

他汀类药物在缺血性脑血管病二级预防中的疗效观察

黄忠卫

作者单位: 226100 海门市, 江苏省海门市人民医院

作者简介: 黄忠卫(1974-), 女, 主治医师, 研究方向: 脑血管病防治。E-mail: hmzw2000@163.com.

[摘要] 目的 观察他汀类药物在缺血性脑血管病二级预防中的作用。方法 将 59 例患者随机分成治疗组和对照组, 进行 2 年跟踪观察。治疗组给予阿司匹林加他汀类口服, 对照组给予阿司匹林口服。结果 治疗组缺血性脑血管病复发率明显低于对照组。结论 他汀类药物在缺血性脑血管病二级预防中起重要作用。

[关键词] 缺血性脑血管病; 二级预防; 他汀类

[中图分类号] R 972.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2008)01-0057-02

The curative effect observation of statins in secondary prevention of ischemic cerebrovascular disease HUANG Zhong-wei. Jiangsu Province Haimen People's Hospital, Jiangsu 226100, China

[Abstract] **Objective** To estimate the role of statins in secondary prevention of ischemic cerebrovascular disease. **Methods** Fifty-nine patients of ischemic cerebrovascular disease were randomized to control and therapy group, followed for two years. Aspirin and statins were administered to the therapy group, aspirin without statins to the control. **Results** The recurrence in the therapy group was significant lower than in the control group.

Conclusion Statins is important in secondary prevention of ischemic cerebrovascular disease.

[Key words] Ischemic cerebrovascular disease; Secondary prevention; Statins

他汀类药物是属于羟基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂。它不仅是一类有效的降脂药, 而且在缺血性脑血管病二级预防中起重要作用。我们对我院 2005-07~2006-03 入选的 59 例患者, 进行了 2 年的跟踪随访观察, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 对象 入选的 59 例缺血性脑血管病患者, 全部经头颅 CT 检查符合第四届全国脑血管病会议制定的诊断标准。凡年龄 > 75 岁、有出血史、胃肠疾病影响药物吸收, 有肝肾功能衰竭, CK > 3 倍者均不入选。将 59 例患者分成 2 组。治疗组 30 例, 男 15 例, 女 15 例, 年龄 46~72 岁, 平均(60.3 ± 10.1)岁。对照组 29 例, 男 15 例, 女 14 例, 年龄 46~73 岁, 平均(60.4 ± 10.0)岁。2 组年龄、性别、合并症均无统计学差异(P > 0.05)。

1.2 观察指标 动脉粥样硬化指标采用美国 ATL 公司的 HDI-5000 彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率 5-12 MHz。行两侧颈动脉检查, 由专人负责测量颈

动脉内膜-中层厚度(IMT)和斑块面积。hs-CRP 采用免疫散射比浊法(用美国 HOPE 公司提供, 仪器为 Vallac1420 酶标仪)测定。试剂由上海波亚公司提供, 敏感度为 0.2 mg/L, 正常值为 0~3 mg/L。同时采用全自动生化仪测定总胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)。

1.3 治疗方法 在缺血性脑血管病发病后, 开始给予控制已知危险因素如高血压、糖尿病、心房纤颤、肥胖、抽烟喝酒等。高血压者, 血压控制 < 140/90 mmHg, 合并糖尿病血压控制 < 130/85 mmHg, 糖尿病患者, 空腹血糖控制 < 6.99 mmol/L, HbA1c < 7%, 体重控制在 BMI 为 18.5-24.9, 戒烟酒等。对照组 29 例在发病后开始改善脑循环, 对症支持治疗, 并口服阿司匹林 100 mg, 每日 1 次。治疗组在对照组治疗的基础上加普伐他汀 20 mg, 每晚 1 次。对所有病例进行 2 年追踪观察。治疗期间每 6 个月测血脂、肝肾功能、肌酸磷酸激酶等。本组未有严重副作用而停药者。

缺血性脑血管病复发病例为终止事件。

2 结果

1.4 统计学方法 采用 SPSS11.0 统计软件进行统计分析。

各项观察结果见表 1~4。

表 1 两组病例治疗前后的血脂水平($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

指标	治疗前 (治疗组 n=30)	治疗前 (对照组 n=29)	t(P)	治疗后 (治疗组 n=30)	治疗后 (对照组 n=29)	t(P)
TC	5.56±1.13	5.57±1.12	0.034(0.93)	3.95±1.15	5.56±1.17	5.33(<0.01)
TG	1.98±0.85	1.98±0.79	0.047(0.92)	1.32±0.54	1.97±1.11	2.88(<0.01)
LDL-c	3.86±1.05	3.88±1.01	0.075(0.91)	2.78±1.02	3.91±1.23	3.85(<0.01)
HDL-c	0.92±0.21	0.95±0.13	0.60(0.52)	1.26±0.18	0.94±0.19	6.64(<0.01)

注:组间比较经组间 t 检验治疗前均 P>0.05,而治疗后均 P<0.01,提示组间差别有统计学意义。

表 2 两组病例治疗前后的 hs-CRP($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	治疗前	t(P)	治疗后	t(P)
治疗组	30	4.22±1.51	0.028(0.94)	1.88±1.14	7.58(<0.01)
对照组	29	4.23±1.13		4.10±1.11	

注:经组间 t 检验,治疗后组间差别有统计学意义。

表 3 两组病例治疗前后颈动脉斑块面积和动脉内膜-中层厚度

组别	n	颈动脉斑块面积(cm ²)		颈动脉内膜-中层厚度(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	0.61±0.13	0.49±0.11	1.61±0.23	1.33±0.19
对照组	29	0.64±0.10	0.64±0.097	1.60±0.34	1.57±0.18
t(P)		0.99(0.33)	5.55(<0.01)	0.13(0.87)	4.98(<0.01)

注:经组间 t 检验,治疗后组间差别有统计学意义。

表 4 两组 2 年复发例数及复发率

组别	n	复发例数	复发率(%)
治疗组	30	2	6.67
对照组	29	5	17.2

注:经小样本小反应率纠正 t 检验 $tm = 1.16, P = 0.25, P > 0.05$ 。

3 讨论

他汀类药物在改善血脂水平的同时,还可显著降低临床脑血管病的发生^[1]。目前大量循证医学证据表明,他汀类药物的脂外效应发挥关键作用。其作用机制为:(1)延缓颈动脉粥样硬化斑块形成过程。尸检证实 60~70 岁人群中,中、重度脑动脉粥样硬化斑块的发生率为 60%~70%^[2]。他汀类药物抑制血管平滑肌的增生和迁移,调节粥样斑块的组成成分,使增厚的动脉内膜逐渐变薄。通过 B 超观察到治疗组 2 年后,颈动脉斑块面积和颈动脉内膜-中层厚度均缩小。(2)稳定斑块。他汀类药物参与斑块稳定的代谢过程中占有重要地位^[3]。血管内皮受损后引起多种细胞因子释放,使斑块不稳定。他汀类药物通过影响胆固醇合成,降低胆固醇沉积,减少泡沫细胞的形成,降低蛋白水解酶,增加斑块的胶原含量,减少斑块的厚度来增加斑块的稳定性,使其不易破裂形成血栓。(3)内皮保护作用。细胞学水平研究发现^[4],LDL 水平升高可导致 eNOS(内皮细胞型 NO 合成酶),mRNA 水平和蛋白质水平的降低,他汀类药物可选择性上调脑内 eNOS,NO 合成酶升高,有利于内皮源性 NO 的

合成和释放,NO 生物利用度增加。NO 调节内皮功能,影响血管紧张度,并维持血流和血管壁之间的抗血栓界面,改善脑血流,保护受损神经元。(4)抗炎作用。动脉粥样硬化是一个炎症过程。他汀类药物抑制细胞活化,抑制促炎因子释放。这些促炎因子是脑部炎症和免疫反应的重要调节因子,C 反应蛋白(CRP)是最敏感的炎症指标之一,从表 2 可见他汀类可显著降低 CRP。新近有报道 CRP 具有导致内皮细胞黏附分子和细胞因子表达增加的生物活性的作用,他汀类通过降低 C 反应蛋白的水平来保护脑细胞。(5)抗氧化作用。他汀类药物通过其抗氧化作用和清除氧自由基的作用,一方面阻止动脉粥样硬化发生发展,另一方面减轻脑缺血时的氧化应激和脂质过氧化反应,从而起脑保护作用。(6)对凝血-纤溶系统的影响。在斑块破裂的急性事件中,他汀类可干扰凝血级联的进展^[5],可降低Ⅶ因子活性,抑制Ⅴ因子激活及维持Ⅴa 因子处于非活性状态,减少凝血酶的形成,并可逆转高胆固醇血症导致的血栓-溶解的不平衡,抑制血小板依赖性血栓生成增加。(7)促血管新生。他汀类药物可减少内皮细胞凋亡,促进毛细血管新生。

临床医师应充分认识他汀类药物的降脂和非降脂作用,以便更好地应用于缺血性脑血管病患者的二级预防。

参考文献

- 高 谦. 他汀类药物对缺血性卒中的保护作用机制[J]. 中华临床医药, 2002, 3(8): 61-63.
- 隋邦森. 脑血管疾病 MR, CT, DSA 与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 100-102.
- Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins[J]. Am J Cardiol, 2003, 91(4A): 4B-8B.
- Stepp DW, Ou J, Ackerman AW, et al. Native LDL and minimally oxidized LDL differentially regulate superoxide anion in vascular endothelium in situ[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002; 283: H750-759.
- 鄢 华, 高 伟. 他汀类药物作用和作用机制的新认识[J]. 临床内科杂志, 2006, 23(1): 5-7.

[收稿日期 2008-08-09][本文编辑 韦伟德 刘京虹]