心房颤动发病机制及其治疗研究进展专题

·综 述·

他汀类药物在心房颤动治疗中的研究进展

陈晓庆，戴秋艳*
（上海交通大学附属第一人民医院心内科，上海 200080）

摘要：他汀类药物可以预防心房颤动的发生发展，且其本身无潜在的致心律失常作用。同时，他汀类药物可通过抑制心房结构重构、氧化应激、心房电重构以及血栓形成等抑制心房颤动。本文综述他汀类药物在心房颤动一级及二级预防中的作用，以供临床参考。

关键词：心房颤动；他汀类药物；心房结构重构；氧化应激
中图分类号：R541.7+5；R972+.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)09-0584-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.09.002

Statins in the treatment of atrial fibrillation

CHEN Xiao-qing, DAI Qiu-yan*
(*Department of Cardiology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China*)

Abstract: Statins can prevent from the development of atrial fibrillation, and it does not have potential arrhythmia effects. Actually, the atrial fibrillation control of statins is through inhibiting atrial structural remodeling, oxidative stress, electrical remodeling and thrombosis. This review summarizes the statins' role in primary and secondary prevention of atrial fibrillation to provide a clinical reference.

Key words: atrial fibrillation; statins; atrial structural remodeling; oxidative stress

心房颤动（又称房颤）的药物治疗主要基于节律、心率的控制以及血栓的预防。传统抗心律失常药物都有潜在的致心律失常作用，临床使用受到一定限制。旨在纠正危险因素、预防疾病的房颤一级预防意义更大。研究显示，他汀类药物除降血脂的作用外，在房颤的发生、发展中亦存在潜在治疗作用，可抑制房颤的电重构及结构重构，且其无致心律失常的风险[1]。本文综述他汀类药物在房颤一、二级预防中的作用。

1 他汀类药物预防房颤的发生及复发

1.1 他汀类药物与心脏手术患者

他汀类药物可降低心脏手术患者术后的房颤发生率。冠脉搭桥术患者，1/3 在术后早期可出现房颤[2]。基于 15 项临床研究、囊括 9 369 例患者的荟萃分析显示，他汀类药物虽不影响冠脉搭桥术后的全因死亡率及心肌梗死的发生率，但可有效降低患者房颤的发生率，同时还可降低患者血清炎性标志物的表达，并可缩短患者住院时间[2]。另一项纳入 32 项随机对照研究、共包含 71 005 例患者的荟萃分析显示，他汀类药物可以显著降低心脏手术患者术后房颤的发生率，并可作为房颤的二级预防药物[3]。Xie 等[4]将 87 例因房颤行射频消融术的患者随机分为阿托伐他汀组和非阿托伐他汀组，两组患者均给予房颤常规治疗，阿托伐他汀组在此基础上加用阿托伐他汀（每次 20 mg，一日 1 次），术后随访 1 个月，采用二维超声检查左心房结构，结果显示，两组左心房结构无明显改变，但是阿托伐他汀组患者的左

收稿日期：2018-07-02；**修回日期：**2018-07-24
作者简介：陈晓庆，博士，心内科医师，研究方向：心房颤动的发病机制及临床研究。
通信作者：戴秋艳，主任医师，教授，博士生导师。研究方向：高血压、冠心病及心力衰竭的诊断及药物治疗。
基金项目：国家自然科学基金项目(8167020457)。

心房功能显著改善且心房顿抑时间缩短。

1.2 他汀类药物与非心脏手术患者

他汀类药物也可降低不同人群非手术患者的房颤发生率。一项纳入了 1999—2010 年共 51 374 例房颤患者和 513 670 例对照人群的病例对照研究显示，相对于未服用过他汀类药物的人群而言，连续服用他汀类药物 1 年，房颤的发生率可降低 1.35 倍 [5]。一项针对 2006—2015 年 55 岁以上的无靶器官损害、缺血性血管疾病的高血压患者的回顾性队列研究显示，他汀类药物可以将这类患者的房颤发生率降低 9%[6]。Chang 等 [7] 针对接受他汀类药物治疗的 6 767 例慢性肾功能不全的患者及 63 678 例非慢性肾功能不全的患者进行了为期 4 年的随访，观察房颤及心房扑动（又称房扑）的发生率。结果显示，整个人群中，1 118 例患者出现了房颤或房扑；连续应用他汀类药物治疗在肾功能不全组及非肾功能不全组均可显著降低房颤或房扑的发生率。Barkas 等 [8] 纳入了 1 223 例高脂血症患者，采用 $CHADS_2$ 评分和 CHA_2DS_2-VASc 评分预测其房颤的发生率，平均随访 6 年。结果显示，$CHADS_2$ 评分和 CHA_2DS_2-VASc 评分均可有效预测患者的房颤发生率；而将高密度脂蛋白胆固醇纳入评分系统，可增加两者对房颤的预测能力。

2 他汀类药物改善房颤患者的预后

他汀类药物可降低房颤患者的心血管死亡率、全因死亡率，减少血栓栓塞时间，改善房颤患者的生活质量。Yao 等 [9] 将 92 例房颤患者随机分为病例组和对照组，每组各 46 例，两组患者均接受氟伐他汀治疗，病例组在此基础上加用贝那普利，结果显示，氟伐他汀和贝那普利联合使用有助于房颤患者维持窦性心律；随访 6 个月后，患者的左心房明显缩小，其生活质量显著改善。Proietti 等 [10] 的研究共纳入了 2 636 例房颤患者，其中 48.8% 患者服用他汀类药物，随访 1 年显示，他汀类药物可显著降低心血管死亡率、全因死亡率；进一步的亚组分析得到了同样的结果。Kumagai 等 [11] 的一项前瞻性的研究发现，与单用华法林相比，联合应用华法林及他汀类药物可显著降低非瓣膜病房颤患者的全因死亡率；对于非瓣膜病房颤合并糖尿病的患者，联合应用华法林及他汀类药物可有效降低血栓栓塞事件的发生率。但是，部分他汀类药物在和新型口服抗凝药联用的过程中，可能导致新型口服抗凝药的大出血风险增加。有研究发现，虽然在 66 岁以上的患者中将达比加群酯和辛伐他汀或洛伐他汀联合应用不会增加患者脑卒中的发生风险，然而，辛伐他汀和洛伐他汀均可抑制 P- 糖蛋白及羧酸酯酶，因此会干扰达比加群酯的代谢，从而增加患者发生大出血风险 [12]。因此对于 66 岁以上使用达比加群酯的患者，应避免同时使用辛伐他汀和洛伐他汀。

3 他汀类药物在房颤中的作用机制

3.1 他汀类药物与心房结构重构

他汀类药物可有效改善心房结构重构。快速心房起搏诱导房颤的兔子模型试验显示，房颤模型兔心房有效不应期缩短、L 型钙通道 α1c 低表达、Ⅰ型胶原及Ⅲ型胶原表达增加、基质金属蛋白酶 -2 及基质金属蛋白酶 -9 表达上调，给予阿托伐他汀可有效逆转上述改变，从而有效预防心房结构重构 [13]。Shiroshita-Takeshita 等 [14] 在房颤伴心力衰竭的犬模型中发现，辛伐他汀通过抑制心房成纤维细胞增殖、改善左心室功能、改善心房结构重构，从而减少房颤的发生。Tuerdi 等 [15] 在异丙肾上腺素诱导的心脏重构的 BALB/c 小鼠模型中发现，辛伐他汀可显著改善心脏肥厚、纤维化及炎症。

他汀类药物通过多种机制抑制心房结构重构。在血管紧张素Ⅱ（Ang Ⅱ）诱导的大鼠心房结构重构中，Ang Ⅱ /Rac1/ 转录转导因子 3 信号通路发挥重要作用；辛伐他汀通过抑制该信号通路，可抑制房颤的结构重构 [16]。房颤患者内源性的一氧化氮合酶抑制剂（二甲基精氨酸）表达增加。Li 等 [17] 将 20 只犬随机分为假手术组、心房快速起搏诱导房颤组、房颤＋瑞舒伐他汀组。试验结果显示，相对于房颤组，瑞舒伐他汀＋房颤组的受试犬心房大小、左心耳容积明显减小，左心房的收缩功能显著增强，二甲基精氨酸表达显著减低，心房纤维化程度及心房肌细胞的凋亡程度均减轻。在一氧化氮生物活性降低的情况下，肾素 - 血管紧张素系统进一步促进心房重构，

导致房颤。Yagi 等[18]针对一氧化氮合酶敲除小鼠，给予 Ang Ⅱ刺激，并给予匹伐他汀干预，结果显示，匹伐他汀可抑制 Ang Ⅱ诱导的心房纤维化、血管周围纤维化、心肌细胞肥厚、心房转化生长因子 β_1 的表达和 Smad 2/3 的磷酸化。研究发现，房颤患者血小板源性生长因子（PDGF）、Rac1 和核因子 -κB（NF-κB）的表达较窦性心律者增加 1.5 ～ 2.9 倍，而大鼠模型试验提示，辛伐他汀可显著降低上述分子的表达，因此辛伐他汀可通过 PDGF/Rac1/NF-κB 信号通路来降低心房纤维化[19]。体外试验显示，辛伐他汀通过诱导人心房成纤维细胞快速合成 DNA 并表达 *Cyclin* 基因促进其增殖，且其增殖能力是心室成纤维细胞的 3 倍；辛伐他汀通过 HMG-CoA 还原酶途径抑制细胞周期、延长 G_0/G_1 期，从而抑制心房成纤维细胞的增殖，且其对心房成纤维细胞的敏感度明显高于心室成纤维细胞[20]。提示，辛伐他汀可选择性地预防心房纤维化，不受心室纤维化的干扰。除此之外，人心房成纤维细胞的试验显示，辛伐他汀通过抑制 RhoA 途径从而降低心房成纤维细胞的增殖，而不是抑制胆固醇合成的途径[21]。

3.2 他汀类药物与氧化应激

氧化应激是房颤诱发和维持的重要因素，而 Rac1 在氧化应激中起着重要作用。还原型辅酶Ⅱ（NADPH）氧化酶为活性氧家族中的一员，在心脏重构中发挥重要作用。Adam 等[22]发现，房颤患者的左心房组织中 NADPH 氧化酶活性增加，Rac1 的表达增加；而在 Rac1 过表达诱导的小鼠房颤模型，连续给予瑞舒伐他汀治疗 10 个月，心脏 Rac1 和 NADPH 氧化酶的表达显著减低，从而降低诱发房颤风险；但是该动物模型试验还显示，瑞舒伐他汀对实验动物的心房纤维化并无改善作用。另一项以大鼠为模型的动物试验显示，阿托伐他汀可通过抑制 NADPH 氧化酶诱导的氧化应激，从而抑制心脏纤维化[23]。心肌梗死大鼠模型中可见，房颤的诱发、维持和左心房的纤维化显著增加，其中房颤的诱发与氧化应激、内皮功能紊乱及血栓的形成相关；而上述这些改变与 Rac1 的活性显著相关，且可被辛伐他汀抑制[24]。匹伐他汀可通过作用于内皮的一氧化氮合酶从而抑制 Ang Ⅱ诱导的心房超氧化物的产生、Rac1-GTPase 的活性，进而抑制氧化损伤，最终抑制房颤的发生[18]。Tong 等[25]通过快速心房起搏诱导的房颤小鼠模型试验发现，匹伐他汀通过抑制房颤小鼠的 *Kcnd 2*、*KChIP 2* 和 *Kcna 5* 基因的表达，从而抑制心房电重构；通过降低组织因子途径抑制物和血栓调节蛋白的表达，从而减少血栓的风险；通过抑制一氧化氮合酶的表达，进而抑制氧化应激。

4 总结

他汀类药物可抑制心房结构重构、氧化应激、电重构及血栓形成，因此可作为房颤的一级及二级预防治疗药物。但是，他汀类药物用于临床房颤患者治疗，还任重道远。根据 2013 年 ACC/AHA 胆固醇管理指南提示，中国房颤注册人群中，只有 43.4% 患者正规服用了他汀类药物。Xia 等[26]分析了 2011—2014 年的 11 496 例注册患者，结果显示，这些不正规服用他汀药物的人群主要是男性、门诊患者及无心血管高危因素（超重、糖尿病、冠心病、脑卒中、高血压病等）的患者。除此之外，他汀类药物作为房颤的治疗药物因缺乏大量随机对照研究的数据，故其在临床的应用尚未得到推广。若能进一步研究他汀类药物在临床及分子研究中的作用，将更明确他汀类药物在房颤治疗中的意义，从而有利于其在临床应用中的推广。

参考文献：

[1] Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2010, 381(3): 1-13.

[2] Bokeriya OL, Akhobekov AA, Shvarts VA, *et al*. Meta-analysis of clinical studies on the use of statins for prevention of atrial fibrillation soon after coronary bypass surgery[J]. Klin Med(Mosk), 2016, 94(2): 85-92.

[3] Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Statin therapy and atrial fibrillation: systematic review and updated meta-analysis of published randomized controlled trials[J]. Curr Opin Cardiol, 2013, 28(1): 7-18.

[4] Xie R, Yang Y, Cui W, *et al*. Atorvastatin can ameliorate left atrial stunning induced by radiofrequency ablation for atrial fibrillation[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2017, 95(9):

985-992.

[5] Veronese G, Montomoli J, Schmidt M, *et al*. Statin use and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based case-control study[J]. Am J Ther, 2015, 22(3): 186-194.

[6] Alves-Cabratosa L, García-Gil M, Comas-Cufí M, *et al*. Statins and new-onset atrial fibrillation in a cohort of patients with hypertension. Analysis of electronic health records, 2006-2015[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186972-e0186972.

[7] Chang CH, Lee YC, Tsai CT, *et al*. Continuation of statin therapy and a decreased risk of atrial fibrillation/flutter in patients with and without chronic kidney disease[J]. Atherosclerosis, 2014, 232(1): 224-230.

[8] Barkas F, Elisaf M, Korantzopoulos P, *et al*. The $CHADS_2$ and CHA_2DS_2-VASc scores predict atrial fibrillation in dyslipidemic individuals: role of incorporating low high-density lipoprotein cholesterol levels[J]. Int J Cardiol, 2017, 241: 194-199.

[9] Yao H, Jiang L, Lin X, *et al*. Fluvastatin combined with benazepril may contribute to the favorable prognosis of patients with atrial fibrillation[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 83: 687-692.

[10] Proietti M, Laroche C, Nyvad O, *et al*. Use of statins and adverse outcomes in patients with atrial fibrillation: an analysis from the EURObservational research programme atrial fibrillation (EORP-AF) general registry pilot phase[J]. Int J Cardiol, 2017, 248: 166-172.

[11] Kumagai N, Nusser JA, Inoue H, *et al*. Effect of addition of a statin to warfarin on thromboembolic events in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation and diabetes mellitus[J]. Am J Cardiol, 2017, 120(2): 230-235.

[12] Antoniou T, Macdonald EM, Yao Z, *et al*. Association between statin use and ischemic stroke or major hemorrhage in patients taking dabigatran for atrial fibrillation[J]. CMAJ, 2017, 189(1): E4-E10.

[13] Yang Q, Qi X, Dang Y, *et al*. Effects of atorvastatin on atrial remodeling in a rabbit model of atrial fibrillation produced by rapid atrial pacing[J]. Bio Med Central Cardiovasc Disord, 2016, 16(1): 142-142.

[14] Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Burstein B, *et al*. Effects of simvastatin on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with congestive heart failure[J]. Cardiovasc Res, 2007, 74(1): 75-84.

[15] Tuerdi N, Xu L, Zhu B, *et al*. Preventive effects of simvastatin nanoliposome on isoproterenol-induced cardiac remodeling in mice[J]. Nanomedicine, 2016, 12(7): 1899-1907.

[16] 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.

[17] Li J, Xia W, Feng W, *et al*. Effects of rosuvastatin on serum asymmetric dimethylarginine levels and atrial structural remodeling in atrial fibrillation dogs[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2012, 35(4): 456-464.

[18] Yagi S, Akaike M, Aihara K, *et al*. Endothelial nitric oxide synthase-independent protective action of statin against angiotensin II-induced atrial remodeling via reduced oxidant injury[J]. Hypertension, 2010, 55(4): 918-923.

[19] Yang D, Yuan J, Liu G, *et al*. Angiotensin receptor blockers and statins could alleviate atrial fibrosis via regulating platelet-derived growth factor/Rac1/nuclear factor-kappa B Axis[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7): 812-824.

[20] Rizvi F, DeFranco A, Siddiqui R, *et al*. Chamber-specific differences in human cardiac fibroblast proliferation and responsiveness toward simvastatin[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2016, 311(2): C330-C339.

[21] Porter KE, Turner NA, O'Regan DJ, *et al*. Simvastatin reduces human atrial myofibroblast proliferation independently of cholesterol lowering via inhibition of RhoA[J]. Cardiovasc Res, 2004, 61(4): 745-755.

[22] 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.

[23] Li R, Fang W, Cao S, *et al*. Differential expression of Nad(P)H oxidase isoforms and the effects of atorvastatin on cardiac remodeling in two-kidney two-clip hypertensive rats[J]. Pharmazie, 2013, 68(4): 261-269.

[24] Cho KI, Koo SH, Cha TJ, *et al*. Simvastatin attenuates the oxidative stress, endothelial thrombogenicity and the inducibility of atrial fibrillation in a rat model of ischemic heart failure[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(8): 14803-14818.

[25] Tong M, Wang J, Ji Y, *et al*. Effect of eicosapentaenoic acid and pitavastatin on electrophysiology and anticoagulant gene expression in mice with rapid atrial pacing[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(3): 2310-2316.

[26] Xia SJ, Du X, Li C, *et al*. Uptake of evidence-based statin therapy among atrial fibrillation patients in China: a report from the CAFR (Chinese atrial fibrillation registry) study[J]. Int J Cardiol, 2016, 220: 284-289.

（责任编辑：王　佳）