

阿托伐他汀强化治疗急性脑梗死的疗效观察及对血清基质金属蛋白酶-2、3 和 9 的影响

吴 敏, 戎天艺, 周 慧, 陈德艳

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急性脑梗死的临床疗效及对血清基质金属蛋白酶-2、3 和 9 的影响。方法 选择 2018 年 7 月—2019 年 7 月上海市杨浦区市东医院收治的急性脑梗死患者 84 例, 随机分为常规组和强化组, 每组各 42 例。常规组口服阿托伐他汀钙片 20 mg/次, 1 次/d; 强化组口服阿托伐他汀钙片 40 mg/次, 1 次/d。两组患者连用 4 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者血清基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、MMP-3 和 MMP-9 水平和脑梗死病灶面积。结果 治疗后, 常规组临床总有效率为 78.57%, 显著低于强化组的 95.24%。两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 水平较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且强化组下降幅度与常规组比较更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组脑梗死病灶面积较治疗前显著缩小 ($P < 0.05$), 且强化组缩小幅度比常规组更显著 ($P < 0.05$)。结论 阿托伐他汀强化治疗急性脑梗死患者效果确切, 安全性好, 减轻血管壁炎症, 抑制细胞外基质及基底膜的降解。

关键词: 阿托伐他汀钙片; 急性脑梗死; 动脉粥样硬化; 神经功能缺损程度评分; 基质金属蛋白酶-2

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)11-2154-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.11.008

Clinical observation of intensive treatment of acute cerebral infarction with atorvastatin and the effect on serum matrix MMP-2, 3, and 9

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

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

Abstract: Objective To investigate the curative effect observation of atorvastatin intensive treatment in patients with acute cerebral infarction and the effect on serum MMP-2, MMP-3, and MMP-9. **Methods** Patients (84 cases) with acute cerebral infarction in Shanghai Yangpu Shidong Hospital from July 2018 to July 2019 were randomly divided into routine and intensive groups, and each group had 42 cases. Patients in the routine group were *po* with Atorvastatin Calcium Tablets, 20 mg/time, once daily. Patients in the intensive group were *po* 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 serum levels of MMP-2, MMP-3 and MMP-9, the area of cerebral infarction in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the routine group was 78.57%, which was significantly lower than 95.24% in the intensive group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of MMP-2, MMP-3, and MMP-9 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the intensive group were significantly lower than those in the routine group ($P < 0.05$). After treatment, the area of cerebral infarction in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the intensive group was significantly smaller than that in the routine group ($P < 0.05$). **Conclusions** The clinical effect of atorvastatin intensive treatment in patients with acute cerebral infarction is exact and safe, can reduce the inflammation of vascular wall and inhibit the degradation of extracellular matrix and basement membrane.

Key words: Atorvastatin Calcium Tablets; acute cerebral infarction; atherosclerosis; NIHSS; MMP-2

急性脑梗死是神经系统常见病, 以老年人多见, 基础是破裂的动脉粥样硬化斑块形成血栓, 其中基质致残率和致死率相对较高^[1-2]。急性脑梗死的病理基 金属蛋白酶-2 (MMP-2)、MMP-3 和 MMP-9 在动

收稿日期: 2020-05-13

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: 吴 敏, 女, 主治医师, 主要从事神经内科临床工作。E-mail: shanghaiwumin@126.com

脉粥样斑块形成血栓的过程中起重要作用^[3-4]。阿托伐他汀作为代表性的他汀类降脂药,其用于强化治疗急性脑梗死具有良好疗效,但其是否具有调节血清 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 水平的作用少有报道^[5-6]。本研究探讨了阿托伐他汀强化治疗急性脑梗死患者及对血清 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 水平的影响。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选择 2018 年 7 月—2019 年 7 月上海市杨浦区市东医院神经科收治的 84 例急性脑梗死患者为研究对象。其中男 44 例,女 40 例;年龄 39~78 岁,平均年龄(71.25±5.63)岁;发病时间 6~22 h,平均时间(14.08±2.01)h。

纳入标准:(1)符合 2014 年制定的急性脑梗死诊断标准^[7],经头颅影像学检查证实;(2)发病<24 h。

排除标准:既往有陈旧性脑梗死、脑出血或混合性脑卒中及其他神经精神疾病史。

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 分组及治疗方法

随机将 84 例患者分为常规组和强化组,每组各 42 例。其中常规组男 23 例,女 19 例;年龄 41~78 岁,平均年龄(70.92±6.09)岁;发病时间 7~22 h,平均时间(13.89±1.94)h。强化组男 21 例,女 21 例;年龄 39~75 岁,平均年龄(71.58±5.18)岁;发病时间 6~21 h,平均时间(14.27±2.07)h。两组性别、年龄分布和发病时间等基线资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

两组立即给予控制颅内压、抑制血小板聚集和保护及营养神经等基础治疗。常规组口服阿托伐他汀钙片 20 mg/次,1 次/d;强化组口服阿托伐他汀钙片 40 mg/次,1 次/d。两组患者连用 4 周。

1.4 疗效评价标准^[7]

采用神经功能缺损程度评分评价治疗前后下降程度,其中痊愈、显著进步、进步和无效对应的神经功能缺损程度评分下降率分别是 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 血清 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 水平测定 采集 3~5 mL 早晨空腹静脉血,4℃,3 000 r/min 条件下离心收集血清,存于低温冰箱待检,采用酶联免疫吸附法测定。

1.5.2 脑梗死病灶面积 采用 DW-磁共振扫描头颅,通过图像处理软件得出脑梗死病灶面积。

1.6 不良反应观察

观察并比较两组治疗期间不良反应状况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件分析数据,计量与计数资料分别以 $\bar{x} \pm s$ 和百分比表示,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,常规组痊愈 12 例,显著进步 11 例,进步 10 例,临床总有效率为 78.57%;强化组痊愈 19 例,显著进步 15 例,进步 6 例,临床总有效率 95.24%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组血清 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 水平比较

治疗后,两组血清 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 水平较治疗前显著下降($P<0.05$),且强化组下降幅度与常规组比较更显著($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组脑梗死病灶面积比较

治疗后,两组脑梗死病灶面积较治疗前显著缩小($P<0.05$),且强化组缩小幅度与常规组比较更显著,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

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/%
常规	42	12	11	10	9	78.57
强化	42	19	15	6	2	95.24*

与常规组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs routine group

表2 两组血清 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on serum levels of MMP-2, MMP-3, and MMP-9 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MMP-2/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	MMP-3/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	MMP-9/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
常规	42	治疗前	309.72 $\pm$ 47.97	91.27 $\pm$ 17.25	348.92 $\pm$ 48.23
		治疗后	245.98 $\pm$ 42.43*	78.14 $\pm$ 13.08*	266.17 $\pm$ 43.24*
强化	42	治疗前	312.23 $\pm$ 49.15	90.14 $\pm$ 18.20	350.35 $\pm$ 52.89
		治疗后	207.35 $\pm$ 31.87* [▲]	64.26 $\pm$ 10.27* [▲]	218.34 $\pm$ 37.35* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与常规组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs routine group after treatment

表3 两组脑梗死面积比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on area of cerebral infarction between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	脑梗死面积/ cm^2	
		治疗前	治疗后
常规	42	9.23 $\pm$ 1.75	8.07 $\pm$ 1.24*
强化	42	9.14 $\pm$ 1.84	6.56 $\pm$ 1.05* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与常规组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs routine group after treatment

2.4 两组不良反应比较

常规组和强化组不良反应发生率分别为4.76%、9.52%，均为消化道反应，症状轻微，给予以对症治疗后好转。两组患者不良发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

急性脑梗死是神经科常见病和多发病，主要是由于脑部供应动脉发生粥样硬化斑块，斑块脱落后形成血栓，使管腔发生狭窄，甚至闭塞，导致急性局灶性脑供血不足发生缺血性改变，引起脑组织功能丧失。急性脑梗死治疗后往往遗留不同程度的神经系统后遗症，主要以肢体功能障碍为主，部分患者存在语言、认知或吞咽功能障碍，致残率和致死率较高，严重影响患者的生活质量^[8]。

大量临床及基础研究已证实他汀类调脂药具有独立于调脂效应外的非调脂作用，在脑卒中一级和二级预防和治疗中得到广泛应用，但采用常规剂量他汀类药物用于急性脑梗死患者的临床效果相对较有限，目前对急性脑梗死患者予以较大剂量的他汀类药物强化治疗，发现效果较好，这为临床使用他汀类药物强化治疗急性脑梗死提供了依据^[9-11]。

MMP 是一类具有降解细胞外基质作用的蛋白酶，参与急性脑梗死患者的发病和预后过程^[12-13]。

MMP-2 和 MMP-9 主要作用于基底膜和细胞外基质，降解 I、II、IV 型胶原，使纤维帽变薄基底膜发生破裂，导致不稳定的动脉斑块破溃脱落形成血栓，还可使血脑屏障的通透性能增加，引起或加重脑水肿，在急性脑梗死发病后继发性脑损伤中起重要作用^[14-15]。MMP-3 的空间结构有血凝酶，作用于软骨多糖、胶原蛋白及纤维连接蛋白激活 MMP，在急性脑梗死患者发病的炎症激活起重要作用^[16]。

MMP-2、3、9 主要是激活血管壁炎症过程及降解基底膜和细胞外基质，参与急性脑梗死患者发病中整个过程，因此，通过抑制 MMP-2、3、9 的分泌释放是治疗急性脑梗死的一种新途径^[17-19]。本研究显示治疗 4 周后，强化组血清 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 水平下降幅度以及脑梗死面积缩小幅度较常规组更显著，且临床总有效率优于常规组。提示阿托伐他汀强化治疗用于急性脑梗死患者的效果较确切，能明显降低血清 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 水平，缩小梗死灶面积。同时两组不良反应发生率相接近，症状较轻，提示急性脑梗死患者予以阿托伐他汀强化治疗的安全性亦较好。本研究推测阿托伐他汀强化治疗急性脑梗死患者可能通过抑制 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 的分泌释放，减轻血管壁炎症，抑制细胞外基质及基底膜的降解，从而缩小梗死灶面积而达到治疗目的。

综上所述，阿托伐他汀强化治疗急性脑梗死患者效果较确切，安全性较好，其机制可能通过抑制 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 分泌，减轻血管壁炎症，抑制细胞外基质及基底膜的降解，从而缩小梗死灶面积密切相关。

参考文献

- [1] Seenan P, Long M, Langhorne P. Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies [J]. *Stroke*, 2007, 38(6): 1886-1892.

- [2] Benjamin E J, Blaha M J, Chiuve S E. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e146-e603.
- [3] Jian L K, Rosenberg G A. Matrix metalloproteinases and free radicals in cerebral ischemia [J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 39(1): 71-80.
- [4] Liu D. Serum levels of MMP-2 and the number of leukocytes in peripheral blood of the acute cerebral infarction patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(3): 216-218.
- [5] 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.
- [6] 江云东, 鲜玉军, 杨思进, 等. 强化降脂治疗急性脑梗死临床观察 [J]. *中华全科医学*, 2012, 10(6): 897-898.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [8] 黎刚. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(1): 53-54.
- [9] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, *et al.* Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators. High dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6): 549-559.
- [10] 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.
- [11] Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, *et al.* Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis systematic review and up to date meta-analysis [J]. *Stroke*, 2004, 35(12): 2902-2909.
- [12] Malemud C J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview [J]. *Front Biosci*, 2006, 11(1): 1696-1701.
- [13] 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.
- [14] Kunte H, Kunte G, Busch M A, *et al.* Differences in carotid plaque content of macrophages, T cells and MMP-9 between patients with embolic and hemodynamic cerebral ischemia due to symptomatic carotid stenosis [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(6): 456-460.
- [15] Eldrup N, Gronholdt M L, Sillesen H, *et al.* Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis [J]. *Circulation*, 2006, 114(17): 1847-1854.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Lenglet S, Montecucco F, Mach F. Role of matrix metalloproteinases in animal models of ischemic stroke [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13(2): 161.
- [19] Suofu Y, Clark J F, Broderick J P, *et al.* Matrix metalloproteinase-2 or-9 deletions protect against hemorrhagic transformation during early stage of cerebral ischemia and reperfusion [J]. *Neuroscience*, 2012, 212(14): 180-189.