

• 临床研究 •

辛伐他汀对蛛网膜下腔出血严重并发症的影响

吴士文¹, 马维娅¹, 边红², 杨光³, 章文斌⁴

[摘要] 目的 探讨辛伐他汀对蛛网膜下腔出血严重并发症及其预后的影响。方法 98 例蛛网膜下腔出血患者随机分为治疗组和对照组(最终治疗组 32 例,对照组 48 例),治疗组给予辛伐他汀 20 mg/d;对照组予常规治疗,比较两组患者脑血管痉挛、脑积水和再出血的发生率,以及死亡率。结果 治疗组脑积水发生率 3.13%,与对照组的 18.75%有显著性差异($P < 0.05$),而脑血管痉挛、再出血及死亡率与对照组无显著性差异($P > 0.05$)。结论 辛伐他汀可以减少蛛网膜下腔出血后慢性脑积水的发生。

[关键词] 辛伐他汀;蛛网膜下腔出血;脑血管痉挛;脑积水

Effect of Simvastatin on Severe Complications of Subarachnoid Hemorrhage WU Shi-wen, MA Wei-ya, BIAN Hong, et al. The Department of Neurology, the General Hospital of Armed Police Force, Beijing 100039, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of simvastatin on severe complications and prognosis of subarachnoid hemorrhage (SAH). **Methods** 98 cases with SAH were randomly divided into the treatment groups and control group (finally, there were 32 cases in treatment group, 48 cases in control group). Patients in treatment group were given simvastatin 20 mg/day, and those in control group were treated with routine therapy. The incidences of cerebral vasospasm, hydrocephalus, rebleeding and mortality between the two groups were compared. **Results** The incidence of hydrocephalus of treatment group was 3.13%; that of control group was 18.75%, there was a significantly difference between two groups ($P < 0.05$). There were no significant differences for incidences of cerebral vasospasm, rebleeding and mortality between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Simvastatin can reduce the occurrence of hydrocephalus after SAH.

[Key words] simvastatin; subarachnoid hemorrhage; cerebral vasospasm; hydrocephalus

中图分类号: R743.35 文献标识码: A 文章编号: 1006-9771(2006)04-0326-03

[本文著录格式] 吴士文, 马维娅, 边红, 等. 辛伐他汀对蛛网膜下腔出血严重并发症的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(4): 326-328.

研究显示,辛伐他汀(simvastatin)可以减少蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)后脑血管痉挛的发生,但是否可以减少 SAH 后脑积水及再出血的发生,影响 SAH 的预后,目前缺乏相关的研究资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2001 年 2 月~2005 年 6 月收治的 SAH 患者 98 例,均在发病 24 h 内收住入院,入院时按计算机随机数字将患者分为治疗组和对照组。治疗组 49 例(最终观察 32 例,其他退出患者主要在知情同意告知时拒绝参加),采用辛伐他汀配合常规治疗。对照组 49 例(最终观察 48 例,其中 1 例不能完成的原因入院前已服用他汀类药物),采用常规治疗。最终治疗组 32 例患者中男性 12 例、女性 20 例,年龄 20~68 岁,平均(49.2±15.68)岁;合并高血压病 10 例;病情按 Hunt-Hess 分级为 1 级 9 例、2 级 15 例、3 级 5 例、4 级 3 例。对照组 48 例患者中男性 18 例、女性 30 例,年龄 18~74 岁,平均(51.2±14.02)岁;合并高血压病 13 例;Hunt-Hess 分级为 1 级 13 例、2 级 19 例、3 级 11 例、4 级 5 例。两组患者的性别、年龄、病情分级等

无显著性差异。所有入选患者均符合以下条件:符合第四届全国脑血管病会议 SAH 的诊断标准;发病 24 h 内入院;排除病情 Hunt-Hess 分级为 5 级者。患者均于发病当天行头颅 CT 检查,有 2 例未发现 SAH,后经腰穿确诊。

1.2 方法

1.2.1 数字减影血管造影术(digital subtraction angiography, DSA) 脑血管造影及动脉瘤填塞治疗 参与研究的 80 例患者中,34 例在入院后立即行脑血管造影检查,发现大脑中动脉分叉处动脉瘤 4 例、大脑中动脉 M1 段动脉瘤 1 例、大脑后动脉动脉瘤 1 例、前交通动脉动脉瘤 7 例、前交通动脉动脉瘤同时合并颈内动脉眼动脉段动脉瘤 1 例、脉络膜前动脉动脉瘤 1 例、脉络膜前动脉动脉瘤同时合并颈内动脉分叉处动脉瘤 1 例、后交通动脉动脉瘤 6 例、小脑前下动脉动脉瘤 1 例、基底动脉动脉瘤同时合并后交通动脉动脉瘤 1 例,10 例未发现动脉瘤。有 16 例行动脉瘤填塞介入治疗(治疗组 6 例,对照组 10 例),手术均成功。

1.2.2 常规治疗 患者入院后立即给予绝对卧床休息、镇静、解除精神紧张、保持大便通畅、脱水、降颅压、止血抗纤溶及对症处理。

1.2.3 辛伐他汀治疗 治疗组在以上治疗基础上加用辛伐他汀治疗 3 周,剂量为 20 mg/d,口服,昏迷患者经胃管给药。有脑血管痉挛者立即加用尼莫同静脉滴注。

作者单位:1. 武警总医院神经内科,北京市 100039;2. 山东医科大学附属济南中心医院神经内科,山东济南市 250013;3. 徐州医学院附属淮安医院神经内科,江苏淮安市 223002;4. 西安高新医院神经外科,陕西西安市 710054。作者简介:吴士文(1970-),男,江苏淮阴市人,主治医师,硕士,主要研究方向:神经肌肉疾病及脑血管病。

1.3 病情监测 发病后第 3 天、10 天、21 天及病情突然有变化时进行彩色经颅多谱勒超声检查,测量大脑中动脉的流速,流速 > 120 cm/s 可能存在脑血管痉挛。发病后第 4 周行头颅 CT 检查,SAH 后慢性脑积水的诊断标准为:①双侧侧脑室额角尖端距离 > 45 mm;②双侧尾状核内缘距离 > 25 mm;③第 III 脑室宽度 > 6 mm;④第 IV 脑室宽度 > 20 mm。满足以上标准任何一项且除外原发性脑萎缩可诊断为脑积水。对病情迅速变化、头颅 CT 检查示有出血或腰穿检查脑脊液中红细胞数突然大量增多者,考虑出现再出血。所有患者在入院时均检查血脂及肝功能,并在治疗 2 周后复查。

1.4 统计学处理 应用 Stata 7.0 统计软件进行数据处理,两组间脑血管痉挛、再出血、脑积水及死亡率比较采用 Fisher 精确概率 χ^2 检验;两组间血脂比较采用成组 t 检验;组内治疗前后的比较采用配对 t 检验。

2 结果

最终参与研究的 80 例患者中,16 例出现脑血管痉挛,其中 9 例发生于发病后第 1 周内(治疗组 4 例、对照组 5 例),7 例发生在发病后第 2 周(治疗组 2 例、对照组 5 例)。入院第 4 周,头颅 CT 检查确诊脑积水 10 例(治疗组 1 例、对照组 9 例)。治疗组患者 SAH 后慢性脑积水的发生率低于对照组($P < 0.05$),脑血管痉挛、再出血发生率以及死亡率与对照组无显著性差异($P > 0.05$),见表 1。

入院时与治疗 2 周时两组患者的血清甘油三酯(triglycerides, TG)、胆固醇(total cholesterol, TC)水平,以及组内治疗前后的血清甘油三酯、胆固醇水平均无显著性差异($P > 0.05$),见表 2。

治疗组患者服用辛伐他汀后,未出现药物性肌病及横纹肌溶解症,入院第 2 周肝肾功能检查,未见肌酸激酶(creatine kinase, CK)较入院时异常升高。

表 1 两组患者血管痉挛、脑积水、再出血及死亡率比较 [n(%)]

组别	n	血管痉挛	脑积水	再出血	死亡
治疗组	32	6(18.75) ^b	1(3.13) ^a	2(6.25) ^b	7(21.88) ^a
对照组	48	10(20.83)	9(18.75)	3(6.25)	13(27.08)

注:a.与对照组比较, $P < 0.05$; b.与对照组比较, $P > 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后血脂水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	入院时		入院 2 周	
		TG	TC	TG	TC
治疗组	32	0.42 \pm 0.26	3.97 \pm 1.25	0.40 \pm 0.46	3.52 \pm 1.02
对照组	48	0.51 \pm 0.33	4.02 \pm 1.51	0.42 \pm 0.53	3.55 \pm 1.24

3 讨论

脑血管痉挛、再出血、脑积水是 SAH 最严重的三大并发症,直接影响疾病的预后。动脉造影显示,

SAH 患者脑血管痉挛的发生率高达 70%,有 20%~30% 的患者出现脑血管痉挛的临床症状^[1-3],提示脑血管的自我调节机制受损^[4],即使给予了积极的治疗,50% 伴有脑血管痉挛的 SAH 患者将发展成脑梗死^[5]。辛伐他汀是 HMG CoA 还原酶抑制剂,可通过抑制胆固醇合成,降低低密度脂蛋白及增高高密度脂蛋白水平。同时,他汀类药物还具有抗炎、增加 NO 生物合成及恢复内皮功能,从而改善脑组织血液供应,减少缺血性损害的功能^[6]。国内外研究显示,应用辛伐他汀可减少 SAH 所引起的脑血管痉挛及神经功能缺损^[7,8]。然而,在本研究中未能发现这种作用。相反,最新的一项研究显示,发病前使用他汀类药物可能会增加 SAH 后脑血管痉挛的发生^[9]。所以对于辛伐他汀能否减少 SAH 后血管痉挛的发生,仍需做大样本更长期的观察。

SAH 2~3 周后出现的脑积水同样具有严重的危害性,其发生率约 6%~67%。Sheehan 等对 897 例 SAH 患者的研究显示,脑积水的发生率为 25.9%^[10],然而临床上对其一直缺少有效的干预手段。许多研究表明,转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 在此过程中起着重要的作用,该因子可导致蛛网膜、软脑膜纤维化,影响脑脊液的重吸收^[11]。抑制 TGF- $\beta 1$ 的表达可以改善或减轻纤维化^[12],然而长期抑制可产生致死性的过度炎症反应以及有致肿瘤的可能^[13,14]。进一步研究表明,TGF- $\beta 1$ 的致纤维化作用主要由结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)所介导。TGF- $\beta 1$ 及其诱导新合成的 CTGF 可刺激纤维母细胞增生,这些增多的成纤维母细胞被旁分泌或自分泌的 CTGF 刺激,产生大量的胶原或其他细胞外基质成份,从而导致纤维化^[15]。本研究治疗组患者服用辛伐他汀后脑积水的发生低于对照组,正是辛伐他汀干预了这一环节。他汀类药物可以通过干预 RhoA 的异戊二烯化作用抑制 CTGF mRNA 的表达^[16]。在鼠肾系膜细胞培养的研究中发现,辛伐他汀可以抑制纤维蛋白、IV 型胶原的 mRNA 的表达,而对转化生长因子没有影响^[17]。

他汀类药物是近年来被广泛使用的较为安全的降脂药物,但仍有 1%~5% 的患者可出现药物性肌病及横纹肌溶解症等严重副作用^[18-20]。本研究治疗组患者虽未出现药物副作用,但在使用他汀药物的过程中,应定期测定血清 CK,询问有无肌肉疼痛。部分 SAH 患者由于应激等原因,在使用他汀药物之前就已出现血清 CK 增高,故尤应给予关注和监测。

本研究结果显示,SAH 后使用辛伐他汀可降低脑积水的发生率,但由于未从根本上祛除病因,因此并不能降低再出血的发生率。对于辛伐他汀能否影响

SAH 后脑血管痉挛及死亡率,目前仍存在争议,有待于进行大样本、随机双盲的前瞻性研究。

[参考文献]

- [1] Kassell NF, Sasaki T, Colohan ART, et al. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 1985, 16: 562—572.
- [2] Weir BK, Macdonald RL, Stoodley M. Etiology of cerebral vasospasm[J]. Acta Neurochir Suppl (Wien), 1999, 72: 27—46.
- [3] 汪慧, 曹贵方, 何雯, 等. 尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血脑循环动力学参数的研究[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(7): 540—542.
- [4] 刘丽萍, 王春雪, 赵性泉, 等. 蛛网膜下腔出血后脑自我调节机制的持续评价[J]. 中国康复理论与实践, 2004, 10(8): 461—463.
- [5] Mayberg MR, Batjer HH, Dacey RG, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association[J]. Stroke, 1994, 25: 2315—2328.
- [6] Amir-Hanjani S, Stagliano NE, Yamada M, et al. Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and up-regulates endothelial nitric oxide synthase in mice[J]. Stroke, 2001, 32(4): 980—986.
- [7] McGirt MJ, Lynch JR, Parra A, et al. Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2002, 33(12): 2950—2956.
- [8] 李合华, 王玉梅, 毛兴爱, 辛伐他汀对蛛网膜下腔出血的治疗效果[J]. 中国误诊医学, 2005, 5(12): 2279—2280.
- [9] Singhal AB, Topcuoglu MA, Dorer DJ, et al. SSRI and statin use increases the risk for vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. Neurology, 2005, 64: 1008—1013.
- [10] Sheehan P, Polin S, Sheehan M, et al. Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosurgery, 1999, 45: 1120—1128.
- [11] Sajanti J, Heikkinen E, Majamaa K. Rapid induction of meningeal collagen synthesis in the cerebral cisternal and ventricular compartments after subarachnoid hemorrhage[J]. Acta Neurochir (Wien), 2002, 143: 821—826.
- [12] Miyajima A, Chen J, Lawrence C, et al. Antibody to transforming growth factor- β ameliorates tubular apoptosis in unilateral ureteral obstruction[J]. Kidney Int, 2000, 58: 2301—2313.
- [13] Schull MM, Ormsby I, Kier AB, et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- β gene results in multifocal inflammatory disease[J]. Nature, 1992, 359: 693—699.
- [14] Gohongi T, Fukumura D, Boucher Y, et al. Tumor-host interactions in the gallbladder suppress distal angiogenesis and tumor growth: involvement of transforming growth factor- β [J]. Nat Med, 1999, 5: 1203—1208.
- [15] Duncan MR, Frazier KS, Abramson S, et al. Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor- β -induced collagen synthesis: down-regulation by cAMP[J]. FASEB J, 1999, 13: 1774—1786.
- [16] Eberlein M, Heusinger-Ribeiro J, Goppelt-Strube M. Rho-dependent inhibition of the induction of connective tissue growth factor (CTGF) by HMG CoA reductase inhibitors (statins)[J]. Br J Pharmacol, 2001, 133(7): 1172—1180.
- [17] Nogaki F, Muso E, Yashiro M, et al. Direct inhibitory effects of simvastatin on matrix accumulation in cultured murine mesangial cells[J]. Kidney Int Suppl, 1999, 71: S198—201.
- [18] Magalhaes ME. Mechanisms of rhabdomyolysis with statins[J]. Arq Bras Cardiol, 2005, 85(Suppl 4): 42—44.
- [19] Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, et al. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy[J]. Arch Intern Med, 2005, 165: 2671—2676.
- [20] Mukhtar RY, Reckless JP. Statin-induced myositis: a commonly encountered or rare side effect? [J]. Curr Opin Lipidol, 2005, 16: 640—647.