

强化他汀治疗超高龄缺血性卒中患者的疗效观察

黄元志^{1,2}, 刘赞^{1,2}, 韦玮²

摘要 目的:探讨超高龄缺血性卒中患者应用强化他汀类药物治疗的疗效和安全性。**方法:**164例超高龄缺血性卒中患者随机分为强化组(阿托伐他汀40 mg/d)80例和对照组(阿托伐他汀20 mg/d)84例,比较2组治疗14 d后血脂及NIHSS评分变化情况,比较2组随访2年后mRS评分、终点事件及不良反应事件的发生情况。**结果:**治疗14 d后,2组LDL-C血清水平和LDL-C达标率差异均具有统计学意义($P=0.033$; $P=0.032$),2组NIHSS评分差异无统计学意义($P=0.112$)。随访2年后,强化组的mRS评分优于对照组($P=0.042$),总终点事件发生率低于对照组($P=0.040$),2组不良事件发生率的差异无统计学意义($P=0.492$)。**结论:**对于超高龄缺血性卒中患者,强化他汀治疗可安全有效地达到更佳的降脂效果。

关键词 阿托伐他汀;强化他汀;缺血性卒中;超高龄

中图分类号 R741; R741.05; R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.01.005

作者单位

1.延安大学医学院

陕西 延安 716000

2.延安大学附属医院

神经内科

陕西 延安 716000

收稿日期

2017-01-19

通讯作者

刘赞

54479077@qq.com

Efficacy of Intensive Statin Therapy in Extreme Elderly Patients with Ischemic Stroke HUANG Yuan-zhi^{1,2}, LIU Yun^{1,2}, WEI Wei². 1.Yan'an University Medical School, Shanxi 716000, 2.Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Yan'an University, Shaanxi 716000, China

Abstract Objective: To investigate efficacy and safety of intensive statin therapy in extreme elderly patients with ischemic stroke. **Methods:** 164 extreme elderly patients with ischemic stroke were randomly divided into groups intensive(atorvastatin 40 mg/d, n=80) and control(atorvastatin 20 mg/d, n=84). The blood lipid level and NIHSS score of the two groups were compared 14 days after treatment. Occurrence of endpoint events and adverse reactions were observed by clinical follow-up survey. **Results:** 14 days after treatment, there was a significant difference between the two groups in serum low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and control rate of LDL-C ($P=0.033$; $P=0.032$). There was no difference in NIHSS score ($P=0.112$). In the 2-year follow-up, mRS and occurrence of total endpoint events in the intensive group were lower than those in the control group ($P=0.042$; $P=0.040$). No difference was observed in rates of adverse events ($P=0.492$). **Conclusion:** For extreme elderly patients with ischemic stroke, intensive statin therapy can safely and efficiently reduce blood lipid level.

Key words atorvastatin; intensive statin; ischemic stroke; extreme elderly patients

2014年中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南指出,对于非心源性缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)或短暂缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者,不论有无动脉粥样硬化证据,均建议采用高强度他汀治疗^[1]。指南主要证据来源于SPARCL系列研究,该研究结果显示对于非心源性IS患者,大剂量阿托伐他汀可显著减少卒中复发及心血管意外发生,SPARCL后续研究针对不同亚组进行分析,结果显示不论性别、年龄、卒中类型、是否合并糖尿病,IS/TIA患者长期口服他汀均有获益。然而,SPARCL研究中实验组给予阿托伐他汀80 mg/d,对照组仅给予安慰剂,未就不同剂量阿托伐他汀进行比较^[2,3]。且由于人种差异,目前缺乏基于国人的多中心临床对照研究。我国指南仅按照降低低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)程度将他汀治疗分为高强度和中等强度,未说明

应用剂量,导致临床工作中,他汀应用方案各不相同。另外,包括SPARCL研究在内,鲜有研究以年龄 ≥ 80 岁超高龄缺血性卒中患者作为研究对象进行观察。因此,本研究以超高龄缺血性卒中患者为研究人群,观察强化他汀治疗的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年1月至2014年8月在我院住院的超高龄缺血性卒中患者164例,男71例,女93例;平均年龄(82.9 ± 2.4)岁。采用随机数字表法将所有患者随机分为强化组80例和对照组84例。本研究通过伦理委员会审核批准。纳入标准:年龄 ≥ 80 岁;IS诊断符合2010年《中国急性缺血性卒中诊治指南》^[4],发病 < 14 d,并经头颅CT和/或MR诊断明确;美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NI-

HSS)评分 ≤ 20分;血清 LDL-C 水平 ≥ 2.6 mmol/L,且 ≤ 4.9 mmol/L;拒绝行血管腔内介入治疗;患者及家属充分知情同意,并签署知情同意书。排除标准:合并出血性转化、出血性卒中,或/和其他颅内占位性病变;明确由心源性栓塞、颈动脉夹层、动脉炎、梅毒等疾病所致脑卒中;合并严重肝肾功能障碍、恶性肿瘤等全身性疾病;使用其他血脂调节药包括具有调脂作用的食物补充剂和添加剂等;已知对他汀类药物有过敏史或严重不良反应病史者;严重意识障碍。

1.2 方法

强化组给予阿托伐他汀 40 mg,每日1次;对照组给予阿托伐他汀 20 mg,每日1次,疗程均为2年,仅当患者出现严重不良反应时,降低剂量或暂时停用。此外,所有患者按照相同该方案给予抗血小板聚集,扩张脑血管等基础治疗和对症处理。

1.3 评价指标

1.3.1 血脂指标检测 分别于治疗前和第14天检测所有患者血脂指标:甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C),比较治疗前后2组血脂达标情况,降脂达标定义为 LDL-C < 1.8 mmol/L,或 LDL-C 下降超过50%。

1.3.2 颈动脉超声评估 参照北美超声放射学会颈动脉狭窄诊断标准^[9],将颈动脉狭窄分为轻度狭窄(< 50%)、中度狭窄(50% ~ 69%)、重度狭窄(70% ~ 99%)和闭塞。根据回声强弱将斑块分为低回声斑块、等回声斑块和强回声斑块3种,当存在至少2种回声信号时

为混合回声斑块。低回声斑块和混合回声斑块为不稳定斑块,等回声斑块和强回声斑块为稳定斑块。

1.3.3 神经功能缺损评估 治疗前及治疗14 d后采用NIHSS评分评估患者的神经功能缺损及改善情况。

1.3.4 预后情况比较 治疗2年后,通过门诊或电话随访,采用改良的Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)评估患者预后情况,mRS 0~2分为基本康复,3~5为残疾,6分为死亡。

1.3.5 终点事件 终点事件为随访2年内所有致死性和非致死性心脑血管事件复合终点,包括IS/TIA、心血管意外及其他动脉闭塞,明确由非动脉粥样硬化原因(如动脉炎、肌纤维生长不良等)所引起的事件除外。

1.3.6 安全性评估 比较2组阿托伐他汀不良反应的发生情况,包括肌痛、腹痛、恶心、肝酶升高等。

1.4 统计学处理

应用SPSS 19.0软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,检验其正态性和方差齐性,组间比较采用t检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组基线资料比较

2组基线资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。

2.2 2组降脂疗效的比较

治疗14 d后,2组TC和LDL-C血清水平、LDL-C达标率差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),TG和

表1 2组基线资料的比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	男性/[例(%)]	体重指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	吸烟/[例(%)]	高血压/[例(%)]	糖尿病/[例(%)]
强化组	80	57.7±9.4	32(40.0)	24.1±4.7	20(25.0)	63(43.48)	19(14.78)
t值/ χ^2 值		1.053	0.690	0.444	2.710	0.001	0.492
P值		0.307	0.407	0.662	0.100	0.978	0.483

组别	冠心病/[例(%)]	基线NIHSS评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	颈动脉狭窄/[例(%)]			
			无颈动脉斑块	轻度狭窄	中度狭窄	重度狭窄
对照组	45(53.6)	8.8±5.4	2(2.4)	55(65.5)	10(11.9)	17(20.2)
强化组	37(46.3)	8.3±4.1	3(3.8)	47(58.8)	17(21.3)	13(16.3)
t值/ χ^2 值	0.879	0.662		3.080		
P值	0.349	0.517		0.329		

组别	颈动脉斑块性质/[例(%)]			TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	既往服用他汀类药物/[例(%)]
	不稳定斑块	稳定斑块	无颈动脉斑块					
对照组	55(65.5)	27(32.1)	2(2.4)	1.7±0.9	5.3±2.7	3.5±0.7	1.1±0.2	62(73.8)
强化组	48(60.0)	29(36.3)	3(3.8)	1.7±1.1	5.1±2.4	3.4±0.9	1.2±0.2	55(68.8)
t值/ χ^2 值		0.650		0.187	0.550	0.802	1.216	0.513
P值		0.723		0.854	0.589	0.434	0.240	0.474

HDL-C差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表2。

2.3 2组神经功能恢复情况比较

治疗14 d后,对照组和强化组的NIHSS评分分别为(6.9±3.6)、(6.0±3.4)分,2组NIHSS评分及NIHSS下降值差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.4 2组预后情况比较

随访第1年,2组mRS评分差异无统计学意义($P=0.277$);随访第2年,强化组预后情况优于对照组,见表3。

2.5 2组发生终点事件的比较

随访2年后,对照组发生IS/TIA 11例(13.1%),心血管意外9例(10.7%),其他动脉闭塞性疾病5例(6.0%),总终点事件25例(29.8%);强化组发生IS/TIA 7例(8.8%),心血管意外5例(6.3%),其他动脉闭塞性疾病1例(1.3%),总终点事件13例(16.3%),强化组总终点事件发生率低于对照组,差异有统计学意义(16.3% v.s. 29.8%, $P=0.040$),但各分项指标,IS/TIA、心血管意外和其他动脉闭塞的发生率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.6 2组不良反应的比较

随访2年内,共发生不良发应事件12例,强化组7例,对照组5例,2组间差异无统计学意义($\chi^2=0.473$, $P=0.492$)。其中,强化组出现腹痛2例,恶心2例,轻度谷丙转氨酶升高3例;对照组出现腹痛1例,恶心2例,轻度谷丙转氨酶升高2例。所有不良反应症状均较轻,在降低剂量或暂时停用后,症状即消失,2组均未出现严重过敏反应、肌溶解等严重不良事件。

3 讨论

最新流行病学研究结果显示脑卒中已成为我国公民第一位死亡原因,其中缺血性卒中占约65%~80%,且随着我国社会老龄化的进展,缺血性卒中发病率和

死亡率不断增长的同时,临床中 ≥ 80 岁超高龄缺血性卒中患者人群也在逐渐增大。然而目前针对高龄、超高龄脑卒中患者的研究相对较少,导致临床治疗方案千差万别。目前他汀类药物仍是缺血性卒中的基础治疗手段之一,寻找适合超高龄患者的他汀应用方案具有重要意义。

除SPARCL系列研究外,2007年研究显示卒中早期应用他汀类药物,可改善神经功能,缩小脑梗死体积^[6]。1项纳入12 689例缺血性卒中患者的研究显示长期服用他汀,除上述作用外,还可提高患者远期生存率^[7]。目前研究认为他汀类药物发挥作用的机制可能在于以下几点:①抗炎,他汀可降低血清及斑块中炎症标志物水平,下调斑块炎症反应和巨噬细胞聚集;②抗氧化、保护血管内皮,他汀可显著增加血管内皮细胞数量,提高血清NO浓度;③改善脑血流,他汀可增强患者脑血管舒缩反应,增加脑血流再灌注;④抗血栓形成,他汀可下调血小板活性标记物表达,抑制血栓形成^[8-10]。

一系列研究不断证实并提高他汀在缺血性卒中治疗中的地位,正是基于这些临床研究和荟萃分析^[2,6,7,11,12],目前各大临床指南均将他汀治疗列为IS/TIA最基础的治疗之一。然而,目前大多数研究比较他汀治疗和安慰剂的疗效,对不同剂量他汀疗效和安全性进行比较,且由于人种差异,对于国人应选择何种方案,有待进一步研究深入比较分析。此外,超高龄缺血性卒中患者既是卒中发作的高发人群,又因为多合并有其他系统疾病,病情较为复杂,治疗方案尤须重视。

本研究纳入患者治疗前LDL-C ≥ 2.6 mmol/L,两种他汀方案治疗14 d后,2组LDL-C水平均较治疗前均显著下降,但以强化组下降更为明显,强化组LDL-C达标率同样高于对照组。提示对于高LDL-C患者,强化他汀可更有效降低LDL-C水平,使患者较短时间内

表2 2组降脂疗效的比较

组别	例数	TG/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	TC/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	HDL-C/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	LDL-C/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	LDL-C达标/[例(%)]
对照组	84	1.6±1.1	4.8±1.2	1.2±0.2	3.0±0.9	16(19.0)
强化组	80	1.5±1.0	4.3±1.5	1.2±0.2	2.7±0.8	27(33.8)
<i>t</i> 值/ χ^2 值		0.726	2.400	0.635	2.327	4.679
<i>P</i> 值		0.478	0.028	0.534	0.033	0.032

表3 2组mRS评分情况比较[例(%)]

组别	例数	第1年			第2年		
		0~2分	3~5分	6分	0~2分	3~5分	6分
对照组	84	38(45.2)	44(52.4)	2(2.4)	31(36.9)	47(56.0)	6(7.1)
强化组	80	46(57.5)	33(41.3)	1(1.3)	45(56.3)	32(40.0)	3(3.8)
<i>t</i> 值/ χ^2 值			2.571			6.333	
<i>P</i> 值			0.277			0.042	

达标。本研究比较2组治疗14 d后NIHSS评分变化,结果显示差异无统计学意义,笔者分析原因可能在于治疗时间较短,他汀未充分发挥作用。本研究在出院后随访采用mRS评分用于评估2组长期预后情况,结果显示2组随访2年时强化组mRS评分优于对照组,表明他汀强化治疗可改善超高龄脑梗死患者远期预后。另外,随访2年2组终点事件发生率的比较也是本研究的重点,参考既往研究,单独以IS或TIA复发作为终点事件,2年内发生率较低^[2,13,14],遂本研究终点事件为随访2年内所有致死性和非致死性心脑血管事件复合终点,包括IS/TIA、心血管意外及其他动脉闭塞。研究结果显示强化组终点事件发生率显著低于对照组,提示相对于一般剂量他汀,超高龄缺血性卒中患者应用强化他汀治疗可有效降低心脑血管意外事件的风险。最后,本研究还比较了2组发生不良反应的情况,2组不良事件发生率均处于较低水平,组间比较差异无统计学意义,进一步肯定了强化治疗的安全性。

综上所述,本研究结果显示使用强化他汀治疗可更有效地降低患者血脂水平,减少心脑血管意外事件发生,且安全性良好,值得临床推广。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014[J].中华神经科杂志,2015,48:258-273.
- [2] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 549-559.
- [3] Amarenco P, Campese VM, Goldstein LB, et al. Effect of high-dose atorvastatin on renal function in subjects with stroke or transient ischemic attack in the SPARCL trial[J]. *Stroke*, 2014, 45: 2974-2982.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J].中国全科医学,2011,14:4013-4017.
- [5] Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler ultrasound diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference[J]. *Ultrasound Q*, 2003, 19: 190-198.
- [6] Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study[J]. *Neurology*, 2007, 69: 904-910.
- [7] Flint AC, Kamel H, Navi B B, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival[J]. *Stroke*, 2012, 43: 147-154.
- [8] Sobrino T, Blanco M, Pérez-Mato M, et al. Increased levels of circulating endothelial progenitor cells in patients with ischaemic stroke treated with statins during acute phase[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19: 1539 - 1546.
- [9] Chen PS, Cheng CL, Kao Yang YH, et al. Impact of early statin therapy in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 129: 41-48.
- [10] Mascitelli L, Goldstein MR. Statin-induced low low-density lipoprotein cholesterol level: is lower better[J]? *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 108-109.
- [11] Ni Chróinín D, Asplund K, Åsberg S, et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials[J]. *Stroke*, 2013, 44: 448-456.
- [12] García-Bonilla L, Campos M, Giralt D, et al. Evidence for the efficacy of statins in animal stroke models: a meta-analysis[J]. *J Neurochem*, 2012, 122: 233-243.
- [13] 周晓艳.不同剂量阿托伐他汀钙片预防颈动脉粥样硬化患者脑梗死的作用[J].国际老年医学杂志,2013,34:106-108.
- [14] Manocha D, Bansal N, Gumaste P, et al. Safety profile of high-dose statin therapy in geriatric patients with stroke[J]. *South Med J*, 2013, 106: 658-664.

(本文编辑:王晶)

(上接第15页)

共纳入1 046例患者,但合并早期痫性发作的患者仅49例,无法将梗死灶大小、入院时NIHSS评分和梗死灶部位等影响因素分层分析。期待后续研究进一步证实。

参考文献

- [1] 朱以诚,崔丽英,高山,等.丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的多中心、随机、双盲双模拟、对照Ⅲ期临床试验[J].中华神经科杂志,2014,47:113-118.
- [2] 安娜,姜洪波,徐磊,等.丁苯酞对戊四氮致痫大鼠癫痫发作及海马内5-羟色胺及硫化氢含量的影响[J].中国老年学杂志,2015,35:1601-1603.
- [3] 么冬爱,章军建,张磊,等.丁苯酞对癫痫大鼠认知功能的影响[J].武汉大学学报(医学版),2016,37:47-51.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.2010年中国急性缺血性脑卒中诊治指南[J].中国实用乡村医生杂志,2013,20:10-16.
- [5] Jungehulsing GJ, Heuschmann PU, Holtkamp M, et al. Incidence and predictors of post-stroke epilepsy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2013, 127: 427-430.
- [6] Mijo S, Zekja I, Grabova S, et al. Early post stroke epileptic seizures[J]. *Epilepsia*, 2011, 52: 32-33.

- [7] Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, et al. Complications of acute stroke and the occurrence of early seizures[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35: 444-450.
- [8] Arntz RM, Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, et al. Epilepsy after TIA or stroke in young patients impairs long-term functional outcome: the FUTURE Study[J]. *Neurology*, 2013, 81: 1907-1913.
- [9] Serafini A, Gigli GL, Gregoraci G, et al. Are Early Seizures Predictive of Epilepsy after a Stroke? Results of a Population-Based Study[J]. *Neuroepidemiology*, 2015, 45: 50-58.
- [10] Guekht A, Mizinova M, Ershov A, et al. In-hospital costs in patients with seizures and epilepsy after stroke[J]. *Epilepsia*, 2015, 56: 1309-1313.
- [11] Li J, Li Y, Ogle M, et al. DL-3-n-butylphthalide prevents neuronal cell death after focal cerebral ischemia in mice via the JNK pathway[J]. *Brain Res*, 2010, 1359: 216-226.
- [12] Feng X, Peng Y, Liu M, et al. DL-3-n-butylphthalide extends survival by attenuating glial activation in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62: 1004-1010.
- [13] Liu CL, Liao SJ, Zeng JS, et al. dl-3n-butylphthalide prevents stroke via improvement of cerebral microvessels in RHRSP[J]. *J Neurol Sci*, 2007, 260: 106-113.
- [14] 徐皓亮,冯亦璞.丁苯酞对局灶性脑缺血大鼠软脑膜微循环障碍的影响[J].药学报,1999,34:172-175.

(本文编辑:王晶)