

阿托伐他汀钙对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的作用及机制

刘勇,王淳,易兴阳,何妮,冯芹,廖断修,彭森,陈洪
德阳市人民医院神经内科,四川省德阳市 618000

摘要:目的 研究阿托伐他汀钙对动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)后血管痉挛(CVS)的影响及机制。方法 连续收集2013年03月至2015年11月收治的动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者共62例,随机分为研究组(33例)与对照组(29例)。对照组给予常规治疗,研究组在对照组治疗基础上加服阿托伐他汀钙(20 mg/qn,连服14 d)。于发病后第1天、第3天、第7天和第14天检测分析两组患者大脑中动脉平均血流速度(VMCA)及血清中内皮素血管肽-1(ET-1)、一氧化氮(NO)水平。同时,比较两组患者脑血管痉挛(CVS)的发生率、迟发型脑梗死和复发出血的发生率以及Modified Rankin Scale score量表(mRS)评分。结果 在第7天、第14天研究组的VMCA、ET-1均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在第3天、第7天、第14天,研究组NO含量高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组脑血管痉挛的发生率较对照组低(36.36% vs. 65.52%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组mRS评分 ≤ 2 分所占比例较对照组高(75.76% vs. 44.83%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。迟发型脑梗死和再发出血的发生率两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 阿托伐他汀钙能够减少蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的发生,并促进神经功能恢复,其机制可能与改善血管内皮舒缩功能有关。

关键词:阿托伐他汀钙;动脉瘤性;蛛网膜下腔出血;脑血管痉挛;内皮素血管肽-1;一氧化氮

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.04.003

Role of atorvastatin calcium in cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and related mechanisms

LIU Yong, WANG Chun, YI Xing - Yang, HE Ni, FENG Qing, LIAO Duan - Xiu, PEN Miao, CHEN Hong. Department of Neurology, the People's Hospital of Deyang, Deyang 618000, Sichuan, China

Corresponding author: LIU Yong, E-mail: 410578100@qq.com

Abstract: Objective To investigate the role of atorvastatin calcium in cerebral vasospasm (CVS) after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) and related mechanisms. **Methods** A total of 62 patients with aSAH who were admitted from March 2013 to November 2015 were enrolled and randomly divided into study group (33 patients) and control group (29 patients). The patients in the control group were given conventional treatment, and those in the study group were given atorvastatin calcium (20 mg/qn for 14 consecutive days) in addition to the conventional treatment. The mean blood flow velocity of the middle cerebral artery (VMCA) and serum levels of endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO) were measured at 1, 3, 7, and 14 days after onset. Meanwhile, the incidence rates of CVS, late-onset cerebral infarction, and recurrence of bleeding and Modified Rankin Scale (mRS) score were compared between the two groups. **Results** At 7 and 14 days after onset, the study group had significantly lower VMCA and serum level of ET-1 than the control group ($P < 0.05$). At 3, 7, and 14 days after onset, the study group had a significantly higher level of NO than the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the study group showed a significantly lower incidence rate of CVS (36.36% vs. 65.52%, $P < 0.05$) and a significantly higher proportion of patients with an mRS score of ≤ 2 (75.76% vs. 44.83%, $P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence rates of late-onset cerebral infarction and recurrence of bleeding between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Atorvastatin calcium can reduce the occurrence of CVS and promote the recovery of neurological func-

收稿日期:2016-04-25;修回日期:2016-07-18

作者简介:刘勇(1986-),男,医师,硕士,主要从事脑血管病的研究。E-mail:410578100@qq.com。

tion after subarachnoid hemorrhage, and its mechanisms may be related to the improvement in endothelial vasomotor function.

Key words: atorvastatin calcium; aneurysmal; subarachnoid hemorrhage; cerebral vasospasm; endothelin-1; nitric oxide

脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)是动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)的严重并发症之一,其发生率占aSAH并发症的70%^[1],进一步导致迟发性缺血性神经功能障碍事件的发生率为20%~35%^[2],从而严重影响患者预后,最终可导致功能残疾和死亡。有研究证实,炎症和血管内皮功能障碍是导致蛛网膜下腔出血后CVS发生发展的重要因素,而他汀类药物除具有调脂功能外,还具有抗炎和改善血管内皮功能的作用^[1]。有研究认为他汀类药物治疗蛛网膜下腔出血具有良好的有效性与安全性,但近期的研究结果对其有效性仍然存在争议^[3,4]。据此,本研究旨在探讨阿托伐他汀钙对蛛网膜下腔出血后血管痉挛的作用及可能机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2013年3月至2015年11月我科连续收治自发性蛛网膜下腔出血的患者为研究对象,aSAH的诊疗参照美国心脏学会/美国卒中学会(AHA/ASA)诊疗指南^[5]。

纳入标准:①首次急性发病,伴剧烈头痛、恶心、呕吐,脑膜刺激征阳性,急诊头颅CT或腰穿检查证实为SAH患者;②发病24小时以内且Hunt-Hess分级I~Ⅲ级的患者;③入院后经血管造影检查,头颅DSA检查确诊为aSAH患者。

排除标准:①颅内血肿患者,脑实质出血患者;②动脉夹层、血管畸形等其他非动脉瘤破裂所致的SAH患者;③Hunt-Hess分级Ⅳ~Ⅴ级严重影响判断脑血管痉挛及引起严重迟发性神经功能损害的患者;④严重心肺功能、肝肾功能、凝血功能异常患者,重症肌无力、肌炎等肌病患者;⑤不配合血管造影检查及治疗的患者;⑥后期治疗过程中需经开颅手术的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 对照组绝对卧床休息、镇静、吸氧、保持大便通畅治疗,入院即给予口服尼莫地平(广东华南药业集团有限公司10 mg/片)60 mg/q4h,连用21 d;研究组在对照组治疗基础上加服阿托伐他汀钙(辉瑞制药有限公司20 mg/片)20 mg/qn,连服14 d。两组均在每7 d监测肝肾功

能、肌酶生化指标。

所有患者入院72 h内行头颅DSA或CTA血管造影检查,并根据造影结果以及患者的病情选择合适的手术方式(动脉瘤介入栓塞治疗或开颅手术动脉瘤夹闭治疗)。

1.2.2 CVS的判断标准 于发病后第1天、3天、7天、14天及病情突然变化时行经颅彩色多普勒(TCD)超声检查,测量大脑中动脉的流速;所有患者发病后第4周行头颅CT检查,了解有无迟发性脑梗死的发生。①无症状血管痉挛:病情稳定且无新发局灶神经功能缺损或原有神经功能缺损症状加重。TCD检查证实大脑中动脉平均血流速度(VMCA)超过120 cm/s或血流速度峰值超过200 cm/s,出现湍流现象。②症状性血管痉挛:患者病情波动或进行性加重,出现意识障碍、局灶性神经损害体征加重等,但头颅CT显示原颅内情况未发生明显变化,同时在排除电解质紊乱、毒性损害或代谢因素影响的前提下,可诊断为症状性脑血管痉挛。③治疗过程中或第4周检查头颅CT发现新发脑梗死,可诊断为迟发型脑梗死^[6,7]。

1.2.3 mRS评分 治疗第4周,两组患者进行mRS量表评分,进一步了解患者神经功能恢复情况。

1.2.4 血清内皮素血管肽-1和一氧化氮的检测 参照内皮素血管肽-1(endothelin-1, ET-1)的检测方法^[8]和一氧化氮(nitric oxide, NO)的检测方法^[9],所有患者均于发病后第1天、3天、7天、14天空腹分别采集4 ml肘静脉血,离心收集血清,将所有血标本置-80℃冰箱保存待测。待所有患者血标本收集完成后,均严格按照试剂说明书进行检测,采用硝酸还原酶法检测NO(Beyotime Biotechnology,试剂编码S0024),采用酶联免疫吸附法测定ET-1(上海基免生物科技,试剂编码E-0284)。

1.3 观察指标

所有患者临床症状,复发出血发生情况;服用阿托伐他汀钙后肝功能、肌酶的变化情况;血管痉挛、迟发型脑梗死的发生情况;在不同时间窗血清中ET-1、NO的水平及MRS评分。

1.4 统计学方法

全部数据采用SPSS 19.0统计软件包分析处理,计量资料数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组

间比较采用 t 检验。计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及治疗情况

共收治自发性蛛网膜下腔出血患者 83 例, 入院时 Hunt-Hess 分级 IV ~ V 级而被排除的患者 6 例; 不配合检查的患者 4 例; 血管造影检查提示血管畸形所致 SAH 的患者 3 例; 其他原因所致 SAH 患者 4 人; 入院时死亡患者 1 例。符合标准的 aSAH 患者共 65 例。

研究组 33 例(剔除后期行开颅手术 2 例后), 其中女性 21 例, 男性 12 例; 年龄 27 ~ 69 岁, 平均年龄 (46.81 ± 12.26) 岁; 吸烟 11 例; 高血压患者 17 例; 根据 Hunt-Hess 分级 I 级 4 例, II 级 24 例, III 级 5 例; 行血管介入动脉瘤栓塞治疗 29 例, 家属放弃手术要求内科保守治疗 4 例。

对照组 29 例(剔除后期行开颅手术 1 例后), 其中女性 18 例, 男性 11 例; 年龄 24 ~ 71 岁, 平均年龄 (48.25 ± 17.76) 岁; 吸烟 9 例; 高血压患者 14 例; 根据 Hunt-Hess 分级 I 级 3 例, II 级 22 例, III 级 4 例; 行血管介入动脉瘤栓塞治疗 26 例, 家属放弃手术治疗要求内科保守治疗 3 例。

两组患者性别、年龄、吸烟、Hunt-Hess 分级、血管介入栓塞治疗情况等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组间具有可比性。见表 1。

2.2 治疗过程中 ALT、CPK 水平变化情况

研究组患者服用阿托伐他汀钙期间未出现丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、肌酸磷酸激酶 (CPK) 异常升高, 也未出现药物不良反应。在不同治疗时期, 研究组的 ALT 和 CPK 水平与对照组比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组大脑中动脉平均血流速度变化

在第 1 天和第 3 天两组的 VMCA 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而在第 7 天和第 14 天研究组的 VMCA 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组一般资料及治疗情况 [n (%); $\bar{x} \pm s$]

	研究组 ($n = 33$)	对照组 ($n = 29$)	χ^2 值 或 t 值	P 值
平均年龄	46.81 ± 12.26	48.25 ± 17.76	0.37	0.716
性别			0.02	0.899
男性	12 (36.36)	11 (37.93)		
女性	21 (63.64)	18 (62.07)		
Hunt-Hess 分级			0.083	0.959
I 级	4 (12.12)	3 (10.34)		
II 级	24 (72.73)	22 (75.86)		
III 级	5 (15.15)	4 (13.80)		
介入栓塞手术			0.05	0.825
是	29 (87.88)	26 (89.66)		
非	4 (12.12)	3 (10.34)		
吸烟	11 (33.33)	9 (31.03)	0.04	0.847
高血压病	17 (51.52)	14 (48.28)	0.24	0.622

表 2 患者治疗过程中 ALT、CPK 水平变化情况 (U/L; $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT			CPK		
		第 1 天	第 7 天	第 14 天	第 1 天	第 7 天	第 14 天
研究组	33	25.2 ± 9.5	29.3 ± 10.1	31.0 ± 8.5	2034 ± 201	1806 ± 150	1459 ± 185
对照组	29	26.1 ± 8.2	29.9 ± 7.1	27.9 ± 11.1	2104 ± 180	1739 ± 142	1507 ± 179
t 值		0.44	0.44	1.18	1.44	1.80	1.03
P 值		0.664	0.659	0.244	0.156	0.077	0.305

表 3 两组 VMCA 变化比较 (cm/s; $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	检查时间			
		第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天
研究组	33	81.8 ± 12.5	116.6 ± 20.3	141.7 ± 17.3	103.3 ± 13.5
对照组	29	79.4 ± 11.2	109.5 ± 18.1	165.3 ± 19.8	133.4 ± 12.9
t 值		0.79	1.44	5.01	8.94
P 值		0.432	0.154	0.000	0.000

2.4 两组脑血管痉挛、迟发型脑梗死和复发出血的发生率及 mRS 评分的比较

研究组脑血管痉挛 (CVS) 的发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组迟发型脑梗死和再发出血的发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与对照组比较, 研究组的 mRS 评分 ≤ 2 分的患者所占人数比例较高, 而 mRS 评分 > 2 分的患者所占人数比例较低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 脑血管痉挛发生率、迟发型脑梗死和复发出血的发生率及 mRS 评分 [n (%)]

组别	例数	无症状性 CVS	症状性 CVS	迟发型脑梗死	复发出血	mRS ≤ 2	mRS > 2
研究组	33	12 (36.36)	5 (15.15)	1 (3.03)	3 (9.1)	25 (75.76)	8 (24.24)
对照组	29	19 (65.52)	11 (37.93)	3 (10.34)	3 (10.34)	13 (44.83)	16 (55.17)
χ^2 值		5.25	4.18	1.37	0.03	6.22	6.22
P 值		0.022	0.041	0.242	0.868	0.013	0.013

2.5 两组患者血清中 ET-1 和 NO 含量的变化

在第 1 天和第 3 天, 研究组血清中 ET-1 的含量与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在第 7 天和第 14 天, 研究组 ET-1 的含量低于对照

组 ($P < 0.05$)。在第 1 天研究组 NO 的含量与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在第 3 天、第 7 天、第 14 天, 研究组 NO 的含量高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。表 5。

表 5 两组血清中 ET-1 和 NO 的含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	endothelin-1 (ng/L)				NO ($\mu\text{mol/L}$)			
		第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天
研究组	33	126.6 \pm 53.3	160.3 \pm 57.3	89.4 \pm 47.1	68.1 \pm 30.3	21.1 \pm 8.3	45.6 \pm 10.2	70.6 \pm 15.3	104.1 \pm 19.7
对照组	29	113.6 \pm 60.3	173.8 \pm 61.2	126.1 \pm 44.9	99.3 \pm 33.3	25.6 \pm 9.9	38.6 \pm 13.3	59.9 \pm 14.1	86.5 \pm 16.9
t 值		0.90	0.91	3.13	3.86	1.95	2.34	2.85	3.75
P 值		0.372	0.370	0.002	0.000	0.056	0.023	0.006	0.000

3 讨论

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aSAH) 导致的血管痉挛 (CVS) 仍然是该病致残致死的主要原因之一, 但 CVS 发生的具体生理病理机制至今仍未完全阐明, 目前大多学者认为 CVS 的发生是一个多因素、多层次的演变过程, 而其中内皮素血管肽-1 (endothelin-1, ET-1) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 两种内源性血管活性物质的参与被认为与其发生发展密切相关^[10, 11]。ET-1 由血管内皮细胞合成和释放, 经过一系列信号转导产生强烈缩血管作用, NO 则主要通过活化鸟苷酸环化酶途径, 最终起到松弛、扩张血管的作用。生理条件下以上两种血管活性物质的动态平衡共同维持脑血管内皮的正常功能, 当平衡被打破, 则引起脑血管痉挛, 从而引起一系列缺血损伤事件。此外, aSAH 血管痉挛的发生还与患者的年龄、吸烟、高血压、白细胞数等因素相关^[12]。在 aSAH 的治疗过程中, 防治脑血管痉挛的发生是治疗该病的重要手段, 既往的药物尼莫地平防治脑血管痉挛有一定疗效, 但效果仍然有限。近年来发现在心脑血管疾病中广泛应用的他汀类药物, 除降脂功能外还具有改善脑血流量、抗炎、增加一氧化氮合酶活性改善内皮功能等作用, 而且在治疗 aSAH 过程中安全^[3]。目前, 在 aSAH 脑血管痉挛的临床防治研究中, 尽管他汀类药物的应用可能导致肌酶升高等药物不良反应, 而且他汀类药物的疗效结论并不一致^[3, 4], 但在我们的研究中, 阿托伐他汀钙治疗过程中未发生严重药物不良反应, 且两组患者 ALT 与 CPK 比较差异无统计学意义, 表明阿托伐他汀钙在治疗过程中是安全的。研究组和对照组两组 aSAH 患者的 VMCA 和 ET-1 的含量在发病早期 (第 1 天、第 3 天) 无明显差异,

但第 7 天、第 14 天研究组的 VMCA 和 ET-1 的含量比对照组均明显降低, 同时, 在第 3 天、第 7 天、第 14 天观察到研究组的 NO 含量比对照组增高, 表明阿托伐他汀钙可能同时通过降低研究组血 ET-1 水平, 增高血 NO 含量来有效改善大脑中动脉平均血流速度。两组患者 CVS 总的发生率比较, 研究组低于对照组 (36.36% vs. 65.52%), 表明阿托伐他汀钙能有效减少脑血管痉挛的发生率。虽然两组患者迟发型脑梗死和再发出血的发生率比较无差异, 但是这可能是由于样本量较少的缘故, 所以仍不能肯定地说阿托伐他汀钙对于预防 CVS 后脑梗死的发生及 aASH 复发出血无效。在观察两组患者神经功能恢复过程中, 我们发现短期内 (4 周) 研究组的 mRS 评分优于对照组, 说明阿托伐他汀钙治疗过程中短期内可促进 aSAH 后神经功能恢复。

我们的研究认为阿托伐他汀钙在治疗 aSAH 过程中是安全有效的, 它能有效减少脑血管痉挛的发生及促进神经功能恢复, 其机制可能通过改变血 ET-1、NO 的水平而影响血管内皮功能发挥作用。但是, 我们的研究仍然存在不足, 一方面样本量偏少且为单中心研究, 所以研究结果证据不强, 还有待进一步扩大样本量和多中心研究来证实; 另一方面, 本研究认为阿托伐他汀钙通过调节 ET-1、NO 的水平来改善脑血管痉挛, 但具体的调节分子机制仍不明确, 还有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Dhar R, Diring M. Statins and Anti-Inflammatory Therapies for Subarachnoid Hemorrhage. Curr Treat Options Neurol, 2012, 14(2): 164-174.

[2] Al-Tamimi YZ, Bhargava D, Feltbower RG, et al. Lumbar Drainage of Cerebrospinal Fluid After Aneurysmal Subarachnoid

- Hemorrhage: A Prospective, Randomized, Controlled Trial (LUMAS). *Stroke*, 2012, 43(3): 677-682.
- [3] Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, et al. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014, 13(7): 666-675.
- [4] Chou SHY, Smith EE, Badjatia N, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Simvastatin in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 2008, 39(10): 2891-2893.
- [5] Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2012, 43(6): 1711-1737.
- [6] Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Effect of Statin Treatment on Vasospasm, Delayed Cerebral Ischemia, and Functional Outcome in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis Update. *Stroke*, 2009, 41(1): e47-e52.
- [7] 李喜朋. 阿托伐他汀脑血管痉挛的效果观察. *中国热带医学*, 2010, 10(7): 865-866.
- [8] Bellapart J, Jones L, Bandeshe H, et al. Plasma Endothelin-1 as Screening Marker for Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2013, 20(1): 77-83.
- [9] Gunes T, Ozturk MA, Koklu E, et al. Effect of Allopurinol Supplementation on Nitric Oxide Levels in Asphyxiated Newborns. *Pediatr Neurol*, 2007, 36(1): 17-24.
- [10] Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res*, 2009, 31(2): 151-158.
- [11] 王嘉炜, 王汉东, 高觉民. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛与血浆内皮素-1、NO 含量的关系. *医学研究学报*, 2012, 25(12): 1257-1260.
- [12] 杨秀娟, 许宏伟, 李罗清. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛危险因素的分析. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(2): 128-130.

重要启事

根据国家对非时事类出版物的相关规定以及新闻总局的批示,《国际神经病学神经外科学杂志》现已入主湖南省湘雅医学期刊社有限公司,成为该公司下属的编辑部,特此向广大来稿作者及各个合作单位说明。从2016年6月1日起敬请将版面费及其他费用汇到以下指定账户,原帐户废除,谢谢合作!

户 名: 湖南省湘雅医学期刊社有限公司

开户银行: 中国农业银行股份有限公司长沙湘雅支行

账 号: 18076101040004363