CHINA STROKE CENTER PROJECT

CSCP

中国卒中中心建设项目

脑卒中：新理论与新实践

Stroke: New Theory and Practice

主编：王拥军 曾进胜 刘鸣 赵性泉

7

中国大百科全書出版社

脑卒中：新理论与新实践

Stroke: New Theory and Practice

7

主编：王拥军　　曾进胜

刘　鸣　　赵性泉

中国大百科全书出版社

图书在版编目（CIP）数据

脑卒中：新理论与新实践.7/王拥军等主编.-北京：中国大百科全书出版社,2013.6

ISBN 978-7-5000-9192-9

Ⅰ.①脑… Ⅱ.①王… Ⅲ.①脑血管疾病—研究 Ⅳ.①R743

中国版本图书馆CIP数据核字（2013）第120194号

策　　划：安纽医学

责任编辑：李　文

责任校对：梁嫌曦

责任印制：张新民

装帧设计：安纽医学

内文设计：蔡　蓉

中国大百科全书出版社出版发行

（北京阜成门北大街17号　邮政编码：100037　电话：010-88390732）

http://www.ecph.com.cn

北京佳信达欣艺术印刷有限公司印刷　新华书店经销

开本：787毫米×1092毫米　1/16　印张：9.75　字数：250千字

2013年6月第1版　2013年6月第1次印刷

印数：1-6500册

ISBN 978-7-5000-9192-9

定价：60.00元

本书如有印装质量问题，可与出版社联系调换。

前　言

脑卒中是严重威胁人类健康的疾病，在全球范围内，脑卒中是第二大致死性病因，每年因脑卒中死亡的人数约570万，同时脑卒中也是首位的致残性病因，给家庭和社会造成了巨大的负担。在最近几十年，脑卒中的诊疗水平有了长足的进步，如头部CT和磁共振在临床上的广泛应用、脑梗死超早期溶栓治疗、大面积脑梗死的去骨瓣减压、预防脑梗死复发的抗血小板治疗和降脂治疗、颈动脉内膜剥脱术、动脉瘤的介入治疗等，这些都有效地降低了脑卒中危害。每个方法的提出，都经历了一系列的基础研究和临床试验，凝集了众多科研人员的心血。

我国拥有全球人数最多的脑卒中患者，据2008年卫生部公布了中国新的死因顺位，脑卒中（136.64/10万）已经成为中国的第一死因。在我国绝大多数的神经科，超过80%的住院患者为脑卒中患者。近年来，我国神经科医师对脑卒中的研究兴趣日益提高，越来越多的学者参加国际临床试验，并开展了一系列高水平的研究，提高我国脑卒中研究的水平，同时也为全球的脑卒中防治工作做出了重要贡献。

为了展现国内脑卒中的研究水平，自2007年开始，首都医科大学附属北京天坛医院、中山大学附属第一医院、四川大学华西医院开始合作，结合自己正在进行的脑血管病研究，每年出版一集《脑卒中：新理论与新实践》，力图阐明全球脑血管病的进展，又联系中国实际。从已经出版的六集来看，这套丛书对于临床医师认识脑血管病，加强医院间脑血管病研究的合作起到了良好的推动作用。这次出版的《脑卒中：新理论与新实践》第七集，是以前工作的延续。希望对读者理解脑血管病新的理论知识和新的临床技术有一些帮助，也欢迎广大读者结合自身所在医院的特点，与上述的医疗中心加强沟通、开展合作，共同寻找防治脑血管病的方法。

由于本书以新知识、新技术为主，加之时间仓促，书中肯定还存在不少不足之处，恳请各位医师多提宝贵意见，以便更正。

王拥军

目　　录

001　生存还是死亡，这是一个问题　赵性泉

008　抗氧化应激治疗时代正在到来：POSITIVE研究解读　张玉梅

020　Copeptin与脑卒中　边立衡，赵性泉

029　代谢综合征与卒中　米东华，王拥军

035　后循环缺血研究进展　孙小英，赵性泉

041　动脉瘤性蛛网膜下腔出血后神经内分泌　边立衡，赵性泉

054　短暂性脑缺血发作和小卒中的预后及相关因素研究进展　鞠奕，王拥军

066　幕上皮层下梗死的病因及发病机制研究现状　杨晓萌，王拥军

073　脑出血的经典临床评测量表及改良　陆菁菁

079　脑出血急性期血肿扩大的影像学研究进展　王玮婧，赵性泉

084　早发性卒中的病因学研究进展　杨华俊，王拥军

091　新型脑出血临床评估量表　陆菁菁

099　慢性主观性头晕　鞠奕，赵性泉

105　短暂性脑缺血发作和小卒中的卒中风险评估　鞠奕，王拥军

111　非人类灵长类动物脑梗死模型的建立及其意义　陈歆然，曾进胜

120　颅内段颈内动脉狭窄临床研究现状　陈红兵，曾进胜

142　少突胶质细胞对缺血性中枢神经损伤后再生影响的研究进展　党鸽，曾进胜

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

生存还是死亡，这是一个问题 —— PROPENSITY ANALYSIS

(>10年) 研究证实抗氧化应激治疗显著降低动脉粥样硬化患者死亡率

赵性泉　首都医科大学附属天坛医院神经内科

一. 该PROPENSITY ANALYSIS研究的基本情况

二. 该PROPENSITY ANALYSIS研究的主要结果和分析

三. 抗氧化应激治疗何以显著改善AS患者生存?

四. 抗氧化应激治疗26年临床研究回顾

五. 抗氧化应激是对AS治疗的完善

在英国剧作家莎士比亚的名作《哈姆雷特》中，王子面对无法摆脱的命运说出这样一句话："To be or not to be, that is the question (生存还是死亡，这是一个问题)。"400年来，人们无数次引用它，表达对生死的无奈与失望、苦闷与彷徨。

挽救生命是医学的基本使命。在人类与动脉粥样硬化性疾病抗争的历程中，生存还是死亡，始终是医患双方要面对的悲欢两极。动脉粥样硬化性心脑疾病患者预期寿命明显缩短。弗莱明翰心脏研究调查显示：心血管疾病和卒中患者平均寿命分别减少7.4年和12年[1]。人们渴望一种完善的治疗方案，能更大程度地延长这些患者的生命。

2012年Atherosclerosis杂志发表最新研究：普罗布考改善完全再通后患者长期 (>10年) 生存倾向性分析 (Probucol therapy improves long-term (>10 year) survival after complete revascularization：A propensity analysis) [2]。其结果令人鼓舞：

1.在常规治疗基础上加用普罗布考，显著降低完全血运重建的动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 患者全因死亡55%。

2.显著降低非心源性死亡风险59%。

3.显著降低年龄≥60岁中老年亚组死亡风险51%。

4.显著降低糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 亚组死亡风险59%。

5.显著降低陈旧性心肌梗死亚组死亡风险69%。

面对这一组炫目的数字，人们不禁要问，这项研究的基本情况如何？研究结果是否客观公正？作为抗氧化应激的代表药物，普罗布考何以能如此显著地降低AS患者的死亡率？就抗AS而言，抗氧化应激治疗的价值和意义何在？

一. 该PROPENSITY ANALYSIS研究的基本情况

1.研究目的

观察加用普罗布考抗氧化应激治疗对二级预防队列完全血运重建冠心病（coronary artery disease，CAD）患者长期（>10年）死亡风险的获益。

2.入选患者

纳入标准：获得完全血运重建的CAD患者，即不含有≥50%狭窄的无侧支循环大血管。

3.治疗方法

根据是否加用普罗布考，将获得完全血运重建的1694例患者，分为普罗布考+常规治疗组（n=231）和常规治疗组（n=1463）。通过倾向性评分（Propensity Score，PS）配对在两组间产生了225对患者组。常规治疗组采用常规降脂、降压、降糖、抗血小板药物（如，阿司匹林、尼可地尔、ACE抑制剂、钙离子通道阻滞剂、β阻滞剂、他汀）治疗。

4.观察终点

重点观察完全血运重建CAD患者全因死亡及非心源性死亡风险，其中非心源性死亡包括：炎性疾病、神经退行性病变、心力衰竭和肿瘤。

5.统计分析

通过Kaplan-Meier非参数法，进行生存分析，并绘制生存曲线，评估全因死亡风险和累计生存率；通过Cox多变量比例风险回归半参数法，比较两组患者，配对后死亡风险差异及亚组死亡风险。生存分析法，可充分利用现有信息，将事件发生的结果与随访时间两个因素结合在一起进行分析，准确评价与比较随访资料。

二. 该PROPENSITY ANALYSIS研究的主要结果和分析

1.加用普罗布考显著降低完全血运重建CAD患者全因死亡55%，非心源性死亡59%（图1、图2）。

众多研究显示，心脑血管病变患者多存在多发血管AS病变，且与血管事件风险呈正相关。而完全血运重建患者普遍存在多血管AS。

PROPENSITY ANALYSIS研究中两组均有50%以上患者存在多血管AS疾病，提示再发血管事件风险增加（表1）。AS是一种系统性疾病，完全血运重建只能解决罪犯血管，不能完全干预全身多血管AS进展。加用普罗布考显著降低完全血运重建AS患者全因死亡55%。

2.加用普罗布考，降低各亚组全因死亡风险

加用普罗布考显著提高各亚组死亡风险，亚组内部无特异性差异，其中，年龄≥60岁中老年亚组死亡风险显著降低51%；糖尿病亚组死亡风险显著降低59%，陈旧性心肌梗死亚组死亡风险显

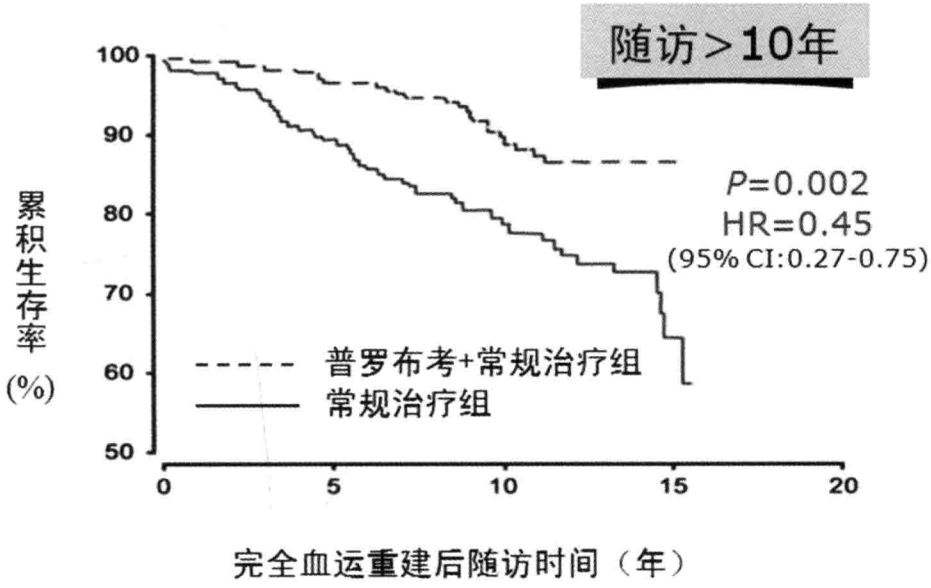

图1　加用普罗布考，全因死亡风险降低55%

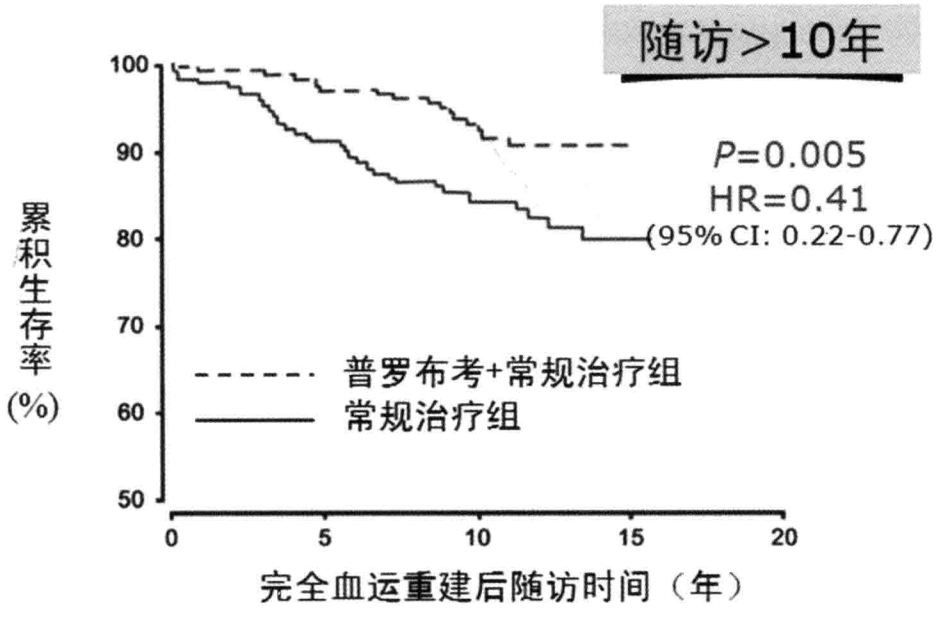

图2　加用普罗布考，非心源性死亡风险降低59%

表1　PROPENSITY ANALYSIS研究中两组患者的多血管疾病的比较

累及血管	普罗布考+常规治疗组*N*=225	常规治疗组*N*=225
病变血管数量	1.89 (0.88)	1.84 (0.95)
多血管疾病 (n, %)	125 (55.6%)	124(55.1%)

著降低69%（表2）。

糖尿病患者心、脑血管疾病的患病风险是普通人的2～4倍。高血糖加速AS进展，导致心脑血管疾病。约3/4的2型糖尿病患者死于心脑血管疾病，是2型糖尿病患者的第一位死亡原因。2008年一项南美国家卫生追踪研究[3]显示：1474例缺血性卒中患者中56.2%伴糖尿病，其5年累计无事件生存率显著降低。

PROPENSITY ANALYSIS研究结果显示，加用普罗布考显著降低合并糖尿病的AS高危患者死亡风险59%。

表2　加用普罗布考后，各亚组全因死亡风险情况

亚组（普罗布考组/总人数）	*HR*（95%*CI*）	*P*值
年龄≥60（97/195）	0.49（0.26～0.92）	0.027
糖尿病（83/165）	0.41（0.19～0.89）	0.024
陈旧性心肌梗死（72/142）	0.39（0.19～0.82）	0.013

三．抗氧化应激治疗何以显著改善AS患者生存？

动脉粥样硬化性疾病对人类健康和生命的严重影响，已经使之成为一个重大社会问题。业界一直致力于研究其发生发展和防治策略。

近10年来，人们对此类疾病的认识有了突破性进展，从“脂质沉积学说”到以“炎症和氧化应激学说”为主导，从单独强调“管腔狭窄”到关注“易损斑块和易损患者”，从关注“血脂达标”到实现“斑块稳定性和易损性”。

2002年Nature Medicine杂志出版了有史以来的第4期专刊，主题是AS。作为其开篇作者，美国心血管专家Daniel Steinberg教授比较原型低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）和氧化修饰型低密度脂蛋白（oxidized low density lipoprotein，oxLDL）对巨噬细胞的不同作用，揭示了氧化应激在AS性疾病中的重要地位。

2012年，Hiroyuki Itabe提出oxLDL在血管壁产生，是血管氧化应激的重要标志物。氧化应激是多种危险因素作用于血管壁的产物，是多种危险因素的共同通路。高血糖、高血脂、高血压、吸烟等多种危险因素促进动脉粥样硬化发生，而oxLDL与多种危险因素正相关。

氧化应激出现在AS斑块形成、发展及斑块破裂触发临床事件的所有环节中。氧化应激产生的oxLDL可导致基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs）水平升高，降解纤维帽内的胶原，导致纤维帽变薄、破损，是斑块破裂的重要机制[4]。而斑块破裂是造成心脑血管事件的极重要原因。

由此，抗氧化应激治疗可从源头阻断AS发生发展，降低oxLDL水平，并可抑制多种炎性因子

分泌，下调MMPs水平，从而抑制泡沫细胞的形成，稳定斑块，并可减小斑块体积，抑制斑块进展，阻止斑块的破裂及心脑血管事件发生。

抗氧化应激已经成为治疗AS的新靶点。普罗布考是抗氧化应激治疗的代表药物，是目前唯一可用于临床、作用最强的人工合成抗氧化应激药物。

诸多研究证实，普罗布考单用或与他汀等合用，均显示出抗氧化应激、抑制动脉粥样硬化进展、抑制斑块进展和稳定易损斑块的强大作用。普罗布考显著降低心脑血管事件、改善AS患者预后和延长患者生存。

四. 抗氧化应激治疗26年临床研究回顾

1.显著降低血管再狭窄的比例，减少心脑血管疾病复发

1986~2003年间：PRO-MPP、PART、MVP、MVP-small、CART和ISHIN等众多研究陆续发表，显示普罗布考抑制血管成形术后再狭窄，降低心脑血管疾病术后复发。

芬兰赫尔辛基大学Tatu A.Miettinen等[5]早在20世纪80年代就开展普罗布考多风险因素一级预防研究（Probucol in the Multifactorial Primary Prevention，PRO-MPP），并在American Journal of Cardiology发表，初步显示普罗布考降低血管事件的效应。2008年王劲松等[6]重新解读PRO-MPP研究，证实伴有心脑血管高危因素者加用普罗布考治疗后，缺血性血管事件发生率减少81%。

1997年Hisashi Yokoi等[7]在JACC上发表的PART研究显示，单独使用普罗布考使再狭窄率降低60%。1998年，Josep Rodés等[8]在Circulation发表MVP-small研究，显示普罗布考降低<3 mm的冠状动脉再狭窄率44%。

2003年，Jean-Claude Tardif等[9]在Circulation发表CART研究，结果显示：普罗布考使再狭窄率降至25%。同年，Takatoshi Wakeyama等[10]在Circulation上发表ISHIN研究，观察普罗布考与ARB联用预防PCI术后再狭窄作用，显示普罗布考显著减小术后血管增生面积。

2.阻止斑块发生发展，稳定易损斑块，减少临床事件

2002~2009年间，FAST、PAS、Fukuoka Study等研究陆续发表，证实普罗布考阻止动脉粥样硬化斑块的发生发展，稳定易损斑块，减少心脑血管事件。

2002年Yasunori Sawayama等[11]在JACC上发表福冈动脉粥样硬化试验（FAST研究）。患者分为普罗布考组与普伐他汀组，使用普罗布考后患者颈动脉内膜厚度下降。普罗布考组的死亡数和终点事件发生率均远远优于对照组，显示普罗布考可减少事件，延缓患者的生存率。

邹春颖等[12]观察PAS（普罗布考，阿司匹林，他汀）疗法对脑梗死预后的影响。将550例动脉粥

样硬化脑梗塞患者随机分至A组（阿司匹林或氯吡格雷），AS组（阿司匹林+阿托伐他汀）和PAS组（普罗布考+阿司匹林+阿托伐他汀），随访3个月和12个月。PAS组病死率、复发率和不良事件发生率均较A组和AS组明显降低（$P<0.05$）。

李晓军等[13]观察普罗布考对120例颈动脉粥样硬化斑块患者易损斑块（软斑）及心脑血管事件再发的作用，入选患者随机分为常规治疗组和常规治疗加普罗布考组，每组60例。治疗6个月后，与常规治疗组比较，加用普罗布考组的心脑血管病事件发生率显著降低（$P<0.05$）。治疗6个月后至1年的心脑血管病事件和再住院情况比较，加用普罗布考组心脑血管病事件（包括急性脑梗死、脑出血、短暂性脑缺血发作、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛）发生率显著低于常规治疗组（$P=0.031$）。提示普罗布考有效干预颈动脉粥样硬化斑块中易损斑块的发生发展，降低心脑血管疾病事件。

3.显著降低心脑血管事件，延长患者无血管事件生存期

前述2002年发表的FAST研究中，已经显示普罗布考可减少动脉粥样硬化血管事件，提高生存率。

2008年，Shizuya Yamashita等[14]在Journal of Atherosclerosis and Thrombosis上发表POSITIVE研究：探讨普罗布考长期治疗（20年）对高危人群大血管事件风险的二级预防，纳入家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia，FH）患者400例，随访20年结果显示，加用普罗布考，显著降低高危人群大血管事件再发率87%，大幅度提高无大血管事件生存（$P<0.001$）。

Kei Endo等[15]随访2~3年观察102例糖尿病患者（尿白蛋白清除率>300 mg/g Cr）。分为常规治疗组和常规治疗加用普罗布考组，平均随访28个月，最长随访3年。结果显示，加用普罗布考显著降低患者尿蛋白和血清肌酐水平，延迟糖尿病肾病开始血透时间。随访3年生存曲线显示，加用普罗布考可明显延长糖尿病肾病患者无血透生存时间，提高患者生存质量，延长患者寿命。

而在令人瞩目的2012年PROPENSITY ANALYSIS（>10年）研究中，加用普罗布考显著降低完全血运重建AS患者全因死亡达55%，同时显著降低各亚组的全因死亡风险，证实使用普罗布考降低AS性心脑血管疾病患者死亡风险的长期获益。

五．抗氧化应激是对AS治疗的完善

古往今来，人类从未停止对于健康和长寿的追求。而在现代科技高度发展的今天，AS疾病仍有极高的发病率和死亡率。“To be or not to be, that is the question.”生存还是死亡，这仍然是一个问题。

幸运的是，近年对AS疾病机制的研究已经进入一个新的发展阶段。落实到临床上，现有的常

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

规治疗手段亟需提升，以期在更上游阻断AS的发生发展，从而获得更好的临床疗效，特别是生存收益。

抗氧化应激治疗，作用于多种危险因素的共同途径，干预AS启动、斑块形成发展和斑块破裂触发临床事件的整个过程。普罗布考作为抗氧化应激的代表药物，通过有效抑制氧化应激和炎症，稳定易损斑块，从而降低心脑血管事件，显著提高AS患者生存质量，延长患者寿命。

参考文献

1 Peeters A, Mamun AA, Willekens F, et al. A cardiovascular life history. Eur Heart J, 2002, 23:458-466.

2 Kasai T, Miyauchi K, Kubota N, et al. Probucol therapy improves long-term (>10-year) survival after complete revascularization:A propensity analysis. Atherosclerosis, 2012, 220:463-469.

3 Gunarathne A, Patel JV, Potluri R, et al. Increased 5-year mortality in the migrant South Asian stroke patients with diabetes mellitus in the United Kingdom:The West Birmingham Stroke Project. Int J Clin Pract, 2008, 62:197-201.

4 Ambrosen JA, Martinez EE. A new paradigm for plaque stabilization. Circulation, 2002, 105:2000-2004.

5 Miettinen Tatu A, Huttunen JK, Naukkarinen V, et al. Long-term use of probucol in the multifactorial primary prevention of vascular disease. Am J Cardiol, 1986, 57:49H-54H.

6 王劲松, 余金明. 普罗布考可改善血管病高风险人群冠状动脉事件结局. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16:763-766.

7 Yokoi H, Daida H, Kuwabara Y, et al. Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty:the probucol angioplasty restenosis trial. JACC, 1997, 30:855-862.

8 Josep Rodés, Côté G, Lespérance J, et al. Prevention of restenosis after angioplasty in small coronary arteries with probucol. Circulation, 1998, 97:429-436.

9 Tardif JC, Grégoire J, Schwartz L, et al. Effects of AGI-1067 and probucol after percutaneous coronary interventions. Circulation, 2003, 107:552-558.

10 Wakeyama T, Ogawa H, Iida H, et al. Effects of candesartan and probucol on restenosis after coronary stenting results of insight of stent intimal hyperplasia inhibition by new angiotensin II receptor antagonist (ISHIN) trial. Circ J, 2003, 67:519-524.

11 Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, et al. Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST). J Am Coll Cardiol, 2002, 39:610-616.

12 邹春颖, 于凤伟, 高凤荣. PAS方案治疗动脉粥样硬化血栓形成型脑梗死的疗效. 中国老年学杂志, 2011, 12:2205-2206.

13 李晓军, 肖卫军. 普罗布考对颈动脉粥样硬化不稳定斑块影响. 中国卒中杂志, 2010, 5:130-133.

14 Yamashita S, Hbujo H, Arai H, et al. Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events:a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. J Atheroscler thromb, 2008, 15:292-303.

15 Endo K, Miyashita Y, Sasaki H, et al. Probucol delays progression of diabetic nephropathy. Diabetes Res Clin Pract, 2006, 71:156-163.

抗氧化应激治疗时代正在到来：POSITIVE研究解读

张玉梅　首都医科大学附属天坛医院

一．抑制氧化应激与炎症：动脉粥样硬化干预的关键靶点
二．抗炎抗氧化应激的聚焦药物
三．长期应用普罗布考二级预防高危人群大血管事件（POSITIVE研究）：20年降低高危患者大血管事件再发风险87%
四．POSITIVE研究带来的启示：抗氧化应激时代正在到来

一．抑制氧化应激与炎症：动脉粥样硬化干预的关键靶点

2005年，Harjot K.Saini等[1]总结了动脉粥样硬化治疗的多个靶点，提出抑制氧化应激与炎症，与降脂、抗血小板一样，也是动脉粥样硬化干预的关键靶点。哈佛医学院心血管专家Peter Libby，是丰富了动脉粥样硬化脂质氧化学说的代表学者，2012年Libby总结了动脉粥样硬化发生的调控机制，指出抗氧化应激是抗动脉粥样硬化治疗重要的组成部分[2]。因此，在现有治疗方案基础上，抗氧化应激，可进一步完善动脉粥样硬化治疗方案。

二．抗炎抗氧化应激的聚焦药物

抗氧化剂是一类能帮助捕获并中和自由基的物质，进而祛除自由基对人体的损害。人类应用抗氧化剂历史久远，早在公元前中国即有饮用绿茶（含天然抗氧化剂茶多酚）的记载。抗氧化剂根据来源可分为天然抗氧化剂（如维生素C、维生素E、β胡萝卜素等）和合成抗氧化应激药物（如普罗布考）。

(一) 天然抗氧化剂：未显示体内抗氧化效果

体外研究显示，天然抗氧化剂可清除自由基，保护内皮细胞，抑制参与动脉粥样硬化的炎症因子；然而，多个大型随机对照临床试验却宣告失败，如心脏预后预防评估（Heart Outcome Prevention Evaluation，HOPE）[3]、一级预防研究（Primary Prevention Project，PPP）[4]、抗动脉粥样硬化研究（Cambridge Heart Anti-Oxidant Study，CHAOS）[5]。提示天然抗氧化剂在临床研究中未能显示预期的抗氧化效果。

为明了其原因，让我们回顾氧化应激的定义：氧化应激是生物应激的重要组成，指生物体在受到损伤后，体内大量产生的自由基与天然抗氧化系统（内源性与天然抗氧化物质）的失衡，导致自

由基对生物体组织、细胞的氧化损伤。可见人体通过天然抗氧化系统无法对抗氧化应激。

由于构效特性的限制，天然抗氧化剂的抗氧化作用可逆且能力较弱，组织穿透力差，并不是人体内有效的抗氧化剂；相比之下，合成抗氧化剂（如普罗布考）经过人为优化设计，具有抗氧化能力强等优势[6]。

（二）合成抗氧化应激药物：普罗布考

普罗布考的研发思路来源于食品添加剂叔丁基羟基甲苯（BHT）。1977年，普罗布考作为调脂药物在美国上市，随后广泛应用于临床，但因降脂机制不明，于1995年由MMD公司主动退市[7]。近年来，随着对动脉硬化机制研究的深入，发现普罗布考显示出良好的抗动脉粥样硬化作用，其机制与抗氧化、抗炎、稳定易损斑块、改善血管内皮功能、抑制内膜增生等密切相关[8-10]。

从结构上看，普罗布考有14个亲脂性甲基且结构对称，具有很强的脂溶性，可有效穿越细胞膜，进入组织；另外，分子中2个抗氧化活性基团酚羟基，不但抗氧化能力强，而且与自由基结合后可形成不可逆的联苯醌[11]。多项临床研究证实普罗布考可稳定易损斑块，降低二级预防事件发生率[12-17]。在最新的《药理学》中，已将抗氧化应激作为抗动脉粥样硬化药物的单独一类，普罗布考是目前临床应用的抗氧化应激药物唯一代表[18]。这一“老药”再次引起国内外学者的广泛关注，焕发出“新的光彩”。

三．长期应用普罗布考二级预防高危人群大血管事件（POSITIVE研究）：20年降低高危患者大血管事件再发风险87%

随着临床研究的不断深入，近年来动脉粥样硬化的治疗取得了一些突破性的进展，2008年，最新的POSITIVE研究诠释了普罗布考在动脉粥样硬化相关疾病二级预防中的重要作用[19]。

（一）研究背景

虽然已有众多临床研究，积累了大量普罗布考治疗动脉粥样硬化疾病的医学证据，包括长期治疗可延缓家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia，FH）患者动脉粥样硬化进展[20-21]，降低颈动脉内膜中层厚度[22-23]，降低动脉粥样硬化患者血管成形术后事件再发率[24-26]，均为普罗布考防治动脉粥样硬化提供了依据，但是目前暂无评估普罗布考预防大血管事件或疾病的大型、随机、双盲、对照研究。为了评估普罗布考长期治疗的临床获益和安全性，研究人员进行了一项队列研究，探讨高危人群FH患者，使用普罗布考治疗是否降低大血管事件风险。

（二）入选人群：动脉粥样硬化的高危患者（FH患者）

本队列研究纳入的患者人群为：1984～1999年，在15个中心经心血管或内分泌专家确诊的FH患者。

1.FH患者的特征

FH是一种遗传性疾病，发生比例约为1∶500，存在细胞膜表面低密度脂蛋白受体（LDLR）基因突变，LDLR数目仅为正常人1/2。Ayfer G zü Pirinccioglu等[27]与Real等[28]研究发现，与对照组（普通人群）比较，FH患者的氧化型低密度脂蛋白（oxLDL）、脂质过氧化产物丙二醛（MDA）与蛋白羰基化物（PCO）显著高于正常人群，表明FH患者的氧化应激水平增高。而且FH患者的胆固醇水平是普通人群重度升高的表现，血浆胆固醇浓度通常是正常人的2～3倍，介于300～400 mg/dl。Jarauta等[29]对572例FH患者研究发现，各年龄组的FH患者颈动脉内-中膜厚度明显高于对照组，表明FH患者动脉粥样硬化进展较正常人群迅速。Jay D.Horton等[30]报道，FH患者的先天性心脏病风险可提前至10～40岁。以上的研究表明，FH患者氧化应激水平升高，血脂水平增高，动脉粥样硬化进展较正常人早，而且心脑血管疾病风险增加。

FH与普通患者的血脂水平、病变进展有所不同，两者的异同点见表1。

表1 FH和普通患者的异同

	FH患者	一般人群
血脂升高水平	TC≥300mg/dl	TC>200mg/dl
氧化应激水平	较同龄普通人群高	较同龄FH患者低
高脂血症发生时间	儿童时期	中年时期
心脑血管疾病发生时间	10～30岁	50岁左右
病变进展	迅速	缓慢

2.入选FH患者与样本量相关性

FH患者发病率仅约1/500，需从61500～123000例已发心脑血管疾病患者中筛选。

（三）样本量要求

既往研究证实，普罗布考可显著降低心脑血管事件。因此，研究人员假设两组5年血管事件发生率相差10%（普罗布考组15%vs 非普罗布考组25%），采用Log-rank双侧检验（α=5%，检验效能80%）来检测差异。计算结果为：常规治疗组与加用普罗布考组的样本量均为200例，因此，总样本量400例患者即可获取真实可靠的结果。

（四）研究方案

研究人员收集1984～1999年期间，在日本全国15个心血管和代谢疾病治疗中心接受治疗的FH患者信息，所有患者均符合FH诊断标准。本研究共入选410例FH患者，男187例，女223例，平均年

龄49.6岁。平均LDL-C水平为250 mg/dl。根据治疗方案的不同分为2组：常规治疗组（降脂药物、降压药物、降糖药物、抗血小板药物等）及加用普罗布考组（常规治疗+普罗布考500～1000 mg/d）。平均随访时间为15年，最长超过20年。

（五）研究终点：再发血管事件

主要目的是评估再发心脑血管事件的时间，再发心脑血管事件包括急性心肌梗死（MI）、心绞痛（AP）、心脏衰竭（HF）、脑卒中、短暂性脑缺血发作（TIA）或外周动脉疾病（PAD）导致的入院或死亡，以及观察期间各种因素导致24 h以内的猝死。

（六）研究结果

为确定大血管事件的危险因素，通过单变量Cox比例风险模型分析发生率与基线数据的相关性，20%为显著性水平；多变量Cox比例风险模型分析达到显著性水平10%，作为校正的危险因素。校正已选择危险因素后，评估治疗的影响。采用二元变量（例如BMI≥25与BMI<25，饮酒与不饮酒相比）计算危险比（hazard ratio，HR），95%可信区间（confidence interval，CI），连续变量增加一个标准差即可预测HRs，包括总胆固醇（TC）。计算结果见表2。

采用Kaplan-Meier法计算无事件生存率。二级预防组的无事件生存率曲线见图1。

结果显示：加用普罗布考，在长达20年的时间里，可降低大血管事件再发风险87%，大幅度提高无大血管事件生存率。

加用普罗布考，显著降低高危人群大血管事件再发率，见图2。

表2 Cox回归模型多因素分析结果

因素	二级预防		
	HR	95%*CI*	*P*
总胆固醇(TC)	–	–	–
饮酒	–	–	–
外周动脉疾病(PAD)	–	–	–
眼睑黄色素瘤	2.94	1.02～8.47	0.05
糖尿病	2.58	0.76～8.76	0.13
使用普罗布考	0.13	0.05～0.34	<0.001

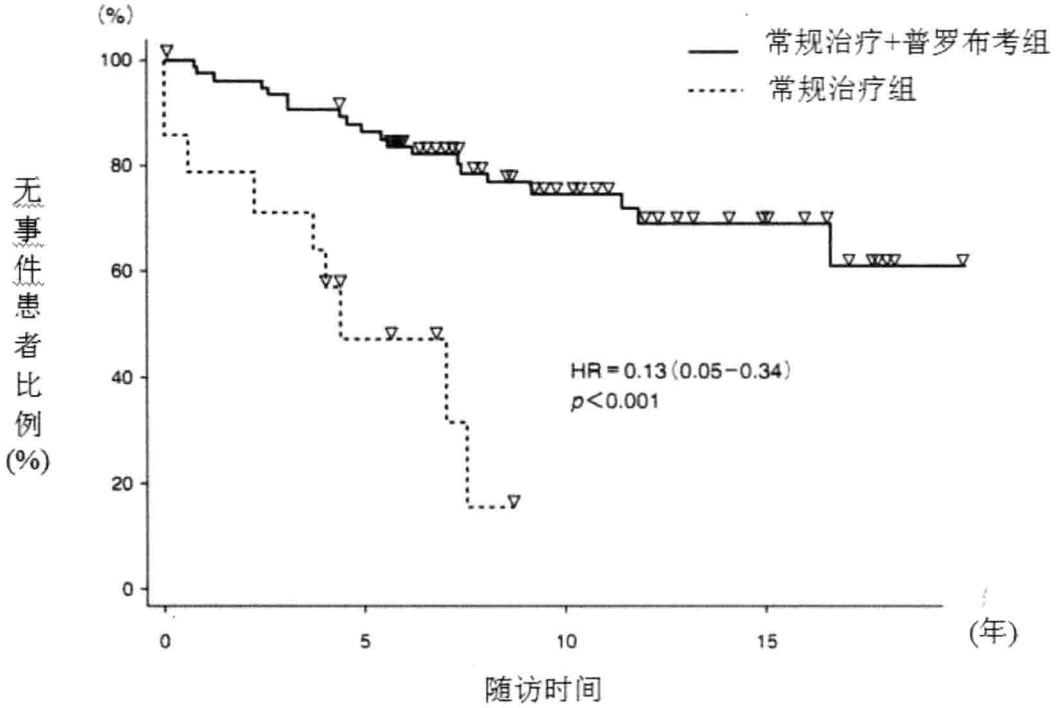

图1　Kaplan—Meier法计算无事件生存率

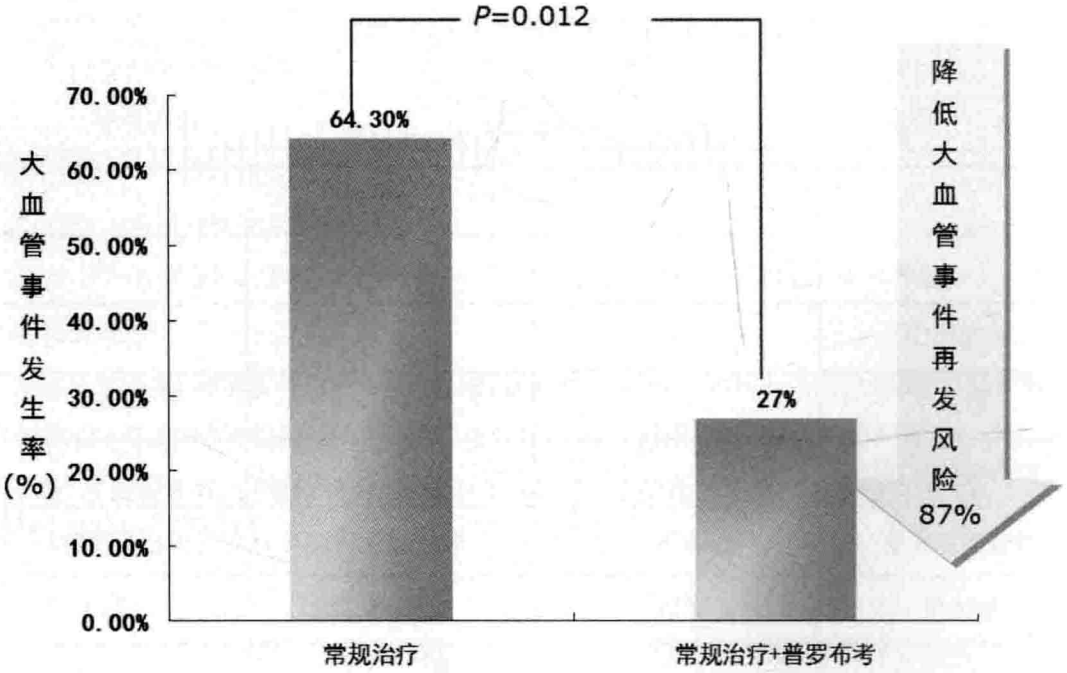

图2　常规治疗+普罗布考组和常规治疗组患者大血管的发生率

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com