

药物PAS与支架置入术治疗症状性颈动脉重度狭窄的近期疗效对比分析

唐 铸 桂 铮 李延良 赵建伍 余天垒 张鹏飞 赵立文 于耀宇

【摘要】目的 探讨普罗布考+阿司匹林+他汀类药物(PAS)联合应用与颈动脉支架置入术(CAS)治疗症状性颈动脉重度狭窄的近期疗效差异。**方法** 回顾性分析2012年12月至2014年6月收治的492例症状性颈动脉重度狭窄患者的临床资料,其中采用PAS治疗(PAS组,366例)和采用CAS治疗(CAS组,126例)。评估两组患者出院后1年内严重临床不良事件(非致命性脑卒中、同侧无症状性脑卒中、短暂性脑缺血发作)发生率、次要临床不良事件(DSA示血管再狭窄较前增加>10%)发生率以及血清血脂水平变化。**结果** CAS组非致命脑卒中发生率(2.3%,3/126)和短暂脑缺血发作发生率(7.9%,10/126)均明显低于PAS组[分别为(9.6%,35/366)和(15.3%,56/366); $P<0.05$],但是CAS组次要临床事件发生率(34.1%,43/126)明显高于PAS组(15.0%,55/366; $P<0.01$)。PAS组同侧无症状性脑卒中发生率(9.3%,34/366)和CAS组(4.0%,5/126)无统计学差异($P>0.05$)。PAS组复诊时血清高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)水平较基线水平明显增高($P<0.01$),而血清低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、总胆固醇、甘油三酯水平较基线水平明显降低($P<0.01$)。CAS组复诊时血清HDL-C、LDL-C、总胆固醇、甘油三酯水平和基线水平无明显差异($P>0.05$)。**结论** CAS治疗相比较PAS药物强化治疗能够明显降低患者近期严重不良事件的发生率;但是,PAS药物强化治疗能够在一定程度上降低血脂水平。

【关键词】 症状性颈内动脉狭窄;普罗布考;阿司匹林;他汀类药物;药物治疗;支架置入术;近期疗效

【文章编号】 1009-153X(2015)12-0727-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743; R 815.2

Comparison of clinical effect of intensive therapy with PAS on severe symptomatic carotid artery stenosis with that of carotid artery stenting

TANG Zhu¹, GUI Zheng², LI Yan-liang², ZHAO Jian-wu², YU Tian-lei², ZHANG Peng-fei², ZHAO Li-wen², YU Yao-yu¹. 1. Graduate School, North China University of Sciences and Technology, Tangshan 063009, China; 2. Department of Neurovascular Intervention, Brain Breach Hospital, Affiliated Hospital, Logistics College of Chinese Armed Police Forces, Tianjin 300162, China

【Abstract】 Objective To compare the clinical effect of intensive therapy with probucol, aspirin and statin (PAS) on severe symptomatic carotid artery stenosis with that of carotid artery stenting (CAS). **Methods** Of 492 patients with severe symptomatic carotid artery stenoses, 366 were the intensively treated by PAS and 126 by CAS. The occurrent rates of the adverse clinical events (ACE) and blood lipid levels including high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC) and triglyceride(TG) were compared between both the groups 1 year after discharging from the hospital. **Results** The occurrent rate (14.3%) of serious ACE was significantly lower in the CAS group than that (34.4%) in PAS group ($P<0.05$) and the occurrent rate (15.0%) of the secondary clinical events (restenosis >10%) is significantly lower in PAS group than that (34.1%) in the CAS group ($P<0.05$). The levels of LDL-C, TC and TG were significantly lower and the level of HDL-C was significantly higher after the treatment than those before the treatment in PAS group ($P<0.01$), in which the levels of LDL-C TG and TC were significantly lower than those and the level of HDL-C was significantly higher than that in CAS group after the treatment ($P<0.01$). There was insignificant difference in the level of the blood lipid between before and after the treatment in CAS group ($P>0.05$). **Conclusions** CAS may significantly reduce the incidence of severe ACE compared with the intensive therapy with PAS, which may significantly reduce the levels of LDL-C, TL and TG and increase the level of HDL-C, and has a good effect on the prevention of the progression of vascular stenosis.

【Key words】 Carotid stenosis; Probucol; Aspirin; Statin; Carotid artery stenting; Adverse clinical events

脑卒中是威胁人类健康的三大疾病之一,我国每年新发生缺血性脑卒中患者约150万人。过去数十年,脑卒中的死亡率虽然在下降,但是脑卒中发病率有增高的趋势,其中颈动脉狭窄引起的脑卒中占全部脑卒中的20%~30%。临床随机对照研究显示外科干预颈动脉狭窄能得到良好获益^[1-2]。有临床试验显示普罗布考控制动脉粥样硬化效果良好^[3]。本

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.12.007
作者单位:300162 天津,武警后勤学院附属医院脑科医院脑血管病中心(唐 铸(华北理工大学在读硕士研究生)、桂 铮、李延良、赵建伍、余天垒、张鹏飞、赵立文、于耀宇)
通讯作者:于耀宇,E-mail:yuyaoyu666@aliyun.com

研究探讨普罗布考+阿司匹林+他汀类药物 (probucol+aspirin+statins,PAS)联合应用与颈动脉支架置入术(carotid artery stenting,CAS)治疗症状性颈动脉重度狭窄的疗效差异。

1 资料与方法

1.1 研究对象 入选标准:年龄40~80岁;有颈动脉狭窄的临床表现;单发颈动脉重度狭窄(DSA示狭窄程度为60%~79%);既往无致残性脑卒中病史。2012年12月至2014年6月收治符合上述标准的症状性颈动脉重度狭窄患者492例,根据患者的治疗方案分为CAS组(126例)和PAS组(366例),两组患者基线特征见表1。患者入院后均行血脂检测、头颅MRI及DSA检查,复诊时再次行上述检查。

表1 两组患者的基线特征

临床特征	PAS组(n=366)	CAS组(n=126)
年龄(岁)	68.66	68.46
体重(kg)	61.30	61.22
性别(男/女,例)	212/154	65/61
糖尿病(例)	205	63
高血压(例)	198	88
高脂血症(例)	256	83
吸烟(例)	205	66

1.2 治疗方法 PAS组患者住院期间服用硫酸氢氯吡格雷片(75 mg/d)+阿司匹林肠溶片(100 mg/d)+瑞舒伐他汀钙片(10 mg/d)+普罗布考片(1 g/d);出院后到复查期间继续按住院时剂量服用。CAS组患者,术前3~5 d服用硫酸氢氯吡格雷片(75 mg/d)+阿司匹林肠溶片(300 mg/d),术后1年继续服用硫酸氢氯吡格雷片(75 mg/d)和阿司匹林肠溶片(100 mg/d)。

1.3 临床事件判断标准 临床不良事件发生时间限定为出院后1年内,明确有无非致命性脑梗死、同侧无症状性脑卒中、短暂性脑缺血发作;次要的临床不良事件为DSA示血管再狭窄较前增加>10%。

1.4 统计学分析 应用SPSS 17.0软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CAS和PAS预防脑缺血事件的疗效 CAS组非致命脑卒中发生率(2.3%,3/126)和短暂脑缺血发作发生率(7.9%,10/126)均明显低于PAS组[分别为(9.6%,35/366)和(15.3%,56/366); $P<0.05$],但是CAS组次要临床事件发生率(34.1%,43/126)明显高于PAS组(15.0%,55/366; $P<0.01$)。PAS组同侧无症状性脑卒中发生率(9.3%,34/366)和CAS组(4.0%,5/126)无统计学差异($P>0.05$)。

2.2 PAS和CAS控制血脂水平的疗效 PAS组复诊时血清高密度脂蛋白-胆固醇水平较基线水平明显增高($P<0.01$),而血清低密度脂蛋白-胆固醇、总胆固醇、甘油三酯水平较基线水平明显降低($P<0.01$)。CAS组复诊时血清高密度酯蛋白-胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、总胆固醇、甘油三酯水平和基线水平无明显差异($P>0.05$)。复诊时,PAS组血脂水平明显优于CAS组($P<0.05$)。详见表2。

3 讨论

对于颈动脉狭窄引起的缺血性脑血管病患者的治疗,已有多个临床随机对照试验显示,相比较药物治疗以及CAS而言,颈动脉内膜斑块剥脱术(carotid endarterectomy,CEA)对于防止有症状或者无症状的颈动脉狭窄患者发生脑卒中效果更好^[4-6]。然而,对于大部分此类患者而言,外科手术是具有高风险的。因此,CEA作为经典的治疗颈动脉狭窄的方法,其疗效以及手术风险仍有待进一步研究。

在过去的10年中,CAS被用于治疗外科手术风险高的患者,特别是随着镍钛合金的耐压支架和血栓保护装置被研制出来后,已经有数个临床随机对照试验证实症状性颈动脉狭窄患者能从CAS中获

表2 两组治疗前后血清血脂水平变化(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

血清血脂水平	PAS组(n=366)		CAS组(n=126)	
	基线水平	复诊水平	基线水平	复诊水平
HDL-C	0.86±0.33	0.94±0.36*	0.81±0.35	0.79±0.26#
LDL-C	4.80±1.70	3.85±1.30*	4.79±1.71	4.87±1.71#
总胆固醇	5.90±0.89	4.04±0.56*	5.91±0.83	5.87±0.87#
甘油三酯	2.57±0.61	1.60±0.19*	2.55±0.63	2.42±0.66#

注:与基线水平相应值比,* $P<0.05$;与PAS组复诊水平相应值比,# $P<0.05$;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;

益;而且,在严重的颈动脉狭窄而且具有共同条件的患者中,带有血栓保护装置的CAS疗效不逊于CEA^[3]。2014年,AHA更新的卒中二级预防指南中,也明确指出,对于有症状且具有平均或较低的血管内操作并发症风险的患者,当颈内动脉腔直径狭窄程度经非侵袭性影像检查>70%或导管成像检查为>50%,且预计围操作期卒中或死亡率<6%时,CAS可作为CEA的替代方案(Ⅱa类,B级证据)。在本研究中,经过严格适应症选择及围手术期风险管理的严重症状性颈内动脉狭窄的患者,接受CAS后1年内严重不良临床事件的预防效果优于PAS治疗。这与之前的类似临床试验结果是基本一致的。

普罗布考具有降低胆固醇、抗氧化和抗炎症的特性,可以减轻动脉粥样硬化^[3]。其作用机制目前仍不完全清楚。除了抑制低密度脂蛋白胆固醇氧化变质的作用,促进胆固醇逆转运的反式激活胆固醇酯-铁蛋白和清除胆固醇的逆向B类1型被认为是普罗布考抗粥样硬化形成的重要基因机制^[7]。在本研究中,虽然PAS对于1年内严重不良临床事件的预防效果不及CAS,但是,相比较CAS治疗的患者,PAS治疗后能够显著改善患者血脂水平,其短期疗效不及CAS,但是,其长期疗效还有待进一步研究。

CAS相比较PAS药物强化治疗能够明显降低近期严重不良事件的发生率,但是,PAS治疗能够在一定程度上降低血脂水平,提示其可能具有预防血管狭窄进展的效果,或许能够考虑将其联合用于CAS后再狭窄的预防和治疗。

(上接第726页)

[3] 许百男,周定标,卜博,等.听神经瘤手术治疗与面听神经功能保留(310例报告)[J].中华神经外科杂志,2004,20(1):45-47.

[4] 于春江,王忠诚,关树深,等.听神经瘤切除面神经保留技术探讨[J].中华神经外科杂志,2001,17(5):325-329.

[5] 孙胜玉,夏鹤春,马辉,等.大型听神经瘤显微手术全程面神经保护探讨[J].中华显微外科杂志,2011,34(5):428-430.

[6] 魏学忠,许在华,薛洪利,等.显微手术治疗听神经瘤126例[J].中华神经外科杂志,2000,16(5):295-297.

[7] 计颖,牛朝诗,凌士营,等.大型听神经瘤常见并发症及其防治[J].中华神经医学杂志,2011,10(7):693-696.

[8] Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the facial nerve preservation and restitution of function [J]. Neurosurgery, 1997, 40: 684-

【参考文献】

[1] ACST-2 Collaborative Group, Halliday A, Fau-Bulbulia R, *et al.* Status update and interim results from the asymptomatic carotid surgery trial-2 (ACST-2) [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2013, 46(5): 510-518.

[2] Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, *et al.* Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients [J]. N Engl J Med, 2008, 358(15): 1572-1579.

[3] Keyamura Y, Nagano C, Kohashi M, *et al.* Add-on effect of probucol in atherosclerotic, cholesterol-fed rabbits treated with atorvastatin [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96929.

[4] Bonati LH, Ederle J, Dobson J, *et al.* Length of carotid stenosis predicts peri-procedural stroke or death and restenosis in patients randomized to endovascular treatment or endarterectomy [J]. Int J Stroke, 2014, 9(3): 297-305.

[5] Spence JD. Management of asymptomatic carotid stenosis [J]. Neurol Clin, 2015, 33(2): 443-457.

[6] Munich SA, Cress MC, Krishna C, *et al.* Indications and therapeutic management of carotid stenosis in high-risk patients: SAPHIRE and beyond [J]. J Neurosurg Sci, 2015, 59(1): 63-71.

[7] Santos DB, Colle D, Moreira EL, *et al.* Probucol mitigates streptozotocin-induced cognitive and biochemical changes in mice [J]. Neuroscience, 2015, 284: 590-600.

(2015-06-23 收稿,2015-09-14 修回)

695.

[9] 武广永,刘如恩.听神经瘤治疗中的面神经功能保留[J].中日友好医院学报,2010,24(5):315-317.

[10] 王伟,田道锋,陈治标,等.听神经瘤显微手术与面神经保护[J].中国临床神经外科杂志,2013,18(7):385-387.

[11] 秦尚振,徐国政,龚杰,等.大型听神经瘤的显微手术治疗[J].中国临床神经外科杂志,2015,20(1):5-7.

[12] Li JM, Yuan XR, Liu Q, *et al.* Facial nerve preservation following microsurgical removal of large and huge acoustic neuroma [J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2011, 9: 240-244.

[13] Coca A, Gómez JR, Llorente JL, *et al.* Complications and sequelae in acoustic neuroma surgery [J]. Acta Otorrinolaringol Esp, 2007, 58(10): 470-475.

(2015-07-31 收稿,2015-10-08 修回)