

. 论 著 .

# 他汀类药物的使用和颅内动脉瘤破裂相关性分析

汪林涛 赵平 任永生 潘泰峰 王恒 杨建权 赵斌杰 唐振刚

**【摘要】**目的 探讨他汀类药物对颅内动脉瘤破裂的影响。**方法** 2010年3月至2014年3月收治颅内囊状动脉瘤67例,其中破裂者32例,未破裂者35例。采用多变量 Logistic 回归评估他汀类药物的使用和颅内动脉瘤破裂的关系。**结果** 破裂组术前使用他汀类药物4例(12.5%, 4/32),未破裂组16例(45.7%, 16/35)。破裂组服用他汀类药物的百分比显著低于未破裂组( $P < 0.01$ )。纠正潜在的混杂干扰后(OR值:0.30,95%可信空间:0.12~0.64)显示,颅内动脉瘤破裂与他汀类药物的使用呈显著负相关,也与高血清总胆固醇浓度有关。**结论** 本结果提示他汀类药物对颅内动脉瘤破裂有一定的预防效果。

**【关键词】** 他汀类药物;颅内动脉瘤;蛛网膜下腔出血

**【文章编号】** 1009-153X(2015)10-0614-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.9

## Analysis of relativity of statin with rupture of intracranial aneurysm

WANG Lin-tao<sup>1</sup>, ZHAO Ping<sup>1</sup>, REN Yong-sheng<sup>2</sup>, PAN Tai-feng<sup>1</sup>, WANG Heng<sup>1</sup>, YANG Jian-quan<sup>1</sup>, ZHAO Bin-jie<sup>1</sup>, TANG Zhen-gang<sup>1</sup>. 1. Department of Neurosurgery, Affiliated People's Hospital, Hubei College of Medicine and Pharmacy, Shiyan 442000, China; 2. Department of Physiology, Hubei College of Medicine and Pharmacy, Shiyan 442000, China

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of statin on the rupture of intracranial aneurysms. **Methods** Of 67 patients with intracranial saccate aneurysms treated from March, 2010 to March, 2014, 32 had ruptured intracranial aneurysms and 35 unruptured intracranial aneurysms. The relationship between statin and the rupture risk of intracranial aneurysm was analyzed by multivariable logistic regression. **Results** The percentage (45.7%, 16/35) of the patients who received statin treatment was significantly higher in the unruptured group than that (12.5%, 4/32) in the ruptured group before the surgical treatment ( $P < 0.05$ ). The use of any statin was negatively related to the aneurysm rupture after adjustment of potential confounding factors (adjusted odds ratio, 0.42; 95% confidence interval, 0.15~0.68). The rupture of the intracranial aneurysms was also related to the higher serum level of cholesterol. **Conclusion** It is suggested that statin may prevent the saccate intracranial aneurysms from rupturing.

**【Key words】** Statin; Intracranial aneurysm; subarachnoid hemorrhage; Rupture; Relationship

颅内动脉瘤破裂出血是导致蛛网膜下腔出血最常见的原因,严重的威胁病人的健康。

临床上,他汀类药物广泛应用于心脑血管疾病的治疗<sup>[1]</sup>。文献[2]报道,他汀类药物能够对实验动物颅内动脉瘤有保护作用。但没有研究显示他汀类药物对人的颅内动脉瘤有保护作用。本文收集2010年3月至2014年3月在我院治疗的颅内囊状动脉瘤67例,探讨他汀类药物使用与颅内动脉瘤破裂之关系。

## 1 资料和方法

1.1 病例及分组 纳入标准:被医学影像证实有1个或多个囊状动脉瘤在我院住院治疗的患者。排除由

创伤、动脉夹层、感染、自身免疫疾病以及家族性疾病引起的蛛网膜下腔出血者。符合上述要求的患者共67例,其中动脉瘤未破裂者35例,男16例,女19例,平均年龄(61.42±9.87)岁;动脉瘤破裂者32例,男14例,女18例,平均年龄(63.72±12.24)岁。各组患者其它资料详见表1、2。

1.2 统计学分析 计量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,并对血清总胆固醇及他汀类药物的使用与颅内动脉瘤破裂风险的关系采用 Logistic 回归分析;以 $P < 0.05$ 为相差显著。

## 2 结果

2.1 两组患者临床资料的比较 如表1所示,破裂组与未破裂组使用他汀类药物患者的百分比有显著差异( $P < 0.01$ )。

2.2 两组患者临床生化及瘤体大小比较 如表2所示,破裂组与未破裂组血清总胆固醇、甘油三酯和瘤体直径大小有显著的差异( $P < 0.05$ )。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.10.012

作者单位:442000 湖北十堰,湖北医药学院附属人民医院神经外科(汪林涛、赵平、潘泰峰、王恒、杨建权、赵斌杰、唐振刚);442000 湖北十堰,湖北医药学院生理教研室(任永生)

通讯作者:赵平, E-mail: 94274165@qq.com

表 1 颅内动脉瘤未破裂组与破裂组患者临床资料的比较

项目	未破裂组(n=35)		破裂组(n=32)		P 值
	例数	%	例数	%	
性别(男)	16	45.7	14	43.8	0.872
吸烟	11	31.4	10	31.3	0.987
饮酒	19	54.3	18	56.3	0.872
家族史	5	14.3	4	12.5	1.0
<b>并发症</b>					
高血压	20	57.1	17	53.1	0.741
糖尿病	3	8.6	2	6.3	1.0
冠心病	6	17.1	3	9.4	0.076
高脂血症	12	34.3	9	28.1	0.587
<b>药物使用</b>					
他汀类	16	45.7	4	12.5	0.003
抗高血压	17	48.6	10	31.2	0.149
阿司匹林	3	8.6	4	12.5	0.900
其它降脂药	2	5.7	3	9.4	0.917

表 2 未破裂组和破裂组患者临床生化及瘤体直径的比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	未破裂组(n=35)	破裂组(n=32)	t 检验
总胆固醇(mg/dl)	183.68±39.21	217.46±38.74	P<0.01
低密度脂蛋白(mg/dl)	101.34±34	109.21±26.32	P=0.29
高密度脂蛋白(mg/dl)	55.64±20.15	59.87±14.51	P=0.33
甘油三酯(mg/dl)	106.64±42.51	147.13±35.58	P<0.01
瘤体直径(mm)	6.39±1.64	7.78±2.45	P<0.01

2.3 动脉瘤破裂患者多变量校正 OR 值 表 3 显示了动脉瘤破裂的多变量校正结果,包括除服用他汀类药物之外的其他 4 个因素。使用他汀类药物与动脉

瘤破裂有独立而显著的负相关性,其校正 OR 值:0.42,95%可信空间:0.15~0.68。使用低密度脂蛋白作为潜在的混杂因素替代血清总胆固醇,同样得到了相似的结果,即校正 OR 值:0.30,95%可信空间:0.12~0.64。排除其他混杂因素的干扰,血清高总胆固醇水平与动脉瘤破裂呈独立相关。

2.4 他汀类药物治疗及血清总胆固醇水平对脑动脉瘤破裂的校正 OR 值比较 表 4 显示了血清总胆固醇水平与动脉瘤破裂的多变量校正几率相关性的结果。血清总胆固醇 130~219 mg/dL 的校正 OR 值:0.19,95%可信空间:0.04~2.43,血清总胆固醇 $\geq$ 220 mg/dL 的校正 OR 值:0.19,95%可信空间:0.08~2.38。使用他汀类药物可降低血清总胆固醇浓度(>130 mg/dL)的患者动脉瘤破裂的风险。

### 3 讨论

临床应用他汀类药物除了降血脂作用外,还对血管壁有抗炎等多效性作用<sup>[3]</sup>。Aoki 等<sup>[4]</sup>报道,辛伐他汀和匹伐他汀的干预,可以减少大鼠颅内动脉瘤的发病率。但也有研究报道,普伐他汀和辛伐他汀

表 3 脑动脉瘤破裂患者多变量校正 OR 值

项目	校正 OR 值	95% 区间
<b>他汀类使用</b>		
是	0.42	0.15~0.68
否	1(标准值)	
<b>吸烟</b>		
一直吸烟	1.68	0.81~3.26
已戒烟	0.42	0.16~0.75
从未吸烟	1(标准值)	
<b>饮酒</b>		
一直饮酒	0.69	0.33~1.47
过去饮酒	0.43	0.11~1.37
从未饮酒	1(标准值)	
<b>高血压</b>		
是	0.97	0.54~1.81
否	1(标准值)	
血清胆固醇(10mg/dL)	0.94	0.86~0.98

表 4 他汀类药物治疗及血清总胆固醇水平对脑动脉瘤破裂的校正 OR 值比较

血清总胆固醇水平(mg/dL)	他汀类药物使用	未破裂组(n=35)		破裂组(n=32)		原始 OR	95%置信区间	校正 OR	95%置信区间
		例数	%	例数	%				
	总数	2	100	5	100				
<130	是	0	0						
	否	2	100	5	100				
130~219	总数	21	100	15	100				
	是	6	28.6	1	6.7	0.67	0.11~2.06	0.39	0.04~2.43
	否	15	71.4	14	93.3	1		1	
≥220	总数	12	100	12	100				
	是	10	83.3	3	25.0	0.26	0.07~0.64	0.19	0.08~2.38
	否	22	16.7	9	75.0	1		1	

可以增加雌激素缺乏大鼠的颅内动脉瘤的发病率<sup>[5]</sup>。Marbacher 等<sup>[6]</sup>也研究发现他汀类药物的使用和颅内动脉瘤的发生并非完全相关。但是,他们没有探讨他汀类药物的使用与颅内动脉瘤破裂是否存在相关性。

本文探讨他汀类药物使用颅内动脉瘤破裂的相关性,结果显示,使用他汀类药物与动脉瘤破裂的风险呈负相关。本结果同时显示,无论患者的血清胆固醇处于何种水平(130~219 mg/dL; 220 mg/dL 或者更高),他汀类药物的使用都与颅内动脉瘤的破裂呈显著负相关。

最近,文献[7]报道他汀类药物可以预防腹主动脉瘤患者的恶化,小型腹主动脉瘤患者推荐使用他汀类药物。在脑出血患者的临床诊疗中,他汀类药物的使用也是众多学者争论的热点<sup>[8]</sup>。通过降低血胆固醇水平进行脑卒中的预防实验发现,阿托伐他汀使脑卒中的发生率减少了 16%<sup>[9]</sup>。但迄今尚没有使用他汀类药物可以导致颅内动脉瘤破裂的报道。我们的研究显示他汀类药物可以防止较高的和正常水平的胆固醇组患者的颅内动脉瘤破裂,但在较低胆固醇水平组的作用未知。

我们本研究提示他汀类药物的使用和可减少颅内动脉瘤破裂,但汀类药物对颅内动脉破裂引起的蛛网膜下腔出血与他汀类药物的剂量有何关系尚需进一步研究。

总之,本研究提供了他汀类药物的使用和颅内动脉瘤破裂之间关系的流行病学依据。对混杂因素调整之后,提示他汀类药物的使用和颅内动脉瘤破裂之间呈负相关。由于我们的样本量不足,因此还需要更深入大量的研究,以证实他汀类药物在蛛网膜下腔出血的预防和颅内动脉瘤的治疗方面的安全性。

【参考文献】

- [1] Wang Q, Yan J, Chen X, *et al.* Statins: multiple neuroprotective mechanisms in neurodegenerative diseases [J]. *Exp Neurol*, 2011, 230(1): 27-34.
- [2] Kimura N, Shimizu H, Eldawoody H, *et al.* Effect of olmesartan and pravastatin on experimental cerebral aneurysms in rats [J]. *Brain Res*, 2010, 1322: 144-152.
- [3] Akalin Çiftçi G, Ertorum, Akalin A, *et al.* The effects of atorvastatin on antioxidant/antiinflammatory properties of HDLs in hypercholesterolemics [J]. *Turk J Med Sci*, 2015, 45(2): 345-351.
- [4] Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, *et al.* Pitavastatin suppresses the formation and progression of cerebral aneurysms through the inhibition of nuclear factor kappa B pathway [J]. *Neurosurgery*, 2009, 64: 357-366.
- [5] Tada Y, Kitazato KT, Yagi K, *et al.* Statins promote the growth of experimentally induced cerebral aneurysms in estrogen-deficient rats [J]. *Stroke*, 2011, 42: 2286-2293.
- [6] Marbacher S, Schl €appi JA, Fung C, *et al.* Do statins reduce the risk of aneurysm development: a case-control study [J]. *J Neurosurg*, 2012, 116: 638-642.
- [7] Baxter BT, Terrin MC, Dalman RL. Medical management of small abdominal aortic aneurysms [J]. *Circulation*, 2008, 117: 1883-1889.
- [8] Lauer A, Greenberg SM, Gurol ME. Statins in intracerebral hemorrhage [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(8): 526.
- [9] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III I, *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 549-559.

(2015-06-29 收稿, 2015-08-13 修回)