

47 Van De Craen B, Scroyen I, Vranckx C, et al. Maximal PAI-1 inhibition in vivo requires neutralizing antibodies that recognize and inhibit glycosylated PAI-1[J]. Thromb Res, 2012, 129(4): e126 - e133.

48 李小飞, 袁玲, 文志斌. 炎症与血栓形成的研究进展[J]. 国外医学(输血及血液学分册), 2005, 28(5): 417 - 420.
[收稿日期 2017 - 10 - 03][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

他汀类药物在缺血性脑卒中预防中的应用进展

王莹莹(综述), 蒋亚斌(审校)

作者单位: 510630 广州, 暨南大学附属第一医院急诊科
作者简介: 王莹莹(1992 -), 女, 硕士研究生, 研究方向: 急性脑血管病的诊治。E-mail: 1299034365@qq.com
通讯作者: 蒋亚斌(1967 -), 女, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 脑血管疾病的诊治。E-mail: tjiaingyb@jnu.edu.cn

[摘要] 他汀类药物具有降血脂、稳定逆转动脉粥样硬化斑块、抗炎、抗氧化、抗血小板、改善内皮功能等作用, 已广泛应用于缺血性脑卒中的预防和治疗中。该文对他汀类药物的非降脂作用及在缺血性脑卒中预防中的应用进展进行综述。

[关键词] 他汀类药物; 缺血性脑卒中; 预防

[中图分类号] R 742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2018)05 - 0507 - 04
doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2018.05.31

Research progress of the application of statins in prevention of ischemic stroke WANG Ying-ying, JIANG Ya-bin. Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China

[Abstract] Statins have the actions of lipid-lowering, reversing atherosclerosis plaque stabilization, anti-inflammatory, anti-oxidation, antithrombotic and improving endothelial function, and are widely used in the prevention and treatment of ischemic cerebral apoplexy. The research progress of the application of statins in prevention of ischemic stroke and the non-lipid-lowering action of statins are reviewed in this paper.

[Key words] Statins; Ischemic stroke; Prevention

脑卒中是我国第一大致死性疾病, 不仅患病率呈逐年上升趋势, 而且复发率、致残率也高, 严重影响了患者的身心健康和生活质量, 其中缺血性脑卒中所占比重较大^[1]。静脉溶栓是治疗急性缺血性脑卒中(AIS)最有效的方法, 但因受到时间窗的限制(3~4.5 h), 加上溶栓后有一定的出血风险, 虽取得一定进展但真正能从中获益的患者仍不到3%^[2]。他汀类药物为HMG-CoA还原酶抑制剂, 进入人体后能够强烈抑制胆固醇合成限速酶即HMG-CoA还原酶的活性, 阻断HMG-CoA转化, 从而减少肝脏内源性胆固醇合成; 还能上调肝细胞膜表面低密度脂蛋白(LDL)受体, 导致极低密度脂蛋白(VLDL)及甘油三酯(TG)下降, 高密度脂蛋白(HDL)升高。近年来发现他汀类药物不仅能有效调节异常的血脂水平, 它的多效性对缺血性脑卒中的预防和治疗也起

着非常重要的作用。现对他汀类药物的非降脂作用及其在缺血性脑卒中预防中的应用进展综述如下。

1 他汀类药物的非降脂作用

1.1 稳定、逆转动脉粥样硬化斑块 临床上大部分AIS的发生是由动脉粥样硬化斑块突然破裂, 脱落的栓子进入血液循环所致。他汀类药物通过以下作用机制来稳定、逆转动脉粥样硬化斑块: (1) 抑制氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)的摄取, 减少膜胆固醇含量, 增加胶原和平滑肌细胞的面积, 缩小斑块的脂质核心面积; (2) 减少斑块内巨噬细胞数量和趋化因子受体-7(CCR7)的表达, 降低巨噬细胞产生的基质金属蛋白酶(MMPs)的活性, 减少结缔组织基质纤维帽的消耗, 加强固定^[3]; (3) 通过蛋白激酶C(PKC)途径, 使细胞钙离子水平增高, 减少MMPs分泌, 从而增加了成熟斑块的稳定性^[4]。

1.2 抗炎作用 炎症不仅参与了动脉粥样硬化的发生,还是动脉粥样硬化从脂肪条纹形成到斑块破裂和血栓形成的重要因素。此外,AIS发生后,脑血流中断引起缺血部位血管壁损伤,促进损伤部位的局部免疫,高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素1(IL-1)、IL-6、IL-18、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、pyrin结构域蛋白3(NLRP3)炎性体、脂联素(APN)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、单核细胞趋化因子(MCP-1)等炎症因子加剧血管细胞的凋亡,引起脑细胞死亡。

1.3 抗氧化作用 氧化应激反应促进脑缺血再灌注损伤,其中吞噬细胞产生的活性氧(ROS)是关键因素,促使更多的白细胞激活、趋化及黏附,催化还原型烟酰胺嘌呤二核苷酸磷酸酶(NADPH)单电子氧化,形成过氧化物,通过免疫细胞的活化使ROS增多,放大了炎性反应。过多的ROS对脑组织造成严重损伤:一方面大量的ROS使细胞内钙离子超载,线粒体膜渗透性增加导致呼吸链抑制,神经细胞死亡;另一方面可能通过激活P53、P38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)表达,P13K/Akt通路直接促进细胞凋亡。他汀类药物能调节下游ROS信号通路,阻止Rac1的酰化和细胞液的渗出,从而提高抗氧化能力^[5]。

1.4 改善内皮功能 内皮功能损伤是动脉粥样硬化的独立危险因素,一方面由于内皮型一氧化氮合酶(eNOS)产生一氧化氮(NO)含量及活性降低,导致调节血管张力水平下降;另一方面,内皮素(ET)含量增多导致脑血管痉挛,激活血小板活化因子,促进血小板向受损部位聚集和黏附。他汀类药物迅速激活内皮细胞蛋白激酶Akt/PKB,增强eNOS的作用,使剂量依赖性473丝氨酸磷酸化,加强血管内皮生长因子(VEGF)活性,加速新生血管形成。Heeba等^[6]发现他汀类药物通过增加内皮细胞eNOS表达,减少其解偶联作用,来减少过氧亚氧硝基(ONOO-)浓度,进一步减少内皮细胞功能障碍。近年来研究还发现C反应蛋白(CRP)通过激活P13K/Akt途径增强内皮细胞活性^[7]。不同剂量的他汀类药物治疗后出现两相作用,低剂量能够激活P13K/Akt途径,增强NO释放,而高剂量他汀可能会抑制内皮细胞迁移和血管生长^[5]。

1.5 抗血小板作用 血小板功能激活是血栓形成的重要环节, Lee等^[8]研究首次证明辛伐他汀通过激活循环AMP-eNOS/NO-cyclic GMP通路抗血小板及抑制血小板聚集。高脂血症也可损害内皮细胞,促使血小板黏附活性增高,产生血小板活化因子(PAF),增加血小板的聚集率。他汀类药物不仅能

抑制血小板的活化,还能降低红细胞及血小板膜胆固醇含量,改善血栓的有害作用。此外,他汀类药物也有减弱血栓素A₂及前列腺素促血栓生成的作用,促进内源性NO释放来调节血小板功能^[5]。

1.6 脑神经保护作用 AIS发生后出现该区域脑组织能量供给不足、无氧酵解上调、氧化应激、磷脂代谢异常、神经递质紊乱等应激性改变导致神经细胞损伤。前述他汀类药物的多效性可能作为神经保护的基础,激活神经保护的信号通路,增加脑源性生长因子表达。Potey等^[9]利用鼠大脑中动脉闭塞缺血模型研究发现,卒中早期使用高剂量阿托伐他汀能刺激脑血管eNOS释放内源性NO,使脑动脉舒张,增加脑血流量,改善微循环,减轻炎性反应及小胶质细胞的激活,应激状态下对脑组织具有保护效应。Chen等^[10]研究表明在卒中24 h内使用低剂量阿托伐他汀[1 mg/(kg·d)或3 mg/(kg·d)]可提高VEGF活性和内皮细胞增殖,通过减少抗内皮生长因子受体(FIK-1)和一氧化氮合成酶抑制剂(LNAME)使小血管再生,诱导皮层神经元Akt及细胞外信号调节激酶(Erk)磷酸化,而高剂量阿托伐他汀[8 mg/(kg·d)]对运动和神经功能的恢复可能是有害的。患者接受他汀类药物治疗后增强对缺氧的耐受性,调动内源性抗炎、抗氧化,有助于神经功能的改善和恢复。他汀类药物对于神经细胞保护作用是肯定的,但具体作用机制和使用剂量仍有待进一步研究。

2 他汀类药物预防缺血性脑卒中的临床应用

2.1 一级预防 多项临床研究^[11-15]显示,他汀类药物能显著降低具有卒中高危因素(如冠心病、糖尿病等)人群的发病风险。JUPITER^[11]是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心前瞻性的试验,对同时满足(LDL<3.4 mg/L、hs-CRP>2.0 mg/L)的17 802名健康人,随机予瑞舒伐他汀20 mg和安慰剂对照,随访1.9年,他汀组降低LDL-C水平50%、hs-CRP水平37%,两组脑卒中发病率(0.71% vs 1.37%)、心脑血管病导致的病死率(0.93% vs 1.76%)比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。随后继续对该试验中的17 603名健康人进行观察,结果显示,具有大于一项糖尿病风险因子的患者,治疗后增加糖尿病患病的可能性为28%,但同时心脑血管事件发生风险降低了39%;而无糖尿病风险者,未增加糖尿病的发生率,心脑血管事件发生风险降低了52%^[12]。Keech等^[13]对1 077例糖尿病患者和982例糖耐量异常患者,随机予普伐他汀40 mg/d,6年后糖尿病组较对照组卒中危险性降低9.9%~6.3%,糖耐量

异常组较对照组降低 5.4% ~ 3.4%。他汀类药物虽可能增加患糖尿病的风险,但总体收益大于风险。另一项包括 352 033 名受试者的亚太合作队列研究 (APCSC) 表明,总胆固醇水平每增高 1 mmol/L,缺血性脑卒中发生率升高 25%;与亚亚洲人群相比,亚洲人群缺血性脑卒中发生的风险与收缩压密切相关,并随血压的升高风险增大^[14]。Yusuf 等^[15]观察收缩压 > 143.5 mmHg 的亚组高血压人群,联合瑞舒伐他汀与降压药长期应用,与安慰剂组相比,卒中发生率分别为 1.0% 和 1.7%,同时治疗组心血管疾病发病风险下降更显著 ($P = 0.005$)。基于上述研究,2013 年美国心脏协会/美国麻醉医师协会 (AHA/ASA)^[16]联合发布:对冠心病或某些具有高危(如糖尿病)因素的患者应采取改变生活方式和他汀类药物治疗,不设立 LDL-C 的目标值。早期发现缺血性脑卒中的危险因素,并尽早使用他汀类药物,可有效降低卒中发生的风险。

2.2 二级预防 他汀类药物在缺血性脑卒中二级预防中的作用也已被证明。一项包括 31 个随机对照试验的荟萃分析显示,与对照组相比,使用他汀类药物治疗后没有明显增加出血性脑梗死的风险 ($OR = 1.08; 95\% CI = 0.88 \sim 1.32$)^[17]。意大利一项多中心、随机、回顾性研究 2 072 例急性缺血性卒中溶栓患者早期使用他汀类药物的临床效果观察,7 d 后,他汀组与对照组患者比较神经功能得到改善,降低了神经功能恶化的风险 ($P < 0.001$),3 个月后死亡率降低,预后改善,而出血风险两组无明显差异^[18]。Zhao 等^[19]检测我国 6 407 例已发生动脉粥样硬化性脑梗死患者的胆固醇水平,结果显示,使用他汀类药物降低胆固醇水平与脑出血风险无明显相关,且未增加近期及远期病死率。一项回顾了 12 689 例缺血性脑卒中患者,早期使用他汀治疗与未使用或停用他汀的患者对比,1 年后他汀组的病死率降低了 15% ($P < 0.001$)^[20]。但另一项包含 86 651 例 AIS 患者的荟萃分析显示,早期使用他汀类药物治疗能显著减少短期 30 d、90 d 的病死率 ($P < 0.001$),但并不能降低 1 年后的病死率 ($P = 0.53$)^[21]。因此,他汀类药物能否降低缺血性卒中的死亡风险仍不确定,还需进一步地大规模的临床试验来证明。台湾一项研究 5 459 例已有心脑血管疾病的患者使用不同剂量的阿托伐他汀结果显示,高剂量与低剂量他汀治疗相比更能降低缺血性卒中发生风险 ($HR 0.68; 95\% CI 0.55 \sim 0.83; P < 0.01$),且高、中剂量与低剂量治疗相比还能降低出血性卒中的发生率

($P < 0.001$)^[22]。另一项包括 710 504 例缺血性卒中患者他汀治疗的荟萃分析显示,他汀药物的依从性提高 20%,总体卒中风险降低了 8% ($RR = 0.92; 95\% CI = 0.89 \sim 0.94$)^[23]。所以缺血性脑卒中患者入院后早期启动高剂量强化他汀治疗并坚持服用可以得到良好的治疗效果。使用高剂量的他汀治疗时,中国患者肝脏不良反应和肌病发生率明显高于欧洲患者。在合理治疗范围内绝大多数人对他汀类药物耐受性良好,有治疗适应证的患者都应坚持服用,因为他们是心脑血管疾病潜在风险最大可能的获益人群^[24]。

3 结语

综上所述,他汀类药物已成为缺血性脑卒中一级预防和二级预防广泛使用的药物,其多效性给临床诊疗提供了新思路。对于有适应证的患者来说,他汀类药物成为缺血性脑卒中重要的保护伞,不但能降低脑梗死再发风险,而且急性期使用并未明显增加致命性脑出血的发生率。虽然国外的研究资料提供了重要的参考价值,但考虑到人种、基因、饮食、生活习惯等不同,我们不能盲目照搬国外的治疗方案,针对我国人群的大规模强化他汀治疗尚未开展,对其死亡率的影响仍存在争议,如何更合理的使用他汀类药物,还需要进行多中心的随机对照研究来证实。

参考文献

- 1 王陇德. 中国脑卒中防治报告 [M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2015:1-8.
- 2 张玉生,陈云玉,陈丹霞,等. 2015 年脑血管病临床进展 [J]. 临床荟萃,2016,31(2):117-122.
- 3 Nie SW, Wang XF, Tang ZC. Correlations between MMP-2/MMP-9 promoter polymorphisms and ischemic stroke [J]. Int J Clin Exp Med, 2014,7(2):400-404.
- 4 Schweitzer M, Mitmaker B, Obrand D, et al. Atorvastatin modulates matrix metalloproteinase expression, activity, and signaling in abdominal aortic aneurysms [J]. Vasc Endovascular Surg, 2010,44(2):116-122.
- 5 Carbone F, Teixeira PC, Brauersreuther V, et al. Pathophysiology and Treatments of Oxidative Injury in Ischemic Stroke: Focus on the Phagocytic NADPH Oxidase 2 [J]. Antioxid Redox Signal, 2015,23(5):460-489.
- 6 Heeba G, Hassan MK, Khalifa M, et al. Adverse balance of nitric oxide/peroxynitrite in the dysfunctional endothelium can be reversed by statins [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2007,50(4):391-398.
- 7 Ridker PM. From C-Reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection [J]. Circ Res, 2016,118(1):145-156.

- 8 Lee YM, Chen WF, Chou DS, et al. Cyclic nucleotides and mitogen-activated protein kinases; regulation of simvastatin in platelet activation[J]. J Biomed Sci, 2010, 17; 45.
- 9 Potey C, Ouk T, Petraut O, et al. Early treatment with atorvastatin exerts parenchymal and vascular protective effects in experimental cerebral ischaemia[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(21): 5188 - 5198.
- 10 Chen J, Zhang ZG, Li Y, et al. Statins induce angiogenesis, neurogenesis, and synaptogenesis after stroke[J]. Ann Neurol, 2003, 53(6): 743 - 751.
- 11 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. N Engl J Med, 2008, 359(21): 2195 - 2207.
- 12 Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial[J]. Lancet, 2012, 380(9841): 565 - 571.
- 13 Keech A, Colquhoun D, Best J, et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial[J]. Diabetes Care, 2003, 26(10): 2713 - 2721.
- 14 Hyun KK, Huxley RR, Arima H, et al. A comparative analysis of risk factors and stroke risk for Asian and non-Asian men: the Asia Pacific cohort studies collaboration[J]. Int J Stroke, 2013, 8(8): 606 - 611.
- 15 Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease[J]. N Engl J Med, 2016, 374(21): 2032 - 2043.
- 16 Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2013, 44(3): 870 - 947.
- 17 McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials[J]. Stroke, 2012, 43(8): 2149 - 2156.
- 18 Cappellari M, Bovi P, Moretto G, et al. The THRombolysis and STatins (THRaST) study[J]. Neurology, 2013, 80(7): 655 - 661.
- 19 Zhao W, An Z, Hong Y, et al. Low total cholesterol level is the independent predictor of poor outcomes in patients with acute ischemic stroke: a hospital-based prospective study[J]. BMC Neurol, 2016, 16(1): 36.
- 20 Flint AC, Kamel H, Navi BB, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival[J]. Stroke, 2012, 43(1): 147 - 154.
- 21 Ní Chroíín D, Asplund K, Åsberg S, 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.
- 22 Jhuo SJ, Tsai WC, Lin TH, et al. Statin Dose and the Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Population-Based Longitudinal Study in Taiwan[J]. Acta Cardiol Sin, 2016, 32(1): 23 - 30.
- 23 Xu T, Yu X, Ou S, et al. Statin Adherence and the Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-Analysis[J]. CNS Drugs, 2017, 31(4): 263 - 271.
- 24 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937 - 950.
- [收稿日期 2017 - 10 - 12][本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

孕妇围生期 B 族链球菌感染诊治的研究进展

韦艳芬, 张珊珊, 廖少霞(综述), 梁旭霞(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院产科

作者简介: 韦艳芬(1980 -), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 产科危重症的诊治。E-mail: wyfwhg@126.com

通讯作者: 梁旭霞(1968 -), 女, 研究生学历, 学士学位, 主任医师, 研究方向: 高危孕产妇保健与管理、救治。E-mail: 1345067634@qq.com

[摘要] B 族链球菌(group B streptococcus, GBS)是孕妇围绕生产过程的一段特殊时期感染的致病菌之一, 可引起新生儿肺炎、败血症、脑膜炎, 甚至死亡以及孕妇肾盂肾炎、早产、胎膜早破、绒毛膜羊膜炎、子宫内膜炎等。在围生期感染后存活下来的新生儿还有可能带有脑积水、智力障碍、小头畸形、耳聋等严重的神经系统后遗症。该文通过对 GBS 感染对母儿的影响、检测方法、治疗及预防等方面进行综述, 以提高临床医师对该病的认识和重视, 减少母儿不良结局的发生。

[关键词] B 族链球菌; 疫苗; 围生期; 孕妇

[中图分类号] R 714.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2018)05 - 0510 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2018.05.32