

普罗布考联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死的临床研究

王跃龙¹, 谢莉², 钱林学^{1*}

1. 首都医科大学附属北京友谊医院 超声科, 北京 100050

2. 北京市德明医院 内科, 北京 100050

摘要: **目的** 探究普罗布考联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死的临床效果。**方法** 选取 2011 年 5 月—2013 年 5 月首都医科大学附属北京友谊医院收治的急性脑梗死患者 80 例, 随机分为治疗组和对照组, 每组 40 例。对照组患者在常规治疗基础上加服阿托伐他汀片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组用药的基础上加用普罗布考片, 4 片/次, 2 次/d。两组均连续治疗 6 个月。比较两组治疗前后相关生化指标、血脂水平、颈动脉粥样硬化斑块面积、颈动脉内膜中膜厚度。**结果** 治疗后, 两组患者超敏 C 反应蛋白、氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、MMP-9、NIHSS 评分均较治疗前显著降低, 两组血清脂联素比治疗前增加, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平均较治疗前显著降低, 且高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 较治疗前显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 TC、TG、LDL-C 水平低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后的斑块面积和内膜中膜厚度均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这两个指标均低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 普罗布考联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死患者具有较好的临床疗效, 可降低患者血脂水平, 抑制动脉粥样硬化斑块的发展, 值得临床推广应用。

关键词: 普罗布考片; 阿托伐他汀片; 急性脑梗死; 超敏 C 反应蛋白; 氧化低密度脂蛋白; 基质金属蛋白酶-2

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2014)12 - 1372 - 04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.12.010

Clinical study on probucol combined with atorvastatin in treatment of acute cerebral infarction

WANG Yue-long¹, XIE Li², QIAN Lin-xue¹

1. Department of Ultrasound, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

2. Department of Internal Medicine, Beijing Deming Hospital, Beijing 100050, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of probucol combined with atorvastatin in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** The patients with acute cerebral infarction (80 cases) of Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University from May 2011 to May 2013 were randomly divided into treatment and control groups, and each group had 40 cases. The patients in the control group were *po* administered with Atorvastatin Tablets on the basis of conventional treatment, one tablet/time, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Probuco Tablets at the basis of the control group, 4 tablets/time, twice daily. The patients in two groups were treated for 6 months. The related biochemical indexes, blood lipid levels, area of carotid atherosclerotic plaque, and film thickness of the carotid artery intima in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, hypersensitive C reactive protein, ox-LDL, MMP-2, MMP-9, and NIHSS score in two groups were significantly reduced, while serum level of adiponectin increased, and the difference was statistically significant in the same group before and after treatment ($P < 0.05$). After treatment, these indicators in the treatment group improved better than those of control group, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, TC, TG, and LDL-C in two groups were significantly reduced, while HDL-C increased, and the difference was statistically significant in the same group before and after treatment ($P < 0.05$). After treatment, TC, TG, and LDL-C in treatment group were lower than those in the control group, and there

收稿日期: 2014-11-04

作者简介: 王跃龙 (1976—), 主治医师。Tel: 13683684539 E-mail: wangyuelong114@126.com

*通信作者 钱林学 (1965—), 主任医师, 工作于首都医科大学附属北京友谊医院。

were differences between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the area of carotid atherosclerotic plaque and film thickness of the carotid artery intima in two groups were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group before and after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the two indicators in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Probuocol combined with atorvastatin has the good clinical effect in treatment of acute cerebral infarction, and can decrease blood lipid level, while can inhibit the development of atherosclerotic plaque, which is worth clinical promotion.

Key words: Probuocol Tablets; Atorvastatin Tablets; acute cerebral infarction; hypersensitive C reactive protein; ox-LDL; MMP-2

急性脑梗死是当今威胁老年人健康的疾病之一,严重威胁老年患者的生活质量^[1]。而急性脑梗死的危险因素是动脉粥样硬化的形成、发展和再梗死后炎症等,而不稳定的斑块破裂又导致动脉血栓的形成,使急性脑梗死患者的致死率和致残率均较高^[2]。目前在临床中多运用他汀类和普罗布考药物通过控制患者的血脂和抗炎作用稳定患者的病情,防止病情恶化,但是仍有部分患者在氧化应激反应的作用下使得动脉粥样硬化形成,斑块破裂造成血栓^[3]。首都医科大学附属北京友谊医院采用普罗布考联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 5 月—2013 年 5 月首都医科大学附属北京友谊医院收治的急性脑梗死患者 80 例,其中男 56 例,女 24 例,年龄 37~69 岁,平均年龄为(53.6±7.2)岁。纳入标准:根据中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组制定的标准^[4]和患者颅脑 MRI 进行诊断;患者发病时间在 5 d 内;患者以药物治疗方式为主。排除标准:患有重大脏器疾病患者;曾患有心脑血管疾病、肿瘤和免疫性疾病患者;正处于妊娠和哺乳期的女性患者;对普罗布考与阿托伐他汀药物过敏的患者。所有患者家属均签署了知情同意书。

1.2 药物

普罗布考片由齐鲁制药有限公司生产,规格 0.125 g/片,产品批号 201104007;阿托伐他汀片由北京嘉林药业股份有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 20093819。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数表法将所有患者随机分为治疗组和对照组,每组 40 例。其中,治疗组男 27 例,女 13 例,平均年龄(52.7±7.1)岁,平均病程为(3.5±2.7) d;对照组男 29 例,女 11 例,平均年龄为(53.2±6.8)岁,平均病程(3.6±2.6) d。两组患者年龄、性别

组成、平均病程等数据比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予常规治疗,包括密切监测患者气道,调控体温,根据病情需要适当应用降血压、降血糖及抗血小板等治疗。对照组患者在常规治疗基础上加服阿托伐他汀片,1 片/次,1 次/d。治疗组在对照组用药的基础上加用普罗布考片,4 片/次,2 次/d。两组均连续治疗 6 个月。

1.4 观察指标

治疗前后,抽取患者清晨空腹静脉血 10 mL,应用酶联免疫分析法检验血清脂联素、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、MMP-9 水平;应用免疫比浊法检测血清中超敏 C 反应蛋白。血脂检测包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。治疗前后采用 NIHSS 评分表对患者的临床治疗效果进行评估^[5]。

颈动脉血管超声检查要求患者取仰卧位,依次对患者的颈总动脉、颈内动脉、颈动脉分叉部进行检查。斑块颈动脉内膜中膜厚度 ≥ 1.2 mm 为颈动脉粥样硬化斑块阳性^[6];均取多处斑块的最厚处进行斑块颈动脉内膜中层厚度记录;测量每个斑块的 3 条直径,选择最长的径线作为长和宽相乘以计算斑块面积。

1.5 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无腹胀、消化不良等不良反应。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对研究中得到数据进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组相关生化指标和 NIHSS 评分比较

治疗后,两组患者超敏 C 反应蛋白、Ox-LDL、MMP-2、MMP-9、NIHSS 评分均较治疗前显著降低,两组血清脂联素比治疗前增加,同组治疗前后差异

有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组治疗前后血脂水平比较

治疗后, 两组患者血脂水平均得到显著改善, 其中, 两组 TC、TG、LDL-C 水平均较治疗前显著降低, 且 HDL-C 较治疗前显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治

疗组 TC、TG、LDL-C 水平低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组颈动脉超声结果比较

超声检查结果显示, 两组患者治疗后的斑块面积和内膜中膜厚度均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组斑块面积和内膜中膜厚度均低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组相关生化指标和 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

Table 1 Comparison on related biochemical indicators and NIHSS score between two groups ($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	血清脂联素/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$		超敏 C 反应蛋白/ $(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$		Ox-LDL/ $(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	3.62 ± 1.24	5.92 ± 1.63*	14.34 ± 3.47	11.27 ± 3.02*	781.43 ± 33.57	759.87 ± 200.32*
治疗	3.57 ± 1.32	7.24 ± 1.73* [▲]	14.37 ± 3.32	7.42 ± 2.71* [▲]	775.32 ± 29.97	601.32 ± 181.64* [▲]

组别	MMP-2/ $(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$		MMP-9/ $(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$		NIHSS 评分/分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	185.37 ± 62.76	131.87 ± 36.89*	309.87 ± 113.38	208.98 ± 109.24*	9.47 ± 3.39	5.01 ± 3.24*
治疗	187.43 ± 57.39	113.37 ± 27.64* [▲]	317.32 ± 64.67	178.31 ± 70.23* [▲]	9.57 ± 3.62	3.16 ± 2.37* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$
^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 2 两组血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

Table 2 Comparison on blood lipid levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	TC/ $(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$		TG/ $(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$		HDL-C/ $(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$		LDL-C/ $(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	6.03 ± 0.67	4.27 ± 0.84*	2.18 ± 0.32	1.27 ± 0.43*	1.73 ± 0.48	1.93 ± 0.34*	3.87 ± 0.89	3.79 ± 0.92*
治疗	6.12 ± 0.78	3.24 ± 0.71* [▲]	2.13 ± 0.57	1.02 ± 0.31* [▲]	1.77 ± 0.51	2.33 ± 0.73*	1.92 ± 0.52	1.47 ± 0.47* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$
^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组颈动脉超声结果比较 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

Table 3 Comparison on ultrasound results of carotid artery between two groups ($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	斑块面积/ cm^2		内膜中膜厚度/mm	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	0.85 ± 0.08	0.65 ± 0.07*	1.55 ± 0.13	1.32 ± 0.13*
治疗	0.87 ± 0.09	0.43 ± 0.06* [▲]	1.57 ± 0.15	1.19 ± 0.09* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$
^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

治疗组服药 24 h 内出现 1 例腹胀, 1 例消化不良; 对照组患者服药 24 h 内有 2 例消化不良, 两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

急性脑梗死一般都是在患者出现动脉粥样硬化

的基础上发生的, 而患者动脉粥样硬化的产生又是一个动脉血管受损后慢性炎症的发展过程, 炎症因子在其中产生了重要作用。血清脂联素是人体内脂肪细胞分泌的与人体葡萄糖和脂质代谢有关的特异性蛋白, 相关研究表明, 脑梗死患者体内血清脂联素水平与患者动脉粥样硬化程度呈现相关性, 因此

改善患者体内的脂联素水平能够减缓急性脑梗死患者动脉粥样硬化的发生和发展。超敏 C 反应蛋白是人体内由肝脏在机体有炎症和组织损伤时产生的蛋白,具有能够测试患者动脉粥样硬化严重程度的价值^[8]。血脂异常是动脉粥样硬化重要的危险因素,其中 LDL-C 具有致动脉粥样硬化的作用,其氧化后变成 ox-LDL; 而 HDL-C 具有抑制动脉粥样硬化的作用,所以在动脉粥样硬化患者中往往出现 ox-LDL 升高和 HDL-C 降低现象,因此血清 ox-LDL 水平也与脑梗死患者动脉粥样硬化有相关性^[8]。细胞外基质是人体血管壁的组成部分,若过度降解可能会导致患者动脉粥样硬化斑块破裂,从而导致脑梗死的发生,基质金属蛋白酶(MMPs)能够降解细胞外基质,MMP-2、MMP-9 是基质金属蛋白酶家族的重要成员,一旦被激活,极易促进动脉粥样硬化斑块破裂,导致脑梗死发生^[9-10]。

阿托伐他汀可降低 LDL-C,其活性代谢物可直接抑制血管壁和肝脏形成胆固醇,同时,阿托伐他汀还具有抗氧化作用,可减少动脉壁炎症的发展。普罗布考具有强大的抗氧化作用,能通过抑制低密度脂蛋白的氧化,清除氧自由基,同时还能控制高密度脂蛋白的氧化,减少 LDL-C 形成,增强 HDL 功能,从而达到减少患者动脉粥样硬化发生和发展达的治疗目的^[11-12]。

本结果显示,两组患者超敏 C 反应蛋白、Ox-LDL、MMP-2、MMP-9、NIHSS 评分均较治疗前显著降低,血清脂联素增加,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组这些指标的改善程度优于对照组。治疗后,两组患者血脂水平均得到显著改善,其中,两组 TC、TG、LDL-C 水平均较治疗前显著降低,且 HDL-C 较治疗前显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组 TC、TG、LDL-C 水平低于对照组。影像学检查结果显示,两组患者治疗后的斑块面积和内膜中膜厚度比治疗前现在降低,且治疗组治疗后的斑块面积和内膜中膜厚度均小于对照组。结果提示,在急性脑梗死患者中,采用普罗布考联合阿托伐他汀治疗具有共同抗氧化、降血脂、

抑制动脉粥样硬化的作用,联合治疗对调控患者血脂、抑制动脉粥样硬化斑块形成的效果更加显著。

综上所述,普罗布考联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死患者具有较好的临床疗效,可降低患者血脂水平,抑制动脉粥样硬化斑块的发展,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 邓丽,刘晓冬,张拥波,等.急性脑梗死的治疗进展[J].中国全科医学,2011,14(8):825-829.
- [2] 王洪敏.老年急性脑梗死患者神经功能恶化危险因素分析[J].中国老年学杂志,2012,32(3):470-473.
- [3] 陈锦.阿托伐他汀联合普罗布考治疗颈动脉粥样硬化斑块患者的疗效分析[J].中国医师进修杂志,2012,35(13):38-40.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):146-151.
- [5] 赵晓晖,周媛,陈翠荣,等.普罗布考联合阿托伐他汀对脑梗死患者预后的影响[J].脑与神经疾病杂志,2012,20(6):420-423.
- [6] 李绍发,梁柯.抗氧化、抗血小板和降脂三联疗法治疗脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的疗效观察[J].临床神经病学杂志,2011,24(2):134-136.
- [7] 赵明,任艺虹,江华,等.普罗布考联合阿托伐他汀对高密度脂蛋白亚型和甘油三酯水平的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2011(9):808-810.
- [8] 马璟曦,蔡敏.普罗布考联合阿托伐他汀对急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的影响[J].重庆医学,2013,42(16):1835-1836,1840.
- [9] 焦鸿云,郭慧,付伟,等.普罗布考联合阿托伐他汀治疗对颈动脉斑块稳定性的影响[J].中国医刊,2012,47(6):69-71.
- [10] 蒋美媛,庞明,陈敏,等.普罗布考联合阿托伐他汀治疗老年颈动脉粥样硬化的临床观察[J].广西医学,2013(6):672-674.
- [11] 蒋美媛,庞明,陈敏,等.普罗布考与阿托伐他汀对老年急性冠状动脉综合征患者血脂、hs-CRP、ox-LDL 的影响[J].广西医科大学学报,2013,30(3):384-386.
- [12] 蒋美媛,庞明,陈敏,等.普罗布考、阿托伐他汀对老年高血压病颈动脉粥样硬化的影响[J].广西医学,2013(8):980-983.