

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.05.031

普罗布考联合阿司匹林溶解治疗颈动脉斑块脑梗死的临床效果观察*

张建强¹ 高红安¹ 宋程光¹ 曹 群¹ 李 莉¹ 曲茂兴²

(1 辽宁省本溪市中心医院 神经内科 辽宁 本溪 117000; 2 大连医科大学附属第二医院 重症医学科病房 辽宁 大连 116044)

摘要 目的:探讨普罗布考联合阿司匹林溶解治疗颈动脉斑块脑梗死的临床效果。**方法:**选取于我院进行治疗的颈动脉斑块脑梗死患者 60 例,根据电脑生成的随机数字表将所有患者随机分为实验组与对照组,每组各 30 例,对照组患者予以常规治疗及阿司匹林,实验组患者在对照组的基础上联合使用普罗布考。两组治疗前后两组患者颈内动脉斑块面积、斑块数量、内中膜厚度及血清丙二醛(MDA)、C 反应蛋白(CRP)水平的变化及血脂情况。**结果:**与治疗前相比,两组患者治疗后的颈内动脉斑块面积、斑块数量、内中膜厚度及血清 MDA、CRP、血清总胆固醇(TC)、血清三酰甘油(TG)、血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均降低,血清高密度脂蛋白(HDL-C)水平升高($P<0.05$);与对照组相比,实验组患者颈内动脉斑块面积、斑块数量、内中膜厚度及血清血清丙二醛(MDA)、C 反应蛋白(CRP)、血清总胆固醇(TC)、血清三酰甘油(TG)、血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平较低($P<0.05$);血清高密度脂蛋白(HDL-C)水平较高($P<0.05$)。**结论:**普罗布考联合阿司匹林能够更有效溶解脑梗死患者颈内动脉斑块,这可能与降低血脂水平、改善炎症情况,减轻氧化损伤有关。

关键词: 普罗布考;阿司匹林;颈动脉斑块;脑梗死

中图分类号: R743 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)05-919-04

A Study on the Clinical Effect of Probucol combined with Aspirin on Patients with Carotid Plaque Cerebral Infarction*

ZHANG Jian-qiang¹, GAO Hong-an¹, SONG Cheng-guang¹, CAO Qun¹, LI Li¹, QU Mao-xing²

(1 Department of internal medicine, Benxi Central Hospital, Liaoning, Benxi, 117000, China;

2 Intensive care unit, Second Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Liaoning, Dalian, 116044, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical effect of probucol combined with aspirin in the treatment of patients with carotid plaque cerebral infarction. **Methods:** 60 cases of carotid plaque cerebral infarction patients from our hospital were selected and randomly divided into the control group and the experiment group with 30 in each group. The control group was treated by conventional therapy and aspirin, while the experiment group was treated on the base of the control group with probucol. Both groups of patients were treated for 3 months. The changes in internal carotid artery plaque area, number of patches, intima-media thickness and serum malondialdehyde (MDA), C-reactive protein (CRP) levels and blood lipid were compared before and after treatment. **Results:** Compared with before treatment, the internal carotid artery plaque area, plaque number, intima-media thickness and serum MDA, CRP, TC, TG, LDL-C levels of both groups were lower ($P<0.05$), the HDL-C level was higher ($P<0.05$). Compared with the control group, the internal carotid artery plaque area, plaque number, intima-media thickness and serum MDA, CRP, TC, TG, LDL-C levels were lower ($P<0.05$), the HDL-C level was higher in the experiment group ($P<0.05$). **Conclusion:** The combination of aspirin and probucol could more effectively dissolve the plaque of carotid artery in patients with cerebral infarction, reduce the blood lipid level.

Key words: Probucol; Aspirin; Carotid plaque; Cerebral infarction

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)05-919-04

前言

颈动脉斑块脑梗死是血管外科的常见疾病之一,多位于颈总动脉分叉处,是颈动脉粥样硬化的表现之一,当斑块随着病情不断增大致颈动脉管径狭窄时,便会引起颅内低灌注,若斑块脱落形成栓子,即可随时发生脑梗死,威胁患者的生命^[1]。颈动脉斑块脑梗死患者多为 60 岁以上的男性,长期的吸烟史、糖尿病史、高血压病史及高脂血症等均可导致该病的发病率升高

^[2]。患者主要的临床表现有一侧肢体感觉、运动功能发生障碍或伴有失语等,病情较为严重者则可出现昏迷,此时医生查体会有相应神经系统定位体征,影像学检查亦可见局灶性病变^[3,4]。目前,临床上常见的治疗方法为在进行戒烟、加强锻炼、控制体重、低盐低脂饮食、控制血压、血糖、血脂等一系列常规治疗后加用阿司匹林溶解^[5],但临床效果一般。普罗布考常被用于治疗高胆固醇血症,但其可通过抑制细胞间粘附因子-1 与 P-选择素的表达抑制单核细胞粘附到内皮细胞,从而防止颈动脉斑块

* 基金项目:辽宁省自然科学基金项目(20140230)

作者简介:张建强(1972-),男,本科,副主任医师,研究方向:老年病学,电话:18941437182

(收稿日期:2016-09-07 接受日期:2016-09-25)

脑梗死的发生^[6],但临床上运用普罗布考联合阿司匹林溶解治疗颈动脉斑块脑梗死的研究较少。因此,本研究主要探讨了普罗布考联合阿司匹林溶解治疗颈动脉斑块脑梗死的临床效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2015 年 7 月~2016 年 4 月于我院进行就诊的颈内动脉斑块患者 60 例,男性 44 例,女性 16 例,年龄 50~78 岁,平均年龄(66.54± 7.35)岁。根据电脑生成的随机数字表对所有患者进行 1~60 号编号,实验组为单号,对照组为双号,其中实验组患者 30 例,男性 21 例,女性 9 例,年龄 51~78 岁,平均年龄(66.66± 7.41)岁;对照组患者 30 例,男性 23 例,女性 7 例,年龄 50~77 岁,平均年龄(66.42± 7.28)岁。经统计学分析,两组患者在年龄、性别等一般情况相当,差异不具有统计学意义($P>0.05$)。本实验经我院伦理协会批准,患者签署知情同意书。纳入标准:(1)符合颈动脉斑块脑梗死的诊断标准;(2)本次治疗前 7 天内未接受降脂治疗;(3)患者自愿参加本次实验,并积极配合医嘱进行治疗。排除标准:(1)合并严重肝肾功能不全或感染者;(2)合并恶性肿瘤者;(3)患者颈动脉内中膜厚度低于 1 mm 或大面积脑梗死者;(4)对研究中使用的药物过敏。

1.2 治疗方法

两组患者均给予戒烟、加强锻炼、控制体重、低盐低脂饮食、控制血压、血糖、血脂等一系常规治疗。对照组:在常规的治疗基础上加用阿司匹林肠溶片(新乡市常乐制药有限责任公

司,国药准字 H41021522),用法用量:第一个月 300 mg 日一次,后两个月 100 mg 日一次,饭前口服。实验组:在对照组治疗的基础上联合普罗布考(承德颈复康药业集团有限公司,国药准字 H10960161),用法用量:500 mg 日二次,与饭同服。

1.3 观察指标及方法

采用彩色多普勒超声检测所有患者颈动脉斑块情况,包括斑块面积、斑块数量及颈动脉内膜中膜厚度;采用全自动分析仪对两组患者血脂水平进行检测;MDA 采用硫代巴比妥酸法进行检测;CRP 采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定(ELASA)法进行检测。

1.4 统计学分析

所有计量数据均录入 SPSS19.0 统计软件进行分析,血清 MDA、CRP、TC、TG、LDL-C 水平及颈内动脉斑块面积、斑块数量、内中膜厚度均采用 t 进行检验,若检测结果 $P<0.05$ 则认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后颈内动脉斑块面积、斑块数量及内中膜厚度比较

与治疗前相比,两组患者颈内动脉斑块面积、斑块数量及内中膜厚度均降低($P<0.05$);与对照组比较,实验组患者颈内动脉斑块面积、斑块数量及内中膜厚度明显较低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后颈内动脉斑块面积、斑块数量及内中膜厚度比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the internal carotid artery plaque area, plaque number and intima-media thickness between two groups before and after treatment

		($\bar{x} \pm s$)		
Groups		Plaque area (cm ²)	Number of plates (n)	Intima-media thickness (mm)
Experiment group(n=30)	Before treatment	1.05± 0.12	2.95± 0.39	1.75± 0.21
	After treatment	0.37± 0.04* [#]	1.53± 0.17* [#]	0.73± 0.08* [#]
Control group(n=30)	Before treatment	1.07± 0.12	2.99± 0.41	1.77± 0.22
	After treatment	0.55± 0.62*	2.25± 0.27*	1.15± 0.15*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment,* $P<0.05$. Compared with the control group, [#] $P<0.05$.

2.2 两组患者治疗前后血清 MDA 及 CRP 水平比较

与治疗前相比,两组患者血清 MDA 及 CRP 水平均降低

($P<0.05$);与对照组比较,实验组患者血清 MDA 及 CRP 水平较低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清 MDA 及 CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the serum MDA and CRP levels between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups		MDA(μmol/L)	CRP(mg/L)
Experiment group(n=30)	Before treatment	7.25± 1.01	22.52± 2.81
	After treatment	3.63± 0.41* [#]	13.21± 1.55* [#]
Control group(n=30)	Before treatment	7.21± 0.96	22.55± 2.83
	After treatment	5.22± 0.61*	17.52± 1.88*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment,* $P<0.05$. Compared with the control group, [#] $P<0.05$.

2.3 两组患者治疗前后血脂情况比较

与治疗前相比,两组患者血清 TC、TG、LDL-C 水平均降低

($P<0.05$);与对照组比较,实验组患者的血脂水平明显较低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血脂情况比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of the lipid profile between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups		TC($\mu\text{mol/L}$)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
Experiment group (n=30)	Before treatment	6.25 $\pm$ 0.85	2.52 $\pm$ 0.31	5.13 $\pm$ 0.68	1.15 $\pm$ 0.12
	After treatment	3.85 $\pm$ 0.42* [#]	1.21 $\pm$ 0.14* [#]	2.15 $\pm$ 0.24* [#]	4.25 $\pm$ 0.58* [#]
Control group(n=30)	Before treatment	6.27 $\pm$ 0.86	2.55 $\pm$ 0.33	5.18 $\pm$ 0.71	1.18 $\pm$ 0.13
	After treatment	4.62 $\pm$ 0.53*	1.54 $\pm$ 0.21*	2.84 $\pm$ 0.35*	2.56 $\pm$ 0.31*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,与对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, * $P < 0.05$. Compared with the control group, [#] $P < 0.05$.

3 讨论

脑梗死是指由多种因素导致脑组织的局部区域发生血液供应障碍,引起脑组织缺血缺血的坏死病变,进一步产生神经功能缺失的对应表现,故又称为缺血性卒中^[7]。脑梗死并无特殊的前驱症状,可能会有部分患者出现头昏、无力、短暂性肢体麻木等短暂性脑缺血发作的一些表现,然而这些症状常常因为程度较轻以及持续时间较短而被患者本人及身边亲人所忽略,往往察觉时已十分严重^[8,9]。本病起病急,发作多于睡眠休息中,发病数 h 后或 1~2d 时临床症状至高峰^[10]。脑卒中在 50~60 岁及以上的中老年人群中多发,其中女性较男性少,患者发病后多数生活不能自理,饮食睡眠生活质量严重下降^[11]。颈动脉粥样硬化是患者出现脑血管疾病的独立且重要的危险因素。在既往的认识中,颈动脉由于粥样斑块所引起严重狭窄从而引发的远端低灌注是导致脑梗死发生的主要原因。而在近年来的研究中发现^[12,13],动脉粥样硬化作为慢性炎症性疾病的一种,斑块可在其炎性活动的影响下发生不稳定破裂,从而引起脑梗死的发生。血脂水平在颈动脉粥样硬化的发病期间常常升高,不仅机体的血流动力学会受这种高血脂状态的影响,患者还可能在其影响下发生不稳定斑块脱落、破裂的现象,极大提高的危险发生的可能性^[14]。

颈动脉粥样硬化导致脑梗死的具体机制可能有以下几点,首先是粥样硬化斑块不断变大直接造成血管的阻塞;其次是由斑块脱落而形成的栓子使远端血管堵塞;再次是斑块的表面粗糙,激活了凝血因子与血小板,从而形成血栓;最后,远端的灌注压因为颈动脉的狭窄而降低,造成分水岭区的供血不足,形成低灌注性或边缘带梗死^[15,16]。在临床上,阿司匹林是常见的治疗颈动脉粥样硬化的药物,其能使患者的血脂水平得到改善,血栓发生的几率降低。普罗布考是常见的降脂药物,可以有效降低患者的胆固醇水平,还具有抗炎与抗氧化的作用,不仅可以使血管受损情况得到改善,还能抑制炎症因子的活性,从而使斑块体积缩小^[17]。在研究通过观察和比较患者斑块面积、斑块数量及内中膜厚度以及血脂、MDA、CRP 水平的变化探讨普罗布考联合阿司匹林溶解治疗颈动脉斑块脑梗死的效果极其可能作用机制。

普罗布考的抗动脉粥样硬化作用主要通过两个途径来实现--其显著的抗氧化作用与改善内皮功能作用^[18]。普罗布考的断链抗氧化和氧离子捕捉的特性决定了其抗氧化的作用,其内所含的酚羟基极易被氧化而出现断链的情况,进而与捕捉到的氧离子结合而形成结构稳定的酚氧基,能使血氧自由基的水平

显著降低,对氧化低密度脂蛋白的形成进行抑制,同时,也因其属于脂溶性,能更轻易地从内皮细胞到达脂质斑块与血管壁之间而发挥其氧化作用,进而达到其抗动脉粥样硬化的作用^[19]。在由动脉粥样硬化所引起的心血管疾病中,内皮功能障碍是其发生发展的始动环节,粥样硬化的主要机制是脂质的沉积与血管内皮的损伤,其中关键因素是内皮的损伤,基本因素是 LDL,LDL 还能够促进动脉粥样硬化的炎症反应,普罗布考的抗动脉粥样硬化作用也能通过其抗氧化功效而产生的对炎症的抑制而实现。普罗布考使血管内皮的功能得到改善的主要机制包括使内源性的 NOS 抑制因子的水平降低,对 NO 的合成进行促进;抗氧化与抗炎;有效使 LDL-C 及 TC 水平降低,降低血脂,从而实现保护血管内皮细胞的作用。本实验通过分析患者斑块面积、斑块数量及内中膜厚度的情况反映动脉粥样硬化的严重程度,结果显示:对照组比较,实验组患者治疗后颈内动脉斑块面积、斑块数量及内中膜厚度明显较低,表明普罗布考联合阿司匹林能有效溶解脑梗死患者颈内动脉斑块。

粥样斑块存在着以大量的巨噬细胞浸润为主要特征的炎症性活动,这些具有活性的炎症细胞能分泌一些活性物质及炎症因子,对斑块内的基质降解产生间接或直接的促进作用,增加其发生破裂的几率。研究表明^[20]其炎性程度可能与 CRP 等炎症标志物在外周血中的含量有关。CRP 是机体在发生感染或组织损伤时在血浆中急剧上升的,肝细胞被刺激而产生的一种急性蛋白,对急性炎症非常敏感,其在血清中的水平可以反应炎症程度的高低。在健康人的血清中 CRP 的浓度极低,当炎症反应出现时,其水平在开始数小时便有明显升高,48h 时便会达到峰值,之后随着病变渐渐消退,损伤的结构和组织得到修复,其功能也随之恢复,血清 CRP 将回归正常水平。这种不易受到其他因素影响的反应变化具有很好的灵敏度和准确度。在急性脑梗死的损伤中,氧化应激所导致的神经细胞的损伤最为重要,而 MDA 是生物膜不饱和脂肪酸与氧自由基发生脂质过氧化反应的稳定性代谢产物,其水平的变化能够间接反映机体中氧化损伤程度与自由基水平的变化。研究结果显示与对照组比较,实验组患者治疗后血清 MDA 及 CRP 水平较低,表明普罗布考联合阿司匹林能够有效改善患者炎症情况,减轻氧化损伤。

患者体内的血脂水平受动脉粥样硬化的影响而升高,反过来血脂水平的增高又对动脉粥样硬化产生了促进作用,二者之间存在恶性循环,因此对血脂的控制也是治疗颈动脉斑块脑梗死的关键所在之一。普罗布考与阿司匹林都有着十分显著的降血脂作用,本实验通过对患者 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平的

来显示其血脂情况,研究结果显示:与对照组比较,实验组患者治疗后以上指标水平明显降低,表明普罗布考联合阿司匹林能有效降低患者的血脂水平。

综上所述,普罗布考联合阿司匹林能有效溶解脑梗死颈内动脉斑块,这可能与其降低血脂水平、改善炎症情况,减轻氧化损伤有关。

参考文献(References)

- [1] Gupta A, Baradaran H, Schweitzer A D, et al. Carotid Plaque MRI and Stroke Risk A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Stroke, 2013, 44(11): 3071-3077
- [2] McNally J S, McLaughlin M S, Hinckley P J, et al. Intraluminal thrombus, intraplaque hemorrhage, plaque thickness, and current smoking optimally predict carotid stroke [J]. Stroke, 2015, 46(1): 84-90
- [3] Hosseini A A, Kandiyil N, MacSweeney S T S, et al. Carotid plaque hemorrhage on magnetic resonance imaging strongly predicts recurrent ischemia and stroke [J]. Annals of neurology, 2013, 73(6): 774-784
- [4] Sharma R K, Donekal S, Rosen B D, et al. Association of subclinical atherosclerosis using carotid intima-media thickness, carotid plaque, and coronary calcium score with left ventricular dyssynchrony: The multi-ethnic Study of Atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2015, 239(2): 412-418
- [5] Marnane M, Prendeville S, McDonnell C, et al. Plaque inflammation and unstable morphology are associated with early stroke recurrence in symptomatic carotid stenosis[J]. Stroke, 2014, 45(3): 801-806
- [6] Inoue K, Maeda M, Umino M, et al. Cervical carotid plaque evaluation using 3D T1-weighted black-blood magnetic resonance imaging: Comparison of turbo field-echo and turbo spin-echo sequences[J]. European journal of radiology, 2016, 85(5): 1035-1039
- [7] Prugger C, Godin O, Perier M C, et al. Longitudinal Association of Carotid Plaque Presence and Intima-Media Thickness With Depressive Symptoms in the Elderly The Three-City Study[J]. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2015, 35(5): 1279-1283
- [8] Huang R, Abdelmoneim S S, Ball C A, et al. Detection of Carotid Atherosclerotic Plaque Neovascularization Using Contrast Enhanced Ultrasound: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies[J]. Journal of the American Society of Echocardiography, 2016, 29(6): 491-502
- [9] Howard D P J, Van Lammeren G W, Rothwell P M, et al. Symptomatic Carotid Atherosclerotic Disease Correlations Between Plaque Composition and Ipsilateral Stroke Risk[J]. Stroke, 2015, 46(1): 182-189
- [10] Den Hartog A G, Bovens S M, Koning W, et al. Current status of clinical magnetic resonance imaging for plaque characterisation in patients with carotid artery stenosis [J]. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2013, 45(1): 7-21
- [11] Vavuranakis M, Sigala F, Vrachatis D A, et al. Quantitative analysis of carotid plaque vasa vasorum by CEUS and correlation with histology after endarterectomy[J]. Vasa, 2013, 42(3): 184-195
- [12] Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis a systematic review and meta-analysis[J]. Stroke, 2015, 46(1): 91-97
- [13] Saba L, Anzidei M, Marincola B C, et al. Imaging of the carotid artery vulnerable plaque [J]. Cardiovascular and interventional radiology, 2014, 37(3): 572-585
- [14] Mackey R H, Kuller L H. Do Associations of Cholesterol-Overloaded Particles (HDL-C/HDL-P), HDL-C, and HDL-P With Increased Carotid Plaque Progression Depend on Adjusting for Each Other?[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2015, 65(23): 2575-2576
- [15] Siemelink M A, van der Laan S W, van Setten J, et al. Common variants associated with blood lipid levels do not affect carotid plaque composition[J]. Atherosclerosis, 2015, 242(1): 351-356
- [16] Kreutzenberg S V, Fadini G P, Guzzinati S, et al. Carotid plaque calcification predicts future cardiovascular events in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(10): 1937-1944
- [17] Mulvihill J J, Cunnane E M, McHugh S M, et al. Mechanical, biological and structural characterization of in vitro ruptured human carotid plaque tissue[J]. Acta biomaterialia, 2013, 9(11): 9027-9035
- [18] Liu J, Kerwin W S, Caldwell J H, et al. High resolution FDG-microPET of carotid atherosclerosis: plaque components underlying enhanced FDG uptake [J]. The international journal of cardiovascular imaging, 2016, 32(1): 145-152
- [19] Truijman M T B, Kooi M E, Dijk A C, et al. Plaque At RISK (PARISK): prospective multicenter study to improve diagnosis of high-risk carotid plaques [J]. International Journal of Stroke, 2014, 9(6): 747-754
- [20] Biasioli L, Lindsay A C, Chai J T, et al. In-vivo quantitative T2 mapping of carotid arteries in atherosclerotic patients: segmentation and T2 measurement of plaque components[J]. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2013, 15(1): 1-9
- [17] Zheng H, Wang Y, Tang C, et al. TP53, PIK3CA, FBXW7 and KRAS Mutations in Esophageal Cancer Identified by Targeted Sequencing [J]. Cancer Genomics Proteomics, 2016, 13(3): 231-238
- [18] Myers MB, Banda M, McKim KL, et al. Breast Cancer Heterogeneity Examined by High-Sensitivity Quantification of PIK3CA, KRAS, HRAS, and BRAF Mutations in Normal Breast and Ductal Carcinomas[J]. Neoplasia, 2016, 18(4): 253-263
- [19] Wilken JA, Badri T, Cross S, et al. EGFR/HER-targeted therapeutics in ovarian cancer[J]. Future Med Chem, 2012, 4(4): 447-469
- [20] Kim M, Chen X, Chin LJ, et al. Extensive sequence variation in the 3' untranslated region of the KRAS gene in lung and ovarian cancer cases [J]. Cell Cycle, 2014, 13(6): 1030-1040

(上接第 894 页)