

发病前他汀类药物使用对缺血性脑卒中静脉溶栓疗效及安全性分析

聂 田 李保华 唐 波 梅爱东 杨 卉 黄盼盼 蒋敏海

摘 要 **目的** 研究发病前他汀类药物使用对急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者的疗效与安全性的影响。**方法** 回顾性分析脑梗死溶栓患者 187 例,预后评价标准:短期有效(脑卒中时与 1 周 NIHSS 评分差值 ≥ 4 或 8 分)、长期有效(3 个月 mRS 评分 ≤ 2 或 1 分)、颅内出血、症状性颅内出血及死亡。筛选 Pubmed 和 Embase 中包含以上评价标准的文献,用 Review Manager 5.2.6 进行荟萃分析。**结果** 单因素分析中,脑卒中前服用他汀类药物在短期有效,差异有统计学意义($OR = 2.01, 95\% CI: 1.06 \sim 3.90, P = 0.030$)。多因素分析中,脑卒中前服用他汀类药物与各项预后评价指标无关。荟萃分析中,脑卒中前服用他汀类药物与症状性颅内出血($OR = 1.49, 95\% CI: 1.16 \sim 1.90, P = 0.001$)相关,与长期预后良好、死亡无关。**结论** 缺血性脑卒中溶栓患者发病前他汀类药物使用与预后关系不大,脑卒中前他汀类药物服用与静脉溶栓的联合治疗可能是安全的。

关键词 急性缺血性脑卒中 发病前他汀类药物使用 静脉溶栓 预后 荟萃分析

中图分类号 R74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.07.041

Efficacy and Safety of Prior Statin Use and Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. Nie Tian, Li Baohua, Tang Bo, Department of Neurology, Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang 310006, China

Abstract Objective To examine whether prior statin use (PSU) affects efficacy and safety in stroke patients receiving intravenous thrombolysis (IV). **Methods** We conducted a retrospective analysis of 187 patients treated with IV. Outcome measures were short-term outcome (reduction ≥ 4 or 8 points on NIHSS within 7 days), long-term outcome (mRS ≤ 2 or 1 points); intracerebral hemorrhage (ICH), symptomatic ICH (sICH) and death. Pubmed and Embase were searched for clinical studies that involved the above-mentioned outcome measures. Data were calculated by Review Manager 5.2.6. **Results** Univariate analysis showed that PSU was associated with short-term effective outcome ($OR = 2.01, 95\% CI: 1.06 \sim 3.90, P = 0.030$). Multivariate analysis indicated that there was no relation between PSU and outcome. Meta-analysis showed that PSU was associated with sICH ($OR = 1.49; 95\% CI: 1.16 \sim 1.90, P = 0.001$). However, neither long-term effective outcome nor mortality was significant with PSU. **Conclusion** Our data suggest that PSU might neither positively nor negatively affect the outcome of stroke patients treated by IV. It might be safe to prior statin users receiving IV when stroke occurs.

Key words Acute ischemic stroke; Prior statin use; Intravenous thrombolysis; Outcome; Meta-analysis

脑卒中的高发生率、高病死率、高致残率和高复发率对国民健康构成极大威胁,中国的脑卒中亚型中近 70% 为缺血性脑卒中^[1]。目前重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓是治疗脑梗死唯一有效的措施,时间窗的局限性限制了 rt-PA 在临床的广泛应用,即便是接受了溶栓治疗,也仅有 40%~50% 的患者明显获益,同时 1.7%~6.4% 的患者出现症状性颅内出血(sICH)等严重不良预后^[2]。如何完善缺血性脑卒中的预防及治疗方案,依旧是全世界神经内科医生需要研究并解决的难题。

脑卒中前他汀类药物使用对缺血性脑卒中静脉溶

栓疗效及安全性的影响存在较大争议,目前国外已有 8 个临床中心发表了相关报道,我国尚缺乏相关的临床报道^[3-10]。本研究针对发病前他汀类药物使用对脑卒中静脉溶栓是否有效及安全进行回顾性分析,同时对国外文献进行荟萃分析,进一步探讨他汀类药物与缺血性脑卒中的关系。

对象与方法

1. 对象:选取 2010 年 1 月~2014 年 6 月杭州市第一人民医院神经内科的脑梗死静脉溶栓患者 187 例:脑卒中前服用他汀类药物 53 例,未服用他汀类药物 134 例。根据 ECASS III 标准,入组患者年龄 18~80 岁,脑卒中 3.0~4.5h 内使用 rt-PA 0.9mg/kg(最大剂量为 90mg)静脉溶栓。既往服用他汀类药物的患者服药时间 >1 个月,未服用他汀类药物的患者于脑卒中后 24~72h 启用阿托伐他汀 20mg 睡前口服,所有患者脑卒中后维持上述他汀类药物服用至少 3 个月。其余治疗措

施根据《2010 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南》,溶栓 24h 影像学未发现脑出血、神经系统症状及体征无加重,加用阿司匹林 100mg 口服抗血小板聚集^[11]。溶栓前、溶栓后 24h 行头颅 CT 或 MRI 检查,神经系统症状、体征加重,随时复查头颅 CT。入组患者的临床资料见表 1,患者平均年龄 69.7 ± 9.1 岁,101 例男性患者。脑卒中前他汀类药物服用组的血脂异常、既往脑卒中/TIA 史、吸烟史、脑卒中前口服抗栓药物比例高于未服用他汀类药物组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 患者的基本特征

项目	PSU($n = 53$)	NSU($n = 134$)	P
平均年龄(岁)	71.2 ± 8.9	69.1 ± 9.7	0.170
男性(n)	30	71	0.660
血管事件危险因素(n)			
高血压	35	83	0.600
糖尿病	13	27	0.510
血脂异常	38	40	0.000
心房颤动	8	25	0.650
冠心病	14	32	0.720
既往脑卒中/TIA 史	17	23	0.046
吸烟	19	24	0.009
饮酒	7	17	0.920
肥胖	6	19	0.610
基线特点			
脑卒中时 NIHSS 评分(分)	13.4 ± 7.3	12.6 ± 7.9	0.530
发病至溶栓开始时间(min)	157.7 ± 31.0	162.4 ± 29.8	0.340
发病前抗栓治疗(n)	30	34	0.000
收缩压(mmHg)	151.7 ± 19.8	146.9 ± 23.3	0.190
舒张压(mmHg)	84.1 ± 24.5	83.6 ± 20.6	0.890
血糖(mmol/L)	6.7 ± 3.7	6.9 ± 3.0	0.860
脑卒中 TOAST 分型(n)			
大动脉粥样硬化型	11	34	
小动脉闭塞型	10	30	
心源脑栓塞型	7	31	
其他原因型	6	12	
不明原因型	19	27	

PSU. 脑卒中前服用他汀类药物;NSU. 脑卒中前未服用他汀类药物

2. 结果评价标准:(1)疗效评价标准:短期有效:①脑卒中时、1 周美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分差值,≥4 分短期有效,≥8 分短期显著有效^[12];②远期有效:3 个月改良 Rankin 量表(mRS)评分,≤2 分长期预后良好,部分患者不能完成发病前所有活动,但不需帮助能完成日常事务,≤1 分长期预后显著,所有患者能独立完成日常工作和生活^[13]。(2)安全性评价标准:①溶栓 1 周内行头颅影像学检查,观察有无 ICH;②根据 SITS-MOST 标准,治疗后影像学显示的局部或远隔部位的 PH2 型脑出血,统计 sICH;③统计 3 个月全因死亡情况^[14]。

3. 荟萃分析纳入文献:检索至 2014 年 6 月 Pubmed 和 Embase 发表的关于发病前他汀类药物使用与缺血性脑卒中静脉溶栓关系的文献,从 857 篇文献筛选出 8 篇进入最后的

分析,其中 7 个研究人群来自欧美国家,1 个研究人群来自亚洲国家^[3~10]。共 6699 例脑卒中溶栓患者,脑卒中前服用他汀类药物 1412 例,未服用他汀类药物 5287 例。报道短期预后、长期预后显著及 ICH 的文献较少,只对长期预后良好、sICH 及死亡 3 项主要预后指标做荟萃分析。

4. 统计学方法:使用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;多因素分析采用 Logistic 回归分析。使用 Review Manager 5.2.6 进行荟萃分析。计算 OR 及 95% CI 分析预后情况,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 单因素预后评价:如表 2 所示,69 例患者在溶栓后短期有效,107 例患者长期预后良好。36 例患者影像学检查出现 ICH,12 例为 sICH,3 个月的死亡人数为 29 人。单因素分析中,相比未服用他汀类药物组,脑卒中前服用他汀类药物组在短期有效中差异有统计学意义($OR = 2.04$;95% CI:1.06 ~ 3.90; $P = 0.030$),但短期显著有效($P = 0.370$)、远期有效($P = 0.910$)、ICH($P = 0.740$)、sICH($P = 0.690$)及死亡($P = 0.730$)在两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 单因素预后评价

预后指标	PSU ($n = 53$)	NSU ($n = 134$)	OR	95% CI	P
NIHSS 评分差值(分)					
≥4	26	43	2.04	1.06 ~ 3.90	0.030
≥8	16	32	1.38	0.68 ~ 2.80	0.370
mRS(分)					
≤2	30	77	0.97	0.51 ~ 1.84	0.910
≤1	18	44	1.05	0.54 ~ 2.06	0.880
ICH	11	25	1.14	0.52 ~ 2.52	0.740
sICH	4	8	1.29	0.37 ~ 4.46	0.690
死亡	9	20	1.17	0.49 ~ 2.76	0.730

2. 他汀类药物与溶栓疗效影响因素分析:脑卒中前服用他汀类药物的患者具有更多的血管事件危险因素及抗栓药物服用比例,可能影响疗效评价结果,分别以短期有效、长期预后良好为因变量,以上述指标及可能影响最终结果的指标为自变量,做多因素 Logistic 分析,筛选影响疗效的因素。如表 3 所示,年龄是影响两组间短期有效($OR = 1.12$,95% CI:1.01 ~ 1.25, $P = 0.040$)、长期预后良好($OR = 1.20$,95% CI:1.04 ~ 1.38, $P = 0.010$)差别的因素。发病前他汀类药物使用(短期有效 $OR = 1.41$,95% CI:0.54 ~ 3.66, $P = 0.480$;长期预后良好 $OR = 1.23$,95% CI:0.61 ~ 2.47, $P = 0.560$)在两组间疗效的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 影响疗效的多因素 Logistic 分析

项目	短期有效			长期预后良好		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
年龄	1.12	1.01 ~ 1.25	0.040	1.20	1.04 ~ 1.38	0.010
男性	0.78	0.27 ~ 2.28	0.650	1.17	0.20 ~ 6.70	0.860
发病至溶栓开始时间 (min)	0.520	0.12 ~ 2.17	0.37	1.34	0.63 ~ 2.86	0.450
基线 NIHSS 评分	1.11	0.76 ~ 1.62	0.590	1.51	0.59 ~ 3.86	0.390
既往抗栓药物服用	1.20	0.46 ~ 3.14	0.710	1.46	0.30 ~ 7.17	0.640
发病前他汀类药物使用	1.41	0.54 ~ 3.66	0.480	1.23	0.61 ~ 2.47	0.560

3. 他汀类药物与溶栓安全性影响因素分析:在分析可能影响安全性的危险因素时,分别以 ICH、sICH、死亡为因变量,以上述指标及可能影响最终结果的指标为自变量,做多因素 Logistic 分析,筛选影响不良预后的因素。如表 4 所示,年龄(OR = 2.10, 95% CI:1.02 ~ 4.34, P = 0.040)、基线 NIHSS 评分(OR = 1.42, 95% CI:1.03 ~ 1.95, P = 0.030)是影响两组 ICH 差异

的因素。表 4 中所列举的自变量因素均不影响两组间 sICH、死亡之间的差异。脑卒中前他汀类药物使用与 ICH(OR = 1.76, 95% CI:0.25 ~ 12.40, P = 0.570)、sICH(OR = 1.34; 95% CI:0.32 ~ 5.65, P = 0.690)、死亡(OR = 1.23, 95% CI:0.91 ~ 2.88, P = 0.100)均不相关。

表 4 影响安全性的多因素 Logistic 分析

项目	ICH			sICH			死亡		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
年龄	2.10	1.02 ~ 4.34	0.040	1.83	0.95 ~ 3.52	0.070	1.46	0.70 ~ 3.03	0.310
男性	1.17	0.50 ~ 2.76	0.720	0.99	0.95 ~ 1.03	0.640	1.59	0.55 ~ 4.58	0.390
发病至溶栓开始时间 (min)	1.76	0.37 ~ 8.45	0.480	2.31	0.28 ~ 19.3	0.440	0.77	0.08 ~ 7.31	0.820
基线 NIHSS 评分	1.42	1.03 ~ 1.95	0.030	1.19	0.96 ~ 1.48	0.120	1.32	0.62 ~ 2.80	0.470
抗栓药物服用	1.17	0.84 ~ 1.63	0.350	2.37	0.90 ~ 6.23	0.080	2.16	0.31 ~ 15.3	0.440
发病前他汀类药物使用	1.76	0.25 ~ 12.4	0.570	1.34	0.32 ~ 5.65	0.690	1.23	0.91 ~ 2.88	0.100

4. 荟萃分析:(1)长期预后良好:6 篇文献报道了 3 个月 mRS≤2 分的数据,两组间在长期预后良好这项评价指标中,差异无统计学意义(OR = 1.01, 95% CI:0.88 ~ 1.15, P = 0.900, 图 1)^[3-8]。(2) sICH:6 篇文献报道了 sICH 的数据,两组间在 sICH 这项评价指标中差异有统计学意义(OR = 1.49, 95%

CI:1.16 ~ 1.90, P = 0.001, 图 2)^[5-10]。(3)死亡:5 篇文献报道了 3 个月死亡的数据,所有结果均提示脑卒中前他汀类药物使用联合静脉溶栓与 3 个月死亡无关。荟萃分析的结果支持这一结论(OR = 1.19, 95% CI:0.89 ~ 1.59, P = 0.240),详见图 3^[3,5,6,9,10]。

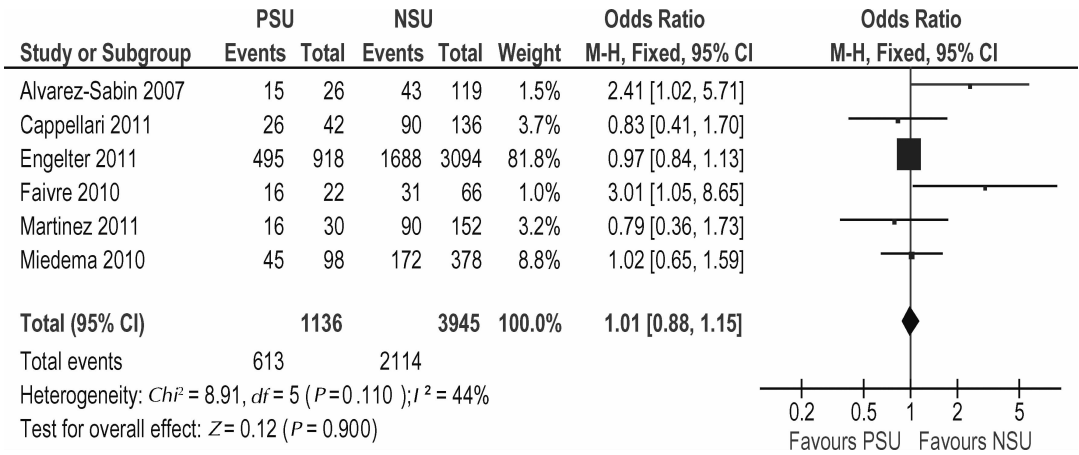


图 1 3 个月 mRS≤2 分的荟萃分析结果

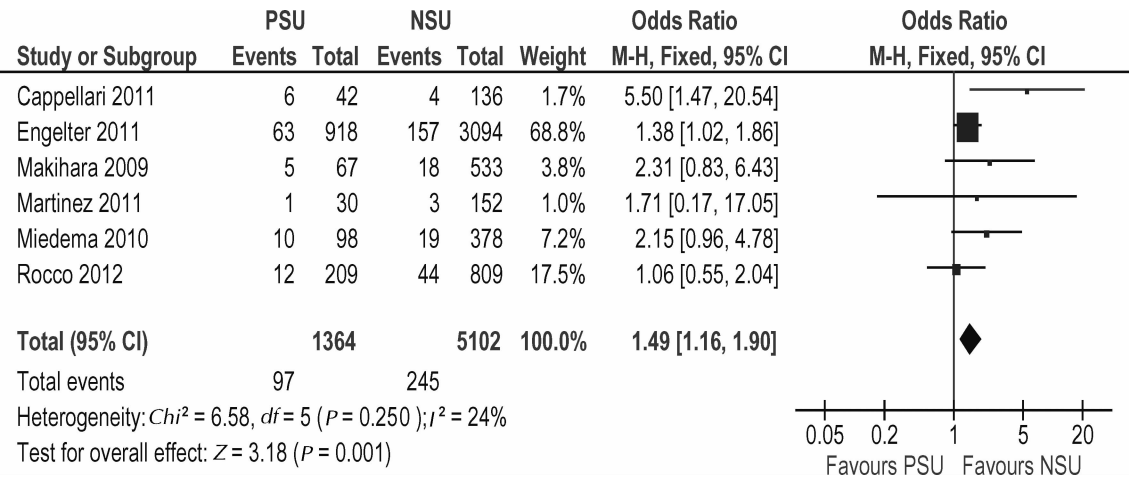


图 2 sICH 的荟萃分析结果

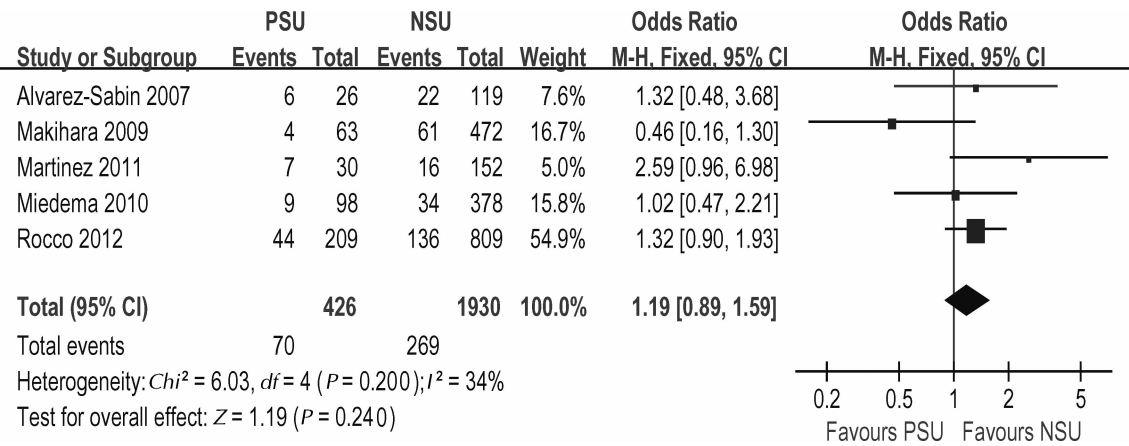


图 3 3 个月死亡情况的荟萃分析结果

讨 论

他汀类药物类药物即 HMG - CoA 还原酶抑制剂,通过阻断甲羟戊酸通路,抑制肝细胞内胆固醇合成,目前是降低低密度脂蛋白胆固醇、预防脑卒中的重要药物之一。许多研究已报道他汀类药物可以改善急性缺血性脑卒中无溶栓指征患者的预后^[15,16]。最近发表的一篇荟萃分析表明,他汀类药物在脑卒中急性期的治疗与发病后 30、90 天良好预后明显相关,并减少 30、90 天及 1 年的全因病死率^[17]。这些研究表明,缺血性脑卒中急性期使用他汀类药物是安全有效的。他汀类药物在静脉溶栓患者中使用的疗效及安全性研究很少。

本研究结果表明发病前口服他汀类药物与脑卒中溶栓疗效预后的各项指标中,短期有效在单因素分析中差异具有统计学意义。但脑卒中前服用他汀类药物的患者具有更多的血管事件危险因素(血脂异常、既往脑卒中/TIA 史、吸烟史)及抗栓药物服用比

例,基线 NIHSS 评分及溶栓后颅内出血情况可能有所影响,统计时采用进一步的多因素分析。多因素分析证实差异无统计学意义,可能由短期有效及短期无效这两组患者的年龄差异有统计学意义所致。荟萃分析结果与本研究多因素分析类似,进一步证实发病前口服他汀类药物与缺血性脑卒中溶栓患者的长期预后不相关。尽管如此,动物试验表明,给大鼠常规剂量的阿托伐他汀口服一段时间后,人工制作缺血性脑卒中模型,在脑卒中 4h 后给予 rt - PA 溶栓治疗,疗效远好于单纯溶栓组^[18]。另有动物试验表明,规律的阿托伐他汀服用能将大鼠急性脑卒中后有效溶栓时间窗延长至 6h^[19]。这些动物实验的结果还是给笔者提供了他汀类药物与溶栓治疗良好预后之间的希望,如何将他汀类药物与静脉溶栓更好地联合应用于临床仍需有更大样本的多中心临床研究进一步明确。

在安全性的单因素分析中,相比未服用他汀类药

物组,脑卒中前服用他汀类药物与 ICH、sICH、死亡均不相关。多因素分析提示,年龄和基线 NIHSS 评分是 ICH 的影响因素。发病前他汀类药物使用与各项不良预后指标比较,差异均无统计学意义。荟萃分析中,脑卒中前他汀类药物使用与 sICH 相关,与死亡无关。脑卒中前使用他汀类药物的患者基本是在溶栓后 3h 内出现 sICH,而脑卒中后加用他汀类药物的患者并非如此,提示他汀类药物在脑卒中静脉溶栓后可能通过非降胆固醇依赖的方式发生作用。有研究表明他汀类药物能上调 rt-PA 作用,并且可以抑制纤溶酶原启动物抑制剂 1(PAI-1)的活性,即使 rt-PA 在人体内的半衰期只有 4~5min,脑卒中前他汀类药物的使用可能使之作用更长久,由此可能与 sICH 相关^[20]。在 sICH 方面,本研究与荟萃分析结果相违背,可能由于研究人群存在地域差异,也可能由于支持脑卒中前他汀类药物使用与 sICH 相关的 Engelter 等^[7]的研究在荟萃分析中所占权重较大,并且各个实验对 sICH 采取的标准不一,相关的机制还需要进一步的研究来明确。

综上所述,笔者的研究及荟萃分析提示急性缺血性脑卒中溶栓患者中发病前他汀类药物的使用与预后关系不大。对于静脉溶栓的患者而言,他汀类药物似乎无明显不良反应,当然,还需有更大样本的前瞻性研究来证实这一点。

参考文献

- Wang Y, Liao X, Zhao X, *et al.* Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR) [J]. *Stroke*, 2011, 42(3):1658-1664
- Makihara N, Okada Y, Koga M, *et al.* Effects of statin use on intracranial hemorrhage and clinical outcome after intravenous rt-PA for acute ischemic stroke: SAMURAI rt-PA registry [J]. *Clinical neurology*, 2010, 50(7):225-231
- Alvarez-Sabin J, Huertas R, Quintana M, *et al.* Prior statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator [J]. *Stroke*, 2007, 38(3):1076-1078
- Faivre A, Sagui E, Canini F, *et al.* Intravenous thrombolysis with rt-PA in stroke: experience of the French military hospital of Toulon from September 2003 to June 2009 [J]. *Rev Neurol*, 2010, 166(6):909-920
- Miedema I, Uyttenboogaart M, Koopman K, *et al.* Statin use and functional outcome after tissue plasminogen activator treatment in acute ischaemic stroke [J]. *Cerebrovascular Dis*, 2010, 29(1):263-267
- Cappellari M, Deluca C, Tinazzi M, *et al.* Does statin in the acute phase of ischemic stroke improve outcome after intravenous thrombolysis?

- A retrospective study [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 308(2):128-134
- Engelter ST, Soinne L, Ringleb P, *et al.* IV thrombolysis and statins [J]. *Cerebrovascular Dis*, 2011, 31(6):48-51
- Martinez-Ramirez S, Delgado-Mederos R, Marin R, *et al.* Statin pretreatment may increase the risk of symptomatic intracranial haemorrhage in thrombolysis for ischemic stroke: results from a case-control study and a meta-analysis [J]. *J Neurol*, 2011, 259(9):111-118
- Rocco A, Sykora M, Ringleb P, *et al.* Impact of statin use and lipid profile on symptomatic intracerebral haemorrhage, outcome and mortality after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke [J]. *Cerebrovascular Dis*, 2012, 33(2):362-368
- Makihara N, Okada Y, Koga M, *et al.* Effects of statin use on intracranial hemorrhage and clinical outcome after intravenous rt-PA for acute ischemic stroke: SAMURAI rt-PA registry [J]. *Clinical Neurology*, 2010, 50(1):225-231
- 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2):146-153
- Brott T, Adams HP, Olinger CP, *et al.* Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. *Stroke*, 1989, 20(4):864-870
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, *et al.* Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients [J]. *Stroke*, 1988, 19(6):604-607
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, *et al.* Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study [J]. *Lancet*, 2007, 369(9):275-282
- Milionis HJ, Giannopoulos S, Kosmidou M, *et al.* Statin therapy after first stroke reduces 10-year stroke recurrence and improves survival [J]. *Neurology*, 2009, 72(5):1816-1822
- Goldstein LB, Amarencu P, Zivin J, *et al.* Statin treatment and stroke outcome in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial [J]. *Stroke*, 2009, 40(9):3526-3531
- Ni Chroinin D, Asplund K, Asberg 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(6):448-456
- Zhang L, Zhang ZG, Ding GL, *et al.* Multitargeted effects of statin-enhanced thrombolytic therapy for stroke with recombinant human tissue-type plasminogen activator in the rat [J]. *Circulation*, 2005, 112(3):3486-3494
- Zhang L, Chopp M, Jia L, *et al.* Atorvastatin extends the therapeutic window for tPA to 6 h after the onset of embolic stroke in rats [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(2):1816-1824
- Wiesbauer F, Kaun C, Zorn G, *et al.* HMG CoA reductase inhibitors affect the fibrinolytic system of human vascular cells in vitro: a comparative study using different statins [J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 135(1):284-292

(收稿日期:2014-11-24)

(修回日期:2014-12-24)