

• 临床研究 •

RIPC 联合阿托伐他汀治疗 CAS 斑块的临床疗效^{*}刘林林¹, 王海霞¹, 冯晨芳¹, 刘晓军¹, 刘 颖¹, 刘振芳¹, 任 明², 吉训明²

(1. 沧州市人民医院脑血管病介入科, 河北沧州 061000; 2. 首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053)

摘要:目的 探讨远程缺血预适应(RIPC)联合阿托伐他汀对颈动脉粥样硬化(CAS)斑块的影响。方法 选取 2015 年 7 月至 2016 年 12 月于沧州市人民医院治疗的 120 例 CAS 患者随机分为两组。对照组 60 例, 单独应用阿托伐他汀进行治疗; 观察组 60 例, 在对照组基础上再进行 RIPC 训练。治疗 6 个月后, 就两组患者的血脂水平[血浆总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)]、粥样硬化斑块情况[颈动脉内-中膜厚度(IMT)、斑块面积、斑块积分]、C 反应蛋白(CRP)水平以及卒中量表评分(NIHSS)与治疗前情况进行比较分析。结果 2 组患者血脂水平、粥样硬化斑块情况、CRP 水平均在治疗后有明显改善, 差异有统计学意义($P < 0.05$), NIHSS 水平差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后观察组 LDL-C、IMT、CRP 较对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 RIPC 联合阿托伐他汀可明显改善 CAS 患者的血脂水平、粥样硬化斑块情况, 比单独使用阿托伐他汀降低卒中风险的作用更显著。

关键词:颈动脉粥样硬化斑块; 脑卒中; 远程缺血预适应; 阿托伐他汀; IMT

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.035

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)24-3452-03

随着我国人口的老龄化, 动脉粥样硬化(AS)的发生率日益增加。研究显示颈动脉粥样硬化(CAS)斑块是缺血性脑卒中的独立危险因素^[1]。国内外均制订了相关治疗指南, 一致认为降低胆固醇是治疗 CAS 及降低脑卒中复发风险的重要环节^[2]。阿托伐他汀作为他汀类药物的代表, 对 AS 斑块可发挥稳定甚至逆转作用, 是当前该类疾病的指导性用药^[3]。相关研究显示, 远程缺血预适应(RIPC)作为一项新的干预措施, 可以在心脏及脑部缺血性疾病的治疗中发挥一定的作用, 对于脑血管疾病患者, 可有效地缩小脑梗死的体积, 对脑组织起到保护作用^[4]。本研究采用 RIPC 联合阿托伐他汀治疗 CAS, 通过观察、比较治疗前后血脂等生化指标和粥样硬化斑块的变化以及脑卒中风险, 以评估其疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 7 月至 2016 年 12 月沧州市人民医院收治的 120 例 CAS 患者为研究对象。入组的患者经彩色多普勒检查确诊^[5]; 患者表现有头晕、头痛、肢体麻木无力等脑供血不足症状, 但排除既往脑卒中及心肌梗死史, 排除糖尿病、肝肾等器质性病变。入组的 120 例患者采用数字表法随机分为观察组和对照组, 观察组 60 例, 男性 34 例, 女性 26 例, 年龄 62~80 岁, 平均(65.79±9.41)岁, 病程 1~10 个月, 平均(4.62±2.75)个月; 对照组 60 例, 男性 33 例, 女性 27 例, 年龄 60~81 岁, 平均(64.99±9.98)岁, 病程 1~11 个月, 平均(4.29±2.58)个月。2 组患者的一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。所有患者及家属均被告知用药方案并签署知情同意书。

1.2 方法 患者入组后首先根据患者并发症对症处理, 包括降血压、降血糖等, 同时以阿托伐他汀给药作为基础治疗措施; 其次接受生活方式干预, 如戒除烟酒、合理饮食运动等。对照组: 阿托伐他汀(立普妥, Pfizer 产, 20 mg/片)每日 20 mg 给药一次; 观察组: 在对照组的基础上再进行 RIPC 训练, 使用训练仪对双上臂上端进行气囊加压, 维持 5 min 后放气, 休息 5 min, 以此作为一个循环。每次重复 5 个循环, 上午训练一次。治疗和评价周期为 6 个月。

1.3 观察指标 分别于患者入组时及治疗进行 6 个月后测定患者的血脂[血浆总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)]水平、颈动脉内-中膜厚度(IMT)、颈动脉斑块面积、粥样硬化斑块积分、C 反应蛋白(CRP)水平、卒中量表评分(NIHSS)并进行治疗前后的比较。其中血脂及 CRP 水平通过采集外周静脉血, 经 Olympus 产 AU-640 型全自动生化分析仪分析测定; IMT、颈动脉斑块面积、粥样硬化斑块积分测定具体方法为: 由同一位熟练操作的影像医生使用彩色多普勒超声诊断仪(LOGIQ7 型, GM 产, 7.5~12.0 MHz 线形探头)进行超声检查。患者取仰卧位, 充分暴露颈前部, 头后仰并偏向检查区对侧。IMT: 由颈动脉起始处沿胸锁乳突肌逐渐向上探查颈动脉全程, 于颈动脉分叉处近心端与远心端 1.0 cm 范围内选择 3 个位点测定厚度, 取其平均值为 IMT 值; 斑块总积分: 按 Crouse 评分法, 将测得的各个孤立斑块(IMT>1.2 mm)最大厚度相加, 得到的双侧颈动脉斑块积分即为斑块总积分; 斑块面积: 测量的两条径线作为长、宽相乘即为斑块面积。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计学软件处理数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者治疗前后血脂水平比较 治疗前, 2 组患者血脂各项指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 观察组与对照组 4 项血脂指标较治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组与对照组相比, LDL-C 降低更明显, HDL-C 升高更明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗后观察组与对照组 TC、TG 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者治疗前后颈动脉斑块情况比较 治疗前, 2 组患者在 IMT、斑块面积、斑块积分方面差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 观察组与对照组的 IMT、斑块面积、斑块积分均明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后 IMT 明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 斑块面积、斑块积分差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

* 基金项目: 河北省沧州市科技支撑计划项目(162302059)。

2.3 患者血清 CPR 水平、NIHSS 评分比较 治疗前,2 组患者 CPR 水平、NIHSS 评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组的 CPR 水平、NIHSS 评分均明显降低,差异有统计

学意义($P<0.05$);治疗后观察组的 CPR 水平、NIHSS 评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 2 组治疗前后血脂水平对比($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	TC		TG		LDL-C		HDL-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	5.05±0.70	3.97±0.52*	2.26±0.55	1.50±0.65*	3.51±0.69	2.31±0.87*	1.50±0.39	2.01±0.50*
对照组	5.11±0.73	4.20±0.71*	2.21±0.50	1.63±0.72*	3.27±0.80	2.72±0.68*	1.44±0.40	1.90±0.46*
t	0.460	2.024	0.521	1.038	1.760	2.930	0.832	2.141
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.004	>0.05	0.034

注:与治疗前相比,* $P<0.05$ 。

表 2 2 组患者治疗前后颈动脉斑块情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	IMT(mm)		颈动脉斑块面积(mm^2)		粥样硬化斑块积分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.85±0.30	1.43±0.20*	30.11±6.41	20.51±5.47*	3.98±2.55	2.30±1.15*
对照组	1.91±0.32	1.51±0.22*	31.43±8.25	21.10±6.27*	4.08±2.89	2.47±1.19*
t	1.060	2.245	0.979	0.549	0.201	0.796
P	>0.05	0.026	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前相比,* $P<0.05$ 。

表 3 2 组患者治疗前后 CRP、NIHSS 评分对比($\bar{x}\pm s$)

组别	CPR(mg/L)		NIHSS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	17.32±5.45	6.46±3.98*	15.57±3.50	13.06±3.81*
对照组	17.59±5.29	8.38±4.11*	16.05±3.32	14.95±3.78
t	0.275	2.599	0.771	2.659
P	>0.05	0.011	>0.05	0.009

注:与治疗前相比,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

AS 主要表现为动脉壁脂质蓄积,动脉管径缩窄,从而影响供血,导致靶器官或组织供血不足。心脏的冠状动脉和颈动脉是粥样硬化的高发区域,易引起心肌梗死、脑卒中的发生,危及生命。临床资料证实 CAS 斑块与急性脑梗死密切相关^[1]。AS 的发生涉及一系列复杂的病变过程。脂质代谢异常是 AS 最重要的危险因素,高胆固醇,尤其是 LDL-C 过高被认为是导致 AS 形成的根本原因^[2,6-8]。血液高胆固醇还会引起血管内皮细胞功能障碍,导致脂质沉积,引发一系列炎症因子在血管内皮浸润,进一步造成管壁的破坏,促进粥样硬化斑块的生长^[9]。降血脂治疗是改善粥样硬化的根本手段,及时地发现和正确治疗甚至可以使斑块消退。羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶在内源性胆固醇的合成中发挥重要作用,他汀类药物是 HMG-CoA 还原酶抑制剂,可降低 LDL-C、TC 浓度、抑制 TG 生成,升高 HDL-C,对血脂异常改善明显,是治疗 AS 的首选药物。他汀类药物抗 AS 的作用不仅依靠单独调节血脂作用,还涉及抗氧化作用、改善内皮功能、抑制平滑肌细胞增殖分化等多个方面^[10-12]。阿托伐他汀是他汀类药物的代表。本研究中对照组患者仅通过阿托伐他汀治疗,血脂水平有明显改善、粥样硬化斑块厚度、面积均有降低。CRP 作为炎性反应标

志物^[13-14],可通过激活白细胞介素 6 及其他炎性因子的释放,对血管壁发挥明显的损伤作用,最终导致 CAS 斑块形成。经阿托伐他汀治疗,对照组患者的 CRP 也有明显的降低,与谢坚等^[15]研究发现采用阿托伐他汀治疗急性脑梗死能显著降低 hs-CRP 的水平的结果相似。

缺血预适应是迄今为止发现的最强大的内源性保护作用,其具体机制还不清楚。目前对其机制的研究表明可能涉及神经、体液调节等多个方面^[16]。RIPC 是指对一个器官进行重复缺血或缺氧训练提高该组织器官对缺血或缺氧耐受力的同时,可以对其他较远的器官或组织(常为心脏和脑部)的缺血或血氧的耐受力也有所提升。本研究中对照组经治疗后卒中评分有所降低,但与治疗前差异不明显,说明阿托伐他汀单独使用,虽然对于血脂水平和斑块情况有较大改善,但对于卒中风险的降低作用是有限的;观察组加上 RIPC 训练后,卒中评分与治疗前、对照组比较均下降明显,一定程度上证实了该治疗方式协同他汀类药物治疗可进一步降低 CAS 患者脑卒中风险,有助于改善患者预后。陈艳洁等^[17]研究也指出,缺血预适应训练能显著改善缺血性脑血管病的神经功能,改善患者预后。

综上所述,RIPC 联合阿托伐他汀的治疗方案,可明显改善 CAS 患者的血脂水平、粥样硬化斑块情况,相比单独使用阿托伐他汀能进一步降低患者的脑卒中风险。

参考文献

- [1] Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 148(6): 2527-2533.
- [2] Mackey RH, Greenland P, Goff DC, et al. High-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations, carotid

- atherosclerosis, and coronary events; Mesa (multi-ethnic study of atherosclerosis)[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(6):508-516.
- [3] Siest G, Jeannesson E, Berahmoune H, et al. Pharmacogenomics and drug response in cardiovascular disorders [J]. Pharmacogenomics, 2016, 5(7):779-802.
- [4] Tapuria N, Kumar Y, Habib MM, et al. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury—a review[J]. J Sur Res, 2008, 150(2): 304-330.
- [5] 王君. 老年颈动脉粥样硬化性疾病诊断和治疗策略[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(1):109-110.
- [6] Xie WX, Liu J, Wang W, et al. Association between plasma PCSK9 levels and 10-year progression of carotid atherosclerosis beyond LDL-C: A cohort study[J]. Int J Cardiol, 2016, 215(21):293-298.
- [7] Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions[J]. Lancet, 2014, 384(9943):607-617.
- [8] 杨西爱, 龚家明, 刘毅, 等. 急性脑梗死患者 LDL-C, Hcy, Npt, CRP 水平的改变及其与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 疑难病杂志, 2015, 12(11):1111-1114.
- [9] Farzadnia M, Ayatollahi H, Hasanzade M, et al. A comparative study of serum level of vascular cell adhesion molecule-1(sVCAM-1), intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) and high sensitive c-reactive protein(hs-CRP) in normal and pre-eclamptic pregnancies[J]. Iran J Basic Med Sci, 2013, 16(5):689-693.
- [10] Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the
• 临床研究 •
- primary prevention of cardiovascular disease [M]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 31(1):2183.
- [11] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. N Engl J Med, 2015, 372(16):1500-1509.
- [12] 赖智勇, 李光勤, 黄浩然, 等. 他汀类药物与卒中研究进展 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(8):942-945.
- [13] Dong XX, Feng Q, Dong LX. Clinical significance of changes in high sensitive C-Reactive protein in hypertensive patients with carotid atherosclerosis[J]. Prac Clin Med, 2015, 21(4):17-18.
- [14] Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: From improved risk prediction to risk-guided therapy[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(6):5126-5134.
- [15] 谢坚, 张虹桥, 章成国, 等. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对急性脑梗死患者血脂、血清超敏 C 反应蛋白及颈动脉粥样硬化斑块作用的比较[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28(1):37-41.
- [16] Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, et al. Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac Surgery-NEJM[J]. N Engl J Med, 2015, 373(15):1408.
- [17] 陈艳洁, 赵紫烨, 朱丽霞, 等. 缺血预适应训练与缺血性脑血管病预后的相关性研究[J]. 医学临床研究, 2016, 33(2):257-259.

(收稿日期:2017-06-26 修回日期:2017-09-16)

吸毒合并冠心病患者血清 miR-24、miR-126 的异常表达及其与冠状动脉病变的关系^{*}

张帆, 方勇, 潘婉, 贺立群, 冷沁, 范鸿儒

(武汉市第一医院心内科, 武汉 430022)

摘要:目的 探究吸毒合并冠心病患者血清 miR-24、miR-126 的异常表达及其与冠状动脉病变的关系。方法 选取 2015 年 1 月至 2016 年 7 月在戒毒康复中心住院的患有冠心病的吸毒患者共 90 例, 选取同期不患冠心病的吸毒人员 45 例作为对照组。对所有对象进行冠脉造影及冠脉病变评分(Gensini 评分), 并检测血浆中 miRNA-24 及 miRNA-126 水平, 依据 Gensini 评分分为两组, Gensini 评分≤25 分为研究组 1(44 例), Gensini 评分>25 分为研究组 2(46 例), 分析 miRNA-24 及 miRNA-126 水平与 Gensini 评分间的关系。结果 研究组 1 和研究组 2 的 miRNA-24 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 研究组 2 miRNA-24 水平低于研究组 1, 差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组 1 和研究组 2 的 miRNA-126 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 研究组 2 的 miRNA-126 水平明显高于研究组 1, 差异有统计学意义($P<0.05$)。miRNA-24 水平与 Gensini 评分呈负相关($r=-0.147, P<0.05$), miRNA-126 水平与 Gensini 评分呈正相关($r=0.139, P<0.05$)。结论 吸毒合并冠心病患者血清 miRNA-24、miRNA-126 水平均与冠状动脉病变严重程度相关, 随着严重程度的增加, miRNA-24 逐渐降低而 miRNA-126 逐渐升高。

关键词:吸毒; 冠心病; miRNA-24; miRNA-126**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.036**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2017)24-3454-03

鸦片、海洛因、甲基苯丙胺(冰毒)等毒品严重危害人类的

精神健康和身体健康, 调查研究显示吸毒人员通常会患有较为

^{*} 基金项目:武汉市卫生和计划生育委员会资助项目(WX12C01)。