

[文章编号] 1007-3949(2004)12-05-0593-03

•临床研究•

普拉固对颈动脉粥样硬化的影响

郑志平¹, 冷辉林², 宋永建³

(1. 广州市第一人民医院老年科, 广东省广州市 510180; 2. 江西省宜春市人民医院神经内科, 江西省宜春市 336003; 3. 上海第二医科大学附属瑞金医院神经内科, 上海市 200025)

[关键词] 内科学; 普拉固对颈动脉硬化的影响; 超声检测; 动脉粥样硬化; 血脂; 普拉固

[摘要] 探讨普拉固对颈动脉粥样硬化的治疗及保护作用。将 120 例颈动脉粥样硬化并高脂血症患者随机分为对照组和治疗组, 治疗组给予普拉固 10 mg/d 治疗, 并在治疗后 3、6 及 12 月以彩色超声多普勒检查双侧颈动脉及复查血脂, 观察双侧颈动脉粥样硬化斑块的数量、类型、管腔内径及颈动脉后壁内膜中膜厚度, 与对照组进行比较。结果发现, 普拉固治疗 3 月后能有效降低血浆总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平, 升高高密度脂蛋白胆固醇水平, 且随着治疗时间的延长, 其斑块数量减少、类型改变、管腔内径增大和内膜中膜厚度减小均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果提示, 普拉固能有效降低血脂水平, 在一定程度上对颈动脉粥样硬化斑块有改善和稳固作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effect of Pravachol on Carotid Artery Atherosclerosis

ZHENG Zhi-Ping, LENG Hui-Lin, and SONG Yong-Jian

(Senile Department, First People's Hospital of Guangzhou City, Guangzhou 510180, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Serum Lipids; Pravachol; Carotid Inner Diameter; Intima-Media Thickness

[ABSTRACT] **Aim** To discuss the curative effect and protection of Pravachol on carotid atherosclerosis. **Methods**

120 patients with carotid atherosclerosis and hyperlipaemia were randomly divided into treatment group and control group. The treatment group were treated with Pravachol 10 mg/d and their carotids and lipid level were checked after 3, 6 and 12 months in order to compare with the control group on the numbers and types of their carotid atheromatous plaques, carotid inner diameters (D), the thickness between carotid intima-media thickness (IMT).

Results 3 months' treatment with Pravachol can decrease total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDLC) level in plasma efficiently, and as the treatment prolonged, the decrease of plaques' numbers, the change of plaques' type and the dilution of IMT all has Statistical significance.

Conclusions Pravachol can decrease the lipid level in plasma efficiently, and to some extent, it can improve and stabilize the carotid atheromatous plaque as well.

动脉粥样硬化是许多心脑血管疾病发生的重要原因。颈动脉位置表浅, 已被证实可作为反映全身动脉粥样硬化情况的“窗口”。因此对颈动脉粥样硬化形成机制、危险因素、诊断及治疗的研究尤为重要。本文应用普拉固对颈动脉粥样硬化并高脂血症患者进行治疗, 并以彩色超声多普勒观察患者颈动脉粥样硬化斑块数量、类型、管腔内径及内膜中膜厚度在治疗不同时期的变化及治疗前后的血脂情况。

1 对象和方法

1.1 对象与分组

120 例患者经颈动脉彩色超声多普勒检查证实

有颈动脉粥样硬化斑块存在, 且符合高血脂诊断标准[总胆固醇(total cholesterol, TC) ≥ 6.5 mmol/L, 或甘油三酯(triglyceride, TG) ≥ 2.26 mmol/L 和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 男 ≤ 1.04 mmol/L, 女 ≤ 1.17 mmol/L]^[1]。硬化斑块巨大, 建议行动脉内膜剥离术或支架安放而不在此列。凡症状性颈动脉粥样硬化性狭窄 $> 70\%$, 对有卒中高危因素的患者, 有症状者狭窄 $> 50\%$, 无症状者狭窄 $> 60\%$ 的, 应积极行颈动脉内膜切除术。

所有患者随机分为对照组和治疗组, 治疗组 60 例, 男性 32 例, 女性 28 例, 年龄 63 ± 15 岁。对照组 60 例, 男性 35 例, 女性 25 例, 年龄 64 ± 14 岁。两组间年龄、血压、血糖无显著性差异 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

治疗组给予普拉固 10 mg/d, 对照组每晚给予阿司匹林 75 mg 治疗, 两组患者饮食均以低脂饮食为主, 分别在服药前 1 天、3 月、6 月及 12 月进行血脂

[收稿日期] 2003-11-03

[修回日期] 2004-06-15

[作者简介] 郑志平, 副主任医师, 长期从事老年病、神经系统疾病、肾脏疾病临床及相关研究。冷辉林, 主治医师, 从事神经系统疾病临床及相关研究。宋永健, 副主任医师, 从事帕金森氏病及脑血管疾病临床及相关研究。

检查及颈动脉彩色超声多普勒检查。

1.3 血脂检查

清晨空腹采肘静脉血 2 mL, 进行血脂检查。血浆 TC 和 TG 测定采用过氧化物酶终点法, HDLC 测定采用磷钨酸镁—沉淀法, 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 采用 Friedioeld 公式计算。上述血脂指标经过标准化检验, 采用日本 Olympus Au600 全自动生物化学分析仪测定。

1.4 彩色超声多普勒检查

采用美国产 HP5500 系列, 探头频率为 7.5 Hz, 患者采取仰卧位, 从颈总动脉及分叉处即颈内动脉起始部的粥样斑块数量, 测定颈总动脉的管腔内径、

内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT), 并由超声波对斑块进行病理分型^[2]。

1.5 统计学处理

采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 治疗前后血脂变化

普拉固治疗 3 月后, 治疗组 TC、TG、LDLC 均有不同程度的下降, HDLC 轻度升高, 但无统计学意义。治疗 6 及 12 月后, TC、TG、LDLC 水平与治疗前及对照组治疗后比较明显下降, 而 HDLC 则明显升高。对照组在治疗前及治疗 3、6 及 12 月后 TG、TC、LDLC 和 HDLC 均无明显差异 (表 1, Table 1)。

表 1. 两组患者治疗前后血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$, mmol/L)

Table 1. Comparison of the Levels of serum lipids before and after therapy

指标	治疗组				对照组			
	治疗前	3月	6月	12月	治疗前	3月	6月	12月
TC	5.55 ± 1.8	5.32 ± 1.78	4.90 ± 1.50 ^{ad}	4.10 ± 1.30 ^{bd}	5.50 ± 1.80	5.45 ± 1.75	5.40 ± 1.78	5.42 ± 1.76
TG	2.47 ± 1.2	2.38 ± 1.18	2.02 ± 0.80 ^{ac}	1.70 ± 0.75 ^{bd}	2.50 ± 1.22	2.46 ± 1.20	2.44 ± 1.20	2.40 ± 1.18
LDLC	4.33 ± 0.72	4.18 ± 0.70	3.10 ± 0.65 ^{ad}	1.80 ± 0.55 ^{bd}	4.28 ± 0.80	4.26 ± 0.82	4.26 ± 0.75	4.30 ± 0.81
HDLC	1.36 ± 0.61	1.40 ± 0.60	1.28 ± 0.38 ^{ac}	1.90 ± 0.40 ^{bc}	1.34 ± 0.60	1.30 ± 0.62	1.32 ± 0.61	1.36 ± 0.64

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与对照组治疗前后比较; c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$, 与治疗前比较。

2.2 颈动脉彩色超声多普勒检查

治疗 3 月后, 治疗组颈动脉 IMT 开始变薄, 管腔内径开始增大, 斑块数目无明显变化, 对照组亦有下降趋势, 但两组均无统计学意义。治疗 6 及 12 月后, 治疗组颈动脉 IMT、管腔内径有明显变化, 与对照组及治疗前差异显著 (表 2, Table 2)。治疗组治疗 6 月后颈动脉斑块数目从 78 个减少到 58 个, 一年后

减少到 45 个, 而对照组则从 76 个增加到 82 个, 一年后增加到 87 个。超声波病理分型方面, 治疗组治疗 6 及 12 月后扁平斑及软斑明显减少 ($P < 0.05$), 而硬斑及溃疡斑无明显变化, 对照组扁平斑及软斑数目有增加, 但无显著性差异, 硬斑及溃疡斑则无变化 (表 3, Table 3)。

表 2. 两组颈动脉内膜中膜厚度和管腔内径的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$, mmol/L)

Table 2. Comparison the intima media thickness of carotid artery between treatment group and control group

指标	治疗组				对照组			
	治疗前	3月	6月	12月	治疗前	3月	6月	12月
IMT	2.42 ± 0.80	2.35 ± 0.75	2.14 ± 0.70 ^a	1.65 ± 0.30 ^b	2.40 ± 0.80	2.38 ± 0.65	2.36 ± 0.60	2.30 ± 0.55
内径	3.17 ± 0.65	3.20 ± 0.45	3.68 ± 0.46 ^a	4.02 ± 0.43 ^b	3.20 ± 0.65	3.23 ± 0.55	3.21 ± 0.45	3.10 ± 0.46

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与对照组治疗前后的比较。

3 讨论

动脉粥样硬化是由血管内皮细胞的损伤开始, 它包括两个过程, 一是平滑肌细胞增殖过程, 主要是由平滑肌生长因子完成, 如血小板和白细胞中的血

小板源生长因子; 另一方面是体内过多的 LDL 通过损伤的内皮细胞进入内皮下, 并在那里沉积, 继而被氧化修饰, 生成轻度修饰低密度脂蛋白 (minimally modified low density lipoprotein, mmr-LDL), mmr-LDL 具

表 3. 斑块超声病理分型变化 ($n=60$)

Table 3. Pathologic type's change of plaque on hyperonind

斑块类型	治疗组				对照组			
	治疗前	3 月	6 月	12 月	治疗前	3 月	6 月	12 月
扁平斑	30	29	18 ^{ab}	12 ^{ab}	28	28	30	35
软斑	26	25	18 ^{ab}	11 ^{ab}	30	31	34	36
硬斑	13	13	13	13	14	14	14	14
溃疡斑	9	9	9	9	4	4	4	4

a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; b: $P < 0.01$, 与对照组比较。

有很强的促炎作用及致动脉硬化作用, 可导致内皮细胞功能紊乱及血管平滑肌的迁移增殖学病理过程^[3]。并能促进单核细胞与内皮细胞粘附以及向内皮下间隙移动, mmr-LDL 进一步氧化成氧化型 LDL。Liao 等^[4]发现氧化型 LDL 与内皮细胞孵育时, 氧化型 LDL 能抑制一氧化氮生成, 一氧化氮是抗动脉粥样硬化的介导者, 能抑制粘附分子的表达。单核细胞吞噬脂类形成泡沫细胞, 最后, 增殖的平滑肌细胞、单核细胞同泡沫细胞一直移动到内膜形成动脉粥样。动脉粥样内充满了不同数量的胆固醇、平滑肌细胞、炎症细胞和泡沫细胞。由此可见, 平滑肌细胞增殖和 LDL 在动脉粥样硬化发病中的重要性。

普拉固是新一代他汀类降脂药, 具有很强的降低胆固醇及 LDL、升高 HDL 作用, Andrews 等^[5]报道他汀类药物可以显著降低 LDL 水平。Girona 等^[6]研究发现, 普拉固能改变 LDL 的化学成份, 使游离胆固醇和胆固醇酯明显降低, 并呈剂量依赖性地抑制 LDL 氧化。从本文结果看, 治疗组在服用普拉固 3 月后, 总胆固醇及 LDL 开始下降, 但与对照组及治疗前相比无明显差异。治疗 6 月及 12 月后与对照组及治疗前相比有明显差异, 进一步说明普拉固能随着疗程的增加, 逐渐呈现出良好的降脂效果。

目前国内外研究资料发现, 他汀类药物不仅具有良好的降脂效果, 还具有不依赖其降脂特性非调脂抗动脉粥样硬化作用。它可能通过以下几个方面发挥作用: 改善内皮细胞的功能。乔本等^[7]报道, 普拉固能够增加内皮细胞内皮型一氧化氮合酶 mRNA 的表达, 增加内皮细胞一氧化氮的合成, 改善内皮细胞功能和小动脉壁结构。他汀类药物对内皮功能改善机制涉及其影响一氧化氮和内皮系统, 通过调脂作用影响一氧化氮合成^[8]。最近 Frankel 等^[9]研究发现, 牛内皮细胞经普拉固等处理后, 通过激活一氧化氮合酶导致一氧化氮释放显著增加。④抑制平滑肌细胞的增殖。本研究发现, 治疗组服用普拉固 6 月及 12 月后, 颈动脉 IMT 和管腔内径均有明显改善,

这可能与抑制动脉平滑肌细胞增殖有关。④稳定和消除斑块作用。治疗组服用普拉固 6 月及 12 月后, 扁平斑及软斑与治疗前相比分别减少 20 个及 33 个, 有统计学差异 ($P < 0.05$), 对照组扁平斑及软斑分别增加 6 个及 11 个, 而两组硬斑和溃疡斑无变化。Fukumoto 等^[10]及 Williams 等^[11]发现他汀类药物能减少斑块处巨噬细胞及斑块内平滑肌细胞数量, 减少细胞外脂类沉积和新生血管, 具有消除和稳定斑块的作用。而对硬斑和溃疡斑的作用不明显, 是治疗时间过短还是其他原因, 有待进一步研究。

综上所述, 对于血脂增高的患者, 一般应行颈动脉 B 超检查, 以初步了解有无颈动脉粥样硬化, 并给予普拉固或其他他汀类药物治疗, 从而防止或延缓颈动脉粥样硬化的发展, 减少心脑血管事件发生。

[参考文献]

- 王钟林. 血脂异常防治建议. 中华心血管杂志, 1997, 25 (3): 169-172
- Hennerici M, Siegel NJ, Kappelman NB, et al. Detection of early arteriosclerotic lesions by duplex scanning of the carotid. *J Clin Ultrasound*, 1984, 1 (2): 455
- 李志敏, 郭恒怡, 吴其夏. 轻度修饰低密度脂蛋白的致动脉粥样硬化作用. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10 (3): 271-273
- Liao JK, Shin WS, Lee WY, et al. oxidized low density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*, 1996, 270: 319-324
- Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia, et al. Achieving and maintaining national cholesterol education program low density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med*, 2001, 111 (3): 185-191
- Girona J, La Viue AE, Sola R, et al. Simvastatin decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *Am J Cardiol*, 1999, 83: 846-851
- 乔本, 王文. 普伐他汀对 SHRSP 的脑保护作用及可能机制的研究. 高血压杂志, 2002, 10 (6): 561-568
- 李凝旭, 李庚山, 李建军. 他汀类药物调脂外的抗动脉粥样硬化作用机制. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10 (3): 268-270
- Frankel EN, Kanner J, German JB, et al. Inhibition of oxidation of human low density lipoprotein by substances in red wine. *Lancet*, 1993, 341: 454-457
- Fukumoto Y, libby P, Rabkin E, et al. statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atherosclerosis of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation*, 2001, 103 (7): 993-999
- Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkey. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31: 684-691

(此文编辑 文玉珊)