

阿托伐他汀治疗改善脑出血患者近期神经功能的临床研究

孙一彤¹,任思颖²,王丽琨²,宋安军²,毛远红²,秦冠南²,胡晓纯²,李颖慧¹,李琦^{3*},伍国锋^{2*}

摘要 **目的:**探索阿托伐他汀治疗脑出血能否改善患者发病后3月的临床预后。**方法:**纳入选择保守治疗的自发性脑出血患者131例,随机分为对照组84例和他汀组47例。2组均按中国脑出血指南进行治疗,其中他汀组于入院后24 h内开始予以阿托伐他汀钙片20 mg,此后按照20 mg/d的剂量继续服用90 d;随访主要结果指标是随机化后90 d改良Rankin量表(mRS)评分的序贯分析及不良结局的患者比例,不良结局定义为死亡(mRS评分=6分)或重大残疾(mRS评分3~5分)。mRS≤2分认为临床结局良好。次要结局指标是治疗后患者血肿体积的影像学变化。**结果:**他汀组治疗有效且结局良好31例(65.96%);对照组结局良好31例(36.90%),二者有显著性差异($P=0.001$)。随访观察对照组死亡27例(32.14%),他汀组死亡6例(12.77%),差异有统计学意义($P=0.014$)。至随访结束他汀组、对照组不良反应发生情况相似,没有因他汀类药物的不良反应而需停药者,且他汀组再次发生脑出血的风险无明显增加。**结论:**选择保守治疗的脑出血患者于入院后24 h内予以阿托伐他汀治疗可改善3月时患者预后情况,同时未见明显不良反应。

关键词 脑出血;阿托伐他汀;改良Rankin量表评分;神经功能;脑出血预后

中图分类号 R741;R741.05;R743.34 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200109

Atorvastatin Improves Recent Neurological Function in Patients with Intracerebral Hemorrhage SUN Yi-tong¹, REN Si-ying², WANG Li-kun², SONG An-jun², MAO Yuan-hong², QIN Guan-nan², HU Xiao-chun², LI Ying-hui¹, LI-Qi^{3*}, WU Guo-feng^{2*}. 1. Graduate School of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550025, China; 2. Department of Emergency, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China; 3. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China

Abstract Objective: To explore whether Atorvastatin treatment of intracerebral hemorrhage can improve the clinical prognosis of patients 3 months after onset. **Methods:** A total of 131 patients with spontaneous intracerebral hemorrhage who underwent conservative treatment were enrolled in the study. They were randomized into the control group ($n=84$) and the Statin group ($n=47$). Both groups of patients were treated according to the Chinese intracerebral hemorrhage guidelines. The Statin group began taking 20 mg Atorvastatin calcium tablets within 24 hours of admission. The Atorvastatin was continued for 90 days at a dose of 20 mg/day. The primary outcome measures were the sequential analysis of the 90-day Modified Rankin Scale (mRS) score after randomization and the proportion of patients with adverse outcomes. Adverse outcomes were defined as death (mRS score=6 points) or major disability (mRS score=3~5 points); mRS score≤2 points was considered good clinical outcome. The secondary outcome measure was the imaging change of hematoma volume in patients after treatment. **Results:** In the Statin group, 31 patients (65.96%) had good outcomes, while in the control group, 31 patients (36.90%) had good outcomes, and this difference was statistically significant ($P=0.001$). Follow-up observation showed that 27 patients (32.14%) died in the control group and 6 patients (12.77%) in the Statin group; the difference was statistically significant ($P=0.014$). By the end of follow-up, the adverse reactions of the Statin group and the control group were similar. No patient needed to stop drug use due to adverse reactions of Statins, and there was no significant increase in the risk of recurrent intracerebral hemorrhage in the Statin group. **Conclusion:** Patients with intracerebral hemorrhage who were conservatively treated with Atorvastatin within 24 hours of admission improved their prognosis at 3 months and showed no significant adverse effects.

Key words intracerebral hemorrhage; Atorvastatin; modified Rankin scale score; neurological function; prognosis of intracerebral hemorrhage

脑出血(intracerebral ihemorrhage, ICH)是脑卒中的第二大重要类型,是致命和难治的神经系统疾病^[1,2]。ICH 占有脑卒中的10%~30%,有着极高的致死率和致残率,

其30 d死亡率约为30%~50%^[3],只有不到20%的患者能够独立生活,因此改善脑出血患者的预后有重要的临床意义。ICH后继发性脑损伤是造成神经功能缺损的重要因

注:*为共同通讯作者
作者单位
1. 贵州医科大学研究生院 贵阳 550025
2. 贵州医科大学附属医院急诊神经内科 贵阳 550025
3. 重庆医科大学第一附属医院神经内科 重庆 400000
基金项目
国家自然科学基金(No. 81971126/H0906)
收稿日期
2020-02-07
通讯作者
伍国锋
wuguofeng3013@sina.com
李琦
qili_md@126.com

素,但其损伤机制尚不完全明确,炎症反应可能是这一过程中的重要环节。因个体化差异,目前脑出血急性期的治疗仍缺乏统一标准,关于治疗药物的研究也主要集中在止血和降压上,临床上缺乏有效的神经保护性药物^[4]。他汀类药物是20世纪80年代后期研发的调脂类药物,近年来研究发现其除有调脂作用外,还有抗炎、抗氧化应激、改善内皮细胞功能、抑制血管平滑肌细胞增殖、抗血小板聚集、抑制血栓形成、减少心肌缺血和再灌注损伤、促进新生血管形成、稳定动脉粥样硬化斑块等作用,在缺血性脑血管病中具有神经保护作用^[5,6]。他汀类药物的多效性,如抑制炎症和保护血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),可改善急性出血性卒中患者的预后^[7]。对于急性ICH患者予以阿托伐他汀治疗,能有效改善临床症状,可抑制ICH脑水肿的形成,这与BBB开放、降低基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)水平有关^[8],从而保护血管^[9]。本研究观察阿托伐他汀对ICH患者血肿量及临床预后的影响,从而探讨ICH的有效治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2018年8月1日至2019年1月31日于贵州医科大学附属医院急诊神经科住院的自发性ICH患者,见图1。纳入标准:年龄≥18岁,根据临床表现和头颅CT诊断为自发性ICH;入院后24 h内给予阿托伐他汀治疗;ICH前2周末服用抗凝药物;无凝血功能障碍。记录患者的格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分、改良Rankin量表评分(modified Rankin scale, mRS)。参照2015年脑出血诊治指南制定排除标准:继发性ICH:肿瘤、动静脉畸形(arteriovenous malformation, AVM)、脑梗死后出血性转化或动脉瘤;颅内血肿与外伤有关;抗凝剂相关的ICH;血小板计数 $<50\times10^9/L$;他汀类药物禁忌证、已知的不耐受或过敏;患者或家属拒绝使用。本研究已获得伦理委员会批准,患者参与前均由本人或其直系亲属知情同意。研究药物从我院急诊药房获得,本实验的设计、开展以及资料分析均与药物生产商无关。本研究的临床评分及影像学检查均为盲评,评估医师均经过标准化培训且不直接参与该临床试验。

1.2 方法

1.2.1 患者分组 纳入选择保守治疗的ICH患者131例,分为对照组84例和他汀组47例。2组间基线资料

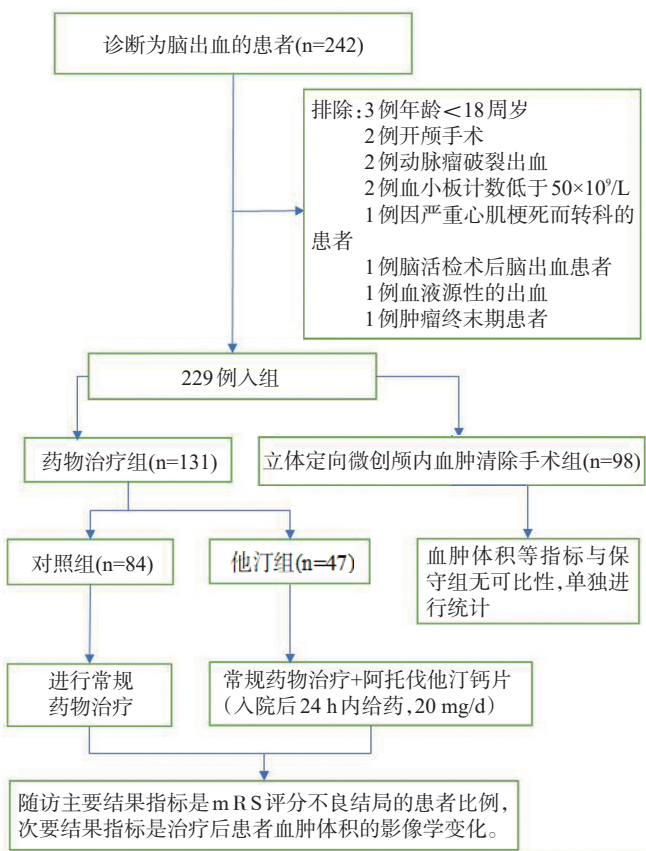


图1 根据纳入标准和排除标准的患者选择流程

比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

1.2.2 给药方法 根据以色列最大的医疗保健服务提供的数据库,使用阿托伐他汀平均每日剂量(the average atorvastatin equivalent daily dose, AAEDD)评估ICH和他汀类药物之间的剂量-反应关系,AAEDD $<10\text{ mg/d}$ 组ICH年发病率为46.1/100 000,AAEDD $10\sim19.9\text{ mg/d}$ 组年发病率为31.1/100 000,AAEDD $\geq20\text{ mg/d}$ 组年发病率为27.3/100 000,说明随着阿托伐他汀使用的增加,ICH的发病率降低^[10]。阿托伐他汀说明书提示,用药剂量为10、20、40和80 mg的患者转氨酶异常的发生率分别为0.2%、0.2%、0.6%和2.3%。2006年具有里程碑意义的卒中预防及强化降脂治疗研究(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)发现,强化他汀降脂治疗(阿托伐他汀80 mg/d)可导致ICH发病的增加^[11]。因此,本研究在尽可能保证安全性的前提下兼顾药物的有效性,将阿托伐他汀的剂量选择为20 mg/d。他汀组于ICH入院后24 h内开始予以阿托伐他汀钙片(辉瑞制药公司生产,商品名为“立普妥”,规格20 mg/片)20 mg治疗,此后按20 mg/d剂量继续服用阿托伐他汀治疗90 d;对照组发病后未予他汀治疗。所有患者同时予以控制血压和血糖等其他对症常规治疗,2组其他联合用药的种类、剂量、给药途径无差异。

1.3 观察指标及随访

患者均于入院后进行血常规、肝肾功能、随机血糖、电解质、凝血系列等实验室检查,记录人口统计学和临床特征。住院期间临床评分包括入院时GCS评分、NIHSS评分及发病前mRS评分。入院进行头颅CT扫描以诊断ICH,除死亡患者,尽量完善随访治疗后1周、2周、出院时的头颅CT。于发病90 d进行电话随访,观察并记录2组mRS评分评估患者残疾情况。同时随访观察各组药物的不良反应例如肝酶升高、过敏、肌酶升高、肌肉疼痛、横纹肌溶解等情况。

1.3.1 临床结局 采用mRS评分评定发病后的神经功能缺损症状,主要结局指标是随机化后90 d mRS评分的序贯分析及不良结局的患者比例,不良结局定义为死亡(mRS评分6分)或重大残疾(mRS评分3~5分)。mRS≤2分认为临床结局良好。次要结局指标是治疗后的患者血肿体积的影像学变化。CT计算血肿:血肿长径×血肿宽径×高度/2,其中血肿长径取CT片上血肿面积最大的层面中血肿的长径,血肿宽径为与血肿长径垂直的最大宽径,血肿高度以CT层面计算,我院CT为3 mm一个层面,乘以层数,即为高度。

1.3.2 安全性 患者在试验期间如果出现由于服用阿托伐他汀而引起的肌痛、乏力,肌酶升高≥10倍,或肝酶升高≥3倍,或出现由药物引起的严重胃肠道反应,应立即停药并进行相关处理。

1.4 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件分析数据,对连续变量均

进行正态性检验和方差齐性检验,符合正态分布及方差齐性则以(均数±标准差)表示,进行t检验,否以中位数(IQR)表示,进行非参数检验(Mann-Whitney U检验);计数资料以率(%)表示,χ²检验。对2组治疗后不同时间点的评分及血肿体积变化采用两独立样本t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

治疗1周时,2组的GCS评分差异无统计学意义($t=-0.578, P=0.282$);治疗2周时,他汀组的GCS评分明显高于对照组,有显著性差异($t=3.209, P<0.001$);出院时,2组的GCS评分差异无统计学意义($t=-1.332, P=0.093$)。比较2组治疗后1周、2周、出院时的NIHSS评分,治疗1周时,2组的NIHSS评分差异无统计学意义($t=0.068, P=0.946$);治疗2周时,他汀组的NIHSS评分低于对照组,差异有统计学意义($t=-1.999, P=0.048$);出院时,2组的NIHSS评分差异无统计学意义($t=-0.134, P=0.447$)。治疗后1周、2周、出院时,2组的血肿体积差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表2。

2.2 2组预后比较

出院后随访观察90 d,记录主要结果指标mRS评分,对照组结局良好31例(36.90%),预后不良16例(34.04%);他汀组结局良好31例(65.96%),预后不良53例(63.10%),二者有显著性差异($P=0.001$)。对照组死亡27例(32.14%),他汀组死亡6例(12.77%),他汀

表1 2组基线资料比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	男性/ [例(%)]	吸烟史/ [例(%)]	饮酒史/ [例(%)]	高血压史/ [例(%)]	糖尿病史/ [例(%)]
对照组	84	60.75±15.47	54(64.29)	29(34.52)	16(19.05)	59(70.24)	6(7.14)
他汀组	47	64.30±13.61	31(65.96)	20(42.55)	14(29.79)	39(82.98)	4(8.51)
χ ² /t值		-1.313	0.037	0.830	1.969	2.596	0.080
P值		0.191	0.848	0.362	0.161	0.107	0.777
组别	脑梗死史/ [例(%)]	脑出血史/ [例(%)]	入院时收缩压/ [mmHg, ($\bar{x}\pm s$)]	入院时舒张压/ [mmHg, ($\bar{x}\pm s$)]	入院时脉搏压/ [mmHg, ($\bar{x}\pm s$)]	RBC/ [×10 ¹² /L, ($\bar{x}\pm s$)]	
对照组	10(11.90)	11(13.10)	173.17±33.50	100.35±21.18	72.82±20.70	4.84±0.68	
他汀组	5(10.64)	2(4.26)	167.11±26.30	98.40±16.18	68.70±19.51	4.76±0.74	
χ ² /t值	0.048	2.635	1.069	0.545	1.115	0.631	
P值	0.827	0.105	0.287	0.587	0.267	0.529	
组别	Hb/ [g/L, ($\bar{x}\pm s$)]	PLT/ [×10 ⁹ /L, ($\bar{x}\pm s$)]	白蛋白/ [g/L, ($\bar{x}\pm s$)]	氯/ [mmol/L, ($\bar{x}\pm s$)]	TC/ [mmol/L, ($\bar{x}\pm s$)]	LDL-C/ [mmol/L, ($\bar{x}\pm s$)]	APO-B/ [g/L, ($\bar{x}\pm s$)]
对照组	140.80±21.90	205.24±70.12	43.39±4.67	103.01±4.60	4.44±1.05	2.77±0.81	0.86±0.26
他汀组	142.87±19.77	208.53±69.20	43.78±4.80	102.07±3.51	4.48±1.18	2.96±0.80	0.92±0.26
χ ² /t值	-0.538	-0.258	-0.446	1.212	-0.143	-0.954	-0.964
P值	0.592	0.797	0.657	0.228	0.887	0.344	0.339

表1 2组基线资料比较(续)

组别	发病至CT检测时间/ [h, M(IQR)]	住院天数/ [d, M(IQR)]	WBC/ [×10 ⁹ /L, M(IQR)]	中性粒细胞百分比/ [% , M(IQR)]	ALT/ [U/L, M(IQR)]
对照组	5.00(2.00 ~ 24.00)	11.00(5.00 ~ 13.75)	11.64(7.42 ~ 14.44)	82.45(76.05 ~ 88.43)	17.50(12.96 ~ 29.46)
他汀组	4.00(2.00 ~ 10.00)	11.00(10.00 ~ 13.00)	8.65(7.44 ~ 12.32)	77.40(71.65 ~ 84.65)	18.10(11.65 ~ 24.60)
Z值	−0.908	−0.730	−1.185	−1.868	−0.609
P值	0.364	0.466	0.236	0.062	0.542

组别	AST/ [U/L, M(IQR)]	GGT/ [U/L, M(IQR)]	肌酐/ μmol/L, M(IQR)]	钾/[mmol/L, M(IQR)]	钠/[mmol/L, M(IQR)]
对照组	24.00(19.96 ~ 29.73)	25.02(14.98 ~ 49.23)	71.00(55.40 ~ 85.36)	3.83(3.43 ~ 4.12)	140.64(138.36 ~ 142.99)
他汀组	22.00(17.50 ~ 28.00)	30.79(15.59 ~ 52.30)	70.74(57.96 ~ 86.81)	3.86(3.60 ~ 4.16)	140.72(139.35 ~ 141.90)
Z值	−1.339	−0.697	−0.242	−1.006	−0.468
P值	0.181	0.486	0.809	0.315	0.640

组别	血糖/[mmol/L, M(IQR)]	PT/ [s, M(IQR)]	TT/ [s, M(IQR)]	APTT/ [s, M(IQR)]	INR / [M(IQR)]
对照组	7.03(5.74 ~ 8.66)	13(12.35 ~ 13.70)	17.4(16.25 ~ 18.25)	34.3(31.35 ~ 36.90)	0.99(0.93 ~ 1.05)
他汀组	6.72(5.77 ~ 8.07)	12.8(12.28 ~ 13.30)	17.1(16.30 ~ 17.93)	33.15(30.75 ~ 35.38)	0.99(0.92 ~ 1.02)
Z值	−1.013	−1.441	−0.206	−1.199	−1.312
P值	0.311	0.150	0.837	0.231	0.190

组别	纤维蛋白原/ [g/L, M(IQR)]	CK-MB/ [μg/L, M(IQR)]	HCY/ [ng/L, M(IQR)]	TG/[mmol/L, M(IQR)]	HDL-C/[mmol/L, M(IQR)]	APO-A/[g/L, M(IQR)]
对照组	3.31(2.75 ~ 3.92)	18.3(13.75 ~ 26.00)	17.20(14.18 ~ 26.34)	1.21(0.86 ~ 1.64)	1.23(0.99 ~ 1.58)	1.29(1.04 ~ 1.62)
他汀组	3.46(2.96 ~ 4.17)	16.2(13.81 ~ 23.00)	16.50(14.20 ~ 24.75)	1.36(1.05 ~ 1.91)	1.13(0.99 ~ 1.55)	1.29(1.14 ~ 1.64)
Z值	−0.840	−0.831	−0.345	−1.658	−0.834	−0.585
P值	0.401	0.406	0.730	0.097	0.404	0.559

注:红细胞(red blood cell,RBC);血红蛋白(hemoglobin,Hb);血小板(platelet,PLT);总胆固醇(total cholesterol,TC);低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C);载脂蛋白B(apolipoprotein-B,APO-B);白细胞(white blood cell,WBC);谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT);谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,AST);谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase,GGT);凝血酶原时间(prothrombin time,PT);凝血酶时间(thrombin time,TT);活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT);国际标准化比值(international normalized ratio,INR);肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzymes,CK-MB);同型半胱氨酸(homocysteine,HCY);甘油三酯(triglyceride,TG);高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C);载脂蛋白A(apolipoprotein-A,APO-A)

表2 治疗后的相关指标变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	GCS/分				NIHSS/分			
		治疗前	治疗1周后	治疗2周后	出院时	治疗前	治疗1周后	治疗2周后	出院时
对照组	84	12.98±2.31	12.01±2.59	12.26±2.63	12.57±2.25	10.32±3.84	9.57±3.95	9.51±3.90	7.96±3.80
他汀组	47	12.36±1.97	11.74±2.44	13.64±1.75	12.04±2.05	10.11±3.73	9.62±3.23	8.12±3.68	7.87±3.69
t值		1.535	0.578	−3.209	1.332	0.311	−0.068	1.999	0.134
P值		0.064	0.282	<0.001	0.093	0.378	0.946	0.048	0.447

组别	血肿体积/mL			
	治疗前	治疗1周后	治疗2周后	出院时
对照组	13.71±3.64	12.24±2.52	11.64±3.55	13.71±3.60
他汀组	13.73±3.86	12.16±2.64	11.82±3.48	12.73±3.86
t值	−0.029	0.154	−0.269	1.458
P值	0.489	0.439	0.394	0.074

注:采用两独立样本t检验

组的死亡率低于对照组,差异有统计学意义($P=0.014$);2组随访出现肝功能损害、再次出血、呼吸衰

竭、植物状态、继发性癫痫的情况差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。对2组患者进行生存分析,绘制K-M曲线,见图2,他汀组至终点90 d时的存活率明显高于对照组($\chi^2=6.069,P=0.014$)。

对2组老年患者(年龄≥60岁)进行预后分析,对照组中老年患者47例(55.95%),他汀组中老年患者30例(63.83%),2组老年患者占比差异无统计学意义($\chi^2=0.772,P=0.460$)。2组入院前和入院时(即发病后)

表3 2组随访3月终点时临床预后分析[例(%)]

组别	例数	预后良好	预后不良	死亡	肝功损害	再次出血	呼吸衰竭	植物状态	继发性癫痫
对照组	84	31(36.90)	53(63.10)	27(32.14)	2(2.38)	3(3.57)	5(5.95)	1(1.19)	3(3.57)
他汀组	47	31(65.96)	16(34.04)	6(12.77)	1(2.13)	0(0.00)	2(4.26)	1(2.13)	1(2.13)
χ^2 值		10.204	10.204	6.005	0.009	1.718	0.172	0.176	0.212
P值		0.001	0.001	0.014	0.926	0.190	0.679	0.675	0.645

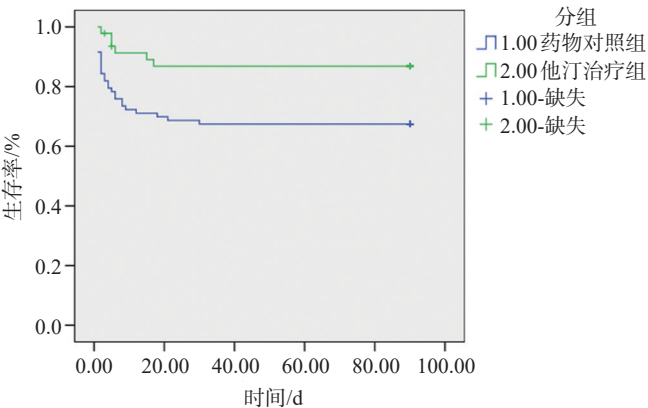


图2 生存分析曲线(K-M曲线)

mRS≥3分的例数差异无统计学意义($P>0.05$);待到出院时及90 d终点,他汀组的预后不良比例显著低于对照组($P<0.001$);90 d终点时,他汀组的死亡率低于对照组,差异有统计学意义($P=0.014$),见表4。

2.3 2组安全性比较

随访期间他汀组有2例出现消化道反应,症状轻微并于继续服药后好转;他汀组有出现轻微肝酶升高的情况,但由于<正常值的3倍,复查后未达到停药标准;他汀组未出现过敏反应、肌酶升高、肌肉疼痛和肌肉溶解的现象。

3 讨论

研究结果提示,治疗2周时,他汀组的GCS评分较对照组提高,NIHSS评分降低,说明他汀组神经功能恢复较好;他汀组预后良好比例高于对照组,死亡率低于对照组,老年患者结果与之一致;2组预后、并发症差异无统计学意义,没有因为明显不良反应而需要停药的患者,说明阿托伐他汀可改善保守治疗患者的神经功能情况,减少不良结局比例、降低死亡率,且未增加肝

功能损害以及颅内再出血的风险,安全性良好。他汀类药物可通过BBB发挥其抑制炎症等多效性,可改善急性出血性卒中患者的预后^[7]。目前越来越多的研究表明脑卒中急性期使用他汀具有保护神经的作用,可改善患者神经功能以及预后情况。研究发现他汀可减少住院期间病情恶化进展的程度^[12],然而只有少数中国ICH患者在住院期间使用他汀类药物(6.8%),明显低于西方国家患者的使用率(14%~44%)^[13-15]。

2011年发表的荟萃分析明确提出他汀类药物不会增加ICH的风险^[16],类似的结论也包含在2012年的后期荟萃分析中^[17]。此外,ICH后他汀类药物的应用与ICH复发的风险增加也无相关性^[18]。几项观察性研究报道脑卒中前后尽早使用他汀类药物可减少死亡率,且改善神经功能^[19]。在对前瞻性收集的多中心登记数据的回顾性分析中发现,急性ICH患者在住院期间使用他汀类药物与3月和1年时有利的功能结果和较低的死亡率相关^[20]。另一项较小的队列研究显示相似的结果,ICH患者住院后使用他汀类药物治疗与12月时死亡或致残的几率降低有关^[15]。来自加拿大卒中网络登记处的报告($n=2\,466$)表明,在住院期间服用他汀类药物的ICH患者在出院时具有更好的功能结果。然而,一旦在48 h内死亡或出院或姑息治疗的患者被排除^[13],这种结果就会不同。年龄和卒中严重程度变量是不良预后的独立危险因素,意味着年龄较小、NIHSS评分较低、GCS评分较高、血肿体积较小的患者与良好的预后相关^[20]。需要注意的是,高剂量他汀类药物治疗可能与ICH的高风险相关^[11]。然而,这种相关性在最近的31项随机对照试验的荟萃分析中并不显著^[13]。一项包括17 872例缺血性卒中患者的回顾性队列研究发现,他汀类药物使用与ICH之间无剂量反应关联,他

表4 2组老年患者预后分析[例(%)]

组别	例数	入院前mRS≥3分	入院时mRS≥3分	出院时mRS≥3分	预后不良	死亡
对照组	47	2(4.26)	47(100.00)	44(93.62)	40(85.11)	21(44.68)
他汀组	30	2(6.67)	29(96.67)	17(56.67)	11(36.67)	5(16.67)
χ^2 值		0.216	1.587	15.188	19.212	6.426
P值		0.641	0.390	<0.001	<0.001	0.014

注:采用Fisher's精确检验

汀类药物治疗与亚组特征(包括年龄和性别)之间也没有相互作用^[21]。

在动物模型中,阿托伐他汀表现出使血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)显著增加、内源性细胞增殖和突触蛋白(突触素)水平增加的趋势,这些数据表明,阿托伐他汀可诱导大脑可塑性并具有神经修复活性^[22]。ICH后阿托伐他汀可促进突触的发生并降低神经功能缺损的严重程度^[23]。他汀类药物可促进新生血管生成,改善侧支循环及脑灌注^[24-26],可促进神经再生,减少自由基生成并保护神经元免受细胞毒性的损害^[22]。阿托伐他汀可通过增加微血管的开放性和完整性^[27],减轻重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)诱导的炎症反应,减少MMP-9表达上调,减轻因BBB被破坏而导致的ICH。另外,他汀还能降低促炎症细胞因子的表达。因此他汀改善ICH预后的机制可能与上述作用有关,但这需要进一步证实。继发性脑损伤在ICH后数小时即可发生,而且在动物模型中ICH后的炎症反应将持续数周^[28-30]。ICH发病后(超急性期或ICH后1周)脑损伤不同阶段开始他汀类药物治疗可能导致不同的效果。目前尚不清楚他汀类药物推荐使用的维持时间,并且不能排除长期使用该药物的潜在风险。

近两年很多地区都有关于ICH和他汀类药物关系的研究报道,例如,为阐明他汀类药物对发生ICH风险的影响,对韩国高脂血症患者的研究结果显示他汀类药物与降低ICH风险和改善缺血性心脑血管疾病预后相关^[31]。以色列一项大型的全国性队列研究中,研究剂量依赖性他汀类药物使用与ICH之间的关系,该研究证实,ICH的风险随着胆固醇水平的升高而降低,但表明他汀类药物的使用可能与ICH风险的降低有关^[10]。为了探讨ICH和卒中后癫痫发作(post-stroke epilepsy, PSE)前后状态之间的联系,了解他汀类药物对PSE的潜在保护作用机制,从台湾健康保险研究数据库中纳入7 435例ICH患者,有709例患者发生PSE;接受中度至高强度他汀类药物治疗的患者发生PSE的风险更低;亲脂性和亲水性他汀类药物与降低PSE风险的相关性相似^[32]。然而另一项台湾的研究表明,中度他汀类药物和高强度他汀类药物在卒中和全因死亡率方面没有差异:继续他汀类药物治疗的患者与未接受他汀类药物治疗的患者相比,尤其是接受亲水性他汀类药物治疗的患者,ICH发生全因死亡率的风险较低^[33]。ICH前使用他汀类药物的患者并未改善临床结

局,但是,在住院期间使用他汀类药物可显著降低ICH后的死亡率,住院期间他汀类药物治疗可能对ICH患者有益^[34]。不论卒中亚型如何,他汀类药物对未来ICH的发生趋势均无统计学意义^[35]。总之,他汀类药物的使用与死亡率和残疾率降低有关,而对出血的发生没有影响。2017年有国外研究发现他汀药物使用与改善ICH患者预后相关,尤其是对连续使用和近期使用他汀的患者^[36]。这与本研究结果不谋而合。

综上所述,本研究是国内首次报道阿托伐他汀治疗ICH患者的初步探索性研究,阿托伐他汀具有良好的安全性,并且可以改善ICH患者神经功能情况以及发病3月的预后情况,结果值得借鉴,但确切的临床疗效和安全性有待更大规模的、多中心的临床实验来证实。经计算,对研究中mRS预后良好比例进行双侧检验,显著性水准 $\alpha=0.05$,把握度=0.90时,所需总样本量为133,而本研究样本量为131,把握度达到了90.08%,证明该结论可靠。本研究的不足之处在于未对ICH患者进行详细的亚组分类,从而对各亚组的变化进行比较和分析;其次,经治疗后2组间血肿体积差异无统计学意义,可能需要更多的客观的预后指标进一步研究。

参考文献

- [1] Sussman ES, Kellner CP, McDowell MM, et al. Alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor agonists in intracerebral hemorrhage: an evaluation of the current evidence for a novel therapeutic agent[J]. *Neurosurg Focus*, 2013, 34: E10.
- [2] Cordeiro MF, Horn AP. Stem cell therapy in intracerebral hemorrhage rat model[J]. *World J Stem Cells*, 2015, 7: 618-629.
- [3] Kathirvelu B, Carmichael ST. Intracerebral hemorrhage in mouse models: therapeutic interventions and functional recovery[J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30: 449-459.
- [4] Herder C, Illig T, Baumert J, et al. Macrophage migration inhibitory factor(MIF)and risk for coronary heart disease: results form the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 200: 380-388.
- [5] Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for health care professionals from the American heart association/American stroke association[J]. *Stroke*, 2013, 44: 870-947.
- [6] Fisher M, Moonis M. Neuroprotective effects of statins: evidence from preclinical and clinical studies[J]. *Current Treat Options Cardiovasc Med*, 2012, 4: 252-259.
- [7] Ma Y, Li Z, Chen L, et al. Blood lipid levels, statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 43.
- [8] McGinn S, Poronnik P, Gallery ED, et al. The effects of high glucose and atorvastatin on endothelial cell matrix production[J]. *Diabet Med*, 2004, 21: 1102-1107.
- [9] Chu CS, Lee KT, Lee MY, et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97: 646-650.
- [10] Saliba W, Rennert HS, Barnett-Griness O, et al. Association of statin use with spontaneous intracerebral hemorrhage: A cohort study[J]. *Neurology*, 2018, 91: e400-e409.
- [11] Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al. Hemorrhagic stroke in the

- stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study[J]. *Neurology*, 2008, 70: 2364-2370.
- [12] Elkind MS, Flint AC, Sciacca RR, et al. Lipid-lowering agent use at ischemic stroke onset is associated with decreased mortality[J]. *Neurology*, 2005, 65: 253-258.
- [13] Dowlatshahi D, Demchuk AM, Fang J. Association of statins and statin discontinuation with poor outcome and survival after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2012, 43: 1518-1523.
- [14] Tapia-Perez H, Sanchez-Aguilar M, Torres-Corzo JG, et al. Use of statins for the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: results of a pilot study[J]. *Cent Eur Neurosurg*, 2009, 70: 15-20.
- [15] Winkler J, Shoup JP, Czap A, et al. Long-term improvement in outcome after intracerebral hemorrhage in patients treated with statins[J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22: 541-545.
- [16] Hackam DG, Woodward M, Newby LK, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2011, 124: 2233-2242.
- [17] McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials[J]. *Stroke*, 2012, 43: 2149-2156.
- [18] FitzMaurice E, Wendell L, Snider R, et al. Effect of statins on intracerebral hemorrhage outcome and recurrence[J]. *Stroke*, 2008, 39: 2151-2154.
- [19] Flint AC, Kamel H, Navi BB. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival[J]. *Stroke*, 2012, 43: 147-154.
- [20] Pan YS, Jing J, Wang YL, et al. Use of statin during hospitalization improves the outcome after intracerebral hemorrhage[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20: 548-555.
- [21] Hackam DG, Austin PC, Huang A, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69: 39-45.
- [22] Chen J, Zhang ZG, Li Y, et al. Statins induce angiogenesis, neurogenesis, and synaptogenesis after stroke[J]. *Ann Neurol*, 2003, 53: 743-751.
- [23] Seyfried D, Han Y, Lu D, et al. Improvement in neurological outcome after administration of atorvastatin following experimental intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Neurosurgery*, 2004, 101: 104-107.
- [24] Ovbiagele B, Saver JL, Starkman S, et al. Statin enhancement of collateralization in acute stroke[J]. *Neurology*, 2007, 68: 2129-2131.
- [25] Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al. The HMG- CoA reductase inhibitor simvastatin activates protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals[J]. *Nat Med*, 2000, 6: 1004-1010.
- [26] 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: 1307-1313.
- [27] Zhang L, Chopp M, Jia L, et al. Atorvastatin extends the therapeutic window for rt-PA to 6h after the onset of embolic stroke in rats[J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29: 1816-1824.
- [28] Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral hemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 720-731.
- [29] Gong C, Hoff JT, Keep RF. Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat[J]. *Brain Res*, 2000, 871: 57-65.
- [30] Xue M, Del Bigio MR. Intracerebral injection of autologous whole blood in rats: time course of inflammation and cell death[J]. *Neurosci Lett*, 2000, 283: 230-232.
- [31] Jung M, Lee S. Effects of Statin Therapy on the Risk of Intracerebral Hemorrhage in Korean Patients with Hyperlipidemia[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39: 129-139.
- [32] Lin HW, Ho YF, Lin FJ. Statin use associated with lower risk of epilepsy after intracranial hemorrhage: A population-based cohort study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84: 1970-1979.
- [33] Chung CM, Lin MS, Liu CH, et al. Discontinuing or continuing statin following intracerebral hemorrhage from the view of a national cohort study[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278: 15-22.
- [34] Lei C, Chen T, Chen C, et al. Pre-Intracerebral Hemorrhage and In-Hospital Statin Use in Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *World Neurosurg*, 2018, 111: 47-54.
- [35] Ziff OJ, Banerjee G, ambler G, et al. Statins and the risk of intracerebral hemorrhage in patients with stroke: systematic review and meta-analysis[J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90: 75-83.
- [36] Siddiqui FM, Langefeld CD, Moomaw CJ, et al. Use of Statins and Outcomes in Intracerebral Hemorrhage Patients[J]. *Stroke*, 2017, 48: 2098-2104.

(本文编辑:王晶)