

• 临床研究 •

阿托伐他汀强化治疗脑梗死的临床研究

陈德艳, 周 慧*, 戎天艺

上海市杨浦区市东医院 神经内科, 上海 200438

摘要: **目的** 探讨阿托伐他汀强化治疗脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2018年9月—2019年8月在上海市杨浦区市东医院治疗的脑梗死患者78例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各39例。对照组口服阿托伐他汀钙片, 20 mg/次, 1次/d; 治疗组口服阿托伐他汀钙片, 40 mg/次, 1次/d。两组患者均治疗4周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平, NIHSS评分和Barthel指数, 及血清基质金属蛋白酶-7(MMP-7)、MMP-8和MMP-12水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为79.49%, 显著低于治疗组的94.87%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组TC、TG和LDL-C水平显著下降($P < 0.05$), HDL-C水平显著上升($P < 0.05$), 且治疗组明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者NIHSS评分显著下降($P < 0.05$), Barthel指数显著上升($P < 0.05$), 且治疗组NIHSS评分和Barthel指数明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清MMP-7、MMP-8和MMP-12指标显著下降($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 阿托伐他汀强化治疗脑梗死患者的疗效确切, 能更有效控制血脂水平, 改善神经功能, 提高日常生活能力。

关键词: 阿托伐他汀钙片; 脑梗死; 血脂; 神经功能缺损评分; 基质金属蛋白酶

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)08-1548-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.08.009

Clinical study on atorvastatin in the intensive treatment of cerebral infarction

CHEN De-yan, ZHOU Hui, RONG Tian-yi

Department of Neurology, Shanghai Yangpu Shidong Hospital, Shanghai 200438, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of intensive treatment of brain infarction with atorvastatin. **Methods** Patients (78 cases) with cerebral infarction in Shanghai Yangpu Shidong Hospital from September 2018 to August 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 39 cases. Patients in the control group were administered with Atorvastatin Calcium Tablets, 20 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Atorvastatin Calcium Tablets, 40 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the levels of TG, TC, LDL-C and HDL-C, NIHSS scores and Barthel indexes, and the levels of MMP-7, MMP-8 and MMP-12 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 79.49%, which was significantly lower than 94.87% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TC, TG and LDL-C in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but the HDL-C levels were significantly increased ($P < 0.05$), and the blood lipid levels in the treatment group were significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but the Barthel indexes were significantly increased ($P < 0.05$), and these indicators in the treatment group were significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of MMP-7, MMP-8 and MMP-12 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Intensive treatment of cerebral infarction with atorvastatin is effective, can significantly control blood lipid level, improve nerve coagulation and improve ability of daily living.

Key words: Atorvastatin Calcium Tablets; cerebral infarction; blood lipid; NIHSS score; matrix metalloproteinase

收稿日期: 2020-04-02

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研课题计划项目(2017450)

作者简介: 陈德艳, 主要从事神经内科临床工作。E-mail: shanghaichendy@126.com

*通信作者 周 慧

脑梗死是神经科常见病和多发病,致残率与病死率较高。研究发现动脉粥样硬化斑块不稳定发生破裂或溃疡形成是引起脑梗死的主要原因,其中基质金属蛋白酶-7(MMP-7)、(MMP-8)和(MMP-12)参与了动脉粥样硬化斑块形成和发展过程,在其发病中起重要作用^[1-2]。阿托伐他汀是临床常用的他汀类药物,治疗脑梗死患者效果较好,但其是否具有调节血清MMP-7、MMP-8和MMP-12的作用目前国内鲜有报道^[3-4]。本研究观察了阿托伐他汀强化治疗对脑梗死患者血脂、神经功能、日常生活能力及血清MMP-7、MMP-8和MMP-12指标的影响及疗效。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取2018年9月—2019年8月在上海市杨浦区市东医院住院治疗的脑梗死患者78例,均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中的诊断标准^[5],且经头颅影像学检查确诊。其中男42例,女36例;年龄42~79岁,平均年龄(64.96±6.48)岁;发病至就诊时间8~23 h,平均时间(16.11±2.79)h。

排除标准:(1)以往存在缺血性或出血性脑卒中病史;(2)合并有严重的器质性疾病者;(3)发病时间≥24 h。

1.2 药物

阿托伐他汀钙片由辉瑞制药有限公司生产,规格20 mg/片,产品批号170802。

1.3 分组和治疗方法

随机将78例患者分为对照组和治疗组,每组各39例。其中对照组男22例,女17例;年龄43~79岁,平均年龄(65.07±6.52)岁;发病至就诊时间10~23 h,平均时间(15.97±2.81)h。治疗组男20例,女19例;年龄42~77岁,平均年龄(64.84±6.43)岁;发病至就诊时间8~21 h,平均(16.24±2.75)h。两组患者性别、年龄和发病时间等一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

两组均酌情予脱水降颅内压、维持血压和血糖平稳、抗血小板聚集和脑神经保护等基础治疗。对照组口服阿托伐他汀钙片,20 mg/次,1次/d;治疗组口服阿托伐他汀钙片,40 mg/次,1次/d。两组患者均治疗4周。

1.4 疗效评价标准^[5]

根据治疗前后神经缺损评分好转率评估疗效,其中痊愈、显著进步、进步和无效对应的好转率分别为91%~100%、46%~90%、18%~45%和<17%。

总有效率=(痊愈+显著进步+进步)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血脂水平检测 采用全自动生化分析仪测定血清三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。

1.5.2 神经功能损伤评估 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)进行评估,共13项总分45分,得分越高表示神经功能损伤越严重^[6]。

1.5.3 日常生活能力评估 采用Barthel指数进行评价,共10项总分100分,得分越高表示日常生活能力越高^[7]。

1.5.4 血清MMP-7、MMP-8和MMP-12指标测定 取空腹肘静脉血约5 mL,低温离心分离血清,置于-70℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)法进行测定,试剂盒购自上海研晶生化有限公司。

1.6 不良反应

观察并对比两组治疗期间不良反应状况。

1.7 统计学方法

采用SPSS 20.0软件,计量与计数资料分别以 $\bar{x} \pm s$ 和百分率表示,分别采用 t 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组痊愈12例,显著进步10例,进步9例,临床总有效率为79.49%。治疗组痊愈16例,显著进步12例,进步9例,临床总有效率为94.87%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组血脂水平比较

治疗后,两组TC、TG和LDL-C水平较治疗前显著下降($P<0.05$),HDL-C水平较前显著上升($P<0.05$),且治疗组变化幅度较对照组更显著($P<0.05$),见表2。

2.3 两组NIHSS评分和Barthel指数比较

治疗后,两组患者NIHSS评分较治疗前显著下降($P<0.05$),Barthel指数较前显著上升($P<0.05$),且治疗后治疗组变化幅度较对照组更明显($P<0.05$),见表3。

2.4 两组血清MMP-7、MMP-8和MMP-12比较

治疗后,两组血清MMP-7、MMP-8和MMP-12水平较治疗前显著下降($P<0.05$),且治疗后治疗组下降幅度较对照组更明显,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	12	10	9	8	79.49
治疗	39	16	12	9	2	94.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表2 两组血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on lipid levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	39	治疗前	6.32 ± 0.82	1.54 ± 0.26	1.23 ± 0.18	4.13 ± 0.74
		治疗后	5.12 ± 0.57*	1.42 ± 0.23*	1.41 ± 0.24*	3.24 ± 0.52*
治疗	39	治疗前	6.27 ± 0.75	1.56 ± 0.24	1.25 ± 0.17	4.15 ± 0.77
		治疗后	4.56 ± 0.51* [▲]	1.33 ± 0.21* [▲]	1.54 ± 0.25* [▲]	2.82 ± 0.42* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment表3 两组NIHSS评分和Barthel指数比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on NIHSS scores and Barthel indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分		Barthel 指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	20.97 ± 3.13	14.56 ± 2.84*	35.93 ± 4.30	49.46 ± 6.12*
治疗	39	21.45 ± 3.16	10.13 ± 1.59* [▲]	36.17 ± 4.72	60.19 ± 7.74* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment表4 两组血清MMP-7、MMP-8和MMP-12比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on MMP-7, 8 and 12 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MMP-7/(pg·mL ⁻¹)	MMP-8/(pg·mL ⁻¹)	MMP-12/(pg·mL ⁻¹)
对照	39	治疗前	138.67 ± 22.28	104.29 ± 17.34	10.94 ± 1.73
		治疗后	102.09 ± 15.34*	75.39 ± 12.74*	8.26 ± 1.09*
治疗	39	治疗前	140.28 ± 20.37	105.37 ± 18.07	10.89 ± 1.84
		治疗后	72.43 ± 14.48* [▲]	51.72 ± 10.62* [▲]	6.14 ± 0.81* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

对照组和治疗组不良反应发生率分别为 7.69% 和 12.82%, 除治疗组 1 例发生轻度肝功能异常外, 余均为胃肠道反应, 症状较轻。两组发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

脑梗死是神经内科常见和多发疾病, 主要是由于脑动脉粥样硬化斑块不稳定, 破裂脱落形成血栓引起管腔狭窄, 严重时发生闭塞, 导致局部脑组织

缺血性坏死, 造成脑组织功能丧失引起的临床综合征^[8]。脑梗死的临床致残率和致死率较高, 病情可反复发作, 治疗后部分患者会出现神经功能障碍、语言或吞咽障碍等问题, 影响日常生活能力及生活质量, 甚至危及生命。

大量研究发现他汀类药不仅具有良好的降脂作用, 而且可纠正促炎症因子/抗炎症因子的比例失调, 改善血管壁的内皮功能, 稳定动脉粥样硬化易损斑块, 已广泛用于脑卒中 1、2 级预防, 但在临床

上发现使用常规剂量他汀类药物治疗脑梗死的作用有限,效果不甚理想^[9-10]。近年来研究发现他汀类药物治疗脑梗死的疗效、转归和预后,与药物剂量明显相关,这为临床使用大剂量他汀类药物强化治疗脑梗死提供了依据^[11-12]。万令等^[12]研究发现大剂量阿托伐他汀强化治疗脑梗死的疗效优于常规剂量的阿托伐他汀,能更明显降低血脂水平及控制炎症反应。

MMP是一组锌或钙依赖性的蛋白水解酶家族,其中MMP-7、MMP-8和MMP-12的主要作用是维持细胞外基质和基底膜结构的稳定性^[13-14]。当脑组织破坏时,MMP-7、MMP-8和MMP-12会大量释放呈高表达,可激活脑血管中的部分蛋白结构,促进细胞外基质降解和基底膜破裂,降低易损动脉斑块的稳定性;还能破坏血脑屏障结构,增加通透性引起脑水肿,参与脑卒中后的继发性脑损伤发病过程^[15-16]。因此,通过降低MMP-7、MMP-8和MMP-12指标,抑制细胞外基质和基底膜的降解,是治疗脑梗死的一种新途径^[17-18]。本研究显示,治疗4周后,治疗组临床总有效率优于对照组,且治疗组TC、TG和LDL-C水平下降幅度,HDL-C水平上升幅度较对照组更显著;治疗组NIHSS评分下降幅度、Barthel指数上升幅度亦比对照组更明显。提示阿托伐他汀强化治疗缺血性脑卒中患者的疗效优于常规剂量治疗,不仅能更有效控制血脂水平,而且能显著改善神经功能,提高日常生活能力。同时研究还发现,治疗4周后,治疗组血清MMP-7、MMP-8和MMP-12水平下降幅度较对照组更明显。提示阿托伐他汀强化治疗脑梗死中能更明显降低血清MMP-7、MMP-8和MMP-12指标,推测可能通过减少MMP-7、MMP-8和MMP-12的释放,抑制细胞外基质和基底膜的降解,提高了易损斑块的稳定性^[19-20]。同时研究发现对照组和治疗组分别出现不良反应3例和5例,症状较轻。提示阿托伐他汀强化治疗安全性更佳。

综上所述,阿托伐他汀强化治疗脑梗死患者的疗效确切,安全性更佳,能更有效控制血脂水平,改善神经功能,提高日常生活能力,其作用机制可能与其能降低血清MMP-7、MMP-8和MMP-12指标,抑制细胞外基质和基底膜降解密切相关。

参考文献

[1] Seo J H, Guo S, Lok J, *et al.* Neurovascular matrix metalloproteinases and the blood-brain barrier [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(25): 3645-3648.

- [2] 肖承年,梁海山,刘美英,等.急性脑梗死患者颈动脉斑块与MMP-7、MMP-12及超敏C反应蛋白的关系研究[J].*中国当代医药*, 2015, 31(25): 54-56.
- [3] Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, *et al.* Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) [J]. *Circulation*, 2009, 120(12): 1084-1090.
- [4] 韦朝霞,祁风,刘祖佑,等.大剂量阿托伐他汀强化治疗急性脑梗死临床观察[J].*广东医学*, 2013, 34(16): 2569-2571.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组.急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南[J].*中华神经科杂志*, 2010, 43(2): 146-153.
- [6] 全国第四届脑血管病学术会议.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 381-383.
- [7] 陈善佳,周小炫,方云华,等.日常生活活动能力量表在脑卒中康复临床使用情况的调查[J].*中国康复医学杂志*, 2014, 29(11): 1044-1049.
- [8] Nomura E, Kohriyama T, Kozuka K, *et al.* Significance of serum soluble thrombomodulin level in acute cerebral infarction [J]. *Eur J Neurol*, 2015, 11(5): 329-334.
- [9] Arboix A, García Eroles L, Oliveres M, *et al.* Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first ever ischaemic stroke: A pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia [J]. *BMC Neurology*, 2010, 10(1): 47-49.
- [10] Jauch E C, Saver J L, Adams H P, *et al.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870-947.
- [11] Biffi A, Devan W J, Anderson C D, *et al.* Statin treatment and functional outcome after ischemic stroke case-control and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2011, 42(5): 1314-1319.
- [12] 万令,姚柳萍.大剂量阿托伐他汀强化治疗急性缺血性脑卒中的疗效分析[J].*中国继续医学教育*, 2017, 9(8): 168-169.
- [13] 许莹,王亚萍,曾庆岭.糖尿病合并脑梗死患者急性期血清IL-18、MMP-7和MMP-8水平的变化及阿托伐他汀调脂治疗的干预作用[J].*中国当代医药*, 2012, 19(20): 10-15.
- [14] Lenglet S, Montecucco F, Mach F. Role of matrix metalloproteinases in animal models of ischemic stroke [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13(2): 161-166.
- [15] Yang Y, Estrada E Y, Thompson J F, *et al.* Matrix

- metalloproteinase-mediated disruption of tight junction proteins in cerebral vessels is reversed by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor in focal ischemia in rat [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(10): 697-709.
- [16] Malemud C J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview [J]. *Front Biosci*, 2006, 11(1): 1696-1701.
- [17] Phipps J E, Hatami N, Galis Z S, *et al.* A fluorescence lifetime spectroscopy study of matrix metalloproteinases-2 and -9 in human atherosclerotic plaque [J]. *J Biophotonics*, 2011, 4(2): 650-658.
- [18] Jian LK, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and free radicals in cerebral ischemia. [J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 39(1): 71-80.
- [19] 罗小金, 吴志鹏. 阿托伐他汀强化降脂对急性脑梗死患者基质金属蛋白酶的影响及疗效观察 [J]. *中国药物与临床*, 2013, 13(6): 757-758.
- [20] Johnson J L, Dwivedi A, Somerville M, *et al.* Matrix metalloproteinase (MMP)-3 activates MMP-9 mediated vascular smooth muscle cell migration and neointima formation in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(22): e35-e44.