

文章编号:1672-3384(2005)-06-0001-04

调脂治疗在缺血性脑卒中治疗中的地位及作用

【作者】 徐成斌

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R972.6;R743.33

【文献标识码】 B

脑卒中是严重危害人体健康的重大疾病之一。全世界每年有1 500万人发生脑卒中,其中500万人死亡,500万人遗留终身残疾。流行病学调查结果显示:我国每年约150万人发生急性脑卒中,约130万人因脑卒中而死亡。脑卒中幸存者近半数致严重残疾,痛苦度日。有25%~30%的脑卒中患者将在3~5年内复发。可见我国脑卒中问题急需加强防治。

引起脑卒中危险因素,如年龄、性别、高血压、糖尿病、冠心病及吸烟等都已确定,但胆固醇的作用还不清楚。

最近一篇荟萃分析其中随机对照降脂干预的临床试验65项^[1]有致死及非致死卒中资料。随访至少半年以上,总人数97 502例,对照103 105例。采用调脂药物,他汀类药物占29项,贝特类11项,树脂4项,N-3脂肪酸9项,饮食控制10项,其他(烟酸、大蒜等)5项。显示调脂药物只有他汀降低卒中危险有显著性(PR 0.75,95% CI:0.76~0.90)。有冠心病组较对照组下降23%(RR 0.98,95% CI:0.65~0.87),无冠心病者下降23%(95% CI:0.62~0.95)。而非他汀干预无明显效果(RR 0.98,95% CI:0.90~1.07)。因此本研究将调脂药物防治脑卒中侧重他汀类药物在脑卒中防治中的地位和策略。

1 他汀类药物在冠心病一、二级预防中对卒中的影响

他汀类药物对冠心病一、二级预防中显著降低冠脉事件已为医务界众所熟知。在冠心病高危病人(如有高血压或糖尿病)中作为二级终点的卒中已有明显下降,惟独PROSPER^[2]试验不明显,致有人认为他汀降低卒中危险或许由于心脏事件的减少,即

由于系统性血栓栓塞减少而不是脑动脉的直接效应。

2 胆固醇作为卒中危险因素的研究

增加血清胆固醇水平为卒中危险因素,仍然意见不一。45项^[3]前瞻性队列荟萃分析45万例(7 300万病人年,平均随访16年)及1.3万例脑卒中,未发现总胆固醇水平与卒中的关联。MRFIT试验35~57岁35.1万例男性中则显示随着血清胆固醇增加,非出血性卒中也增加,但出血性卒中与胆固醇水平则呈相反关联,胆固醇<5.2mmol/L(<201mg/dL),即总胆固醇越低,出血性卒中越多,胆固醇与出血性卒中显示U型曲线关系,尤其有高血压的男性。东方人群中国及日本13项试验荟萃分析包括12.5万例患者及1 800例卒中,发现随胆固醇水平下降出血性卒中有增加趋势,缺血性卒中有下降趋势。CCHS丹麦研究^[4],总胆固醇与缺血性卒中的可能相关联,且只见于>8mmol/L(309mg/dL)的人群。

3 他汀类药物对脑卒中的预防研究试验

早年以饮食控制或非他汀类药物预防未见降低卒中危险,早期他汀类药物对冠心病的一级预防长期试验亦不明显,认为试验中年龄较低,卒中发病率也低,这些试验缺乏足够力度,但有冠心病的无数临床试验以及近年对高危人群的一级预防则显示可以降低脑卒中的危险。

从9项主要的长期他汀类药物试验^[3],包括冠心病或高危患者70 070例,意向分析显示:随机入组他汀组发生卒中(1 215/35 331例)3.4%,而对照组卒中(1 501/34 739例)4.3%,相对危险下降21%,绝对危险下降0.9%(即治疗5年每1 000例

病人可防止9例卒中)。与其他药物预防卒中相比,已知冠心病类似人群治疗5年,以抗血小板药物治疗3年每1000例可减少27例,或延长到5年可减少45例卒中。

4 心血管总危险评估为防治卒中的关键

实际应用上,大部分用他汀类药物的试验结果不能直接应用到所有卒中病人,因试验来自冠心病患者,因此对卒中效果相对较弱,而且也不是无冠心病的缺血性卒中病人。然而卒中大部分为缺血性卒中(缺血性卒中占75%~80%,出血性卒中占20%~25%)。同时试验中主要为男性,然而脑卒中男女比例相仿(即约53%男性),试验中年龄较轻,高血压比例较低($\leq 40\%$),而卒中病人年龄较大,高血压比例较高(55%~60%)。再有,试验中其卒中率低(5~6年内为3%~5%),原有卒中病人则高,每年反复卒中危险为4%~8%。因此治疗绝对危险下降很少。HPS^[5]试验65%患者患有冠心病,随机前16%有卒中,总的9%无冠心病而有卒中。HPS总数20536例,辛伐他汀40mg/d使主要心血管事件(冠脉死亡、非致死MI,致死或非致死卒中,血管重建术)较安慰剂组下降24%,而缺血性卒中相对危险下降25%。随机前有卒中病人主要心血管事件危险下降19%,以及无冠心病的卒中病人心血管事件危险下降23%。对糖尿病亚组卒中明显下降26%。与其他研究(CARE等)无明显下降有所不同。

年龄为心血管事件主要危险因素。PROSPER中5804例男性及女性(女52%)70~82岁,总胆固醇水平4.0~9.0mmol/L(155~348mg/dL),其中半数有高危(62%高血压、11%糖尿病、28%吸烟)因素,另一半有血管病(44%心血管病、11%随机前有卒中)。以普伐他汀治疗一级复合终点(冠心病死亡、非致死MI,致死或非致死卒中)相对危险下降15%($P=0.014$)。由于预计对照组卒中率8%,实际为4.5%,所以对卒中曲线3年后才见分开。

阿托伐他汀糖尿病协作研究(CARDS)^[6]入组2型糖尿病患者年龄为40~75岁,至少一个危险因

素,随机2836例阿托伐他汀10mg/d组较对照组主要终点包括卒中下降37%,总死亡下降27%(P 值分别为0.001及0.0259),脑卒中下降48%($P=0.001$)。但对于晚期需要血液透析的2型糖尿病患者采用他汀类药物降低胆固醇水平,是否也降低卒中中?最近2005年N Eng J Med^[7]发表一篇题为阿托伐他汀在进行血液透析的2型糖尿病患者中的应用。德国Wurzburg大学医学院肾病科对1255名接受维持性血液透析的2型糖尿病患者进行了一项多中心、随机、双盲、前瞻性研究,患者接受阿托伐他汀20mg/d或安慰剂治疗。主要终点为心源性死亡、非致死性心肌梗死和卒中的复合终点。次要终点为全因性死亡和全部心脏和脑血管事件的总和。治疗4周后,研究结果显示,LDL-C水平的中位数在他汀组下降42%,安慰剂组下降1.3%。在中位数为4年的随访期间,469例患者(37%)到达主要终点,其中阿托伐他汀组226例,安慰剂组243例(RR 0.92, 95% CI: 0.77~1.10, $P=0.37$),两组无明显差别。需要注意的是,接受他汀药物治疗组致死性卒中的相对危险为2.03(95% CI: 1.05~3.93, $P=0.04$),有统计学显著性差异。除此以外,阿托伐他汀对主要终点的单项成分没有显著影响。试验警示,对2型糖尿病患者必须早期给予他汀类药物治疗,若到疾病终末期,再有效的他汀类药物也难以影响主要终点,而对脑卒中不但无益反而有害。

ASCOT^[8]试验19342例高血压病人并有 ≥ 3 个其他危险因素。比较新老降压药物($\beta \pm D$ 或CCB \pm ACEI)效果。对10305例总胆固醇 < 6.5 mmol/L(< 25 mg/dL)的患者随机服阿托伐他汀10mg/d或对照。因一级终点(非致死MI及致死冠心病)13.3年时显著下降而提前终止。降脂组致死及非致死卒中危险明显下降27%($P=0.024$)。

因此,对卒中预防应强调心血管总危险评估,凡有冠心病,多项危险因素的高危人群以及胆固醇水平正常而有高血压或糖尿病的患者,用他汀类药物很有效。

5 血清胆固醇与出血性卒中

观察性队列分析降胆固醇增加出血性卒中。韩国^[9]一项172例观察用特殊MRI识别多发信号丧失病灶(代表微出血)。分析显示血清总胆固醇最低等分($<4.27\text{mmol/L}$, $<165\text{mg/dL}$)及HDL-C最高等分($>1.47\text{mmol/L}$, $>57\text{mg/dL}$)的高血压及白质病变与影像异常显著相关。在一项他汀类药物对冠心病及卒中的汇总分析中,发现他汀治疗使缺血性卒中危险下降15%(6%~21%, $P<0.001$),出血性卒中上升19%(10%~29%, $P<0.001$)。蛛网膜下腔出血及颅内出血均有所上升。但是在二级预防试验(PPP、HPS试验)中作为二级终点的出血性卒中未见增加。

6 他汀类药物对脑卒中的二级预防

尽管HPS显示主要血管事件的一级终点包括随机前有卒中的患者有所下降,下降由于冠心病事件率低,对再发性卒中未见减少在随机前3280例有卒中患者,辛伐他汀再发卒中10.4%,安慰剂组10.5%。但是HPS中,他汀组颈动脉内膜切除术或血管成形术则显著减少50%($P=0.003$),试验中卒中下降可能与此有关。

强化降低胆固醇预防卒中大型临床试验(SPARCL)4700例有卒中或TIA的患者随机服阿托伐他汀80mg/d或安慰剂,随访5年,正进行中,其结果将提示他汀对卒中二级预防的效果。

7 他汀类药物预防缺血性脑卒中的可能机制^[10]

他汀类药物治疗降低缺血性卒中的机制,目前尚未完全清楚。

可能①多项随机试验在他汀类药物治疗降低LDL-C方面,LDL-C降低 1.8mmol/L 卒中总体下降17%与LDL-C降低 1.0mmol/L 卒中总体下降10%相一致。由于降低LDL-C,同时与他汀类药物有非调脂效应,抗炎、抗缺血、稳定斑块等有关。②他汀类药物亦轻度降血压,DBP下降2mmHg时可降低卒中15%,PPP分析正常及正常高限血压卒中危险下降22%($P=0.01$)。③由于他汀类药物预防反复心肌梗死,可能他汀类药物降低左室壁血栓、降低卒中,MIRACLE中有些支持,9/36例卒中前

有非致死性ML。④降低IMT减少总血管危险。⑤血脂异常亦影响小血管,他汀类药物也改善小动脉血管活性及内皮功能。

8 小结

①调脂药物防治脑卒中,他汀类药物有明显效应,其他药物未见益处,但限于缺血性卒中。②他汀类药物在防治缺血性卒中有一定效果和地位,但强度不及防止冠心病事件。③对于有冠心病、高危人群、糖尿病或胆固醇水平正常的高血压患者,他汀有减少缺血性卒中危险的益处。④防治脑卒中,要评估患者心血管总危险。他汀类药物与其他控制危险的药物结合较为有效,控制总危险为主要策略。⑤他汀类药物治疗在脑卒中一、二级预防中的作用还有待更多研究。

【参考文献】

- [1] Briel M, Studer M, Glass TR et al. Effects of Statins on Stroke Prevention in Patients with and without Coronary Heart Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Med*, 2004, 117: 596~606
- [2] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 1623~1630
- [3] Amarenco P, Tonkin AM. Statins for Stroke Prevention Disappointment and Hope. *Circulation*, 2004, 109 (Suppl. 3): S44~S49
- [4] Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ*, 1994, 309: 11~155
- [5] Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk condition. *Lancet*, 2004, 363: 757~767
- [6] Collaborative Atorvastatin Diabetes Study Group. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2004, 21 (8): 901~905
- [7] Sever PS, Daniof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo

- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT - LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet, 2003, 361: 1149 ~ 1158

- [8] Lee SH, Bae HJ, Yoon BW, et al. Low concentration of serum total cholesterol is associated with multi - Focal signal loss lesions on gradient - echo magnetic resonance imaging: analysis of risk fac-

tors for multi - Focal loss lesions. Stroke, 2002, 33: 2845 ~ 2849

- [9] Clark TC. Treating dyslipidemia with statins: The risk - benefit profile. Am Heart J, 2003, 145: 387 ~ 396
- [10] MR Liw, MJ wild, AR Rudnicka. 他汀类药物对低密度脂蛋白药物出血性心脏病卒中的量化效应——系统性的综述与汇总分析. BMJ, 2003, 326

文章编号: 1672 - 3384(2005) - 06 - 0004 - 07

抗动脉粥样硬化药物分类及研究进展

【作者】 赵志刚

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R972. 6

【文献标识码】 B

1 动脉粥样硬化(AS)定义与病因

AS是动脉硬化中常见的类型,动脉硬化是动脉管壁增厚、变硬、管腔缩小的退行性和增生性病变总称,其常见的有AS、动脉中层钙化以及小动脉硬化3种。最容易产生粥样硬化的部位是冠状动脉、脑动脉,其次是肾动脉、腹动脉、眼动脉和下肢动脉。

AS是指早期动脉内有局部的损伤后,血液中的脂质就会在内膜上沉积,形成斑块,以后这些斑块发生坏死、崩溃、软化。AS经历以下几个阶段:

I期:首先在动脉内膜出现略微隆起的含有脂质小滴的结缔组织形成的黄色条纹。

II期:由于脂质(磷脂、脂蛋白、胆固醇)的不断沉积,条纹增大、变软,形成斑块。

III期:斑块表面纤维变化,呈灰色或珍珠白色,内部隆起的内膜增厚,而内部的蛋白质常常含有胆固醇结晶,斑块发展进入中层。

IV期:斑块表面坏死脱落,形成粥样硬化溃疡,有钙盐沉着及血栓形成,导致血管阻塞,机体器官缺血,发生功能障碍。

2 抗AS药物分类及研究进展

形成AS是一个复杂的、综合性的较长过程。调

整血脂代谢可以防治、延缓AS,药物治疗适用动脉血管狭窄在70%以下的患者,抗AS药物按作用的不同可分类如下:

2.1 影响脂质合成、代谢和清除的药物

2.1.1 烟酸类及降低脂蛋白a药物^[1] 包括烟酸、烟酸肌醇酯、阿昔莫司等。剂量与效应呈相关性,服用大剂量烟酸能抑制VLDL合成,使血清TG、CH、LDL-C分别降低40%~60%、25%和25%,HDL-C升高25%~30%,使HDL₂/HDL₃比值增加。但是不良反应较多,易刺激胃黏膜、扩张皮肤血管、增加血浆尿酸浓度及糖耐量等,所以少用。最近发现烟酸能使脂蛋白a降低30%。为了能发挥这一特长,1985年研制出了阿昔莫司,其化学结构与烟酸相似,作用特点相同,而不良反应较轻。烟酸与他汀类合用能增强降血脂作用而不增加副作用。

近年,为解决烟酸常见不良反应多的问题,国内外开发出了烟酸缓释制剂。

2.1.2 苯氧芳酸类^[1] 又称贝特类,包括氯贝丁酯、非诺贝特、吉非贝齐、环丙贝特、利贝特、苯扎贝特、益多酯。氯贝丁酯是60年代研制出的本类最早产品,其降低血浆TG和VLDL作用较强,降低TC及LDL作用较弱,同时能升高HDL-C。但是70年