

经颅多普勒超声动态评价他汀类药对急性缺血性卒中脑血流动力学的影响

刘喷颺^{1*}, 刘水平^{1#}, 张晓婷²(1.首都医科大学附属北京安贞医院神经内科,北京 100029;2.青岛市市南区人民医院,山东青岛 266002)

中图分类号 R972[·]6;R743.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)18-1682-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.18.17

摘要 目的:评价他汀类药对存在颅内血管狭窄的急性缺血性卒中患者脑血流动力学的影响。方法:入选存在颅内血管狭窄的急性缺血性卒中患者161例,根据是否规律服用他汀类药(阿托伐他汀钙,20 mg/d),将其分为用药组(83例)与非用药组(78例)。入院1周内完成经颅多普勒超声(TCD)脑血流动力学评价,再分别于发病后4周和12周时再经TCD复查两组患者脑血流动力学情况。结果:与入院1周内的脑血流动力学情况比较,用药组患者的大脑中动脉(MCA)脑血流动力学逐步改善,在4周时差异无统计学意义,但12周时差异达到统计学意义($P<0.05$);发病后4、12周两次复查,用药组患者对MCA狭窄的改善均高于非用药组,但这种差异只在发病12周时差异达到统计学意义($P<0.05$)。结论:他汀类药对改善存在颅内血管狭窄的急性缺血性卒中患者的脑血流动力学有一定作用。

关键词 经颅多普勒超声;他汀类药;卒中;大脑中动脉

Effects of Statins on Cerebrovascular Hemodynamics of Acute Ischemic Stroke Patients Measured by Transcranial Doppler

LIU Pen-ju¹, LIU Shui-ping¹, ZHANG Xiao-ting²(1. Dept. of Neurology, Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; 2. Qingdao Shinan District People's Hospital, Shandong Qingdao 266002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effects of statins on cerebrovascular hemodynamics of acute ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis. METHODS: 161 acute ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis were divided into treated group (83 cases) and untreated group (78 cases) according the situation of regular administration of statins (atorvastatin calcium, 20 mg/d). Cerebrovascular hemodynamics was evaluated by transcranial Doppler (TCD) within a week after admission. The cerebrovascular haemodynamics was rechecked in 2 groups by TCD 4 and 12 weeks after stroke attack. RESULTS: Compared to within a week after admission, the cerebrovascular haemodynamics of middle cerebral artery (MCA) in treated group were improved gradually; the difference had no statistical significance at 4th week, but the difference had statistical significance at 12th week ($P<0.05$). The arterial stenosis of MCA in treated group was improved significantly 4 and 12 weeks after stroke attack, compared with untreated group; there was statistical significance at 12th week ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Statins may improve the cerebrovascular haemodynamics of acute ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis.

KEYWORDS Transcranial Doppler; Statins; Stroke; Middle cerebral artery

2013年1月美国心脏协会/美国卒中协会(AHA/ASA)发布了急性缺血性卒中患者早期管理指南,首次对缺血性卒中

急性期HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类药)的应用作出了推荐,这标志他汀类药在缺血性卒中患者的应用全面涵盖了一

- es regional cerebral blood flow after traumatic brain injury in mice [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2013, 118:103.
- [3] Zhang N, Komine-Kobavashi M, Tanaka R, et al. Edaravone reduces early accumulation of oxidative products and sequential inflammatory responses after transient focal ischemia in mice brain [J]. *Stroke*, 2005, 36(10): 2 220.
- [4] 薛晶,冯加纯.依达拉奉对中枢神经系统疾病的保护作用及机制[J].*临床荟萃*, 2008, 23(15):1 137.
- [5] Ueno Y, Zhang N, Miyamoto N, et al. Edaravone attenu-

- ates white matter lesions through endothelial protection in a rat chronic hypoperfusion model [J]. *Neuroscience*, 2009, 162(2):317.
- [6] 王景英.依达拉奉对急性脑出血患者氧自由基含量的影响及临床疗效观察[J].*当代医学*, 2010, 16(20):12.
- [7] Yoshida H, Yanai H, Namiki Y, et al. Neuroprotective effects of edaravone: a novel free radical scavenger in cerebrovascular injury [J]. *CNS Drug Rev*, 2006, 12(1):9.
- [8] Higashi Y. Edaravone for the treatment of acute cerebral infarction: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10(2):323.

* 主治医师, 硕士研究生。研究方向: 神经系统感染和免疫、脑血管病。电话: 010-64456559。E-mail: lpi385@sina.com

通信作者: 主任医师。研究方向: 脑血管病。电话: 010-64456559。E-mail: liushuipingzz@sina.com

(收稿日期:2013-10-21 修回日期:2014-02-24)

级预防、二级预防和急性期治疗。他汀类药物获益与其多效性有关,他汀类药物除了具有降低低密度脂蛋白胆固醇^[1-2]、改善血管内皮功能、抗炎、抗氧化等作用之外,近期研究发现他汀类药物还具有改善脑血流的作用^[2-4]。但是上述研究大都排除了已经存在颅内血管狭窄的患者,故缺乏他汀类药物对于这类患者脑血流动力学影响的研究。在评估脑血流动力学方法中,经颅多普勒超声(TCD)具有无创、重复性好的特点。因此,笔者通过TCD动态观察并评价他汀类药物对合并颅内血管狭窄的缺血性卒中患者脑血流动力学的影响。

1 资料与方法

1.1 入选标准与排除标准

1.1.1 入选标准。(1)符合2010年中国急性缺血性卒中诊疗指南制订的缺血性脑血管病的诊断标准;(2)有良好的TCD通透窗口,能显示清晰的血流频谱;(3)大脑中动脉(MCA)血流动力学变化符合脑血管狭窄超声诊断标准:①收缩峰速度(Vs)≥160 cm/s,或平均血流速度(Vm)≥120 cm/s;②低频成分增加;③可有涡流和血管杂音出现;④可有狭窄处的远端和近端血流速度降低;⑤可有侧支循环形成。

1.1.2 排除标准。(1)肝肾功能不全等他汀类药物禁忌者;(2)既往有脑出血病史、高龄男性及血压控制不佳者;(3)同侧颈内动脉颅外段狭窄超过50%者;(4)未规律服用他汀类药物者。

1.2 病例资料及分组

收集2010年1月—2013年10月首都医科大学附属北京安贞医院神经内科住院治疗的急性缺血性卒中患者基本临床资料。共入选172例,随访12周,失访11例(4例失去联系,3例未完成随访复查,4例未坚持服用他汀类药物)。研究对象为161例,平均年龄为(65.4±5.1)岁,男性112例,女性49例,住院时间中位数15 d。根据是否规律服用他汀类药物(阿托伐他汀钙,20 mg/d),将其分为用药组(83例)与非用药组(78例),住院期间服药但出院后未坚持服用他汀类药物的患者也归为非用药组。本研究治疗方案通过医院伦理委员会批准,所有患者均对试验知情同意并且签署知情同意书。两组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

项目	用药组 (n=83)	非用药组 (n=78)	t/χ^2	P
平均年龄,岁	67.6±5.3	63.2±4.9	1.26	0.22
男性,例(率,%)	54(65.1)	58(74.4)	1.64	0.20
美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分	8.53±4.76	8.05±4.18	1.08	0.29
合并症,例(率,%)				
高脂血症	16(19.3)	14(17.9)	0.05	0.83
高血压	15(18.1)	16(20.5)	0.15	0.69
糖尿病	18(21.7)	16(20.5)	0.03	0.86
冠心病	28(33.7)	25(32.1)	0.05	0.82

1.3 治疗方案

阿托伐他汀钙片20 mg,口服,qd,疗程为3个月。他汀类药物主要不良反应有肌酶升高、肌痛、胃肠道反应等。本研究共观察到肌酶升高患者5例(均小于正常值上限2倍),其中3例复查后肌酶正常,2例复查后肌酶仍轻度升高,但未见进行性升高,故未予停药。

治疗期间根据患者的病情、合并症、存在的危险因素以及相关辅助检查结果给予个体化治疗。主要的合并用药包括抗

血小板聚集药(阿司匹林肠溶片100 mg,口服,qd;硫酸氢氯吡格雷片75 mg,口服,qd);降压药(硝苯地平控释片30 mg,口服,qd);降低同型半胱氨酸药(维生素B₆片10 mg,口服,tid;叶酸片2.5 mg,口服,qd;甲钴胺片500 μg,口服,tid)。

1.4 观察指标

急性缺血性卒中患者入院1周内完成对MCA的血流动力学情况的评估,再分别于发病后4周和12周时再次评估其MCA血流动力学变化情况。以Vm、Vs、搏动指数(PI)为评价MCA血流动力学的指标。

1.5 统计学方法

应用SPSS 17.0统计学软件。各MCA血流动力学指标1周内、4周、12周所得数值的比较采用方差分析(One Way ANOVA),血流动力学情况组间差异采用独立 t 检验,评价不同时间点的血流动力学两两比较用配对 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验。以上检验均以 $P=0.05$ 作为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

入院1周内、4周时,两组急性缺血性卒中患者MCA的Vm、Vs、PI值之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);12周时,与非用药组比较,用药组患者MCA的Vs值下降,差异有统计学意义($P<0.05$),用药组患者MCA的Vm、PI值下降,但差异无统计学意义。

用药组他汀类药物治疗4周后,与1周内测得狭窄MCA血流动力学比较,MCA的Vm、Vs、PI值有所改善,但差异无统计学意义;继续规律用药至12周时,狭窄MCA的Vm、Vs明显减低($P<0.05$)。非用药组狭窄MCA的Vm、Vs、PI值与发病1周内比较,发病后4周、12周差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 两组患者发病后不同时间MCA血流动力学指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of MCA haemodynamics between 2 groups at different time points($\bar{x}\pm s$)

指标	1周内		4周		12周	
	用药组	非用药组	用药组	非用药组	用药组	非用药组
Vm,cm/s	138.93±16.53	136.11±15.89	136.32±17.77	135.62±16.02	130.68±15.35*	132.24±15.78
Vs,cm/s	181.36±27.68	179.18±29.18	178.13±24.82	178.13±27.98	168.53±20.46**	175.87±28.46
PI	1.25±0.19	1.22±0.23	1.19±0.17	1.22±0.39	0.91±0.19	1.03±0.28

与非用药组比较: * $P<0.05$;与1周内比较: ** $P<0.05$

vs.untreated group: * $P<0.05$; vs. within a week: ** $P<0.05$

3 讨论

近期研究发现,他汀类药物具有改善脑血流的作用。Forteza A等^[5]研究发现,高剂量阿托伐他汀可提高基线血管舒缩反应受损的高血压患者的脑血管舒缩反应。Ford AL等^[6]也研究发现,卒中发病前已经应用他汀类药物治疗的患者,较没有应用过他汀类药物治疗的患者,早期的脑灌注和脑血流动力学均有显著改善。Rosengarten B等^[7]研究发现,高剂量的阿托伐他汀(80 mg/d)长期治疗可提高患者的脑血管舒缩功能。但是,上述研究的观察对象均排除了已经存在颅内血管狭窄的患者,因此他汀类药物对于这类患者的脑血流动力学的影响仍是未知的。本研究结果发现,对于经TCD检测发现已经存在MCA血流速度增快的患者,他汀类药物治疗可改善其血流速度,提示他汀类药物治疗可改善存在颅内血管狭窄的血管的弹性。

推测上述结果可能的原因主要是内皮型一氧化氮合酶

(eNOS)的上调和一氧化氮(NO)的扩张血管作用以及他汀类药的抗炎作用。Shabanzadeh AP等^[3]在缺血性卒中动物模型研究中发现,发病前2周预处理给予高剂量辛伐他汀的大鼠,微血管的灌注和神经功能障碍程度均有所改善。Amin-Hanjani S等^[9]研究发现美伐他汀治疗大鼠中动脉梗死大鼠,可使大鼠eNOS水平上调。同时其他研究结果^[8-10]也支持他汀类药物改善脑血流与eNOS水平的上调有关。最近的临床研究发现,高剂量阿托伐他汀可提高基线血管舒缩反应受损的高血压患者的脑血管舒缩反应,进一步推测NO的扩张血管作用和改善血管舒缩反应的作用导致了本研究中他汀类药物治疗后的血流动力学改变^[3]。

颅内动脉粥样硬化性是一个炎症反应过程,动脉壁内皮损伤及脂质的沉积是目前公认的动脉粥样硬化的始动因素。在各种炎症因子介导下,白细胞进一步从病损部位黏附进入使粥样斑块逐渐增大。他汀类药物还可调节中枢神经系统促炎细胞因子如诱导型一氧化氮合酶(iNOS)^[11]、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1(IL-1)、干扰素 γ (IFN- γ)等的产生,这些炎症细胞因子在参与调控黏附分子表达^[12]、T细胞活化、细胞迁移、血小板活化和凝血反应中发挥着重要作用^[13]。他汀类药物还通过影响上述多种炎症因子的产生,进一步稳定甚至逆转动脉粥样硬化狭窄。本研究发现他汀类药物对改善颅内血管狭窄的急性缺血性卒中患者的脑血流动力学有一定作用,但仅在规律服用他汀类药物12周时,与未规律服药组比较,脑血流动力学改善差异有统计学意义。可能与他汀类药物减少炎症因子、稳定甚至逆转动脉粥样硬化作用时间有关。

综上,他汀类药物治疗可改善存在颅内动脉狭窄的急性缺血性卒中患者的脑血流动力学状态。推测可能的原因主要是eNOS的上调、NO的扩张血管作用和他汀类药物的抗炎作用。本研究尚存在一定的局限性如样本量有限、随访时间较短,有待于进一步研究。

参考文献

[1] Endres M. Statins and stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25(9): 1 093.

[2] Elkind MS, Sacco RL, MacArthur RB, et al. The Neuroprotection with Statin Therapy for Acute Recovery Trial (NeuSTART): an adaptive design phase I dose-escalation study of high-dose lovastatin in acute ischemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 2008, 3(3): 210.

[3] Shabanzadeh AP, Shuaib A, Wang CX. Simvastatin reduced ischemic brain injury and perfusion deficits in an em-

bolic model of stroke[J]. *Brain Res*, 2005, 1 042(1): 1.

[4] Wang H, Lynch JR, Song P, et al. Simvastatin and atorvastatin improve behavioral outcome, reduce hippocampal degeneration, and improve cerebral blood flow after experimental traumatic brain injury[J]. *Exp Neurol*, 2007, 206(1): 59.

[5] Forteza A, Romano JG, Campo-Bustillo I, et al. High-dose atorvastatin enhances impaired cerebral vasomotor reactivity[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(6): 487.

[6] Ford AL, An H, D' Angelo G, et al. Preexisting statin use is associated with greater reperfusion in hyperacute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2011, 42(5): 1 307.

[7] Rosengarten B, Auch D, Kaps M. Effects of initiation and acute withdrawal of statins on the neurovascular coupling mechanism in healthy, normocholesterolemic humans[J]. *Stroke*, 2007, 38(12): 3 193.

[8] Amin-Hanjani S, Stagliano NE, Yamada M, et al. Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice[J]. *Stroke*, 2001, 32(4): 980.

[9] Endres M, Laufs U, Huang Z, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(15): 8 880.

[10] Yamada M, Huang Z, Dalkara T, et al. Endothelial nitric oxide synthase-dependent cerebral blood flow augmentation by L-arginine after chronic statin treatment[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2000, 20(4): 709.

[11] Stanislaus R, Pahan K, Singh AK, et al. Amelioration of experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats by lovastatin[J]. *Neurosci Lett*, 1999, 269(2): 71.

[12] Stach K, Nguyen XD, Lang S, et al. Simvastatin and atorvastatin attenuate VCAM-1 and uPAR expression on human endothelial cells and platelet surface expression of CD40 ligand[J]. *Cardiol J*, 2012, 19(1): 20.

[13] Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, et al. Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells[J]. *J Exp Med*, 1984, 160(2): 618.

(收稿日期:2014-01-23 修回日期:2014-02-26)

国家卫生和计划生育委员会副主任徐科一行赴辽宁调研

本刊讯 2014年4月10-11日,国家卫生和计划生育委员会副主任徐科带队赴辽宁,就重点疾病防治和紧急医疗救援等工作进行专题调研。在中国医科大学艾滋病研究所,调研组实地考察了艾滋病门诊、相关科室和实验室,并与有关负责同志和专家座谈,就进一步做好艾滋病防治工作听取意见。调研组充分肯定研究所在艾滋病防治工作方面取得的显

著成绩,希望继续做出新的贡献。在辽宁省海上搜救中心,调研组听取了有关情况介绍,就进一步加强部门协作、健全机制、提升医疗救援能力等问题与中心负责同志进行了交流。

国家卫生和计划生育委员会应急办、疾控局相关负责同志参加了调研。