

• 论著 •

阿托伐他汀治疗急性缺血性脑卒中的量效关系探讨

张海波

山东省广饶县人民医院神经内科, 山东省东营市 257300

摘要:目的 探讨不同剂量阿托伐他汀治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效。方法 将 125 例急性缺血性脑卒中患者随机分为 3 组,阿托伐他汀剂量为 A 组 10 mg/d, B 组 20 mg/d, C 组不加用任何调脂药物。比较治疗前后 3 组患者血脂、炎症因子和纤维蛋白原(FIB)水平,以及神经功能缺损情况和日常生活能力的变化。结果 B 组 TC、TG、LDL-C 下降幅度显著大于 A 组($P < 0.05$);A、B 组炎症因子水平下降幅度及 ADL 及 NIHSS 评分改善幅均显著大于 C 组($P < 0.01$),且 B 组炎症因子和 FIB 水平下降幅度显著大于 A 组($P < 0.05$)。结论 与 10 mg/d 的剂量相比,20mg/d 的阿托伐他汀治疗急性缺血性脑卒中患者,可更为有效地降脂、抗炎,从而稳定动脉粥样硬化斑块,恢复神经系统损伤,提高生活质量,且安全性较好。

关键词:阿托伐他汀;缺血性脑卒中;量效关系;炎症因子;纤维蛋白原

Study on dose-effect relationship in atorvastatin therapy for acute ischemic stroke

ZHANG Hai-Bo. Department of Neurology, Guangrao People's Hospital, Dongying, Shandong 257300, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of different doses of atorvastatin in the treatment of acute ischemic stroke.

Methods One hundred and twenty-five cases of acute ischemic stroke were divided into three groups randomly. Group A received atorvastatin 10 mg/d, group B received atorvastatin 20 mg/d, and group C did not receive any lipid-lowering drugs. The blood levels of lipids, inflammatory cytokines, and fibrinogen (FIB), neurological impairment status, and viability before and after treatment were evaluated among the three groups. **Results** The decreases in levels of total cholesterol, triglyceride, and low-density lipoprotein cholesterol in group B were significantly higher than those in group A ($P < 0.05$). The decreases in levels of inflammatory cytokines and increases in scores of Activities of Daily Living and National Institute of Health Stroke Scale in groups A and B were significantly higher than those in group C ($P < 0.01$). The decreases in levels of inflammatory cytokines and FIB in group B were significantly higher than those in group A ($P < 0.05$). **Conclusions** For patients with acute ischemic stroke, atorvastatin 20 mg/d, compared with atorvastatin 10 mg/d, can lower lipid levels and reduce inflammation more effectively, so as to stabilize atherosclerotic plaques, restore the nervous system function, and improve the quality of life with higher safety.

Key words: atorvastatin; ischemic stroke; dose-effect relationship; inflammatory cytokine; fibrinogen

随着人们生活水平的提高,饮食结构及生活习惯的改变,我国乃至全球范围内急性缺血性脑卒中的发病率逐年上升,其转归优良与否直接影响患者的生活质量。急性缺血性脑卒中的病因基础是动脉粥样硬化,在此基础上发生局部脑组织缺血坏死是其基本病理过程。血清总胆固醇(total cholesterol, TC)或低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平的升高是该病重要的独立危险因素^[1],而动脉粥样硬化斑块的不稳定

性在该病的发病过程中具有不可或缺的作用,另一方面,炎症因子介导的炎症反应所引起内皮功能障碍可导致斑块不稳定性的发生^[2,3]。因此,调节血脂代谢、抑制炎症反应、改善内皮功能等是治疗急性缺血性脑卒中的主要手段。他汀类药物除具有调脂作用外,还可抗炎、抗氧化,改善微循环,以达到稳定斑块,甚至消除斑块的目的。但是,如何更加合理地应用他汀类药物,以达到更好的治疗效果,是值得深入探讨的问题。本研究对比了不

收稿日期:2014-03-26;修回日期:2014-06-24

作者简介:张海波(1976-),男,学士学位,神经内科副主任,主要从事脑血管病防治的研究。E-mail:li1040368@sina.com。

同剂量阿托伐他汀治疗急性缺血性脑卒中患者的临床疗效及安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究共纳入2012年5月至2013年1月至我院神经内科治疗的急性缺血性脑卒中患者125例。125例患者中男性76例,女性49例,年龄40~75岁,平均 (55.62 ± 6.59) 岁;吸烟者46例,不吸烟者79例;合并高血压63例,高脂血症59例,糖尿病18例。

纳入标准:均符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准^[4],且经头颅CT或MRI证实;发病6~48 h内入院(发病时间小于6 h者应采用溶栓治疗);美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)判定结果显示神经功能缺损为中度(16~30分)。排除标准:出血性脑血管病患者;合并严重心肺、肝肾功能不全,自身免疫性疾病,恶性肿瘤者;血压高于190/120 mmHg者;入组前3个月内使用过抗氧化剂或自由基清除剂者;对本研究中所使用药物过敏者。

将上述125例患者随机分为A、B、C三组,A组42例,B组42例,C组41例,三组患者性别、年龄、吸烟率、合并症等临床资料经统计学分析,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

三组患者入院后均依据具体病情给予减轻脑组织水肿、抗血小板聚集、改善微循环、营养神经,以及控制血压或血糖等常规治疗。在此基础上,A组每天晚餐时口服阿托伐他汀10 mg,B组则每天晚餐时口服阿托伐他汀20 mg,C组不加用任何调

脂药物。三组疗程均为28 d。

1.3 观察指标

患者入院后第二天清晨及疗程结束后第二天清晨分别采集空腹静脉血,进行各项指标的检查:①血脂:包括TC、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)及LDL-C;②炎症因子:超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9);③纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)。治疗前后分别采用日常生活能力(activities of daily living, ADL)量表和美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评估三组患者日常生活能力和神经功能缺损的恢复。

详细记录三组患者治疗期间所发生的不良反应。

1.4 统计学处理

应用SPSS 13.0软件包进行数据分析。计数资料以百分比表示,计量资料以均数 \pm 标准差表示。组间比较采用方差检验或 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血脂水平变化

治疗后A、B两组血脂水平均较治疗前显著下降($P < 0.01$),而C组治疗前后无显著变化($P > 0.05$);B组TC、TG及LDL-C下降幅度显著大于A组($P < 0.05$),而两组HDL-C水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 三组患者治疗前后血脂水平的变化 (mmol/L; $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
A组	42	治疗前	4.68 \pm 0.53	1.40 \pm 0.23	1.03 \pm 0.12	3.11 \pm 0.28
		治疗后	3.81 \pm 0.39 ** ^{##} Δ	1.26 \pm 0.20 ** ^{##} Δ	1.17 \pm 0.16 ** ^{##}	2.25 \pm 0.23 ** ^{##} Δ
B组	42	治疗前	4.72 \pm 0.44	1.43 \pm 0.29	1.05 \pm 0.18	3.15 \pm 0.30
		治疗后	3.62 \pm 0.41 ** ^{##}	1.15 \pm 0.21 ** ^{##}	1.20 \pm 0.19 ** ^{##}	2.15 \pm 0.18 ** ^{##}
C组	41	治疗前	4.75 \pm 0.56	1.41 \pm 0.26	1.02 \pm 0.16	3.12 \pm 0.25
		治疗后	4.68 \pm 0.51	1.38 \pm 0.25	1.03 \pm 0.10	3.05 \pm 0.27

注:与本组治疗前相比,** $P < 0.01$;与C组相比,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与B组相比, Δ $P < 0.05$ 。

2.2 炎症因子及FIB水平变化

治疗后三组患者hsCRP、MCP-1及MMP-9水平均显著低于治疗前($P < 0.05$; $P < 0.01$),A、B组治疗后均显著低于C组($P < 0.01$),且B组显著

低于A组($P < 0.05$)。A、B组治疗后FIB水平均显著低于治疗前,且B组显著低于A组($P < 0.05$),而C组治疗前后FIB水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表 2 三组患者治疗前后炎症因子及 FIB 水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	hsCRP(mg/L)	MCP-1(pg/ml)	MMP-9(ng/l)	FIB(g/L)
A 组	42	治疗前	6.41 ± 1.53	478.56 ± 143.30	325.40 ± 53.21	3.63 ± 0.85
		治疗后	3.98 ± 1.46 ^{***△}	336.89 ± 96.53 ^{***△}	175.63 ± 45.91 ^{***△}	3.22 ± 0.74 ^{*△}
B 组	42	治疗前	6.48 ± 1.80	481.52 ± 150.23	323.85 ± 50.42	3.58 ± 0.81
		治疗后	3.20 ± 1.53 ^{***}	287.50 ± 95.69 ^{***}	154.12 ± 29.15 ^{***}	2.81 ± 0.71 ^{***}
C 组	41	治疗前	6.40 ± 1.79	480.59 ± 149.53	320.84 ± 52.49	3.61 ± 0.90
		治疗后	5.09 ± 1.63 ^{**}	395.50 ± 92.56 ^{**}	232.50 ± 33.25 ^{**}	3.40 ± 0.98

注:与本组治疗前相比,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与 C 组相比,^{##} $P < 0.01$;与 B 组相比,[△] $P < 0.05$ 。

2.3 日常生活能力、神经功能缺损的恢复情况及安全性

治疗后三组患者 ADL 评分及 NIHSS 评分均较治疗前显著改善($P < 0.01$),A、B 组改善幅度显著大于 C 组($P < 0.01$),但 A、B 两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。三组患者治疗期间均未发现可能与阿托伐他汀相关的不良反应。见表 3。

表 3 三组患者日常生活能力及神经功能缺损的恢复情况 (分; $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ADL 评分	NIHSS 评分
A 组	42	治疗前	25.72 ± 1.43	22.86 ± 2.69
		治疗后	55.10 ± 6.24 ^{***}	11.52 ± 1.22 ^{***}
B 组	42	治疗前	25.86 ± 1.48	23.10 ± 2.82
		治疗后	57.06 ± 6.12 ^{***}	11.23 ± 1.50 ^{***}
C 组	41	治疗前	25.31 ± 1.56	23.22 ± 2.66
		治疗后	39.56 ± 4.32 ^{**}	15.85 ± 1.45 ^{**}

注:与本组治疗前相比,^{**} $P < 0.01$;与 C 组相比,^{##} $P < 0.01$ 。

3 讨论

急性缺血性脑卒中是由于各种因素所引起的脑组织局部区域血液供应障碍,从而引发一系列炎症反应,最终导致局部组织缺氧缺血性损伤甚至坏死。这一系列炎症反应由局部炎症因子、黏附分子、巨噬细胞等的数量分泌增多所介导,早期对患者进行积极干预可有效减少或阻止炎症级联反应的进行,从而改善临床结局。

阿托伐他汀为 HMG-CoA 还原酶选择性抑制剂,该药是治疗急性缺血性脑卒中最为常用的药物之一,其主要作用机制包括^[5,6]:①通过抑制肝脏内 HMG-CoA 还原酶向甲羟戊酸转化来减少胆固醇的合成,并使脂蛋白水平显著下降。②增加肝脏内 LDL-C 受体数量,提高其活性,从而降低 LDL-C 水平,促进动脉粥样硬化斑块的缩小、稳定甚至清除。③具有抗氧化应激的作用,促进组织纤溶酶原激活物的合成与释放,提高纤溶活性,从而使脑组织局部血流增加、微循环改善。④参与粥样硬化斑

块形成的炎症反应过程,通过中枢神经系统调节作用,抑制炎症因子的合成与分泌,从而发挥有效的抗炎作用。对于阿托伐他汀治疗急性缺血性脑卒中的最佳剂量研究中,肖天祯等^[7]认为,20 mg/d 以及 40 mg/d 的阿托伐他汀与 10 mg/d 相比,其降低血脂的作用更为明显,且没有出现需要干预的肝功能损害;丁帅等^[8]的研究认为,20 mg/d 的阿托伐他汀较 10 mg/d 对血脂、hs-CRP 以及氧化低密度脂蛋白的改善作用更强。这些研究均说明大剂量阿托伐他汀不仅可以降低血脂水平,延缓或减轻动脉硬化过程,还可以减轻炎症反应。

hs-CRP 是由肝细胞合成的急性期反应蛋白,对机体炎症刺激或组织损伤的敏感性较高,且不受放化疗、皮质激素治疗等的影响,稳定性较好。该物质的升高可预示心血管疾病的发生与发展,同样也在缺血性脑血管病的诊断、疗效判断过程中发挥重要作用。研究发现,血清 hsCRP 水平与脑卒中患者的疾病程度呈正相关,也就是说,患者脑组织缺血面积越大,其血清 hsCRP 水平就越高^[9],因此,我们应用 hsCRP 作为判断疗效的炎症指标之一。MCP-1 为趋化因子,具有诱导单核/巨噬细胞趋化和激活的作用,该物质参与了动脉粥样硬化形成过程以及缺血性脑血管病发生、发展过程,尤其在缺血性脑卒中患者缺血再灌注后脑组织炎症反应过程中扮演着重要角色。MMP-9 由中性粒细胞和巨噬细胞分泌,是一种明胶酶,主要参与基质蛋白的降解,使基底膜破裂,从而干扰局部脑组织正常的微循环。研究发现,缺血性脑卒中患者缺血再灌注后,MMP-9 含量在其脑组织缺血区域周围的中性粒细胞和血管内皮细胞中显著上升,且与缺血面积呈正相关^[10]。因此,MCP-1 和 MMP-9 均可证实参与了缺血性脑卒中的炎症反应过程,本次研究也对这两个炎症因子进行了监测。有研究认为,FIB 是动脉粥样硬化的始发因素,认为其较 LDL-C 更早地沉淀于血管壁上,这一过程使得血管内皮通透性

发生改变,导致 LDL 在血管内皮下聚集并被氧化成 ox-LDL^[11],而此时,先前已沉淀于血管壁上的 FIB 与 ox-LDL 发生协同作用,共同促进血管平滑肌细胞增殖,并逐渐迁徙至血管内膜,诱发动脉粥样斑块形成。因此,FIB 在炎症反应发生、动脉粥样硬化形成、血小板活化以及血栓形成与脱落过程中的作用不容小觑。

本研究将不同剂量的阿托伐他汀以及不应用阿托伐他汀的患者进行比较,结果表明,应用阿托伐他汀可显著降低血脂水平,且 20 mg/d 较 10 mg/d 对 TC、TG 及 LDL-C 的下降更为显著;应用阿托伐他汀可更为显著地降低脑卒中患者 hsCRP、MCP-1 及 MMP-9 这三项炎症因子以及 FIB 的含量,且 20 mg/d 较 10 mg/d 下降更为明显;另外,三组患者在治疗期间均未发现与阿托伐他汀相关的不良反应。以上结果说明,阿托伐他汀在急性缺血性脑卒中患者的治疗中可有效发挥降脂、抗炎的作用,且量效关系明显,即 20 mg/d 的疗效优于 10 mg/d。在主观疗效方面,三组患者 ADL 评分及 NIHSS 评分均较治疗前显著降低,应用阿托伐他汀对日常生活能力及神经功能缺损情况的改善较为显著,但是不同剂量阿托伐他汀在主观疗效方面的量效关系并不明显,还有待于扩大样本量、延长观察时间来进一步证实。

综上所述,与 10 mg/d 的剂量相比,20 mg/d 的阿托伐他汀治疗急性缺血性脑卒中患者,可更为有效地降脂、抗炎,从而稳定动脉粥样硬化斑块,恢复神经系统损伤,提高生活质量,且安全性较好,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] 朱幼玲,朱双根,徐格林,等. 脑梗死患者的颈动脉斑块特点及相关危险因素的回归分析. 中华老年心脑血管病杂志,2009,11(9): 686-688.
- [2] 樊云峰. 超敏 C 反应蛋白与急性缺血性脑卒中的相关性研究. 临床荟萃,2010,25(4): 339-340.
- [3] Huang Y, Jing J, Zhao XQ, et al. High-sensitivity C-reactive protein is a strong risk factor for death after acute ischemic stroke among Chinese. CNS Neurosci Ther, 2012, 18(3): 261-266.
- [4] 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志,1996,29(6): 379-381.
- [5] 骆黎,徐芳. 不同剂量阿托伐他汀对脑梗死患者炎症因子和颈动脉粥样硬化的影响. 中国全科医学,2012,15(5): 524-526.
- [6] Tsai NW, Lee LH, Huang CR, et al. The association of statin therapy and high-sensitivity C-reactive protein level for predicting clinical outcome in acute non-cardioembolic ischemic stroke. Clin Chim Acta, 2012, 413(23-24): 1861-1865.
- [7] 肖天祚,李继来. 缺血性脑卒中患者阿托伐他汀降脂达标及安全性影响因素分析. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(15): 6884-6888.
- [8] 丁帅,何军. 不同剂量他汀类药物对缺血性脑卒中患者 hs-CRP 和 ox-LDL 的影响. 安徽医药,2014,18(6): 1160-1161.
- [9] 杨静,张保华,蒋薇,等. 他汀类药物对脑梗死患者急性期血脂和高敏 C 反应蛋白的影响. 中华老年心脑血管病杂志,2012,14(6): 567-569.
- [10] Nie SW, Wang XF, Tang ZC. Correlations between MMP-2 / MMP-9 promoter polymorphisms and ischemic stroke. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(2): 400-404.
- [11] 刘玉梅,李贵. 不同剂量阿托伐他汀治疗对急性脑梗死患者纤维蛋白原的影响. 中国医师进修杂志,2009,32(24): 21-23.

[1] 朱幼玲,朱双根,徐格林,等. 脑梗死患者的颈动脉