·临床研究·

瑞舒伐他汀防治颈动脉支架术后再狭窄的临床疗效评价

牛启兵,石朝海,李安强*,陈泉,张苏钰,温世奇
(甘肃省人民医院血管外科,兰州 730000)

【摘 要】 **目的** 观察瑞舒伐他汀防治颈动脉支架植入(CAS)后再狭窄的疗效。**方法** 分析 2014 年 3 月至 2015 年 8 月我院收住的 69 例 CAS 后患者,随机分为对照组(34 例)和治疗组(35 例),对照组口服拜阿司匹林 100 mg/d,治疗组口服拜阿司匹林 100 mg/d、瑞舒伐他汀 10 mg/d,连续治疗 12 个月,对两组的疗效进行评价分析。根据数据类型分别采用 t 检验、方差分析或 χ^2 检验进行组间比较。**结果** 颈动脉支架置入后 12 个月时复查颈动脉 CT 血管成像发现,治疗组支架光滑度、支架内径、支架近端和远端血管情况均优于对照组($P<0.01$),支架内管腔密度值、支架内再狭窄率均低于对照组($P<0.01$);治疗组血浆总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)较治疗前显著降低($P<0.01$)、血浆脂联素(APN)较治疗前显著升高($P<0.01$),对照组 TC、LDL-C、APN 较治疗前差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 颈动脉支架置入后口服瑞舒伐他汀对于预防支架后再狭窄闭塞效果显著,可降低再狭窄率。

【关键词】 瑞舒伐他汀;颈动脉支架植入术;再狭窄
【中图分类号】 R743.9 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.10.176

Clinical efficacy of rosuvastatin in prevention of restenosis after carotid artery stenting

NIU Qi-Bing, SHI Chao-Hai, LI An-Qiang*, CHEN Quan, ZHANG Su-Yu, WEN Shi-Qi
(Department of Vascular Surgery, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the efficacy of rosuvastatin in the prevention of carotid restenosis after carotid artery stenting (CAS). **Methods** Sixty-nine patients who had undergone CAS in our hospital from March 2014 to August 2015 were recruited prospectively, and then randomly assigned to the control group ($n=34$, bayaspirin 100 mg/d) and treatment group ($n=35$, bayaspirin 100 mg/d and clopidogrel 75 mg/d). After oral administration for 12 months, the therapeutic effects were compared between the 2 groups. SPPS statisitics 17.0 was used. The data were analyzed by t test, variance analysis, or Chi-square test. **Results** At 12 months post-CAS, repeated CT angiography showed that the treatment group was superior to the control group in stent smoothness, stent inner diameter, as well as the vascular conditions at the proximal and distal ends of the stent ($P<0.01$), and in lower stent lumen density and stent restenosis rate ($P<0.01$). In the treatment group, the levels of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly decreased ($P<0.01$), while that of adiponectin (APN) was obviously increased after the treatment ($P<0.01$). However, no changes were found in the levels of TC, LDL-C, or APN in the control group ($P>0.05$). **Conclusion** Oral administration of rosuvastatin exerts significant effect on the prevention of post-CAS in-stent restenosis and occlusion, and thus reduces the restenosis rate.

【**Key words**】 rosuvastatin; carotid artery stenting; restenosis
Corresponding author: *LI An-Qiang*, *E-mail*: *568972979@qq.com*

颈动脉支架植入后再狭窄(in-stent restenosis, ISR)是指支架植入后在支架处或支架边缘 5 mm 范围内发生的大于 50% 的管腔狭窄,被认为是颈动脉支架植入术(carotid artery stenting,CAS)后远期随访失败的重要原因[1,2];当支架植入后发生再狭窄或残余狭窄大于 50% 时,发生缺血性脑卒中的风险显著增高[3,4]。因此,ISR 是影响患者预后的重要因素,如何减少术后并发症的发生是不容忽视的问题。他汀类药物具有多效性,主要包括阻止甚至逆转动脉粥样硬化、稳定斑块、防止血栓形成、抗炎作用等[5,6]。选择我科 2014 年 3 月至 2015 年 8 月收治的 69 例颈动脉支架植入术患者,分别采用常规治疗和在常规治疗基础上联合瑞舒伐他汀治疗,进行前瞻性研究,现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入的 69 例 CAS 患者(医院伦理委员会批准,

收稿日期:2017-06-29;**修回日期**:2017-09-11
通信作者:李安强,E-mail:568972979@qq.com

并签署知情同意书),排除术前口服他汀类药物的病例,将其随机分为对照组(34 例)和治疗组(35 例)。对照组术后口服拜阿司匹林 100 mg/d、氯吡格雷 75 mg/d,连续 1 个月后改用阿司匹林 100 mg/d,长期服用;治疗组术后口服拜阿司匹林 100 mg/d、氯吡格雷 75 mg/d、瑞舒伐他汀 10 mg/d,连续 1 个月后改用阿司匹林 100 mg/d、瑞舒伐他汀 10 mg/d,长期服用。该研究获医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意。

1.2 颈动脉支架植入标准

患者行颈动脉造影后,颅外段颈内动脉(internal carotid artery, ICA)狭窄率≥60%(有症状的病变)和狭窄率≥70%(无症状病变)。另外,所有入选患者均满足以下条件:(1)病变适合接受血管成形术和支架术治疗(原则为靶病变无明显钙化、血栓和非常弯曲的解剖);(2)有足够的位置把保护伞放置到病变的远端;(3)4 mm ≤ICA 直径≤6 mm。

排除标准:(1)哺乳期的妇女;(2)手术前 7 d 曾有脑卒中;(3)美国健康局脑卒中评分≥15,在手术前 7 d 内存在与靶病变侧相关的肢体卒中;(4)需治疗的同侧颈动脉病变多于 1 个;(5)心源性栓子的出现(如房颤);(6)存在颅内血管瘤或血管畸形及颈动脉移植人造血管病变者;(7)肾功能不全(肌酐清除率≥2.5 mg/L);(8)伴有生存时间≤1 年的疾病。

1.3 评价指标

检测 CAS 术前及术后 12 个月血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血浆脂联素(adiponectin, APN)水平,同时随访术后 12 个月内主要脑血管不良事件,术后 12 个月时采用 128 层动态容积 CT 检查判断支架光滑度、支架内径、支架近端和远端血管情况、支架内管腔密度值、支架内再狭窄率变化,当测量支架内管腔直径狭窄≥50%,判断为支架内再狭窄。

1.4 统计学处理

采用统计软件 SPSS 17.0 进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者手术前后颈动脉狭窄情况比较

两组患者术前靶血管狭窄程度、靶血管直径等差异无统计学意义(均 $P>0.05$);术后两组靶血管直径均明显扩大,狭窄或闭塞程度明显降低(均 $P<0.01$),两组间差异无统计学意义($P>0.05$;表 1)。

2.2 随访情况

随访 12 个月,无患者死亡,但治疗组 1 例失访。术后 12 个月时行颈动脉 CT 血管成像(CT angiography, CTA),提示治疗组的支架光滑度、支架内径、支架近端和远端血管情况、支架内管腔密度值、支架内再狭窄率变化疗效均好于对照组($P<0.01$;表 2)。

2.3 两组患者生化指标变化

对照组术后 12 个月时血浆 TC、TG、LDL-C、APN 水平与术前相比较差异无统计学意义($P>0.05$);口服瑞舒伐他汀治疗组术后 12 个月时血浆 TC 和 LDL-C 较术前明显降低,APN 较术前明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$;表 3)。

表 1 两组患者颈动脉病变处支架植入前后的变化

Table 1 Changes of the lesioned carotid artery before and after stenting ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Diameter of targeted artery (mm)		Stenosis of targeted artery (%)	
		Pre-stenting	Post-stenting	Pre-stenting	Post-stenting
Rosuvastatin	35	2.43 ± 0.36	6.27 ± 1.17	92.13 ± 9.40	7.37 ± 1.39
Control	34	2.45 ± 0.37	6.31 ± 1.13	91.34 ± 9.30	7.35 ± 1.37

表 2 两组患者术后 12 个月复查颈动脉 CTA 结果

Table 2 Comparison of CTA of carotid artery stents at the 12th month after stenting between two groups

Group	n	Stent inner diameter (mm, $\bar{x} \pm s$)	Satisfactory stent smoothness [n(%)]	Satisfactory proximal vascular condition [n(%)]	Satisfactory distal vascular condition [n(%)]	Stent lumen density (HU, $\bar{x} \pm s$)	In-stent restenosis [n(%)]
Rosuvastatin	35	6.11 ± 0.17 **	38(95.0) **	37(92.5) **	36(90.0) **	299.5 ± 13.7 **	4(9.8) **
Control	34	5.03 ± 0.14	29(72.5)	33(82.5)	31(77.5)	327.8 ± 15.6	9(22.5)

CAT: computed tomography angiography. Compared with control group, ** $P<0.01$

表 3 两组患者术后 12 个月时各项血液指标与术前的比较

Table 3 Blood biochemical indices changes in two groups at 12 months pre-operatively and post-operatively ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	TC(mmol/L)		LDC-C(mmol/L)		APN(ng/ml)	
		Pre-operative	Post-operative	Pre-operative	Post-operative	Pre-opeartive	post-operative
Rosuvastatin	35	5.34 ± 0.43	3.25 ± 0.27 **	5.52 ± 0.67 **	3.13 ± 0.26 **	1.79 ± 0.17 **	7.57 ± 0.78 **
Control	34	5.39 ± 0.47	3.21 ± 0.26	5.61 ± 0.68	5.29 ± 0.44	3.22 ± 0.27	5.51 ± 0.63

TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; APN: adiponectin. Compared with control group, ** $P < 0.01$

3 讨 论

颈动脉狭窄是引发短暂性脑缺血发作和脑梗死的重要原因,且血管狭窄程度与缺血性脑卒中发生的风险直接相关,严重威胁患者的生命和生存质量[1]。合理并规范治疗颈动脉狭窄,可以有效降低缺血性脑卒中的发病率,改善患者的生活质量[7]。治疗方法有药物治疗、颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy,CEA)和 CAS。CEA 已被证实是治疗颈动脉狭窄、降低缺血性脑卒中行之有效的措施之一。但对于一些特殊人群,如高龄、合并有心血管疾病以及对侧颈动脉狭窄或闭塞者,CEA 风险大、并发症多[8]。CAS 因其安全、有效、创伤小、见效快等特点,已成为治疗颈动脉病变的新技术和重要手段之一,但 CAS 术后易继发 ISR,当支架置入后发生再狭窄或残余狭窄大于 50% 时,发生缺血性脑卒中的风险显著增高[9]。目前多数研究认为,ISR 发生距离支架植入术的时间间隔平均约 2 个月,是支架植入后损伤反应后新生内膜增殖与血管重构过程,其发病率约占植入支架患者的 15% ~35%[10]。研究公认导致 ISR 发生的主要因素是支架植入局部的血管内膜组织过度增生和血管壁重构[9,11]。血管内皮细胞损伤及炎症反应是 ISR 的启动因素,血管平滑肌细胞过度增殖与迁移、血管新生内膜过度增生是其形成的重要环节[12]。APN 作为一种胰岛素超敏化激素,是脂肪细胞分泌的一种特异性血浆激素蛋白,在人的动脉粥样硬化斑块及巨噬细胞中均有表达,是机体脂质代谢和血糖稳态的调控网络中重要调节因子,Yun 等[13]发现 APN 可调抑动脉硬化,在动物动脉机械性损伤模型中,APN 降低可导致新生内膜增生加重,而补充 APN 可减轻内膜增生,故检测血浆 APN 对于评价 INR 具有重要意义[14]。

本临床研究随访 12 个月发现,与对照组比较,口服瑞舒伐他汀治疗组 CAS 术后支架光滑度良好率较高、支架内径较宽、支架内管腔密度值较低、支架近端和远端血管通畅情况较好($P < 0.01$);支架内再狭窄率相比对照组明显降低 ($P < 0.01$)。可能是因为瑞舒伐他汀有效的调脂作用使血管内皮的功能得到改善,能够有效抗感染、抗氧化及对平滑肌细胞的增殖和迁移进行抑制,有效减缓和阻止血小板的聚集及血栓的形成,使动脉粥样硬化斑块得到稳定[15],从而达到对 CAS 术后颈动脉内膜的损伤及炎症反应的抑制作用。本组病例临床随访获得相同的结果:口服瑞舒伐他汀 12 个月后血浆 TC、TG、LDL-C 明显低于对照组及术前水平($P < 0.01$),血浆 APN 高于同时期对照组及治疗组术前水平,与文献报道一致。

由此可见,颈动脉支架植入术后口服瑞舒伐他汀能有效降低 ISR 发生率,有效预防 INR 的发生。但本研究观察例数较少,且仅观察了 12 个月,具有一定的局限性,对于瑞舒伐他汀防治颈动脉 ISR 发生的作用机制和时效关系还需深入研究。

【参考文献】

[1] 占日新. 他汀类药物成功治愈左侧颈动脉狭窄 1 例分析[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(3): 131 - 132. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.03.084.
Zhan RX. A successfully cured case with left carotid artery stenosis treated by statins[J]. Chin J Clin Rational Drug Use, 2015, 8(3): 131 - 132. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.03.084.

[2] Kedev S, Petkoska D, Zafirovska B, *et al*. Safety of slender 5Fr transradial approach for carotid artery stenting with a novel nitinol double-layer micromesh stent[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(6): 977 - 981. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.05.063.

[3] Randall MS, McKevitt FM, Kumar S, *et al*. Long-term results of carotid artery stents to manage symptomatic carotid artery stenosis and factors that affect outcome[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2010, 3(1): 50 - 56. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.828335.

[4] de Donato G, Setacci C, Deloose K, *et al*. Long-term results of carotid artery stenting[J]. J Vasc Surg, 2008, 48(6): 1431 - 1440; discussion 1440 - 1431. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.07.012.

[5] Sapienza P, Borrelli V, Sterpetti AV, *et al*. Statins reduce levels of metalloproteinases in patients with carotid occlusive disease[J]. Int Angiol, 2014, 33(6): 530 - 539.

[6] Sun YH, Hu DY. What is the benefits of statin and clopidogrel pretreatment before carotid stent implantation[J]. Chin J Intern Med, 2013, 52(8): 636 - 637.

[7] 刘建林, 张勤奕, 屈根学. 预防颈动脉狭窄性脑卒中复发的

有效方法[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2003, 24(3): 297-299.
Liu JL, Zhang QY, Qu GX. Effective method for prevention of stroke recurrence in carotid artery stenosis[J]. J Xi'an Jiaotong Univ (Med Sci), 2003, 24(3): 297-299.

[8] Luo RT, Yu GY, Zhang D, *et al*. Safety analysis of carotid endarterectomy without shunting in carotid artery stenosis patients with contralateral carotid occlusion[J]. Chin Med J, 2017, 97(33): 2587-2590. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.33.007

[9] Radu H, Bertog SC, Robertson G, *et al*. Long-term results after carotid stent implantation[J]. J Interv Cardiol, 2013, 26(6): 613-622. DOI: 10.1111/joic.12077

[10] 王震, 曹晶茗. 血管内超声及药物支架防治支架内再狭窄进展[J]. 昆明医科大学学报, 2006, 27(1): 75-80. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2006.01.020.
Wang Z, Cao JM. Advances in intravenous ultrasound and drug eluting stent for the treatment of in-stent restenosis[J]. J Kunming Med Coll, 2006, 27(1): 75-80. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2006.01.020

[11] 刘清华. 冠状动脉内支架植入术及其术后再狭窄的防治研究近况[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2001, 9(3): 181-183. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2001.03.029.
Liu QH. Progress in coronary artery stenting and prevention and treatment of restenosis after stenting[J]. Pract J Cardiac Cereb PneumVasc Dis, 2001, 9(3): 181-183. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2001.03.029.

[12] Kuznetsova MA, Vaulin NA, Masenko VP, *et al*. Non-ST-elevation acute coronary syndrome. Comparison of effects of atorvastatin and rosuvastatin on blood levels of lipids and markers of inflammation[J]. Kardiologiia, 2010, 50(2): 21-25.

[13] Yun KH, Oh SK, Rhee SJ, *et al*. 12-month follow-up results of high dose rosuvastatin loading before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome[J]. Int J Cardiol, 2011, 146(1): 68-72. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.04.052.

[14] Gorgui J, Gasbarrino K, Georgakis MK, *et al*. Circulating adiponectin levels in relation to carotid atherosclerotic plaque presence, ischemic stroke risk, and mortality: a systematic review and meta-analyses[J]. Metabolism, 2017, 69: 51-66. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.002.

[15] Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, *et al*. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial[J]. Am Heart J, 2008, 155(3): 584. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.11.018.

(编辑: 兆瑞臻)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究、临床病理讨论等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhlndqg@mode301.cn