高晓津); 心血管疾病国家重点实验室(李卫、王杨、刘佳); 山西省长治市人民医院 心血管内科(张玉平); 安徽省阜阳市人民医院 心血管内科(宁彬); 湖北省天门市第一人民医院 心血管内科(万书平)

作者简介: 伏蕊 主治医师 硕士 主要研究方向为冠心病临床诊疗 Email: fwrui@163.com 通讯作者: 杨跃进 Email: yangyjf@126.com 窦克非 Email: fwdoukefei@126.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 09-0845-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.09.003

groups. Multivariable Logistic regression analysis indicated that age, BMI, systolic blood pressure, Killip classification, heart arrest, ST-segment depression in ECG, new onset of Complete left bundle branch block, serum creatinine, white blood cells, Count non-smoker, previous history of MI and PCI were the independent risk factors for in-hospital mortality in NSTEMI patients.

Conclusion: The above 12 variables were the independent risk factors for in-hospital mortality in NSTEMI patients which should be helpful for identifying the high risk patients at the early stage in clinical practice.

Key words Myocardial infarction; Mortality; Risk factors

(Chinese Circulation Journal, 2017;32:845.)

急性心肌梗死是冠心病最严重、最凶险的表现形式,自从 2005 年开始,中国急性心肌梗死死亡率呈现快速上升趋势,估计目前中国的心肌梗死患者约为 250 万。根据有无心电图 ST 段抬高,急性心肌梗死通常分为 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 和非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI)。与 STEMI 患者相比, NSTEMI 患者的近期预后相对较好而远期预后相对较差^[1,2]。NSTEMI 患者临床表现及预后差异很大,影响预后的危险因素与 STEMI 患者不尽相同。GRACE 研究探讨了影响急性冠状动脉综合征 (ACS) 患者预后的独立危险因素,但是该研究针对的是 ACS 的全部疾病谱,包括 STEMI、NSTEMI 和不稳定性心绞痛 (UA),而不是专门针对 NSTEMI 患者,且 GRACE 研究仅纳入 2 750 例中国患者,样本量偏少^[3]。因此,本研究旨在探讨中国 NSTEMI 患者住院期间死亡独立危险因素。

1 资料与方法

研究对象:研究对象均来自中国心肌梗死 (CAMI) 注册登记研究。CAMI 注册登记研究是一项前瞻性全国多中心注册登记研究,全国共计 108 家医院参与研究,覆盖 31 个省、市及自治区,医院级别包括省级、地市级及县级^[4]。本研究患者入选标准:(1) 7 天内就诊的急性心肌梗死患者。(2) 入院诊断为 NSTEMI,诊断标准符合第三次全球急性心肌梗死统一定义^[5]。自 2013-01 至 2014-09 期间 CAMI 研究共计登记 6 209 例 NSTEMI 患者,排除年龄、体重指数 (BMI)、入院诊断及住院期间结局变量缺失或无效的 393 例患者,最终纳入 5 816 例患者。352 例 (6.05%) 患者在住院期间死亡 (住院期死亡组),余住院期间生存的 5 464 例患者为住院期生存组。采集两组患者的变量包括基线资料、就诊情况、实验室及影像检查、再灌注治疗方式、药物、临床结局等。本研究主要终点指标是住院期间全因死亡。

统计学方法:所有统计学分析利用 SAS 9.4 软件

进行。计量资料采用均数 \pm 标准差表示,两组比较采用非配对 t 检验。计数资料用计数和百分比表示,两组比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义,以住院期间死亡为终点,通过单因素分析筛选出有统计学差异的变量进入 Logistic 回归分析 ($P \leq 0.25$),利用多因素 Logistic 回归构建风险预测模型 ($P < 0.05$)。

2 结果

2.1 所有患者的基线资料、临床特点及实验室检查结果的比较 (表 1)

与住院期生存组患者相比,住院期死亡组患者年龄更大、女性患者更多、BMI 更低、合并糖尿病、高血压的比例更高,而目前吸烟者比例更低,心率更快,收缩压更低, Killip 心功能分级更高,更易出现心电图 ST 段压低、新发完全性左束支传导阻滞和心跳骤停 (P 均 < 0.05)。两组患者实验室检查结果提示,住院期死亡组患者的血小板计数、血肌酐水平、白细胞计数及血清钾浓度更高,而血红蛋白水平和左心室射血分数 (LVEF) 更低 (P 均 < 0.05)。

2.2 NSTEMI 患者住院期间死亡的危险因素分析 (表 2)

经单因素分析,共计 24 个变量并被纳入多因素回归模型中:年龄、BMI、血压、心率、Killip 心功能分级、血小板计数、血肌酐水平、血红蛋白、白细胞计数、血清钾浓度、LVEF、性别、ST 段压低、新发完全性左束支传导阻滞、心跳骤停、高血压、高脂血症、糖尿病、吸烟、心肌梗死病史、经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 病史、卒中史、心力衰竭史、慢性阻塞性肺疾病史。

多因素 Logistic 回归分析结果提示,共 12 个变量是影响患者院内死亡的独立危险因素:年龄 [每增加 1 岁,比值比 (OR) = 1.027; 95% 可信区间 (CI): 1.014~1.041; $P < 0.01$]、体重指数 (每增加 1 kg/m², OR = 0.943; 95% CI: 0.900~0.988; $P < 0.01$)、收缩压 (每增加 1 mmHg, OR = 0.983; 95% CI: 0.978~0.988; $P < 0.01$)、Killip 心功能分级

(每增加 1 级, OR=1.565; 95% CI: 1.370~1.786; $P<0.01$)、心跳骤停(OR=3.118; 95% CI: 1.339~7.262; $P<0.01$)、ST 段压低(OR=1.571; 95% CI: 1.169~2.110; $P<0.01$)、新发完全性左束支传导阻滞(OR=4.579; 95% CI: 1.876~11.177; $P<0.01$)、血肌酐(每增加 1 $\mu\text{mol/L}$, OR=1.004; 95% CI: 1.002~1.005; $P<0.01$)、白细胞计数(每增加 $1 \times 10^9/\text{L}$, OR=1.100; 95% CI: 1.071~1.130; $P<0.01$)、从不吸烟(OR=2.080; 95% CI: 1.460~2.962; $P<0.01$)、既往心肌梗死病史(OR=1.913; 95% CI: 1.298~2.820; $P<0.01$)、PCI 史(OR=0.322; 95% CI: 0.142~0.729; $P<0.01$)。

表 1 两组患者基线资料、临床特点及实验室检查结果比较 [例 / 例 (%)]

项目	住院期生存组 ($n=5464$)	住院期死亡组 ($n=352$)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	64.95 \pm 11.99	72.00 \pm 11.21	<0.01
女性	1690/5464 (30.9)	157/352 (44.6)	<0.01
体重指数 (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	24.09 \pm 3.05	23.03 \pm 3.12	<0.01
糖尿病	1254/5449 (23.0)	99/352 (28.1)	0.03
高血压	3176/5454 (58.2)	214/352 (60.8)	<0.01
高脂血症	460/5452 (8.4)	15/352 (4.3)	<0.01
早发冠心病家族史	169/5448 (3.1)	6/352 (1.7)	0.11
吸烟状态			<0.01
目前吸烟	1977/5437 (36.4)	62/349 (17.8)	—
戒烟	728/5437 (13.4)	47/349 (13.5)	—
从未吸烟	2732/5437 (50.2)	240/349 (68.8)	—
心绞痛史	2084/5439 (38.3)	149/352 (42.3)	0.14
陈旧性心肌梗死 (>1 个月)	588/5442 (10.8)	65/352 (18.5)	<0.01
心力衰竭病史	265/5443 (4.9)	49/352 (13.9)	<0.01
经皮冠状动脉介入治疗史	359/5431 (6.6)	12/352 (3.4)	<0.01
冠状动脉旁路移植术史	48/5442 (0.9)	4/352 (0.01)	0.56
卒中病史	546/5441 (10.0)	47/352 (13.4)	0.06
症状发作至就诊时间			0.68
1~7 天	2514/5375 (40.1)	140/344 (40.7)	—
12~24 h	760/5375 (14.1)	43/344 (12.5)	—
6~12 h	774/5375 (14.4)	56/344 (16.3)	—
<6 h	1687/5375 (31.4)	105/344 (30.5)	—
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	79.22 \pm 19.91	90.36 \pm 25.50	<0.01
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	134.66 \pm 25.72	121.77 \pm 28.61	<0.01
Killip 心功能分级			<0.01
I 级	3887/5424 (71.7)	131/349 (37.5)	—
II 级	997/5424 (18.4)	94/349 (26.9)	—
III 级	388/5424 (7.2)	53/349 (15.2)	—
IV 级	152/5424 (2.8)	71/349 (20.3)	—
心跳骤停	30/5345 (0.6)	16/350 (4.6)	<0.01
ST 段压低	2919/5371 (54.3)	225/345 (65.2)	<0.01
新发完全性左束支传导阻滞	31/5371 (0.6)	10/345 (2.9)	<0.01
肾功能不全史	137/5413 (2.5)	16/350 (4.6)	0.03
慢性阻塞性肺疾病史	131/5413 (2.4)	16/350 (4.6)	0.02
外周血管疾病史	65/5437 (1.2)	5/352 (1.4)	0.62
就诊时心肌酶增高	4750/5430 (87.5)	301/351 (85.8)	0.35
左心室射血分数(%, $\bar{x} \pm s$)	55.06 \pm 11.78	46.32 \pm 13.24	<0.01
血小板计数($\times 10^{12}/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	208.18 \pm 72.11	219.01 \pm 117.39	0.10
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	9.06 \pm 3.43	12.00 \pm 5.77	<0.01
血红蛋白(g/L , $\bar{x} \pm s$)	131.78 \pm 21.99	122.04 \pm 26.29	<0.01
血肌酐($\mu\text{mol}/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	88.35 \pm 60.38	130.45 \pm 103.90	<0.01
血清钾(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	3.96 \pm 0.50	4.18 \pm 0.77	<0.01
药物使用(入院前 1 周)			
阿司匹林	1010/5436 (18.6)	73/349 (20.9)	0.28
噻吩并吡啶类药物	341/5417 (6.3)	29/349 (8.3)	0.15
他汀类药物	773/5356 (14.4)	57/344 (16.6)	0.28

注: 1 mmHg=0.133 kPa, “—”: 无

表 2 非 ST 段抬高型心肌梗死患者住院期间死亡独立危险因素

危险因素	比值比	95% 可信区间	P 值
年龄	1.027	1.014~1.041	<0.01
体重指数	0.943	0.900~0.988	<0.01
收缩压	0.983	0.978~0.988	<0.01
Killip 心功能分级	1.565	1.370~1.786	<0.01
心跳骤停	3.118	1.339~7.262	<0.01
ST 段压低	1.571	1.169~2.110	<0.01
新发完全性左束支传导阻滞	4.579	1.876~11.177	<0.01
肌酐水平	1.004	1.002~1.005	<0.01
白细胞计数	1.100	1.071~1.130	<0.01
从不吸烟	2.080	1.460~2.962	<0.01
戒烟	1.433	0.878~2.338	<0.01
心肌梗死史	1.913	1.298~2.820	<0.01
PCI 史	0.322	0.142~0.729	<0.01

注: PCI: 经皮冠状动脉介入治疗

3 讨论

本研究发现如下 12 个变量是 NSTEMI 患者住院期间死亡的独立危险因素: 年龄、BMI、收缩压、Killip 心功能分级、心跳骤停、ST 段压低、新发完全性左束支传导阻滞、血肌酐水平、白细胞计数、从不吸烟、心肌梗死病史、PCI 史。对比 GRACE 研究^[5]证实的 8 个影响院内死亡的危险因素[年龄、心率、收缩压、肌酐、Killip 心功能分级、有无已知心脏事件(心跳骤停)、心肌损伤标志物、ST 段动态变化], 本研究新发现的可以影响 NSTEMI 患者院内死亡的独立危险因素为 BMI、新发完全性左束支传导阻滞、白细胞计数、吸烟状态、心肌梗死病史及 PCI 史。

本研究结果提示所有危险因素中, 新发完全性左束支传导阻滞与患者死亡风险关系尤为密切。既往研究同样报道左束支传导阻滞与急性心肌梗死患者住院期间死亡^[6]、院前死亡^[7]及心源性休克风险相关^[8]。急性心肌梗死伴左束支传导阻滞常提示病变累及希氏束或双侧传导束, 两种情况均有广泛心肌损伤。此外, 有研究报道左束支传导阻滞患者有更多传统心血管危险因素, 就诊时病情更重^[9], 也是患者预后不佳的可能原因。

本研究发现, 白细胞计数可以独立预测患者死亡风险。既往同样有研究报道白细胞计数与急性心肌梗死患者不良事件发生风险相关, 包括心力衰竭、心源性休克、院内死亡^[10]及通过心脏核磁证实的心肌梗死范围大小^[11]。然而, 也有部分研究报道白细胞计数与患者 1 个月及 1 年随访终点事件发生率无显著相关性^[12]。

本研究结果提示, BMI 较高的患者, 住院期间死亡率低于 BMI 低的患者, 即“肥胖悖论”现象。目

前已经有许多研究报道这一现象,可能的机制包括:肥胖患者相比正常体重患者年轻,更易接受优化药物治疗,侵入性诊疗措施^[13-15]。此外,超重患者有更多营养储备应对急性心梗期间急剧的代谢增加^[16]。本研究同样发现“吸烟悖论”现象存在,即调整年龄、性别、并存疾病等混杂因素后,吸烟者住院期间死亡率低于非吸烟者。可能机制包括吸烟者中氯吡格雷能够诱导更强的血小板抑制作用^[17,18],且心肌梗死后左心室重构的风险低于非吸烟者^[19]。然而由于吸烟及肥胖是公认的影响患者长期预后的危险因素,心肌梗死后患者仍应戒烟且维持 BMI 在 18.5~24.9 kg/m²^[20]。

本研究有一定的局限性。首先, CAMI 注册研究是纳入了全国各地不同层次医院的多中心研究,由于不同医院之间的心肌标志物检测方法、参考范围不完全一致,因此无法纳入分析。其次,本研究是基于 CAMI 注册研究单个数据库,研究结果应该在不同研究更大规模的队列中进一步验证。

中国急性心肌梗死注册登记研究的参加单位(按接收任书书的先后顺序):

中国医学科学院阜外医院, 哈尔滨医科大学第一附属医院, 齐齐哈尔市第一医院, 绥化市第一医院, 泰来县人民医院, 首都医科大学附属北京友谊医院, 首都医科大学附属北京同仁医院, 北京延庆县医院, 北京平谷区医院, 北京大兴区人民医院, 西安交通大学第一附属医院, 渭南市中心医院, 青海大学附属医院, 西宁市第一人民医院, 宁夏医科大学总医院, 吴忠市人民医院, 酒泉市人民医院, 金塔县人民医院, 新疆医科大学第一附属医院, 昌吉回族自治州人民医院, 阜康市人民医院, 中南大学湘雅二医院, 湘潭市中心医院, 湘乡市人民医院, 武汉同济医院, 湖北省天门市第一人民医院, 公安县人民医院, 南昌大学第二附属医院, 江西省萍乡市人民医院, 上栗县人民医院, 广东省人民医院, 江门市中心医院, 鹤山市人民医院, 广州中医药大学第一附属医院, 广西医科大学第一附属医院, 北海市人民医院, 合浦县人民医院, 贵州省人民医院, 遵义市第一人民医院, 盘县人民医院, 遵义市红花岗区人民医院, 吉林大学第一医院, 通化市中心医院, 辉南县人民医院, 中国人民解放军沈阳军区总医院, 岫岩满族自治县中心医院, 抚顺市中心医院, 天津医科大学总医院, 天津市宝坻区人民医院, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 江苏省苏北人民医院, 姜堰市人民医院, 徐州市中心医院, 福建医科大学附属协和医院, 厦门市心脏中心, 福建省龙岩市第一医院, 福建省福清市医院, 山西省心血管病医院, 山西省长治市人民医院, 屯留县人民医院, 山东省立医院, 泰安市中心医院, 新泰市人民医院, 河南省人民医院, 新乡市中心医院, 长垣县人民医院, 延津县人民医院, 林州市人民医院, 河南省平顶山市第二人民医院, 河南省叶县人民医院, 濮阳市安阳地区医院, 河北医科大学第二医院, 秦皇岛市第一医院, 浙江大学医学院附属第二医院, 浙江省台州医院, 台州市立医院, 上海交通大学医学院附属

瑞金医院, 华北石油管理局总医院, 秦皇岛市第二医院, 河北省沧州市人民医院, 衡水市哈励逊国际和平医院, 西华县人民医院, 濮阳市人民医院, 安徽省立医院, 阜阳市人民医院, 太和县人民医院, 内蒙古医科大学第一附属医院, 内蒙古赤峰市医院, 敖汉旗医院, 雅安市人民医院, 自贡市第一人民医院, 眉山市丹棱县人民医院, 昆明医科大学第一附属医院, 楚雄彝族自治州人民医院, 姚安县人民医院, 云南圣约翰医院, 海南省人民医院, 文昌市人民医院, 三亚市人民医院, 乌鲁木齐市友谊医院, 西藏自治区人民医院, 重庆医科大学附属第二医院, 上海市第十人民医院, 上海市奉贤区中心医院, 青海省心脑血管病专科医院, 海南藏族自治州人民医院, 青海省海东市化隆县人民医院。

参考文献

- [1] McManus DD, Gore J, Yarzelski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*, 2011, 124: 40-47.
- [2] Park HW, Yoon CH, Kang SH, et al. Early- and late-term clinical outcome and their predictors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2013, 169: 254-261.
- [3] Zhang LJ, Chen YD, Song XT, et al. Antithrombotic and antiplatelet therapies in relation to risk stratification in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: insights from the Sino-Global Registry of Acute Coronary Events. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122: 502-508.
- [4] Xu H, Li W, Yang J, et al. The China Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry: A national long-term registry-research-education integrated platform for exploring acute myocardial infarction in China. *Am Heart J*, 2016, 175: 193-201.e3.
- [5] The GI. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: A multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 2001, 141: 190-199.
- [6] Melgarejo-Moreno A, Galcerá-Tomás J, Consuegra-Sánchez L, et al. Relation of new permanent right or left bundle branch block on short- and long-term mortality in acute myocardial infarction bundle branch block and myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2015, 116: 1003-1009.
- [7] Rosell-Ortiz F, Mellado-Vergel FJ, Fernandez-Valle P, et al. Initial complications and factors related to prehospital mortality in acute myocardial infarction with ST segment elevation. *Emerg med J*, 2015, 32: 559-563.
- [8] Jakl M, Stasek J, Kala P, et al. Acute myocardial infarction complicated by shock: outcome analysis based on initial electrocardiogram. *Scand cardiovasc J*, 2014, 48: 13-19.
- [9] Wegmann C, Pfister R, Scholz S, et al. Diagnostic value of left bundle branch block in patients with acute myocardial infarction. A prospective analysis. *Herz*, 2015, 40: 1107-1114.
- [10] Seropian IM, Sonnino C, Van Tassel BW, et al. Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016, 5: 382-395.
- [11] Palmerini T, Brener SJ, Genereux P, et al. Relation between white blood cell count and final infarct size in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the INFUSE AMI trial). *Am J Cardiol*, 2013, 112: 1860-1866.
- [12] Smit JJ, Ottervanger JP, Slingerland RJ, et al. Comparison of usefulness of C-reactive protein versus white blood cell count to predict outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST elevation

- myocardial infarction. Am J Cardiol, 2008, 101: 446-451.
- [13] 王欢欢, 赵雪燕, 高展, 等. 体重指数对行介入治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者长期预后的影响. 中国循环杂志, 2017, 32: 348-352.
- [14] Niedziela J, Hudzik B, Niedziela N, et al. The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. Eur J Epidemiol, 2014, 29: 801-812.
- [15] Madala MC, Franklin BA, Chen AY, et al. Obesity and age of first non-ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2008, 52: 979-985.
- [16] Bucholz EM, Beckman AL, Krumholz HA, et al. Excess weight and life expectancy after acute myocardial infarction: The obesity paradox reexamined. Am Heart J, 2016, 172: 173-181.
- [17] Reed GW, Cannon CP, Waalen J, et al. Influence of smoking on the antiplatelet effect of clopidogrel differs according to clopidogrel dose: insights from the GRAVITAS trial. Catheter Cardiovasc Interv, 2017, 89: 190-198.
- [18] Zhang M, Liu X, Wang L, et al. Cigarette smoking might weaken the prognostic significance of cytochrome P450 2C19*2 polymorphism in acute myocardial infarction patients. J Cell Mol Med, 2016, 20: 1247-1254.
- [19] Symons R, Masci PG, Francone M, et al. Impact of active smoking on myocardial infarction severity in reperfused ST-segment elevation myocardial infarction patients: the smoker's paradox revisited. Eur Heart J, 2016, 37: 2756-2764.
- [20] Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. Circulation, 2011, 124: 2458-2473.
- (收稿日期: 2017-07-07)
(编辑: 许菁)

病例报告

甲减患者辛伐他汀联合非诺贝特药物相关肌病一例

张梦, 刘硕霖, 吴娜琼, 高莹, 郭远林, 李建军

1 临床资料

患者男性, 66 岁。因“肌痛 13 天, 肌酸激酶 (CK) 及转氨酶升高 1 天”来我院就诊。既往甲状腺术后继发甲状腺功能减低病史 4 年, 规律左甲状腺素钠治疗、甲状腺功能正常 1 年, 高血压、高脂血症病史 10 年, 规律非诺贝特 0.2 g bid 降脂治疗 10 年, 无肌肉不适症状及转氨酶升高。无剧烈运动及外伤史。2017-03-01 我院造影确诊冠心病并行介入治疗, 规律口服拜阿司匹林 100 mg qd、硫酸氢氯吡格雷 75 mg qd、富马酸比索洛尔 2.5 mg qd、盐酸地尔硫卓 15 mg tid、曲美他嗪片 20 mg tid、杏灵分散片 0.3 g、硝酸异山梨酯 15 mg tid、匹伐他汀钙 4 mg qn, CK 及转氨酶水平正常, 2017-03-16 停用匹伐他汀钙、改为辛伐他汀 20 mg qn 联合非诺贝特 0.1 g bid 口服降脂治疗。2017-04-08 出现双下肢乏力伴肌肉酸痛, 四肢皮温、感觉、运动正常, 无畏寒发热、腹痛腹泻、茶色尿、少尿等。2017-04-19 我院复查 CK 8280 IU/L、丙氨酸氨基转移酶 76 IU/L、天门冬氨酸氨基转移酶 151 U/L、总胆红素 20.9 μ mol/L、甘油三酯 (TG) 2.04 mmol/L、总胆固醇 3.61 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 0.91 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇 1.97 mmol/L, 甲状腺功能正常, 诊断为“他汀联合贝特类药物相关肌病、药物性肝损伤可能性大”于 2017-04-20 收入院。入院予停用他汀及非诺贝特、水化、碱化尿液及保肝治疗, 2017-04-26 CK 降至 291 IU/L, 肌肉症状消失, 转氨酶及胆红素恢复正常, 予加用匹伐他汀钙 4 mg qn, 嘱患者 2017-05-10 门诊复查血生化检查, 指导降脂治疗方案的调整。

2 讨论

合理、有效及安全使用他汀类药物对冠心病患者的转归有重要意义。然而, 他汀类药物不良反应并不少见。2015 年欧洲动脉粥样硬化协会发布的他汀相关肌损伤的专家共识显示

7%~29% 他汀用药者曾有相关肌肉症状。可能病因包括: (1) 高强度他汀治疗。PRIMO 研究指出高强度他汀治疗相关肌病发生率 5.1%~18.2%, 辛伐他汀 80 mg/d 肌病发生率最高 (18.2%), 出现肌肉症状的中位时间是 1 个月。(2) 他汀联合贝特类药物。贝特类药物能抑制他汀葡萄糖醛酸化作用, 使他汀类药物的活性酸型浓度增加, 加重他汀相关肌病危险。(3) 经 CYP3A4 同工酶代谢的药物如环孢菌素、大环内酯类抗生素、抗病毒药物等或食物如西柚汁, 与他汀合用时增加肌病风险。(4) 甲减是他汀和/或贝特类药物相关肌病发生的危险因素, 报道显示用药期间可出现肌损伤、横纹肌溶解、急性肾衰竭。

经验与教训: 第一, 补充甲状腺激素治疗甲减病情控制平稳、甲状腺功能正常的患者仍存在肌损伤风险。第二, 他汀及贝特类药物联合降脂治疗指征需明确。ASCVD 极高危人群在他汀药物治疗后 TG 或 HDL-C 水平仍未达标时, 有他汀联合贝特类药物降脂治疗指征, 而本患者在他汀治疗期间 TG 仅轻度升高, 无联合用药指征, 应停用非诺贝特。同时, 本患者为 ASCVD 极高危人群, 有强化他汀用药指征, 中等强度匹伐他汀治疗期间无不适症状, 非诺贝特联合辛伐他汀 25 天诱发肌病, 停药后病情明显好转, 考虑非诺贝特联合辛伐他汀相关肌病, 因此, 建议在监测 CK 同时继续匹伐他汀 4 mg/d 治疗。第三, 有甲减病史的冠心病患者, 当存在轻度 TG 升高时, 不宜应用贝特类药物; 无甲减病史的冠心病患者, 若存在中重度 TG 升高, 应谨慎联用他汀及贝特类药物降脂治疗。第四, 有甲减病史的冠心病患者应用他汀联合贝特类药物期间, 出现肌病时, 立即停用他汀及贝特类药物、对症治疗后, 肌病损伤是可逆性的。

(收稿日期: 2017-05-05)

(编辑: 王宝茹)

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 血脂异常与心血管疾病诊治中心
作者简介: 张梦 住院医师 硕士 主要从事血脂异常与动脉粥样硬化研究 Email: mengzhang0071@163.com 通讯作者: 李建军 Email: 13901010368@163.com
中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 09-0849-01 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.09.004