

• 临床研究 •

普罗布考联合阿托伐他汀治疗大动脉粥样硬化性脑梗死的临床研究

齐珊珊¹, 付赵虎², 唐灵涛³

1. 邢台市第三医院 神经内科 TCD 室, 河北 邢台 054000

2. 邢台市第三医院 超声科, 河北 邢台 054000

3. 邢台市第三医院 神经内科, 河北 邢台 054000

摘要: **目的** 探讨普罗布考联合阿托伐他汀治疗大动脉粥样硬化性脑梗死临床疗效。**方法** 选取 2013 年 2 月—2015 年 2 月邢台市第三医院收治的大动脉粥样硬化性脑梗死患者 100 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组睡前口服阿托伐他汀钙片, 20 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服普罗布考片, 500 mg/次, 2 次/d。两组均治疗 12 周。观察两组的临床疗效, 比较两组抗氧化能力、血管内皮功能和颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 和斑块面积的情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 72.0%、88.0%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 和丙二醛 (MDA) 均显著下降, 而超氧化物歧化酶 (SOD) 均显著上升, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组内皮素-1 (ET-1) 均显著下降, 而一氧化氮 (NO) 和反应性充血后血管内径变化率 (FMD) 均显著上升, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 IMT 和斑块面积均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 普罗布考联合阿托伐他汀治疗大动脉粥样硬化性脑梗死具有较好的疗效, 可改善机体应激反应和血管内皮功能, 减少 IMT 和斑块面积, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 普罗布考片; 阿托伐他汀钙片; 大动脉粥样硬化性脑梗死; 抗氧化能力; 血管内皮功能**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)11-1707-05**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.11.005

Clinical study on probucol combined with atorvastatin in treatment of large artery atherosclerotic cerebral infarction

QI Shan-shan¹, FU Zhao-hu², TANG Ling-tao³

1. TCD Room, Department of Neurology, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China

2. Department of Ultrasound, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China

3. Department of Neurology, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of probucol combined with atorvastatin in treatment of large artery atherosclerotic cerebral infarction. **Methods** Patients (100 cases) with large artery atherosclerotic cerebral infarction in Xingtai Third Hospital from February 2013 to February 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were *po* administered with Atorvastatin Calcium Tablets before bedtime, 20 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Probucol Tablets on the basis of the control group, 500 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and antioxidant capacity, vascular endothelial function, IMT, and plaque area in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 72.0% and 88.0%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, ox-LDL and MDA in two groups were significantly decreased, but the SOD in two groups was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better

收稿日期: 2016-08-25

作者简介: 齐珊珊 (1982—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为 TCD 诊断。Tel: 15632928105 E-mail: liwenxing1122@163.com

than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ET-1 in two groups were significantly decreased, but the NO and FMD in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IMT and plaque area in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Probucol combined with atorvastatin has clinical curative effect in treatment of large artery atherosclerotic cerebral infarction, and can improve stress response and vascular endothelial function, decrease IMT and plaque area, which has a certain clinical application value.

Key words: Probucol Tablets; Atorvastatin Calcium Tablets; large artery atherosclerotic cerebral infarction; antioxidant capacity; vascular endothelial function

大动脉粥样硬化性脑梗死是由大动脉粥样硬化、血管炎等病变致血栓形成,后继发血栓脱落引起的脑梗死,病情发展迅速,致残率和致死率较高。研究报道,动脉粥样硬化斑块破裂、氧化/抗氧化失衡、血管内皮损伤、炎症反应是导致脑梗死的主要原因^[1]。阿托伐他汀通过降脂、抗炎、抗氧化作用稳定和逆转斑块。大量文献阐述了他汀类药物在改善缺血性脑卒中患者预后中的作用^[2]。然而,临床研究发现部分患者服用阿托伐他汀期间仍存在斑块形成、破裂,导致脑梗死再次发生。普罗布考是一种人工合成的抗氧化剂,抗氧化作用显著,还具有调脂、稳定斑块的作用。赵晓晖等^[3]研究发现,普罗布考联合他汀类药物抗动脉粥样硬化作用较单一他汀类药物更显著,但作用机制还有待分析。因此,本研究将探讨普罗布考联合阿托伐他汀治疗大动脉粥样硬化性脑梗死的效果,以及对抗氧化能力、颈动脉内膜中层厚度(IMT)及血管内皮功能的影响,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2013 年 2 月—2015 年 2 月邢台市第三医院收治的大动脉粥样硬化性脑梗死患者 100 例作为研究对象。其中男 54 例,女 46 例;年龄 43~79 岁,平均 (57.64 ± 3.85) 岁;发病至门诊时间 2~54 h,平均 (24.26 ± 2.84) h;28 例吸烟史,15 例饮酒史;合并疾病:21 例高血压,14 例糖尿病。

纳入标准:(1)均于发病 72 h 内入院,符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2010 年)^[4]拟定的脑梗死诊断标准,经电子计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)确诊为脑梗死;(2)多排螺旋 CT 血管造影(MRA)、磁共振血管造影(CTA)或数字减影血管造影(DSA)等影像学检查证实为大

动脉粥样硬化;(3)入组前 4 周内未服用降脂类药物及抗氧化剂;(4)经医院伦理委员会审查通过,患者了解试验内容并知情同意。

排除标准:(1)合并严重心、肾、肺等功能障碍;(2)心源性脑梗死、出血性脑梗死;(3)血糖、血压控制不理想;(4)精神障碍、恶性肿瘤、其他脑部器质性病变、过敏体质;(5)急性或慢性感染者;(6)妊娠期或哺乳期妇女。

1.2 药物

阿托伐他汀钙片由辉瑞制药有限公司生产,规格 20 mg/片,产品批号 121008;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 150204。

1.3 分组及治疗方法

采用随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各 50 例。对照组男 27 例,女 23 例;年龄 43~79 岁,平均 (57.21 ± 3.86) 岁;发病时间 3~54 h,平均 (25.15 ± 3.29) h;13 例吸烟史,9 例饮酒史;合并疾病:9 例高血压,8 例糖尿病。治疗组男 32 例,女 18 例;年龄 45~78 岁,平均 (55.19 ± 4.18) 岁;发病时间 2~51 h,平均 (23.87 ± 2.94) h;15 例吸烟史,6 例饮酒史;合并疾病:12 例高血压,6 例糖尿病。两组患者性别、年龄、发病时间、吸烟史、饮酒史和合并疾病比较无显著差异,具有可比性。

两组患者均给予抗血小板、脑神经保护、预防感染、维持水电解质平衡等常规治疗,合并高血糖、糖尿病患者给予降压、降糖治疗,保持良好的饮食习惯、生活习惯。对照组睡前口服阿托伐他汀钙片,20 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组基础上口服普罗布考片,500 mg/次,2 次/d。两组均治疗 12 周。

1.4 临床疗效评价标准

参照全国脑血管学术会议制定的脑卒中临床神经功能缺损程度评分标准^[5],根据治疗前后神经功

能缺损程度评分 (NIHSS) 减少率评估疗效。基本痊愈: NIHSS 评分减少 91% 及以上, 病残程度 0 级; 显效: NIHSS 评分减少 46%~90%, 病残程度 1~3 级; 有效: NIHSS 评分减少 18%~45%; 无效: 未达到上述标准。

总有效率 = (基本痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 颈动脉超声检查 仪器为 GELOGIQE9 彩色多普勒超声检查仪, 探头频率 7.5~10 MHz, 取平卧位, 头稍微后仰, 偏向一侧, 充分暴露对侧颈部。经甲状腺的横切面进行颈总动脉定位, 分别从颈动脉的横切面和纵切面进行扫描, 可见“双线”型图像, 两条线间距离为 IMT。为 $1.0 \leq \text{IMT} < 1.3 \text{ mm}$ 为增厚, $\text{IMT} \geq 1.3 \text{ mm}$ 为斑块; 并记录斑块面积。

1.5.2 反应性充血后血管内径变化率 (FMD) 检测 仪器为 GELOGIQE9 彩色超声诊断仪, 探头频率 7.5~10 MHz, 对肘关节上 2~15 cm 肱动脉行纵切面检查。先测定受试者静息状态下舒张末期肱动脉内径 (D_0), 再测定舒张末期肱动脉反应性充血内径 (D_1), 取 3 个心动周期平均值。

$\text{FMD} = (D_1 - D_0) / D_0$

1.5.3 血液指标采集及检查 治疗前后均行空腹静脉采血, 采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 双抗体夹心法测定氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL); 采用硫代巴比妥酸法测定丙二醛 (MDA), 采用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶 (SOD); 采用放射免疫分析法测定血浆内皮素-1 (ET-1), 采用化学比色

法测定一氧化氮 (NO)。

1.6 不良反应

观察两组治疗期间可能出现的不良反应情况。并随访 1 年, 记录两组脑血管事件发生率, 包括再发脑梗死、短暂性脑缺血发作。

1.7 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 19.0 处理数据, 计数资料用百分数表示, 采用 Fisher 确切概率法或 χ^2 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本痊愈 8 例, 显效 12 例, 有效 16 例, 总有效率 72.0%; 治疗组基本痊愈 13 例, 显效 16 例, 有效 15 例, 总有效率为 88.0%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组抗氧化能力比较

治疗后, 两组 ox-LDL 和 MDA 均显著下降, 而 SOD 均显著上升, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血管内皮功能比较

治疗后, 两组 ET-1 均显著下降, 而 NO 和 FMD 均显著上升, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	8	12	16	14	72.0
治疗	50	13	16	15	6	88.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组抗氧化能力比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 2 Comparison on antioxidant capacity between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	ox-LDL/(ng·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·L ⁻¹)	SOD/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	790.71 ± 48.08	7.84 ± 1.41	81.69 ± 16.87
	治疗后	629.05 ± 33.72*	5.76 ± 0.102*	119.52 ± 26.34*
治疗	治疗前	794.15 ± 43.28	7.59 ± 1.39	82.16 ± 15.64
	治疗后	594.61 ± 32.85* [▲]	4.58 ± 0.91* [▲]	141.18 ± 28.69* [▲]

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 两组血管内皮功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)Table 3 Comparison on vascular endothelial function between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	ET-1/(ng·L ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)	FMD/%
对照	治疗前	85.42 ± 13.59	50.10 ± 16.3	8.11 ± 0.72
	治疗后	69.28 ± 4.26*	59.26 ± 18.23*	11.08 ± 0.84*
治疗	治疗前	83.16 ± 11.64	51.29 ± 15.69	8.05 ± 0.86
	治疗后	58.13 ± 8.61* [▲]	68.52 ± 19.82* [▲]	14.10 ± 0.98* [▲]

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 IMT 和斑块面积比较

治疗后, 两组 IMT 和斑块面积均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表4 两组 IMT 和斑块面积比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)Table 4 Comparison on IMT and plaque area between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	IMT/mm	斑块面积/cm ²
对照	治疗前	1.58 ± 0.23	0.90 ± 0.12
	治疗后	1.37 ± 0.19*	0.81 ± 0.09*
治疗	治疗前	1.61 ± 0.21	0.92 ± 0.11
	治疗后	1.20 ± 0.15* [▲]	0.73 ± 0.08* [▲]

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

2.5 两组不良反应比较

两组治疗期间均未出现肝功能、肾功能、血常规检查异常; 对照组中 1 例腹胀、1 例腹泻, 治疗组中 2 例口干、1 例腹胀, 两组用药不良反应比较无统计学意义。

2.6 两组 1 年脑血管事件比较

随访 1 年, 对照组再发脑梗死 3 例, 短暂性脑缺血发作 4 例, 1 年脑血管事件发生率为 14.0%; 治疗再发脑梗死 2 例, 短暂性脑缺血发作 1 例, 1 年脑血管事件发生率为 6.0%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

大动脉粥样硬化是大动脉粥样硬化性脑梗死形成的重要病理基础, 近年来, 随着临床对大动脉粥样硬化形成机制的深入研究, 发现氧化应激反应在其形成中起重要作用。随着机体大量氧自由基生成、堆积, 会造成生物膜结构和功能受损, 脑血屏障被

破坏, 易引起或加重神经损伤。SOD 具有抗氧化作用, 可清除并终止超氧自由基引发的连锁反应; MDA 属于脂质过氧化反应产物, 是反映机体氧化程度的重要指标。ox-LDL 不可被巨噬细胞清除, 形成泡沫细胞, 导致大动脉粥样硬化; 损伤血管内皮细胞, 导致平滑肌细胞大量增殖; 激活抗凋亡信号途径, 诱导产生炎性细胞因子, 导致缺血性脑血管病^[6]。国内研究表明, ox-LDL 在大动脉粥样硬化形成中起重要作用^[7]。郝秋艳等^[8]研究指出, 大动脉粥样硬化患者血管中 ox-LDL 水平明显高于正常人。

研究报道, 血管内皮功能损伤也是大动脉粥样硬化发生、发展的重要因素之一^[9]。NO 属于血管舒张因子, 可诱导环磷酸鸟苷水平上升, 促使血管舒张; 抑制血小板聚集, 预防血栓发生; 具有抗氧化自由基作用, 改善机体氧化/抗氧化失衡; ET-1 是目前维持最强的血管收缩物质。正常生理状态下, NO/ET-1 处于平衡状态, 当血管内皮细胞受损时, NO 明显下降, ET-1 大量上升, 并促使平滑肌细胞大量增殖, 导致血管处于收缩状态。FMD 是无创检查血管内皮功能的指标, 叶春媚等^[10]指出, FMD 可评价患者血管内皮功能程度, 为临床诊治提供丰富信息。

他汀类药物是临床较为常用的调脂药物, 在大动脉粥样硬化性疾病治疗中占重要地位, 可降低心脑血管事件发生风险。阿托伐他汀属于他汀类药物中的一种, 除调脂作用外, 还具有抗炎、抗氧化、稳定或逆转斑块, 可控制脑梗死患者病情。然而, 部分持续口服他汀类药物的患者仍存在脑梗死再发, 认为与氧化应激作用有关。普罗布考属于合成抗氧化剂, 其抗氧化作用已得到临床认可。普罗布考的脂溶性较强, 可穿透组织发挥抗氧化作用; 与脂蛋白结合, 抑制低密度脂蛋白的氧化修饰作用;

抑制 ox-LDL 生成, 阻止因其导致的细胞损伤; 改善血管内皮功能, 降低内源性一氧化氮合酶(NOS)抑制因子, 促使 NO 生成, 减轻血管内皮细胞损伤程度^[11]。阿托伐他汀和普罗布考均具有抗氧化的作用, 联合用药是否可发挥协同作用还有待进一步分析。

本研究中, 治疗组疗效优于对照组, IMT 和斑块面积改善情况优于对照组 ($P<0.05$), 说明普罗布考联合阿托伐他汀治疗大动脉粥样硬化性脑梗死具有逆转斑块的作用, 疗效确切, 与王跃龙等^[12]研究结果一致。治疗组治疗后 ox-LDL 和 MDA 低于对照组, SOD 高于对照组 ($P<0.05$), ET-1 低于对照组, NO 和 FMD 高于对照组 ($P<0.05$), 说明普罗布考联合阿托伐他汀治疗大动脉粥样硬化性脑梗死可改善机体氧化应激反应和血管内皮功能。刘立生等^[13]将 130 例急性脑梗死分为普罗布考组 (90 例) 和常规治疗组 (40 例), 发现普罗布考组氧化应激反应、血管内皮功能明显降低 ($P<0.05$), 说明普罗布考在改善血管内皮功能, 促使神经功能恢复方面有积极作用。本研究发现两组 1 年脑血管事件发生率无差异, 还有待扩大研究范围、延长随访时间等进行深入探讨。两组治疗后不良反应无差异, 说明普罗布考联合阿托伐他汀联合用药的安全性较高。

综上所述, 普罗布考联合阿托伐他汀治疗大动脉粥样硬化性脑梗死具有较好的疗效, 可改善机体应激反应和血管内皮功能, 减少 IMT 和斑块面积, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 冯光坤, 牛建花, 朱海英, 等. 中青年与老年脑梗死患者的病因及危险因素研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(17): 1940-1942.
- [2] 常红, 常英, 史广, 等. 他汀类药物在缺血性卒中预防中的作用 [J]. 国际脑血管病杂志, 2015, 23(1): 65-70.
- [3] 赵晓晖, 隋海晶, 周媛, 等. 阿托伐他汀与普罗布考联合治疗对脑梗死颈动脉粥样硬化斑块影响的影像学评价 [J]. 中国临床神经科学, 2012, 20(4): 397-401.
- [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): 146-153.
- [5] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [6] 徐娟萍, 张晓峰. 氧化低密度脂蛋白致血管内皮损伤机制及中药复方防治的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(3): 195-198.
- [7] 王宁, 孙荣国, 夏茂, 等. Lox-经 ox-LDL 介导致动脉粥样硬化机制的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(18): 4108-4110.
- [8] 郝秋艳, 宋晴, 常瑜, 等. 老年急性脑梗死 TOAST 病因分型与血尿酸及氧化低密度脂蛋白关系的临床分析 [J]. 河北医科大学学报, 2015(1): 62-64.
- [9] 李丹, 李玉洁, 杨庆, 等. 血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 272-276.
- [10] 叶春媚, 周小英, 相广财. 超声评价早期原发性高血压患者血管内皮功能颈动脉内-中膜厚度及左室舒缩功能 [J]. 西部医学, 2016, 28(4): 552-555.
- [11] 张梦云, 严光. 普罗布考抗动脉粥样硬化发生机制的研究 [J]. 中国临床保健杂志, 2015, 18(6): 669-672.
- [12] 王跃龙, 谢莉, 钱林学. 普罗布考联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(12): 1372-1375.
- [13] 刘立生, 王冬梅, 高岩. 普罗布考对急性脑梗死抗氧化及改善内皮功能的作用研究 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(18): 2130-2132.