

不同剂量阿托伐他汀在症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄中的影像学评估

周佩洋¹, 高平², 王普清¹, 曹治华¹, 王璞¹, 黄璩¹, 冯玉华¹, 张贵斌¹

(湖北医药学院附属襄阳市医院 1. 神经内科, 2. 影像科, 湖北省襄阳市 441000)

[关键词] 阿托伐他汀; 强化降脂; 颅内动脉粥样硬化性狭窄; CT 血管造影; CT 灌注成像

[摘要] **目的** 观察不同剂量阿托伐他汀在症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄(intracranial arterial stenosis, ICAS)中的疗效。**方法** 选择 120 例症状性 ICAS 患者, 采用随机表法, 分为低剂量组(10 mg/d)、标准剂量组(20 mg/d)和强化组(40 mg/d), 每组患者各 40 例。临床随访 52 周, 观察治疗前后脑血流灌注值及血管狭窄程度的变化, 评价强化降脂疗效。**结果** 三组在治疗后 26 周和 52 周, 相对脑血流量(rCBF)、相对脑血容量(rCBV)较治疗前均明显升高; 低剂量组和标准剂量组相对达峰时间(rTTP)与治疗前比较, 均有不同程度的延长, 但差异无统计学意义, 强化组 rTTP 与治疗前比较明显缩短, 差异有统计学意义; 强化组平均狭窄率与治疗前相比明显降低, 与治疗前低剂量组和标准剂量组相比差异也有统计学意义。**结论** 长期他汀强化降脂治疗(40 mg/d)可以降低颅内动脉狭窄程度及提高脑血管的血流灌注。

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

Evaluation of the Efficacy of Different Doses of Atorvastatin in Patients with Symptomatic Intracranial Artery Stenosis

ZHOU Pei-Yang¹, GAO Ping², WANG Pu-Qing¹, CAO Zhi-Hua¹, WANG Pu¹, HUANG Li¹, FENG Yu-Hua¹, and ZHANG Gui-Bin¹

(1. Department of Neurology, 2. Department of Radiology, Xiangyang NO. 1 People's Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang, Hubei 441000, China)

[KEY WORDS] Atorvastatin; Intensive Lipid-lowering Therapy; Intracranial Arterial Stenosis; Computed Tomography Angiography; Computed Tomography Perfusion

[ABSTRACT] **Aim** To validate the efficacy of different doses of atorvastatin for patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis (sICAS). **Methods** 120 patients with sICAS were enrolled and randomly divided into three groups. Patients in the three groups were given 10 mg/d, 20 mg/d, and 40 mg/d of atorvastatin respectively, for one year. All patients were also given other aggressive medical therapy. Evaluation variables, including changes in degree of stenosis, and perfusion-related parameters derived from computed tomography perfusion (CTP) imaging from baseline to one year during the study period, were used to compare the benefits of these three statin therapies. **Results** After one year of atorvastatin therapy, patients in the three groups had an obvious improvement of degree of stenosis, improvement of degree of stenosis was significantly better in the 40 mg/day group. Patients in the three groups had an obvious increase in relative cerebral blood flow (rCBF) and relative cerebral blood volume (rCBV) levels at the end of one year. However, patients in the 40 mg/day group experienced a reduction in relative time to bolus peak (rTTP) at the end of one year while those in the other two groups showed an increase in rTTP. **Conclusions** Improvement of degree of stenosis, and perfusion-related parameters were all significantly better by long-term use of atorvastatin.

[收稿日期] 2014-04-08

[基金项目] 襄阳市科技计划研究与开发项目(襄科业[2012]41号;襄科业[2013]69号)

[作者简介] 周佩洋, 博士, 主治医师, 研究方向为脑血管病防治及介入治疗, E-mail 为 zhoupeiayang@126.com。高平, 硕士, 主治医师, 研究方向为神经系统影像学诊断, E-mail 为 gaoping0226@163.com。通讯作者王普清, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为脑血管病的基础与临床, E-mail 为 wangpuqing123@126.com。

颅内动脉粥样硬化性狭窄 (intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS) 是指由于动脉粥样硬化导致的颅内动脉狭窄, 是全世界引起卒中的最主要原因, 是卒中复发的高危险因素^[1]。尽管采用最好的治疗措施, 有 ICAS 的患者发生卒中的风险仍然比较高^[1]。因此, 阻止症状性 ICAS 的进展可以减少患者发生卒中的风险。他汀类药物 (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme) 是一种还原酶抑制剂, 可以延缓动脉粥样硬化的进展, 稳定动脉粥样硬化斑块, 同时能阻止或逆转动脉粥样硬化斑块, 甚至可以减轻动脉粥样硬化程度^[2,3]。目前他汀类药物在脑卒中患者中的临床评价局限于颅外动脉。我们这项前瞻性和观察性研究的主要目的是利用脑血管 CT 血管成像 (computed tomography angiography, CTA) 联合 CT 灌注成像 (computed tomography perfusion, CTP) 评价阿托伐他汀在症状性 ICAS 进展中的有效性和安全性。

1 对象与方法

1.1 研究设计

单中心、前瞻性、观察性研究。

1.2 研究对象

选择 158 例 2010 年 1 月至 2012 年 10 月于湖北医药学院附属襄阳医院病房住院的症状性颅内动脉狭窄连续患者, 根据入选标准和排除标准, 筛选出 120 例症状性颅内动脉狭窄的患者。入选标准: 年龄在 50~80 岁之间, 且近 3 个月内发生脑梗死或短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA); 按 TOAST 标准属大动脉粥样硬化, CTA 证实有大脑中动脉或基底动脉狭窄, 且狭窄程度 $\geq 50\%$; 临床判断 TIA 或脑梗死与颅内动脉狭窄相关; 血清总胆固醇 > 5.2 mmol/L, 或低密度脂蛋白 > 3.6 mmol/L, 肝功能正常。排除标准: 脑栓塞及 6 周内颅内出血或出血性脑梗死; 颅内动脉狭窄的同侧有 $> 50\%$ 的颅外动脉狭窄; 慢性破坏性疾病, 明显心肝肾等重要脏器功能衰竭及精神病患者; 非动脉粥样硬化性血管狭窄致卒中的患者, 包括血管炎、血管痉挛、烟雾病等; 对他汀及造影剂药物过敏或者有禁忌症的患者, 以及仍在服用与他汀药物合用会增加横纹肌溶解发生率以及其他会影响血脂水平的药物; 卒中后生活不能自理、不配合治疗者及出院时拒绝参与随访者。

1.3 入选评定

由两名副主任医师以上职称的神经科医生根

据入组和排除标准选择缺血性脑血管病患者, 评定患者是否可以纳入研究。

1.4 实验分组

共选择符合入组患者 120 例, 按照随机化原则分为低剂量他汀治疗 (10 mg/d) 组 (简称低剂量组)、标准剂量他汀治疗 (20 mg/d) 组 (简称标准剂量组) 和强化他汀治疗 (40 mg/d) 组 (简称强化组), 每组 40 例, 三组患者口服辉瑞制药有限公司生产的阿托伐他汀 (商品名为立普妥) 至少 52 周, 直到完成第二次临床随访。

1.5 其他内科治疗

所有的观察对象前 4 周内行双抗治疗 (阿司匹林片 0.1 g/d + 氯吡格雷片 75 mg/d), 4 周后继续服用阿司匹林片 100 mg/d。高血压及糖尿病患者进行相应的降血压及降血糖药物控制。

1.6 检查方法

使用 GE 公司 64 层 Light speed VCT 扫描仪, 扫描参数: 120 kV, 300~350 mA, 螺距 0.984, 层厚 0.625 mm。AW4.3 独立工作站, 使用 Perfusion 2 灌注软件包和 Add/Sub 软件分析图像。

1.7 临床随访

对入组患者进行定期随访, 临床随访和临床终点评估由专职的神经科医师负责。终点事件包括主要终点 (脑梗死和 TIA)、次要终点 (急性心绞痛和心肌梗死) 和各种原因的死亡。患者终点事件发生后一周内及服用他汀药物 26 周、52 周后行脑 CTA 及 CTP 的检查。

1.8 图像分析

由两位资深影像科医师共同阅片, 对灌注异常区、责任血管病变情况 (狭窄或闭塞、斑块) 达成一致意见, 测量感兴趣区各灌注参数值及责任血管狭窄程度, 至少两次, 取平均值。

1.9 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计软件包对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用独立样本的 t 检验, 多组间比较采用方差分析。计数资料采用构成比及率表示, 组间比较采用 χ^2 检验 (Fisher 精确概率法)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共入组症状性 ICAS 患者 120 例, 男性 82 例, 女性 38 例, 年龄 50~80 岁, 平均 $63.44 \pm$

9.86岁,三组患者基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性(表1)。

表 1. 入组时三组患者基线资料比较

Table 1. Demographics of patients enrolled in this study

基线资料	低剂量组	标准剂量组	强化组	P 值
男/女(例)	27/13	28/12	27/13	0.962
年龄(岁)	62.2±10.8	62.9±9.8	65.3±8.7	0.295
TIA(例)	8(20.0%)	7(17.5%)	6(15.0%)	0.841
脑梗死(例)	32(80.0%)	33(82.5%)	34(85.0%)	0.806
高血压病(例)	26(65.0%)	22(55.0%)	27(67.5%)	0.474
糖尿病(例)	7(17.5%)	6(15.0%)	10(25.0%)	0.497
冠心病(例)	5(12.5%)	7(17.5%)	8(20.0%)	0.657
吸烟史(例)	18(45.0%)	14(35.0%)	17(42.5%)	0.639
BMI(kg/m ²)	23.5±2.2	23.5±2.1	23.2±1.9	0.772
大脑中动脉狭窄(例)	30(75.0%)	29(72.5%)	28(70.0%)	0.882
基底动脉狭窄(例)	10(25.0%)	11(27.5%)	12(30.0%)	
中度狭窄(50%~79%)(例)	34(85.0%)	33(82.5%)	34(85.0%)	0.939
重度狭窄(>79%)(例)	6(15.0%)	7(17.5%)	6(15.0%)	

2.2 临床随访

在服药后4周随访时,120例患者完成随访,在服药后52周随访时,共有112例患者完成随访,8例患者失去联系或不能坚持服药而退出。

2.3 治疗前后不同时间点颅内动脉狭窄率

治疗前低剂量组颅内动脉狭窄率为65.3%±11.3%,标准剂量组颅内动脉狭窄率为66.6%±12.0%,强化组颅内动脉狭窄率为66.7%±11.5%,三组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。经过26周和52周的治疗,三组颅内动脉狭窄率均有所下降,特别是强化组颅内动脉狭窄率下降明显,其动脉狭窄率分别下降4.5%和9.3%,下降幅度显著高于低剂量组和标准剂量组,差异具有统计学意义(图1和表2)。

2.4 治疗前后不同时间点 CTP 各参数值

经过26周和52周的治疗,通过CTP的三个参数相对脑血流量(relative cerebral blood flow,rCBF)、相对脑血容量(relative cerebral blood volume,rCBV)和相对达峰时间(relative time to bolus peak,rTTP)来定量评估三组脑血流灌注水平变化。三组在治疗后26周和52周,rCBF、rCBV均明显升高,强化组rCBF和rCBV升高水平明显高于低剂量组和标准剂量组,差异有统计学意义。低剂量组及标准剂量组rTTP均有不同程度的延长,强化组rTTP明显缩短,治疗后26周时,三组rTTP差异无统计学意义;治疗后52周时,强化组rTTP显著低于低剂量组及标准剂量组,差异有统计学意义(图1和表2)。

表 2. 三个治疗组在治疗 26 周和 52 周时临床随访数据

Table 2. Clinical outcomes in the three treatment groups at 26 and 52 weeks after treatment

变 量	治疗前			治疗 26 周后			治疗 52 周后		
	低剂量组 (n=40)	标准剂量组 (n=40)	强化组 (n=40)	低剂量组 (n=38)	标准剂量组 (n=37)	强化组 (n=37)	低剂量组 (n=38)	标准剂量组 (n=37)	强化组 (n=37)
颅内动脉狭窄率(%)	65.3±11.3	66.6±12.0	66.7±11.5	64.4±11.5	65.2±11.1	61.6±11.8 ^{abc}	62.8±11.1	64.5±12.6	56.0±13.2 ^{abc}
rCBF[mL/100 g·min]	0.71±0.07	0.72±0.08	0.70±0.10	0.75±0.09 ^a	0.76±0.07 ^a	0.79±0.09 ^{abc}	0.78±0.07 ^a	0.80±0.08 ^a	0.85±0.07 ^{abc}
rCBV(mL/100 g)	0.80±0.13	0.82±0.10	0.79±0.12	0.82±0.08	0.83±0.10	0.85±0.07 ^{abc}	0.85±0.06 ^a	0.86±0.07 ^a	0.89±0.05 ^{abc}
rTTP(s)	1.31±0.10	1.30±0.18	1.26±0.15	1.32±0.09	1.33±0.13	1.24±0.11	1.34±0.08	1.36±0.09	1.21±0.08 ^{abc}

a 为 $P<0.05$,与治疗前比较;b 为 $P<0.05$,与低剂量组同时间点比较;c 为 $P<0.05$,与标准剂量组同时间点比较。

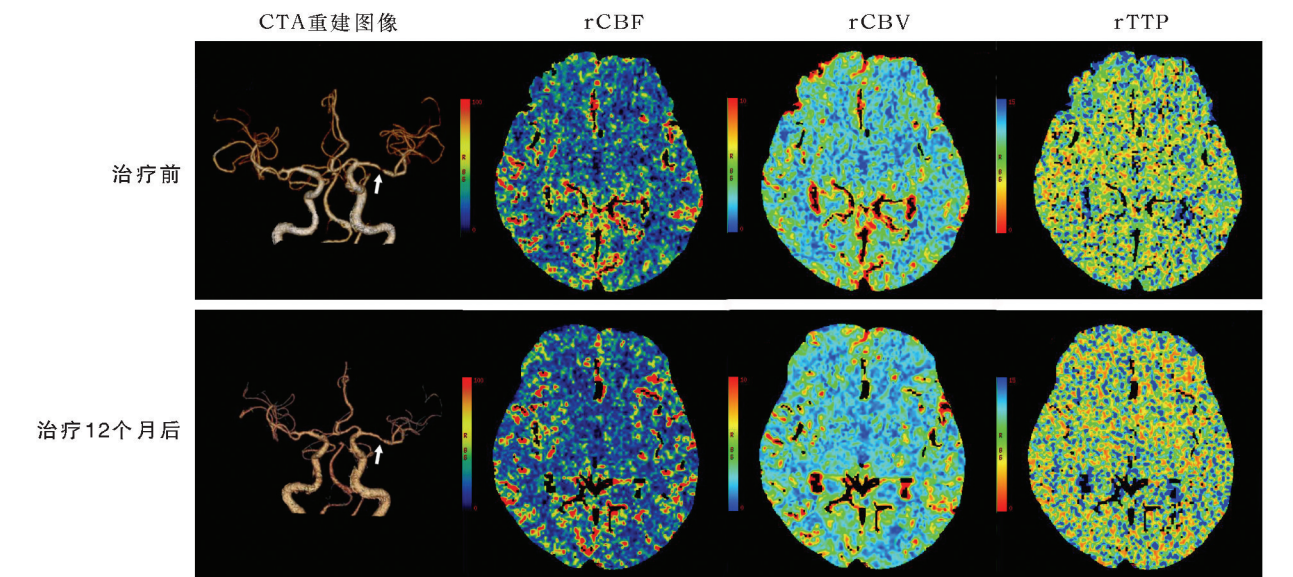


图 1. 强化组患者治疗前后 CTA 三维重建图及 CTP 伪彩图对比 强化组治疗 12 个月后,左侧大脑中动脉 M1 段狭窄程度明显减轻,相应供血区域 rCBF 及 rCBV 升高、rTTP 缩短。

Figure 1. CTA and CTP imaging of representative case in the intensive-dose atorvastatin therapy group

3 讨论

症状性 ICAS 是脑梗死和 TIA 复发的高危因素,其发病机制与狭窄部位斑块不稳定导致血栓形成或脱落、狭窄动脉远端血流动力性障碍、狭窄部位穿支血管闭塞有关^[5,6]。症状性 ICAS 常常出现进展,这也是发生血管事件或死亡的重要原因。因此,采用何种治疗方法进行安全、合理、有效的二级预防具有十分重要的临床意义。

研究表明,他汀类药除具有调脂作用外,还能抑制平滑肌细胞的增殖和促进凋亡,抑制炎症反应,改善血管内皮细胞功能,减少脂质在血管内皮层的沉积,减少泡沫细胞的形成,抑制血小板的活性和聚集,从而达到稳定斑块及促使粥样斑块体积缩小的作用^[7]。

本研究脑 CTP 联合 CTA 扫描,由 CTP 检查获得时间-密度曲线,得到血管成像的最佳时间,即峰值时间,以此作为 CTA 扫描的延迟时间,可有效避免个体差异,同时获得 CT 灌注图像,没有无效的增加扫描,也没有对比剂的无效使用。CTP 参数包括: CBF、CBV 和 TTP。CTP 的各项参数对缺血的敏感性目前仍有不同的看法。Nabavi 等^[8]的动物实验研究认为 CBF 是明确梗死大小和部位的最好指标,也有研究表明^[9] TTP 对脑缺血具有高度敏感性,认为 TTP 延长与侧支循环或慢血流有关,可以作为评价侧支循环的指标。本研究发现,治疗前低剂量组、标准剂量组及强化组的颅内动脉狭窄率无明显

统计学差异。经过 26 周和 52 周的治疗,三组颅内动脉狭窄率均有下降,特别是强化组颅内动脉狭窄率下降明显,其分别下降 4.5% 和 9.3%,下降幅度显著高于低剂量组和标准剂量组,差异有统计学意义,提示强化组(40 mg/d)颅内动脉狭窄程度明显改善,低剂量组和标准剂量组治疗 52 周后动脉狭窄率较治疗前差异无统计学意义,暂未观察到颅内动脉狭窄程度的改善,分析其原因可能为观察时间相对较短以及小剂量他汀对颅内动脉狭窄程度影响较小。在脑血流灌注方面,三组在治疗后 26 周和 52 周, rCBF、rCBV 均明显升高,强化组 rCBF 和 rCBV 升高水平明显高于低剂量组和标准剂量组;低剂量组及标准剂量组 rTTP 均有不同程度的延长,强化组 rTTP 明显缩短,治疗后 26 周时,三组 rTTP 差异无统计学意义,治疗后 52 周时,强化组 rTTP 延长时间显著低于低剂量组及标准剂量组。分析上述结果产生的原因可能为 20 mg/d 及 10 mg/d 他汀治疗暂未观察到颅内动脉狭窄程度的改善,但两组的脑血管可能产生了不同程度的侧枝循环代偿,故 rTTP 有所延长,而 40 mg/d 他汀治疗显著改善了颅内动脉的狭窄程度,降低了动脉狭窄率,即使有侧枝循环的代偿, rTTP 值仍然是缩短的。脑血管 CTA 联合 CTP 进一步提示长期强化降脂治疗可以改善颅内动脉狭窄程度,改善患者的脑血流灌注,从影像学上更直观地观察到他汀逆转斑块及改善颅内动脉狭窄、提高脑血流灌注方面的作用。

本研究结果进一步表明,对于症状性 ICAS 患

者,长期给予他汀类药物强化降脂能延缓动脉粥样硬化的进展,改善脑血流的灌注,减缓颅内动脉狭窄程度,从影像学上更直观的观察到他汀逆转斑块及改善颅内动脉狭窄、提高脑血流灌注方面的作用。但这种作用不能单用降脂作用完全解释,这与他汀类药物的多效性,如抑制斑块内新生血管降低金属蛋白酶活性、抗炎作用提高一氧化氮生物利用度、修复受损血管内皮、抗血栓、升高血清前列环素水平、降低患者血小板活化水平等作用有关^[10,11]。

本研究由于是单中心研究,受到样本量较少及观察时间短等限制,可能对结果造成一定影响,在未来研究中,可以多中心联合研究,进一步扩大样本量,延长观察随访时间,采用多种评价手段来进一步验证评估他汀类药物在 ICAS 中的作用。

[参考文献]

- [1] Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, et al. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier[J]. *Stroke*, 2008, 39: 2 396-399.
- [2] Danielle Ní Chróinín, Kjell Asplund, Signild Sberg, et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials[J]. *Stroke*, 2013, 44(2): 448-456.
- [3] Aboa-Eboulé C1, Binquet C, Jacquin A, et al. Effect of previous statin therapy on severity and outcome in ischemic stroke patients: a population-based study[J]. *J Neurol*,

2013, 260(1): 30-37.

- [4] Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, et al. The warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease study[J]. *Neurology*, 1995, 45(8): 1 488-493.
- [5] Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, et al. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69: 963-974.
- [6] Lau AY, Wong EH, Wong A, et al. Significance of good collateral compensation in symptomatic intracranial atherosclerosis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33: 517-524.
- [7] Moonis M. High-dose statins should be used in all acute ischemic strokes[J]. *Stroke*, 2012, 43(7): 1 992-993.
- [8] Nabavi DG, Cenic A, Henderson S, et al. Perfusion mapping using computed tomography allows accurate prediction of cerebral infarction in experimental brain ischemia[J]. *Stroke*, 2001, 32: 175-183.
- [9] 冷珍璞, 满晓, 庞在英, 等. CT灌注成像在超早期缺血性脑血管病的应用研究[J]. *中华神经科杂志*, 2003, 36: 199-202.
- [10] 卓裕丰, 许顶立, 程颖, 等. 40 mg与10 mg阿托伐他汀对缺血性心脏病患者血清前列环素及血小板活化影响的比较[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(4): 341-344.
- [11] Manocha D1, Bansal N, Gumaste P, et al. Safety profile of high-dose statin therapy in geriatric patients with stroke[J]. *South Med J*, 2013, 106(12): 658-664.

(此文编辑 许雪梅)