

他汀类药物对脑卒中的防治评价

张大庆 综述, 赵水平 审校

(中南大学湘雅医学院附属第二医院心血管内科, 长沙 410011)

[关键词] 他汀类药物; 脑卒中; 疗效评价

[摘要] 近年来流行病学研究发现, 胆固醇与缺血性脑卒中密切相关。现有的大规模临床试验结果表明他汀类药物可通过多种机制降低冠心病患者发生脑卒中的危险性, 而且不会增加出血性脑卒中的危险性, 说明他汀类药物在冠心病患者中具有明确的降低脑卒中危险性的益处。新的临床研究亦将为他汀类药物在临床上的应用提供更多的信息。

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

大规模临床试验结果表明, 他汀类药物不仅能降低冠心病患者的死亡率和致残率, 而且能降低冠心病患者发生脑卒中的危险性。然而他汀类药物对已有脑卒中或短暂脑缺血发作而无冠心病的人群预防脑卒中复发的疗效仍不肯定。1999年美国国家脑卒中学会认为降脂药物特别是他汀类药物能够降低心肌梗死后发生脑卒中的危险性^[1]。日前新的临床证据支持他汀类药物具有预防脑卒中的作用。

1 脑卒中与胆固醇的关系

早年临床与流行病学研究发现, 脑卒中主要与高血压相关而与高胆固醇血症关系不大^[2]。目前, 高胆固醇血症在脑血管疾病发病中所起的作用意见仍不统一。综合45个前瞻性队列观察450 000例受试者(平均随访16年), 结果显示血胆固醇水平与群体脑卒中发生率无关系^[2]。由于这些流行病学研究未对临床脑卒中进行分型, 而这些研究结果中出血性脑卒中占全部脑卒中事件的3/4, 多危险因素干预试验对350 977例受试者707例脑卒中事件进行分析发现, 胆固醇水平与出血性脑卒中的发病率呈负相关^[3]。Honolulu Heart Program对7 850名男性平均随访18年, 结果表明血胆固醇水平与颅内出血危险性呈负相关。日本的流行病学研究对东亚人群(其中13个队列来自中国、另5个队列来自日本)共69 000人进行随访分析, 得出胆固醇与出血性脑卒中呈负相关^[4]。因此, 胆固醇与缺血性脑卒中的关系有可能被抵消, 所以难以确定胆固醇与缺血性脑卒中的关系。另外, 由于脑卒中与冠心病并存, 可能使研究者低估了胆固醇与脑卒中事件的关系。

新近研究分析提示缺血性脑卒中与高胆固醇相关。多

危险因素干预试验的结果亦提示了高胆固醇血症与动脉粥样硬化血栓形成性脑卒中呈正相关。哥本哈根城市心脏研究对19 698位受试者随访10年, 有693例脑卒中事件发生^[5], 研究结果支持高胆固醇血症与缺血性脑卒中呈正相关。日本的流行病学研究亦发现降低胆固醇的浓度可以降低非出血性脑卒中的危险性^[4]。Benfante等^[6]对6 352名男性平均随访15年, 结果显示了胆固醇水平与血栓栓塞性脑卒中呈线性相关。

2 他汀类药物和脑卒中的临床试验

在他汀类药物问世之前, 对于降胆固醇治疗能否降低脑卒中的危险性并无一致看法。对使用非他汀类降胆固醇药物所进行的临床试验进行综合分析, 未发现这些药物有降低脑卒中危险性的作用。他汀类药物的临床研究结果与过去的研究结果恰恰相反, 文献[7, 8]报道他汀类药物能降低冠心病人群发生脑卒中的危险性达30%。

北欧辛伐他汀生存研究(4S)是第一个验证他汀类药物可以降低总死亡率和冠心病事件危险性的试验, 其发现辛伐他汀能够降低非致死和致死性脑卒中包括TIA的危险性达28%^[9]。胆固醇与冠状动脉复发事件(CARE)^[10]试验中收入了4 159例有心肌梗死且总胆固醇<24 mg/L的患者, 给予普伐他汀40 mg/d或安慰剂, 平均随访5年, 结果表明脑卒中的相对危险性降低了32%, 脑卒中或短暂脑缺血发作(TIA)的危险性降低了27%。CARE是第一个将出血性和缺血性脑卒中作终点观察而进行研究他汀类药物的临床试验。在CARE研究中仅有8例为出血性脑卒中(6%), 其中6例在安慰剂对照组。缺血性心脏病的普伐他汀长期干预试验(LIPID)收入了心肌梗死或不稳定心绞痛而且总胆固醇在15.5~27.1 mg/L的患者共9 014例, 结果表明普伐他汀能够改善生存时间, 死亡率降低23%, 脑卒中的危险性降低19%。普伐他汀汇总研究(PPP)^[11]和Byington等^[12]进行汇总分析, 进一步肯定了他汀类药物在不同血脂水平的冠心病人群中都有降低缺血性脑卒中发生危险性的重要作用, 对出血性脑卒中无确定防治作用, 但不会使出血性脑卒中的危险性增加。

[作者简介] 张大庆, 女, 1976年出生, 辽宁省辽中人, 中南大学湘雅第二医院心内科硕士研究生, 从事血脂与动脉粥样硬化研究。赵水平, 男, 1954年出生, 湖南省湘潭市人, 博士生导师, 教授, 中南大学湘雅第二医院心内科主任, 湖南省心血管研究所副所长, 中华心血管病杂志编委, 主要从事血脂与动脉粥样硬化研究, 出版专著4部, 发表论文150余篇, 其中30篇发表在国际著名杂志。

虽然他汀类药物在冠心病二级预防中具有降低脑卒中危险性的作用已明确,但在无冠心病人群中他汀类药物预防脑卒中的益处尚不十分确定。在西苏格兰冠脉事件预防研究(WOSCOP)试验收入了 6 595 例(年龄 45~ 64 岁)有高胆固醇血症而无心肌梗死的男性,随机给予普伐他汀或安慰剂治疗,结果显示脑卒中的发病率降低了 11% (无统计学意义)。空军德克萨斯州冠状动脉粥样硬化预防研究(AFCAPS/TEX-CAPS)也是一个冠心病一级预防试验,冠心病的危险性有明确的降低,但脑卒中的危险性却无明显降低。冠心病一级预防试验中,预防脑卒中的阴性结果可能与无冠心病人群中脑血管事件的发生率较低有关。

3 他汀类药物防治脑卒中的作用机制

他汀类药物的降脂作用有利于延缓斑块的进展,稳定斑块,从而减少脑卒中发生的危险性。O' Leary 等^[13]对 4 476 人(年龄 > 65 岁,无心血管疾病)经过 6.2 年随访,新发心肌梗死为 267 例,新发脑卒中为 284 例,颈内动脉内膜中层的厚度通过 B 型超声测量,研究结果发现颈内动脉内膜中层的厚度与脑卒中的发病率有较强的独立相关性。临床研究观察到通过颈内动脉内膜旋切术治疗颅外血管狭窄,可减少脑卒中发生率^[14]。其他几个使用非侵入方法的临床试验结果表明,降低胆固醇能够延缓颈内动脉粥样斑块的进展^[15- 17]。所以,目前认为他汀类药物通过延缓颈动脉粥样斑块的进展而减少脑卒中事件的危险性。

目前普遍认为急性冠状动脉综合征的重要机制是冠状动脉非阻塞性斑块(< 50% 的狭窄)的破裂。他汀类药物降低胆固醇而减少急性冠状动脉事件主要是稳定了脆性粥样斑块^[18]。脆性斑块与脑卒中事件的关系如何呢? 近来, Grenholdt^[19]分析有关颈内动脉斑块成分与脑卒中关系的组织学、病理学、临床研究结果及 15 个流行病学研究(包括 8 个横断面研究和 7 个前瞻性研究),得出经非侵入性 B 型超声检查发现有低回声斑块或均质斑块即脆性斑块,而且脆性斑块与发生脑卒中的危险性高度相关。Polark 等^[20]对 4 886 位老年人进行队列研究,发现未来发生脑卒中事件的机率最小的是狭窄小于 50% 无低回声斑块的人群,其次是狭窄小于 50% 有低回声斑块的人群,再次是狭窄大于 50% 无低回声斑块的人群,机率最大的是狭窄大于 50% 有低回声斑块的人群。另有研究表明他汀类药物亦可稳定主动脉弓的斑块,防止其破裂血栓形成,从而阻断脑梗死的栓子来源^[21]。这些研究结果表明斑块的狭窄程度及斑块的性质都是非出血性非梗死性脑卒中的重要危险因素。

他汀类药物是如何稳定脆性斑块及延缓斑块的进展? 脆性斑块具有薄纤维帽、大的脂质池和丰富的巨噬细胞。氧化型低密度脂蛋白(ox- LDL)是脆性斑块形成的重要危险因素,ox- LDL 能够减弱内皮依赖性血管舒张功能,通过激活 CPP32 样蛋白酶表达诱导内皮细胞的凋亡,ox- LDL 能够增强血管平滑肌对于血管紧张素 II(Ag Ⅱ)的刺激反应,且能够促进血栓形成^[22]。Rosenson 等^[22]发现乳糜微粒(CM)、极低密度脂蛋白(VLDL)和低密度脂蛋白(LDL)能够升高血液

粘度,对血栓的形成、播散及血块的稳定性有重要影响。高密度脂蛋白(HDL)能够抑制红细胞的聚集,降低血液的粘度。通过血浆置换减少血中的 LDL,在数小时内改善血管内皮功能,这说明了 LDL 对血管内皮功能的影响。他汀类药物能够有效调节 LDLC、VLDLC、TG 和 HDLC 的水平,从而减少了急性缺血事件的发生^[23]。

他汀类药物能够降低 C- 反应蛋白(CRP)的水平,CRP 是炎症急性期的反应产物,流行病学调查研究已证明 CRP 是独立于血脂的血栓栓塞性血管疾病的预测因素,与心肌梗死和脑卒中的危险性相关^[24]。CARE 试验中 CRP 水平较高的受试者,其事件复发的危险性亦较高,接受普伐他汀治疗后 CRP 水平下降,复发事件的危险性亦随之下降,这就提示普伐他汀可通过抗炎作用稳定斑块而减少临床事件的发生。洛伐他汀能够抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和细胞因子的产生。在对大鼠的试验中发现肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素- 1(IL- 1)等细胞因子具有诱导巨噬细胞、星形胶质细胞以及小神经胶质细胞增殖的作用^[25]。由于 iNOS 和 IL- 1 可加重脑损伤,推测他汀类药物具有降低脑炎症反应的作用。这些他汀类药物的非降脂作用可部分解释他汀类药物能够减少颈内动脉内膜中层厚度的作用。

除上述作用外,他汀类药物能够降低脑卒中事件的危险性在于它具有神经保护作用。血胆固醇正常的大鼠经预先服用辛伐他汀 14 d 或 3 d 后缝线结扎大鼠的脑中动脉,发现辛伐他汀能够降低脑梗死的面积^[26]。辛伐他汀的这种作用可能是由于它能增强了内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的活性。辛伐他汀并未降低这些大鼠的血胆固醇,而是增强了 eNOS 的活性和升高了其 mRNA 的水平。因为在 eNOS 缺乏的大鼠中辛伐他汀并无上述的神经保护作用。人离体大隐静脉内皮细胞经辛伐他汀处理后,eNOS 的表达上调可完全被 L- 甲羟戊酸所逆转,这说明 eNOS 的表达是通过抑制内皮细胞的三羟基三甲基戊二酸辅酶 A(HMG- CoA)还原酶来实现的,而不是由于抑制肝细胞的 HMG- CoA 还原酶活性所致。

4 展望

关于他汀类药物是否能降低无冠心病人群脑卒中复发的危险性,有 2 个较大的临床试验正在进行。其一是欧洲对 10 000 名无心血管疾病但有脑卒中高危因素的老年人进行西立伐他汀和安慰剂对照的临床研究,即 RESPECT 试验,共随访 4 年,以脑卒中或心脏事件为终点事件。其二是通过降胆固醇预防脑卒中的研究,即 SPARCL 研究随机选取了有 TIA 或脑卒中病史的患者,LDLC 在 100~ 190 mg/L 的范围内,分别给予阿托伐他汀 80 mg/L 或安慰剂治疗,随访 5 年,以致死性脑卒中或非致死性脑卒中为终点事件。此外,还有采用阿托伐他汀在脑卒中和 TIA 人群中进行的试验,脑卒中复发是试验的一级终点。这些临床研究将为他汀类药物在临床上的应用,特别是在脑卒中及心血管事件中的应用提供更多重要信息。

现在我们已基本明确,临床使用他汀类药物治疗有益于减少急性冠脉事件和缺血性脑卒中事件的危险性。缺血性脑

卒中事件虽不如冠脉事件常见,但其治疗费用却相当高。过去关于他汀类药物治疗的成本效益分析没有考虑到它亦具有潜在的降低脑卒中危险性的作用。Grover 等^[27]发现他汀类药物降低脑卒中事件危险性的作用明显地改善了它在有冠心病的人群中治疗的成本效益比。因此,他汀类药物在缺血性脑卒中的防治中大有前途。

参考文献

- [1] Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, et al. Prevention of a first stroke, A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association [J]. *JAMA*, 1999, **281**: 1112–120
- [2] Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohort [J]. *Lancet*, 1995, **346**: 1647–653
- [3] Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial [J]. *Arch Intern Med*, 1992, **152**: 1490–500
- [4] Eastern Stroke, Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia [J]. *Lancet*, 1998, **352**: 1801–807
- [5] Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen city heart study [J]. *BMJ*, 1994, **309**: 11–15
- [6] Benfante R, Yano K, Hwang LJ, et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men [J]. *Stroke*, 1994, **25**: 814–820
- [7] Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, et al. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors [J]. *Stroke*, 1997, **28**: 946–950
- [8] Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. *Ann Intern Med*, 1998, **128**: 89–95
- [9] Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy [J]. *Circulation*, 1995, **92**: 2419–425
- [10] Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin [J]. *Circulation*, 1999, **99**: 216–223
- [11] PPP project Investigators. Design, rationale, and baseline characteristics of the prospective pravastatin pooling project [J]. *Am J Cardiol*, 1995, **76**: 899–905
- [12] Byington RP, Davis BR, Plehn JF. Reduction of stroke events with pravastatin. The PPP project [J]. *Circulation*, 2001, **103**: 387–392
- [13] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults [J]. *N Engl J Med*, 1999, **340**: 14–22
- [14] European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC european carotid surgery trial [J]. *Lancet*, 1991, **337**: 1235–243
- [15] Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events [J]. *Circulation*, 1994, **90**: 1679–687
- [16] Hodis HN, Mack WJ, Labree L, et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy [J]. *Ann Intern Med*, 1996, **124**: 549–556
- [17] Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic Mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study [J]. *Am J Med*, 1996, **101**: 627–634
- [18] Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins [J]. *JAMA*, 1998, **279**: 1643–650
- [19] Grenholdt MLM. Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid-rich rupture prone plaques in the carotid artery [J]. *Artheroscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**: 2–13
- [20] Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, et al. Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older [J]. *Radiology*, 1998, **208**: 649–654
- [21] Amarencu P, Cohen A, Tzourio C, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 1994, **331**: 1474–479
- [22] Rosenson RS, Lowe GDO. Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology [J]. *Atherosclerosis*, 1998, **140**: 271–280
- [23] Tamai O, Matsuoka M, Itabe H, et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans [J]. *Circulation*, 1997, **95**: 76–82
- [24] Ridker PM, Hennekens CK, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular events in women [J]. *N Engl J Med*, 2000, **342**: 836–843
- [25] Pahan K, Sheikh FG, Namboodiri AMS, et al. Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages [J]. *J Clin Invest*, 1997, **100**: 2671–679
- [26] Endres M, Laufs U, Huang Z, et al. Stroke prevention by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **96**: 8880–885
- [27] Grover SA, Coupal L, Paquet S, et al. Cost-effectiveness of hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in the secondary prevention of cardiovascular disease [J]. *Arch Intern Med*, 1999, **159**: 593–600

(此文 2000-08-01 收到, 2001-04-09 修回)

(此文编辑 朱雯霞)