

[文章编号] 1007 3949(2011) 19 10 0847 04

· 临床研究 ·

普伐他汀及叶酸对急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的作用

温慧军, 杨金锁, 张建军

(陕西省宝鸡市中心医院, 陕西省宝鸡市 721008)

[关键词] 急性脑梗死; 颈动脉粥样硬化; 高敏 C 反应蛋白; 普伐他汀; 叶酸

[摘要] **目的** 观察普伐他汀及叶酸对颈动脉粥样硬化的作用。**方法** 164 例合并颈动脉粥样硬化及血脂异常的急性脑梗死患者随机分为普伐他汀组、叶酸组及普伐他汀 + 叶酸组, 分别给予相应的药物治疗 6 个月, 比较 3 组治疗前后血清高敏 C 反应蛋白、血脂水平及颈动脉内膜中膜厚度、颈动脉斑块面积的变化。**结果** 3 组患者治疗后血清高敏 C 反应蛋白水平均较治疗前显著降低(均 $P < 0.05$); 普伐他汀组、叶酸组和普伐他汀 + 叶酸组治疗后颈动脉内膜中膜厚度、斑块面积及血脂水平均显著降低(均 $P < 0.05$), 普伐他汀组和普伐他汀 + 叶酸组治疗前后血脂水平差异有统计学意义(均 $P < 0.05$); 普伐他汀 + 叶酸组治疗后各项指标较另外两组改善更明显(均 $P < 0.05$)。**结论** 普伐他汀和叶酸联合治疗对降低血清高敏 C 反应蛋白水平, 延缓和逆转颈动脉粥样硬化优于单一使用普伐他汀或叶酸, 二者可能具有协同作用, 值得临床大规模、多中心研究进一步探讨。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The effect of Pravastatin and Folic Acid on the Acute Cerebral Infarction Patients with Carotid Atherosclerosis Symptom

WEN Hui Jun, YANG Jin Suo, and ZHANG Jian Jun

(Department of Neurology, Baoji Central Hospital, Baoji, Shaanxi 721008, China)

[KEY WORDS] Acute Cerebral Infarction; Carotid Atherosclerosis; High Sensitivity C Reactive Protein; Pravastatin; Folic Acid

[ABSTRACT] **Aim** Observing the effect of pravastatin and folic acid on the carotid atherosclerosis. **Methods** Dividing 164 cases of acute cerebral infarction patients with carotid atherosclerosis and dyslipidemia randomly into three groups, including pravastatin group, pravastatin and folic acid group, and folic acid group, which have been given medication for 6 months respectively. And then make comparison of the 3 groups before and after treatment about the difference of the serum high sensitivity C reactive protein (hs-CRP), lipid levels and carotid intima media thickness (IMT), carotid artery plaque area change. **Results** By comparison, levels of the serum hs-CRP in the 3 groups decrease significantly ($P < 0.05$), which situation can also be found in the lipid levels and carotid IMT, carotid artery plaque area change ($P < 0.05$). The alteration of lipid levels is statistically significant ($P < 0.05$). In particular, improvement of all the indicators in the pravastatin and folic acid group after treatment, is more obvious than the other two groups (all $P < 0.05$). **Conclusions** The folic acid combined treatment with pravastatin can reduce serum hs-CRP levels, delay and reverse carotid atherosclerosis better than any single use of pravastatin or folic acid, since the two may have a synergistic effect. Therefore, it is worthy of further exploration in a large scale, multi center study.

最新调查研究表明, 脑血管疾病已上升为我国疾病死因的第一位, 其致残率及死亡率均很高, 国内外文献报道颈动脉粥样硬化是引起脑梗死的主要原因。新近研究认为, 内皮细胞功能异常、炎症反应与

颈动脉粥样硬化明显相关。目前应用普伐他汀对颈动脉粥样硬化的治疗作用已得到证实, 但普伐他汀联合叶酸对颈动脉粥样硬化的作用临床报道较少。本研究采用病例对照研究探讨普伐他汀、叶酸单独

[收稿日期] 2011 03 14

[作者简介] 通讯作者温慧军, 医学硕士, 主治医师, 研究方向为脑血管病的预防与治疗, E-mail 为 whj2003 2006@tom.com。杨金锁, 学士, 主任医师, 教授, 研究方向为脑血管病的治疗。张建军, 副主任医师, 研究方向为脑血管病的治疗, E-mail 为 Zjj409@126.com。

应用及联用时对颈动脉粥样硬化的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院 2010 年 1 月~2011 年 2 月住院的急性脑梗死患者 164 例,入选患者诊断均符合 1995 年全国第 4 届脑血管病学术会议制定的脑梗死诊断标准,均经颅脑电子计算机 X 射线断层扫描(computed tomography, CT)或颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)证实,发病时间小于 3 天,入院后均行颈部血管 B 超检查证实有动脉粥样硬化形成,并经生化监测血脂高于正常。排除标准:①有肝脏、肾脏、心脏等重要脏器疾病史;②半年内服用过其它降脂药物;③半年内服用过雌激素、卡马西平、糖皮质激素或免疫抑制剂而影响测定结果的患者。

164 例患者随机分为 3 组:①普伐他汀组 58 例,男性 30 例,女性 28 例,年龄 48.3~77.1 岁,平均 65.7 ± 1.2 岁,其中双侧颈动脉斑块形成 32 例,单侧斑块形成 26 例;②叶酸组 50 例,男性 24 例,女性 26 例,年龄 47.4~74.8 岁,平均 62.7 ± 0.2 岁,其中双侧颈动脉斑块形成 28 例,单侧斑块形成 22 例;③普伐他汀+叶酸组 56 例,男性 24 例,女性 32 例,年龄 50.8~76.2 岁,平均 63.4 ± 2.5 岁,其中双侧颈动脉斑块形成 25 例,单侧斑块形成 31 例。3 组间性别、年龄、血脂水平经统计学处理差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

1.2.1 药物治疗 3 组患者除给予急性脑梗死的常规处理外,普伐他汀组给予口服普伐他汀(华北制药股份有限公司,国药准字 H20050736) 10 mg,每日 1 次;叶酸组给予口服叶酸(上海信谊黄河制药有限公司,国药准字 H31020147) 5 mg,每日 1 次;普伐他汀+叶酸组给予普伐他汀和叶酸同时口服,服药剂量及次数同前。持续治疗 6 月后测定各项指标,观察期间 3 组患者均未见明显不良反应发生。

1.2.2 生化指标检测 脑梗死患者在入院后第 2 天及治疗后 6 个月晨起空腹抽取肘正中静脉血 5 mL, 3000 r/min 分离血清,用德国生产的 OLYMPUS AU2700 全自动生化分析仪采用免疫透射比浊法检测高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C reactive protein, hs-CRP)水平,并于治疗前及治疗后分别测定血总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平。

1.2.3 颈动脉斑块的检查 所有患者分别于治疗前及治疗后 6 个月采用 PHILIPS SONOS 5500 型彩色超声诊断仪进行颈动脉超声检查,由同一有经验的 B 超室检查技师进行操作。选择频率为 7.5 MHz,患者取平卧位,肩颈部垫枕,头后仰、偏向检查对侧,充分暴露颈部,自下而上依次扫查颈总动脉、分叉部、颈内及颈外动脉,测量后壁内膜中膜厚度,回声强度,观察颈动脉有无斑块,斑块部位、形状、大小及表面是否有溃疡,根据斑块内部回声强弱分为硬斑、软斑、扁平斑块、易损斑块,其中软斑、扁平斑、易损斑块属于不稳定斑块。颈动脉粥样硬化斑块形成的诊断标准^[1]:①内膜中膜厚度(intima media thickness, IMT) < 1.0 mm 为颈动脉超声阴性;②IMT ≥ 1.0 mm 为颈动脉超声阳性,其中,1.0 mm < IMT ≤ 1.2 mm 为内膜中膜增厚,IMT ≥ 1.3 mm 为斑块形成。

1.3 统计学处理

实验所得数据均采用 SPSS 13.0 统计软件进行处理,数据采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组治疗前后血清高敏 C 反应蛋白及血脂水平的比较

普伐他汀组、叶酸组患者用药前后 hs-CRP 浓度比较差异有统计学意义($P < 0.05$),普伐他汀+叶酸组患者用药前后 hs-CRP 浓度比较有显著性差异($P < 0.01$)。用药后 3 组间 hs-CRP 浓度的比较:叶酸组与普伐他汀组比较无显著性差异($P > 0.05$),叶酸组及普伐他汀组与普伐他汀+叶酸组比较均有统计学意义($P < 0.05$)。普伐他汀组及普伐他汀+叶酸组治疗后 TC、TG、LDLC 水平较治疗前明显下降,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。叶酸组治疗前后血脂水平比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表 1)。

2.2 各组治疗前后颈动脉内膜中膜厚度及斑块面积的比较

治疗后普伐他汀+叶酸组颈动脉 IMT 及斑块面积较治疗前明显降低($P < 0.01$),普伐他汀组、叶酸组颈动脉 IMT 及斑块面积也较治疗前降低($P < 0.05$),普伐他汀+叶酸组的改善优于普伐他汀组及叶酸组(均 $P < 0.05$) (表 2)。

表 1. 各组治疗前后血清 hs-CRP 及血脂水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. The comparison of serum hs-CRP and lipid levels before and after treatment in three groups

分 组	例数	时 间	hs-CRP(mg/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDLC(mmol/L)
普伐他汀组	58	治疗前	6.76 \pm .08	6.87 \pm .32	2.83 \pm .15	4.89 \pm .36
		治疗后	4.15 \pm .78 ^a	3.34 \pm .25 ^a	1.59 \pm .04 ^a	2.52 \pm .27 ^a
叶酸组	50	治疗前	6.45 \pm .02	6.62 \pm .34	2.79 \pm .14	4.82 \pm .29
		治疗后	4.22 \pm .76 ^a	5.98 \pm .42	2.58 \pm .12	4.49 \pm .30
普伐他汀 + 叶酸组	56	治疗前	6.92 \pm .99	6.79 \pm .38	2.86 \pm .18	4.95 \pm .34
		治疗后	2.84 \pm .55 ^b	3.12 \pm .26 ^a	1.48 \pm .13 ^a	2.47 \pm .23 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与治疗前比较; b 为 $P < 0.01$, 与治疗前比较。

表 2. 各组治疗前后颈动脉 IMT、斑块面积的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. The comparison of IMT and plaque area of carotid artery before and after treatment in three groups

分 组	例数	治 疗 前		治 疗 后	
		IMT(mm)	斑块面积(mm ²)	IMT(mm)	斑块面积(mm ²)
普伐他汀组	58	1.85 \pm .58	26.42 \pm .27	1.34 \pm .12 ^a	18.26 \pm .52 ^a
叶酸组	50	1.92 \pm .49	25.84 \pm .33	1.31 \pm .16 ^a	18.63 \pm .67 ^a
普伐他汀 + 叶酸组	56	1.89 \pm .56	27.14 \pm .99	0.95 \pm .10 ^{bc}	15.14 \pm .68 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$. b 为 $P < 0.01$. 与治疗前比较; c 为 $P < 0.05$. 与普伐他汀组及叶酸组治疗后比较。

3 讨 论

基础研究表明, 动脉粥样硬化斑块的形成过程是一个涉及脂代谢异常、非特异性炎症反应、血管平滑肌细胞异常增殖等多种因素调控的综合性过程, 颈动脉粥样硬化后不稳定性斑块的形成和颈动脉 IMT 增厚是脑梗死重要的病因和危险因素, 颈动脉粥样硬化所致的内膜增厚和不稳定性斑块的形成是脑梗死的重要机制, 而炎症在动脉粥样硬化斑块的发生、演变及破裂过程中起着至关重要的作用^[2,4]。C 反应蛋白(CRP) 是动脉粥样硬化病理过程中的炎症标志物, 它可能还是一个促动脉粥样硬化的直接因子^[5,6], 对颈动脉内膜增厚、斑块形成和破裂起关键作用。hs-CRP 是炎症的一个重要敏感指标, 其水平高低可反映粥样硬化炎症反应的强弱^[7], 同时, 新近研究发现, 脂代谢紊乱是动脉粥样硬化的关键因素, 血液中 TC、TG、LDLC 水平升高均具有致动脉粥样硬化作用^[8], 因此通过检测血清 hs-CRP、血 TC、TG、LDLC 水平可在一定程度上反映动脉粥样硬化的进展情况, 对于引起动脉粥样硬化的危险因素积极进行干预, 可有效的降低脑卒中事件的发生。

他汀类药物是胆固醇合成的限速酶, 其对动脉粥样硬化斑块的稳定作用近年已得到肯定^[9], 普伐他汀是第 3 代他汀类调脂药, 近年来的研究报道证

实他汀类能通过多种途径防治动脉粥样硬化的形成, 这不仅与其调脂作用有关, 更与其非调脂作用密切相关^[10]。基础研究表明, 普伐他汀能够作用于多种炎性细胞和免疫调节细胞, 抑制炎性细胞因子, 改善血管内皮功能, 从而延缓动脉粥样硬化斑块的形成, 稳定斑块, 逆转斑块, 抑制动脉粥样硬化进程。本研究结果显示, 治疗 6 个月后普伐他汀组、普伐他汀 + 叶酸组血清 hs-CRP、血 TC、TG、LDLC 水平均较治疗前明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 同时, 颈动脉 IMT 及斑块面积也较治疗前明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明普伐他汀不仅可以降低血脂水平, 同时对颈动脉粥样硬化及斑块形成均有明显治疗作用, 这与上述研究结果一致。

叶酸是一种水溶性维生素, 是体内重要生化反应中一碳单位的运载体, 目前大多数的研究认为, 叶酸通过参与蛋氨酸代谢来降低血浆同型半胱氨酸的浓度, 从而起到抗动脉粥样硬化的作用^[11]。然而, 近年研究发现叶酸的抗动脉粥样硬化作用可能还有其他的机制。从本研究结果可以看出, 治疗后叶酸组、普伐他汀 + 叶酸组血清 hs-CRP 水平较治疗前明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 颈动脉 IMT 及斑块面积也较治疗前明显降低, 且差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明叶酸对血清炎症因子 hs-CRP 具有降低作用, 对动脉粥样硬化有治疗作用, 这可能

与其阻断血管炎症过程中的级联反应,保护血管内皮功能,抑制血管炎症因子释放有关。

本研究中普伐他汀+叶酸组患者6个月内hs-CRP水平、颈动脉IMT及斑块面积也较治疗前明显降低,有显著性差异($P < 0.01$),其与普伐他汀组及叶酸组比较也有统计学差异,但普伐他汀组与叶酸组治疗后组间比较无统计学意义($P > 0.05$)。提示普伐他汀和叶酸联合应用对降低血清hs-CRP水平、缩小颈动脉粥样硬化斑块面积优于单一使用普伐他汀或叶酸,可以认为普伐他汀与叶酸联用对降低血清hs-CRP水平、抑制颈动脉粥样硬化发展、逆转斑块具有协同作用。叶酸可降低血清hs-CRP水平并抑制动脉硬化斑块,表明叶酸可能具有与普伐他汀相似的抗炎作用,这可能与其抑制炎症因子产生、保护血管内皮功能有关。二者对缺血性脑血管病的二级预防具有积极作用,值得临床医师关注,但二者对患者神经功能的改善作用以及相应的临床结局的影响尚需进一步研究。由于本研究观察时间短,病例数有限,故确切结论尚需大样本、长程随访研究进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 光主智. 冠心病超声诊断学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2001; 131-132.
- [2] Li JJ, Fang CH. C reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular disease[J]. Med Hypotheses, 2004, 62(3): 499-506.
- [3] Leinonen ES, Hiukka A, Hurt-Camejo E, et al. Low grade inflammation, endothelial activation and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes[J]. Intern Med, 2004, 256(2): 119-127.
- [4] Kang ES, Kim HJ, Kim YM, et al. Serum high sensitivity C reactive protein is associated with carotid intima media thickness in type 2 diabetes[J]. Res Clin Pract, 2004, 66(Suppl 1): 115-120.
- [5] Fujii H, Li SH, Szmikto PE, et al. C reactive protein alters antioxidant defenses and promotes apoptosis in endothelial progenitor cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Bio, 2006, 26(11): 2476-2482.
- [6] Nabata A, Kuroki M, Ueba H, et al. C reactive protein induces endothelial cell apoptosis and matrix metalloproteinase 9 production in human mononuclear cells: implications for the destabilization of atherosclerotic plaque[J]. Atherosclerosis, 2008, 196(1): 129-135.
- [7] Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126.
- [8] Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus[J]. AMJ Med, 2003, 115(Suppl): 24-28.
- [9] Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization[J]. Circulation, 2001, 103(7): 926-933.
- [10] Bellosta S, Ferri N, Bernini F, et al. Non lipid related effects of statins[J]. Ann Med, 2000, 32(4): 164-176.
- [11] Han JR, Deng B, Sun J, et al. Effects of dietary medium-chain triglyceride on weight loss and insulin sensitivity in a group of moderately overweight free living type diabetic Chinese subjects[J]. Metabolism, 2007, 56(7): 985-991.

(此文编辑 曾学清)