

· 临床研究 ·

强化阿托伐他汀对缺血性脑梗死伴颈动脉粥样硬化患者血脂及 hs-CRP 的影响

陈小容, 张波, 潘飞豹, 赵磊, 胡然

遂宁市中心医院神经中心, 四川 遂宁 629000

摘要: **目的** 探讨强化阿托伐他汀对缺血性脑梗死伴颈动脉粥样硬化患者血清血脂及超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平的影响及其意义。**方法** 选择遂宁市中心医院 2013 年 1 月至 2017 年 12 月收治的 80 例缺血性脑梗死伴颈动脉粥样硬化患者,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各 40 例。观察组采用强化阿托伐他汀(40 mg),对照组采用常规阿托伐他汀(20 mg),疗程为 6 个月。比较两组患者治疗前后的血脂和 hs-CRP 水平、神经功能缺损评分 [美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分],并随访观察不良反应情况。**结果** 两组患者年龄、性别、糖尿病史、高血压史、吸烟史、饮酒史均无统计学差异 (P 均 >0.05)。治疗 6 个月后,观察组的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 及 hs-CRP 水平均低于对照组 [(2.45 ± 0.45) mmol/L vs (3.67 ± 0.63) mmol/L, (2.34 ± 0.34) mmol/L vs (3.36 ± 0.35) mmol/L, (3.34 ± 0.64) mmol/L vs (5.63 ± 0.34) mmol/L, (1.34 ± 0.45) mg/L vs (5.36 ± 0.34) mg/L, P 均 <0.01];高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 高于对照组 [(1.92 ± 0.42) mmol/L vs (1.66 ± 0.39) mmol/L, $P < 0.01$]。随访 6 个月时观察组 NIHSS 评分优于对照组 [(9.34 ± 2.50) 分 vs (12.34 ± 5.50) 分, $P < 0.05$]。住院及随访期间两组患者均未发生严重不良事件。**结论** 与常规剂量阿托伐他汀相比较,强化阿托伐他汀可以显著改善患者的血脂和 hs-CRP 水平,有利于患者神经功能恢复。

关键词: 缺血性脑梗死; 颈动脉粥样硬化; 低密度脂蛋白胆固醇; 高密度脂蛋白胆固醇; 阿托伐他汀; 超敏 C 反应蛋白

中图分类号: R 743.33 R 541.4 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2018)05-0659-04

Effect of atorvastatin on serum levels of lipid and high-sensitivity C-reactive protein in patients with ischemic cerebral infarction and carotid atherosclerosis

CHEN Xiao-rong, ZHANG Bo, PAN Fei-bao, ZHAO Lei, HU Ran

Department of Neurology, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China

Abstract: Objective To observe and analyze the effects of atorvastatin on serum levels of lipid and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with ischemic cerebral infarction and carotid atherosclerosis and their significances.

Methods Eighty patients with ischemic cerebral infarction and carotid atherosclerosis were selected and divided into observation group and control group according to different therapy method ($n = 40$, each). The intensive atorvastatin was given in observation group, and conventional atorvastatin was given in control group. All patients were treated for 6 months. The levels of blood lipid and hs-CRP, neurological deficit score [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)] before and after treatment and follow-up observation of adverse reactions were compared between two groups. **Results**

There were no significant differences in age, sex, history of diabetes mellitus and hypertension, smoking habits and alcohol consumption (all $P > 0.05$). After 6 months of treatment, the levels of low density lipoprotein (LDL-C) [(2.45 ± 0.45) mmol/L vs (3.67 ± 0.63) mmol/L], total cholesterol (TC) [(2.34 ± 0.34) mmol/L vs (3.36 ± 0.35) mmol/L], triglyceride [(3.34 ± 0.64) mmol/L vs (5.63 ± 0.34) mmol/L] and hs-CRP [(1.34 ± 0.45) mg/L vs (5.36 ± 0.34) mg/L] in observation group were significantly lower than those in control group, and high density lipoprotein (HDL-C) was higher than that in control group [(1.92 ± 0.42) mmol/L vs (1.66 ± 0.39) mmol/L, all $P < 0.01$]. At 6 months after treatment, NIHSS score in observation group was better than that in control group [(9.34 ± 2.50) points vs (12.34 ± 5.50) points, $P < 0.05$]. After 6 months of follow-up, there were no serious adverse events during 6-month follow-up in both two groups.

Conclusion Intensive atorvastatin treatment can significantly decrease the levels of blood lipid and hs-CRP in patient with

ischemic cerebral infarction and carotid atherosclerosis compared with conventional dose of atorvastatin.

Key words: Acute myocardial infarction; Carotid atherosclerosis; Low density lipoprotein; High density lipoprotein; Atorvastatin; High-sensitivity C-reactive protein

高脂血症是脑卒中的主要风险因素^[1]。在发病早期治疗高脂血症有助于改善急性脑卒中的预后^[2]。他汀类药物具有降脂作用,已成为急性脑梗死药物治疗措施的基础,同时具有独立于降脂作用外的其他作用,包括抗炎、抗氧化、内皮血管功能改善、血小板稳定化、神经-内分泌系统激活等^[3-4],被称为多效性降脂药物。与标准化方案相比,强化降脂治疗方案对于降低脑梗死患者的脑血管不良事件的发生率和死亡率可能起到更强的保护作用^[4]。研究发现,动脉粥样硬化的本质是一种炎症反应^[5]。在缺血性脑梗死的发生发展过程中,甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和总胆固醇(TC)水平升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低,这与已证实的炎症反应密切相关。缺血性脑梗死以及颈动脉粥样硬化与炎症及脂质代谢之间的关系非常密切,深入研究两者之间的关系,将有助于更有效的预防和治疗动脉粥样硬化,减少脑血管事件的发生。本研究旨在观察与分析强化阿托伐他汀对于缺血性脑梗死伴颈动脉粥样硬化患者血清血脂以及超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平的影响及其意义。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2013 年 1 月至 2017 年 12 月缺血性脑梗死合并颈动脉粥样硬化患者 80 例。所有患者均符合 1995 年第四届全国脑血管疾病会议修订的诊断标准,并经 CT 或 MRI 确诊,发病在 72 h 以内。纳入标准:(1)既往无缺血性脑梗死史;(2)颅脑 CT 或 MRI 检查无占位性病变或其他器质性病变;(3)无凝血功能障碍。排除标准:(1)既往有缺血性脑梗死史,并且遗留神经功能缺损;(2)病情危重;(3)颅内存在占位性病变或其他器质性病变;(4)有严重的精神残疾;(5)有严重的凝血功能紊乱。按照随机数字表法分为观察组(40 例)和对照组(40 例)。两组患者年龄、性别、糖尿病史、高血压史、心绞痛史、血脂水平、hs-CRP 水平、吸烟史、饮酒史、发病时间均无统计学差异(P 均 >0.05),具有可比性。见表 1。

1.2 治疗方法 观察组和对照组患者入院当日起每晚分别给予阿托伐他汀(立普妥,辉瑞制药有限公司)40 mg 与 20 mg 口服,同时根据病情给予抗血小板、抗凝以及维持水电解质平衡等药物治疗。

1.3 血标本的采集与储存 所有患者均在入院 24 h

表 1 两组患者一般资料比较 ($n=40$)

项目	观察组	对照组	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.45 \pm 12.34	67.34 \pm 14.54	1.290	0.200
性别[男,例(%)]	28(70.0)	27(67.5)	0.058	0.809
糖尿病[例(%)]	23(57.5)	24(60.0)	0.052	0.820
高血压[例(%)]	25(62.5)	22(55.0)	0.464	0.495
吸烟[例(%)]	13(32.5)	14(35.0)	0.056	0.813
饮酒[例(%)]	11(27.5)	12(30.0)	0.061	0.804
心绞痛史[例(%)]	6(15.0)	7(17.5)	0.092	0.761
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.87 \pm 0.84	4.92 \pm 0.93	0.252	0.801
甘油三酯(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.26 \pm 0.56	2.17 \pm 0.67	0.651	0.516
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.03 \pm 0.65	3.14 \pm 0.61	0.780	0.437
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.33 \pm 0.31	1.36 \pm 0.31	0.432	0.664
hs-CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	7.34 \pm 0.46	7.26 \pm 0.35	0.875	0.384
发病时间(h, $\bar{x} \pm s$)	4.60 \pm 1.50	5.10 \pm 1.70	1.394	0.167

内采集空腹静脉血 5 ml,随机入组后即给予相应他汀类药物干预。在随访 6 个月时,再次采集空腹静脉血 5 ml。所有血液标本采出后均于 4 °C 静置约 60 min,随即以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,于 70 °C 超低温冰箱保存待测。

1.4 血脂和 hs-CRP 的测定 血脂水平依据本院检验科生化分析仪进行测定。记录入选对象治疗前后的血清 LDL-C、HDL-C、TG 和 TC 水平。hs-CRP 采用胶增强免疫透射比浊法。仪器为普门 PA-990 特定蛋白检测仪(深圳)。试剂为乳胶增强透射免疫比浊法检测试剂盒及配套的校准品由深圳普门科技有限公司提供,产品编号为 YZB/粤 2048-2013。将标准品稀释配制成 5 个不同浓度的标准品:10、19、38、76、162 mg/L,进行 5 点定标,形成标准曲线。标本为 20 μ l,试剂 1 为 180 μ l,试剂 2 为 35 μ l,波长 340 nm,5 min 后进行透射比浊。

1.5 观察指标 所有入选患者于出院后继续在本院神经内科门诊复诊,随访 6 个月,记录治疗后血脂和 hs-CRP 水平,以及神经功能预后、服药依从性和主要不良反应发生情况。

1.6 测量工具

1.6.1 Morisky 用药依从性问卷(MMAS-8) MMAS-8 共有 7 个条目,满分为 8 分, <6 分为依从性差,6~8 分为依从性中等,8 分为依从性好。

1.6.2 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS) NIHSS 包括 15 个项目的神经功能检查量表。共包括 11 个维度,分别是意识、凝视、视野、面瘫、运动(上肢、下肢)、共济、感觉、语言、构音障碍、忽视症。满分为 42 分,0~1 分为正常或近乎正常;1~4 分为轻

度卒中/小卒中;5~15 分为中度卒中;15~20 分为中-重度卒中;21~42 分为重度卒中。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验和重复测量资料的方差分析;计数资料以百分数表示,组间比较使用 χ^2 检验;有序资料的比较采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后的血脂和 hs-CRP 水平比较 经过 6 个月的治疗,观察组 TC、TG、LDL-C、hs-CRP 水平均低于对照组,HDL-C 水平高于对照组(P 均 < 0.01)。见表 2。

2.2 两组患者 NIHSS 评分比较 两组治疗前 NIHSS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。随访 3、6 个月时两组 NIHSS 评分均较治疗前降低(P 均 < 0.01);但 3 个月时两组 NIHSS 评分无统计学差异($P > 0.05$);6 个月时观察组 NIHSS 评分优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者治疗依从性比较 观察组和对照组患者的治疗依从性相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者治疗后血脂和 hs-CRP 水平比较

($n = 40, \bar{x} \pm s$)

组别	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	hs-CRP (mg/L)
观察组	2.34 ± 0.34	3.34 ± 0.64	2.45 ± 0.45	1.92 ± 0.42	1.34 ± 0.45
对照组	3.36 ± 0.35	5.63 ± 0.34	3.67 ± 0.63	1.66 ± 0.39	5.36 ± 0.34
t 值	13.220	19.985	9.966	2.869	45.079
P 值	0.000	0.000	0.000	0.005	0.000

表 3 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较 ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	3 个月	6 个月
观察组	19.10 ± 2.50	14.12 ± 1.50*	9.34 ± 2.50* ^Δ
对照组	18.95 ± 2.25	15.45 ± 2.18*	12.34 ± 5.50*

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组比较,^Δ $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者的治疗依从性比较 例(%)

组别	例数	依从性好	依从性中等	依从性差
观察组	40	28(70.0)	10(25.0)	2(5.0)
对照组	40	27(67.5)	11(27.5)	2(5.0)
Z 值			0.226	
P 值			0.822	

2.4 两组患者主要不良反应比较 经过 6 个月随访发现,两组患者均未发生严重不良反应。观察组仅有 2 例肌病,经对症治疗后缓解。

3 讨论

近年来,脑卒中的发病率和死亡率急剧上升,已

经成为人类死亡的主要原因之一。其中,缺血性脑卒中占有所有脑卒中的 30%~40%,是患者预后不良和猝死的主要原因。缺血性脑卒中的发病机制非常复杂。其中,颈动脉粥样硬化斑块形成、血小板激活、动脉血栓形成、颈动脉痉挛、脑组织缺血或坏死是缺血性脑卒中的潜在病理机制。缺血性脑卒中和颈动脉粥样硬化病理过程中的猝死,主要是由于不稳定斑块破裂,导致不稳定的血流动力学。研究表明,几乎所有的斑块破裂都与斑块不稳定有关,而很少涉及到颈动脉管腔的狭窄。颈动脉粥样硬化斑块累积的炎症细胞与纤维帽的厚度相关,如果系统性炎症因素增加,就会导致斑块的不稳定和破裂。早期诊断,早期干预可能在很大程度上改善缺血性脑卒中的预后。血管内超声研究发现,缺血性脑卒中患者存在脑梗死相关罪犯血管,同时,非罪犯血管内亦有斑块破裂,即易损斑块^[6]。

高脂血症和血管炎症在颈动脉粥样硬化和血栓形成事件中发挥了关键作用。研究发现,高 TG、TC 以及 LDL-C 和颈动脉疾病进展与代谢综合征风险增加相关^[7]。作为一种简单的脑血管事件评估方式,血脂水平可以在一定程度上反映患者的系统性炎症反应。临床推荐对脑卒中患者常规测定血脂水平以完善患者风险评估。

在以炎症反应为特征的机体代谢紊乱的病理生理过程中,机体的脂质代谢也发生了变化。研究发现,脂质代谢紊乱发生在脑卒中的急性期中,包括血浆 TC、TG 以及 LDL-C 水平升高,HDL-C 水平降低^[8-9]。此外,LDL-C 和 HDL-C 的组成成分也发生了变化,这也证明脑卒中与机体的炎症反应密切相关。脑卒中患者体内 HDL-C 水平降低,抗炎作用减弱。同时,脑卒中的发生发展过程中,炎症和脂质代谢之间存在非常密切的关系,深入研究两者之间的关系,将有助于最有效的预防和治疗动脉粥样硬化并减少心血管事件的发生。

大型、多中心临床试验已经证实,通过使用 HMG-CoA 还原酶抑制剂(他汀类)抑制内源性胆固醇合成可以降低心脑血管危险人群的原发和继发性心脑血管事件的发生概率^[10-11]。除此之外,在预防动脉粥样硬化方面他汀类药物改善血管内皮功能,调节炎症反应,并维持斑块稳定性,从而防止血栓形成^[12-15]。此类所谓的“多效性”作用被认为是他汀类药物启用之后 24 h 之内、血脂水平下降前发生(数周)。

本研究结果显示,强化阿托伐他汀治疗 6 个月

组明显降低, HDL-C 水平比对照组明显增加。这表明与常规他汀降脂治疗相比, 强化他汀降脂治疗能够明显改善患者的血脂和抑制炎症反应。本研究结果还显示, 观察组与对照组均无死亡的病例, 两组之间的服药依从性相比较无差异; 观察组的 2 例患者发生肌病, 对照组无患者发生严重不良反应, 两组比较无统计学差异。这表明与常规他汀降脂治疗相比较, 强化他汀降脂治疗并不会明显增加严重不良反应, 也不会导致服药依从性降低。

综上所述, 强化他汀降脂治疗能够明显改善缺血性脑梗死患者的血脂及神经功能, 抑制炎症反应。本研究结果表明强化他汀降脂治疗是一种安全、有效, 能够明显改善缺血性脑梗死合并颈动脉粥样硬化患者预后的手段。

参考文献

- [1] 林禹, 丰宏林. 脂肪因子与脑卒中关系的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(1): 107-110.
- [2] Wu W, Guan Y, Xu K, et al. Plasma homocysteine levels predict the risk of acute cerebral infarction in patients with carotid artery lesions [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4): 2510-2517.
- [3] 张云书. 三种降脂药物对老年急性脑梗死合并高血脂患者治疗效果及血脂水平的影响分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(2): 213-216.
- [4] 卓建明, 卢良春, 管晓斌, 等. 阿托伐他汀强化降脂对急性脑梗死患者的疗效及血脂和血清炎症因子水平影响[J]. 中国药师, 2015, 18(10): 1779-1781.
- [5] Lubrano V, Venturi E, Balzan S, et al. Impact of risk factor for ather-

osclerosis on microvascular endothelial function: an in vitro study [J]. *Theor Biol Forum*, 2015, 108(1/2): 75-88.

- [6] Lee SY, Shin DH, Shehata I, et al. Association between fractional flow reserve and coronary plaque characteristics assessed by optical coherence tomography [J]. *J Cardiol*, 2016, 68(4): 342-345.
- [7] 沈彩云. 冠心病患者脂类代谢及炎症因子与代谢综合征关系探究[J]. 当代医学, 2012, 18(23): 43-44.
- [8] 李文娣, 曲典, 关标. 进展性脑卒中患者应用阿托伐他汀治疗的效果研究[J]. 航空航天医学杂志, 2017, 28(10): 1164-1166.
- [9] 张迪. 脑血栓形成病人采取阿托伐他汀治疗对延缓动脉粥样硬化及降低血脂的作用[J]. 航空航天医学杂志, 2017(10): 1240-1242.
- [10] 张伏龙. 他汀类药物的临床应用研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(5): 568-570.
- [11] 王伟, 谢淑红, 马力远. 新型 HMG-CoA 还原酶抑制剂匹伐他汀治疗高脂血症研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(7): 868-869.
- [12] Okuyama H, Langsjoen PH, Hamazaki T, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8(2): 189-199.
- [13] Feig JE, Feig JL, Kini AS. Statins, atherosclerosis regression and HDL: insights from within the plaque [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 189: 168-171.
- [14] Storino Farina M, Rojano Rada J, Molina Garrido A, et al. Statins and atherosclerosis: the role of epigenetics [J]. *Medwave*, 2015, 15(10): e6324.
- [15] 戴庭敏, 沈遥遥, 张杨波, 等. 他汀类药物对中枢非脑血管疾病的多效性作用及机制[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(15): 2575-2577.

收稿日期: 2017-11-25 编辑: 王娜娜