

· 临床研究 ·

# 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

马璟曦, 蔡敏

(重庆市中山医院神经内科 400013)

**摘要:**目的 观察普罗布考联合阿托伐他汀对急性脑梗死患者血脂及颈动脉粥样硬化斑块的影响。方法 将 60 例急性脑梗死患者,分为阿托伐他汀单独治疗(对照组)和阿托伐他汀联合普罗布考治疗(观察组),对照组使用阿托伐他汀 20 mg,每天 1 次;治疗组在此基础上使用普罗布考 0.25 g,每天 2 次,共治疗 6 个月。分别于治疗前及治疗后 6 个月测定患者血脂和颈动脉内膜中膜厚度(IMT)。结果 两组患者在治疗后 6 个月较治疗前总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)明显降低( $P < 0.01$ ),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)增高( $P < 0.05$ ),颈动脉 IMT 明显降低( $P < 0.01$ )。治疗后 6 个月观察组较对照组 TC、LDL-C、TG 及颈动脉 IMT 明显降低( $P < 0.05$ ),HDL-C 增高但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 普罗布考联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死具有协同降脂和降低颈动脉 IMT 作用,能有效稳定颈动脉粥样硬化斑块。

**关键词:** 普罗布考;阿托伐他汀;脑梗死;动脉粥样硬化;颈动脉;血管中膜

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.16.015

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)16-1835-02

## Effect of probucol combined with atorvastatin on carotid atherosclerosis plaque in patients with acute cerebral infarction

Ma Jingxi, Cai Min

(Department of Neurology, Chongqing Zhongshan Hospital, Chongqing 400013, China)

**Abstract:** Objective To observe the effect of probucol combined with atorvastatin on the blood lipid and carotid atherosclerosis plaque in the patients with acute cerebral infarction(ACI). **Methods** 60 patients with ACI were randomly divided into the control group and the combined treatment group. The control group was given atorvastatin 20 mg, once daily, while on this base the combined treatment group was given probucol 0.25 g, twice a day, for 6 months. Blood lipid and carotid intimal medial thickness(IMT) were measured before treatment and in 6 months after treatment. **Results** Total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL) and triglyceride(TG) after 6-month treatment were significantly decreased than before treatment( $P < 0.01$ ). High density lipoprotein (HDL) after 6-month treatment was increased markedly in both groups( $P < 0.01$ ). Carotid IMT after 6-months treatment in both groups was declined markedly compared to before treatment. TC, LDL-C, TG and carotid IMT after 6-month treatment in the combined treatment group were declined markedly compared to the control group, HDL-C was increased without statistical difference. **Conclusion** Probucol combined atorvastatin has the effect of synergically reducing blood lipid and carotid IMT and effectively stabilize carotid atherosclerosis plaque in treating ACI.

**Key words:** probucol; atorvastatin; brain infarction; atherosclerosis; carotid arteries; tunica media

动脉粥样硬化是缺血性脑血管病发生、发展的重要病理生理机制。颈动脉粥样硬化斑块是缺血性脑卒中中发生的独立危险因素<sup>[1-2]</sup>。因此,增强颈动脉粥样硬化斑块稳定性对卒中二级预防有极为重要的作用。稳定斑块是他汀减少血管事件,预防卒中的重要机制之一。普罗布考(普罗布考)具有调脂、抗氧化和抗动脉粥样硬化的作用。本研究采用普罗布考联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死,运用颈部血管超声观察患者颈动脉粥样硬化斑块情况,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本科 2011 年 6~12 月收住院的急性脑梗死患者 60 例,男 31 例,女 29 例;年龄 55~85 岁,平均 67 岁。所有病例均符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准。纳入标准:(1)急性脑梗死,发病时间在 72 h 以内;(2)头颅 CT 或磁共振成像(MRI)证实有责任病灶;(3)颈部血管超声提示颈动脉粥样硬化斑块;(4)愿意接受阿托伐他汀和普罗布考治疗及随访观察。排除标准:(1)出血性脑梗死;(2)年龄超过 90 岁;(3)血糖、血压控制不理想;(4)合并严

重原发性疾病、明显肝肾功能不全、急性心肌梗死、心功能衰竭等;(5)合并其他脑部器质性疾病;(6)存在治疗中断、资料不齐等影响疗效或安全性判断的因素;(7)治疗期间内使用过同类降脂药、抗氧化、抑制粥样硬化斑块的药物;(8)药物过敏。将符合入选标准的 60 例患者,签署知情同意书,随机分为单独阿托伐他汀治疗(对照组)和阿托伐他汀联合普罗布考治疗(观察组)。对照组 30 例,男 15 例,女 15 例,年龄 55~83 岁,平均 66 岁;治疗组 30 例,男 16 例,女 14 例,年龄 57~85 岁,平均 68 岁,两组患者性别及年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 两组患者均进行基础治疗。基础治疗包括阿托伐他汀(辉瑞公司,立普妥)20 mg,1 次/天;并给予脑血管疾病常规抗血小板治疗肠溶阿司匹林 0.1 g,1 次/天;合并糖尿病患者常规降糖;收缩压大于 180 mm Hg 者适当降压;伴颅内压增高者视病情轻重给予脱水治疗。治疗组除基础治疗外,另外口服普罗布考(齐鲁制药,之乐)0.25 g,1 次/天,共治疗 6 个

表 1 两组患者治疗前及治疗后 6 个月血脂水平比较( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L,  $n=30$ )

组别	TC		TG		HDL-C		LDL-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	6.15±0.75	3.53±0.79 $\Delta\Delta$ * *	2.03±0.54	1.01±0.37 $\Delta\Delta$ *	1.77±0.51	2.23±0.71 $\Delta\Delta$	3.74±0.93	1.56±0.49 $\Delta\Delta$ * *
对照组	6.02±0.51	4.23±0.83 $\Delta\Delta$	2.16±0.33	1.23±0.45 $\Delta\Delta$	1.72±0.44	1.99±0.33 $\Delta$	3.85±0.87	1.93±0.54 $\Delta\Delta$

$\Delta$ :  $P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta$ :  $P < 0.01$ , 与同组治疗前比较; \*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ , 与对照组同时间比较。

月。所有患者均在入院后 24 h 内即开始接受治疗和 Related 检查。治疗期间两组患者均低脂饮食,并密切观察病情变化及监测药物不良反应。

**1.2.2 血脂检测** 各组患者分别在治疗前、治疗后 6 个月抽血检测血脂水平,在患者清晨空腹时采集静脉血检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

**1.2.3 颈动脉血管超声检查** 分别在治疗前、治疗后 6 个月对患者进行颈部血管超声检查,患者取仰卧位,头部偏向对侧,从锁骨上窝颈动脉起始处沿血管走行,依次测量颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉及其分叉部。斑块厚度评价标准:在动脉管腔内,内膜局部隆起增厚,取内膜动脉腔界面至中外膜界面的距离记录为内膜中膜厚度(intimal medial thickness IMT), $IMT \geq 1.2$  mm 定义为颈动脉粥样硬化斑块阳性,若多处斑块取最厚处斑块记录为颈动脉 IMT。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS10.0 软件进行统计分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前、后血脂水平比较** 两组患者治疗前血脂各项指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后 6 个月时两组患者的 TC、TG 及 LDL-C 明显降低,HDL-C 明显增高,与治疗前比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后 6 个月时观察组较对照组 TC、TG 及 LDL-C 明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );HDL 增高,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组患者治疗前、后颈动脉 IMT 比较** 两组患者在治疗后 6 个月时颈动脉 IMT 均明显降低( $P < 0.01$ )。与对照组比较,观察组在治疗后 6 个月颈动脉 IMT 明显降低( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗前及治疗后 6 个月颈动脉 IMT 比较( $\bar{x} \pm s$ , mm,  $n=30$ )

组别	治疗前	治疗后
观察组	1.60±0.44	1.08±0.23 $\Delta\Delta$ *
对照组	1.61±0.53	1.23±0.28 $\Delta\Delta$

$\Delta\Delta$ :  $P < 0.01$ , 与同组治疗前比较; \*:  $P < 0.05$ , 与对照组同时间比较。

**2.3 两组患者不良反应比较** 两组患者各有 1 例在治疗后出现腹胀、腹痛等较明显消化道症状,均未作特殊处理,继续治疗后症状逐渐减轻。观察组 2 例患者、对照组 3 例患者在治疗后出现丙氨酸氨基转移酶轻度增高,但尚未超过正常值的 3 倍。两组患者均未出现肌酸激酶增高、横纹肌溶解及心电图 Q-T 间期延长等不良反应。

## 3 讨论

他汀类药物是动脉粥样硬化防治的基石。正是由于他汀能通过稳定逆转斑块,影响动脉粥样硬化进程,因此,他汀类药物在抗动脉粥样硬化领域中的地位已十分明确<sup>[3]</sup>。稳定斑块是他汀类药物减少血管事件,预防卒中的重要机制之一。有研究提示,阿托伐他汀强化降脂治疗显著降低卒中患者心脑血管事件风险。其中再发卒中降低 16%;卒中和短暂性脑缺血发作显著降低 23%<sup>[4]</sup>。因此,在临床上已确立了他汀类药物卒中二级预防的地位。

阿托伐他汀可通过多种机制稳定逆转斑块<sup>[5]</sup>,从而防治卒中发生。最重要的机制是通过降低 LDL-C。LDL-C 是斑块脂质核心的重要组成部分,当血 LDL-C 水平降低,其在斑块中的沉积减少,从而使斑块的脂质核心减小,斑块变得更稳定<sup>[6]</sup>。阿托伐他汀的活性代谢产物可直接抑制血管壁及肝脏中的胆固醇合成。另外,阿托伐他汀降脂以外的作用也至关重要<sup>[7]</sup>,它还可以通过减少动脉壁炎症,强大的抗氧化作用<sup>[5]</sup>等多种途径稳定甚至逆转动脉粥样硬化斑块。

普罗布考具有强大的抗氧化作用,有效抑制低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)氧化形成氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),清除氧自由基。普罗布考对高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的抗氧化作用可能与上调 HDL 上的对氧磷脂酶 1 (paraoxonase1, PON1)有关<sup>[8]</sup>。普罗布考可以减少 LDL-C 生成,并加速胆固醇的清除<sup>[9]</sup>。普罗布考可以降低 HDL-C,但同时普罗布考可以增强 HDL 功能来减缓动脉粥样硬化进程,其机制包括加速胆固醇逆转运,抗炎及抗氧化作用<sup>[10]</sup>。

在急性脑梗死患者中联合使用普罗布考和阿托伐他汀是否具有协同抗氧化、降脂和抗动脉粥样硬化作用。本研究提示在使用阿托伐他汀的基础上联合使用普罗布考治疗后 6 个月 TC、TG 及 LDL 明显降低( $P < 0.05$ ),HDL 增高但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),颈动脉 IMT 明显降低,联合治疗较阿托伐他汀单药治疗调脂效果更优,抑制斑块形成效果更强。这和既往研究相符<sup>[11-13]</sup>。他汀类药物主要的不良反应之一是肝功能损伤,普罗布考可能对肝脏有保护作用,联合使用可能减少他汀类药物的肝脏毒性。阿托伐他汀可以上调 HDL 水平,普罗布考可以降低 HDL 水平。龙晓等<sup>[14]</sup>使用阿托伐他汀与普罗布考联合治疗急性冠脉综合征,结果显示联合治疗具有协同降低胆固醇和抗氧化作用,但普罗布考降低 HDL 的作用不能被阿托伐他汀抵消,但二者联合使用具有协同抗粥样硬化作用。其机制还需要进一步的观察研究。

赵晓晖等<sup>[15]</sup>使用 MRI 检测颈动脉斑块,结果提示阿托伐他汀与普罗布考联合治疗具有更强的抗动脉粥样硬化作用,随着治疗时间延长表现出更大的优势。且联合治疗可以降低血液脂蛋白相关性磷脂酶 A2 活性,尤其是抑制巨噬细胞分泌脂蛋白相关性磷脂酶 A2 等多途径,多靶点稳定斑块。

(下转第 1840 页)

## 参考文献:

- [1] Li X, Ponten A, Aase K, et al. PDGF-C is a new protease-activated ligand for the PDGF alpha receptor[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(5): 302-309.
- [2] Lei H, Kazlauskas A. Focus on molecules: platelet-derived growth factor C, PDGF-C[J]. *Exp Eye Res*, 2008, 86(5): 711-712.
- [3] Gilbertson DG, Duff ME, West JW, et al. Platelet-derived growth factor C (PDGF-C), a novel growth factor that binds to PDGF alpha and beta receptor[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(29): 27406-27414.
- [4] 况春燕, 黄岚, 喻杨, 等. 提高培养内皮祖细胞成功率率的探讨[J]. *重庆医学*, 2011, 40(32): 3291-3293.
- [5] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. *Nature*, 2011, 473(3): 298-307.
- [6] Aase K, Abramsson A, Karlsson L, et al. Expression analysis of PDGF-C in adult and developing mouse tissues[J]. *Mechanisms of Development*, 2002, 110(2): 187-191.
- [7] Dimmeler S. Platelet-derived growth factor CC—a clinically useful angiogenic factor at last? [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(17): 1815-1816.
- [8] Leistner DM, Fischer-Rasokat U, Honold J, et al. Trans-

- plantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction(TOPCARE-AMI): final 5-year results suggest long-term safety and efficacy [J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(10): 925-934.
- [9] Li X, Tjwa M, Moons L, et al. Revascularization of ischemic tissues by PDGF-CC via effects on endothelial cells and their progenitors[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(1): 118-127.
- [10] Hou X, Kumar A, Lee C, et al. PDGF-CC blockade inhibits pathological angiogenesis by acting on multiple cellular and molecular targets[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(27): 12216-12221.
- [11] Stephan B, Olivera S, Michael S, et al. Growth factors and cytokines in wound healing[J]. *Wound Rep Reg*, 2008, 16(5): 585-601.
- [12] Li XR, Kumar A, Zhang F, et al. VEGF-independent angiogenic pathways induced by PDGF-C[J]. *Oncotarget*, 2010, 1(4): 309-314.
- [13] Cao R, Brokenhielm E, Li X. Angiogenesis stimulated by PDGF-CC, a novel member in the PDGF family, involves activation of PDGFR-alphaalpha and PDGFR-alphabeta receptors[J]. *FASEB J*, 2002, 16(12): 1575-1583.

(收稿日期: 2012-12-08 修回日期: 2013-01-18)

(上接第 1836 页)

## 参考文献:

- [1] Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation[J]. *Circ Res*, 2007, 100(9): 1261-1275.
- [2] Prabhakaran S, Rundek T, Ramas R, et al. Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke; the northern Manhattan study[J]. *Stroke*, 2006, 37(11): 2696-2701.
- [3] Topol EJ. Intensive statin therapy—a sea change in cardiovascular prevention[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(15): 1562-1564.
- [4] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callacan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6): 549-559.
- [5] Shishehbor MH, Brennan ML, Aviles RJ, et al. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways [J]. *Circulation*, 2003, 108(4): 426-431.
- [6] Nissen SE, Tuzcu EN, Schoenhagen P. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 41(4): 732.
- [7] Di Napoli P, Taccardi AA, Oliver M, et al. Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects [J]. *Eur Heart J*, 2002, 23(24): 1908-1921.
- [8] Inagaki M, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M, et al. Effect of probucol on antioxidant properties of HDL in patients

with heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(7): 643-656.

- [9] Iqbal M, Sharma SD, Okada S. Probucol as a potent inhibitor of Oxygen radical-induced lipid peroxidation and DNA damage: in vitro studies[J]. *Redox Rep*, 2004, 9(3): 167-172.
- [10] Zhong JK, Guo ZG, Li C, et al. Probucol alleviates atherosclerosis and improves high density lipoprotein function [J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10(10): 210.
- [11] Meng XP, Wang SX, Zhang JC, et al. Effects of probucol, aspirin and atorvastatin combination therapy upon atherosclerosis[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89(28): 1986-1988.
- [12] 蒋美媛, 庞明, 黄东挺, 等. 普罗布考联合阿司匹林、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*, 2012, 34(10): 1325-1326, 1228.
- [13] 李鹏, 梁丽贞. 普罗布考和阿托伐他汀联合治疗颈动脉粥样硬化斑块的临床观察[J]. *心脑血管病防治*, 2009, 9(1): 47-49.
- [14] 龙骁, 李向平, 薛彦琼, 等. 普罗布考与阿托伐他汀对急性冠脉综合征的调脂及抗氧化作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(11): 933-937.
- [15] 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.

(收稿日期: 2012-10-28 修回日期: 2013-01-22)