

不同剂量阿托伐他汀钙对脑梗死患者血清炎症因子及颈动脉斑块的影响

任 蓓¹, 张爱香¹, 沙娟娟^{2*}, 侯沛红²

1. 西安市第四医院神经内科, 陕西 西安 710004

2. 西电集团医院神经内科, 陕西 西安 710077

摘要: **目的** 比较分析不同剂量阿托伐他汀钙对脑梗死患者血清炎症因子及颈动脉斑块的影响。**方法** 选择 2014 年 1 月—2015 年 6 月在西安市第四医院接受治疗的 178 例脑梗死患者, 根据用药剂量的不同分为低剂量组 90 例和高剂量组 88 例。低剂量组患者在基础治疗上, 给予阿托伐他汀钙 10 mg/d 治疗; 高剂量组也给予患者阿托伐他汀钙 20 mg/d 治疗, 所有患者均给予 6 个月治疗。比较分析两组患者治疗前后的血脂水平, 包括总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、三酰甘油 (TG); 血清炎症因子水平, 包括高敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)、血浆白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 (TNF- α), 以及颈动脉粥样硬化斑块指标的变化情况。**结果** 治疗 6 个月后, 所有患者的血脂水平较治疗前均有显著性改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且高剂量组的血脂水平显著优于低剂量组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。所有患者的血清炎症因子水平较治疗前均有显著性改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且高剂量组的血清炎症因子水平显著低于低剂量组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。此外, 低剂量组动脉粥样硬化指标较治疗前无明显改善, 但高剂量组较治疗前有明显降低, 且显著低于低剂量组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 阿托伐他汀钙有助于改善脑梗死患者的血脂水平、血清炎症因子以及颈动脉粥样硬化斑块, 而 20 mg/d 给药剂量临床效果更为明显。

关键词: 脑梗死; 阿托伐他汀钙; 血脂; 血清炎症因子; 颈动脉斑块

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)06-0812-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.06.016

Comparative analysis of effect of atorvastatin calcium with different doses on inflammatory cytokine and carotid atherosclerotic plaque of patients with cerebral infarction

REN Bei¹, ZHANG Ai-xiang¹, SHA Juan-juan², HOU Pei-hong²

1. Department of Internal Neurology, Xi'an No. 4 Hospital, Xi'an 710004, China

2. Department of Internal Neurology, Xi'an XD Group Hospital, Xi'an 710077, China

Abstract: Objective To investigate the effect of atorvastatin calcium with different doses on inflammatory cytokine and carotid atherosclerotic plaque of patients with cerebral infarction. **Methods** One hundred and seventy-eight patients with cerebral infarction admitted into our hospital from January 2014 to June 2015 were divided into low dose (LD) group and high dose (HD) group. Ninety patients in LD group were treated with atorvastatin calcium in a dose of 10 mg/d, and eighty-seven patients in HD group were treated with atorvastatin calcium in a dose of 20 mg/d. The serum levels of lipid including TC, TG, LDL-C, HDL-C, inflammatory cytokine including hs-CRP, IL-6, TNF- α , and carotid atherosclerotic plaque of both groups were analyzed and compared before and after treatment. **Results** After six months of treatment, the serum levels and inflammatory cytokine of patients in both groups showed remarkable improvement ($P < 0.05$), and those in HD group were significantly better than those of LD group ($P < 0.05$). Additionally, compared with those before treatment, changes in carotid atherosclerotic plaque of patients in LD group were not obvious, while those in HD group markedly decreased, and which were significantly lower than those of LD group ($P < 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin calcium with HD of 20 mg/d showed a better capability on improving serum levels of lipid, inflammatory cytokine, and carotid atherosclerotic plaque of patients with cerebral infarction than those with LD of 10 mg/d.

Key words: cerebral infarction; atorvastatin; inflammatory cytokine; carotid atherosclerotic plaque

收稿日期: 2017-01-03

作者简介: 任 蓓 (1983—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑血管疾病。Tel: 18192126866 E-mail: renbei_1983@medicinepaper.com.cn

*通信作者 沙娟娟 (1983—), 女, 研究方向为脑血管疾病和神经痛的诊治。Tel: 18991173003 E-mail: shajuanjuan_1983@medicinepaper.com.cn

近年来,脑梗死逐渐成为严重危害中老年人身体健康和生活质量的重要疾病之一^[1],主要是由于患者大脑局部供血不足导致脑组织血流不充分,而进一步引起大脑的部分区域坏死以及神经功能的损伤^[2]。脑梗死患者早期即会出现血清炎症反应,而随着缺血-再灌注性的损伤发生,炎症细胞因子的表达量也随之增加,严重影响着患者的康复^[3]。此外,有文献表明,动脉粥样硬化也是造成脑梗死的主要诱因之一,且参与着机体中的炎症反应^[4-5]。因此,本研究拟探讨分析不同剂量阿托伐他汀钙对脑梗死患者血清炎症因子及颈动脉斑块的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年1月—2015年6月在西安市第四医院神经内科接受治疗的178例脑梗死患者,均符合中华医学会《第四次全国脑血管病学术会议》修订的诊断标准^[6],且进一步通过CT/MRI证实。其

中男性患者95例,女性患者83例,年龄51~75岁,平均 (68.1 ± 6.4) 岁。纳入标准:(1)所有患者在本次治疗前未服用他汀类药物,且无此类药物禁忌症;(2)无心、肝、肾等重大疾患;(3)无恶性肿瘤、免疫系统疾病。排除标准:(1)发生严重并发症者;(2)妊娠或哺乳期患者。根据用药剂量的不同,分为高剂量组和低剂量组。两组患者基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。见表1。

1.2 方法

两组患者在入院后均给予脱水降颅内压,改善血循环,控制血糖、血脂等基础治疗。低剂量组患者在基础治疗上给予阿托伐他汀钙片(北京嘉林药业股份有限公司,规格10 mg,批号131005)治疗,10 mg/d,睡前口服。高剂量组也给予患者阿托伐他汀钙片治疗,20 mg/d,睡前口服。所有患者均给予6个月治疗,治疗期间严密监控患者的不良发应发生情况。

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison on baseline data between two groups

组别	n/例	男性/例	女性/例	年龄/岁	糖尿病病史/例	高血压病史/例	高血脂病史/例
低剂量	90	48	42	67.8±6.3	33	36	30
高剂量	88	47	41	68.2±6.8	32	34	31

1.3 观察指标

对所有患者治疗前、治疗6个月后的血脂水平、血清炎症因子以及动脉粥样硬化斑块指标进行测定。分别于以上时间点的晨间空腹12 h后静脉抽血4~6 mL,置于抗凝管,于3 000 r/min离心10 min,取上清,保存于-80 ℃待测。

1.3.1 血脂测定 采用HITACHI7600-020全自动生化分析仪检测患者的总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及三酰甘油(TG)的水平。

1.3.2 血清炎症因子测定 高敏C-反应蛋白(hs-CRP)、血浆白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6),以及肿瘤坏死因子(TNF- α),均采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定。

1.3.3 动脉粥样硬化斑块指标测定 采用Philips iu22型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为6~10 MHz。观察记录颈动脉内膜中层厚度(IMT),取3次测定的平均值。定义IMT>1.1 mm时为斑块,并记录斑块面积。

1.4 统计学分析

采用SPSS18.0统计学软件进行数据处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗前后两组患者血脂水平比较

治疗前,两组患者的血脂水平(TC、TG、LDL-C、HDL-C)比较差异无统计学意义;治疗6个月后,所有患者的血脂水平较治疗前均有显著性改善,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且高剂量组的血脂水平显著优于低剂量组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 治疗前后两组患者血清炎症因子比较

治疗前,两组患者的血清炎症因子水平(hs-CRP、IL-6、TNF- α)比较差异无统计学意义;治疗6个月后,所有患者的血清炎症因子水平较治疗前均有显著性改善,差异有统计学意义($P<0.05$);且高剂量组的血清炎症因子水平显著低于低剂量组,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.3 治疗前后两组动脉粥样硬化斑块指标比较

治疗前, 两组患者的动脉粥样硬化指标 (IMT、斑块面积) 比较差异无统计学意义; 治疗 6 个月后,

低剂量组动脉粥样硬化指标较治疗前无明显改善, 但高剂量组较治疗前有明显降低, 且显著低于低剂量组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 治疗前后两组患者的血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum lipid levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TC/(mmol·L ⁻¹)		TG/(mmol·L ⁻¹)		LDL-C/(mmol·L ⁻¹)		HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低剂量	90	4.73±0.48	3.77±0.42*	1.42±0.27	1.27±0.24*	3.15±0.27	2.31±0.26*	1.05±0.18	1.15±0.23*
高剂量	88	4.75±0.50	3.22±0.41* [#]	1.41±0.25	1.10±0.23* [#]	3.14±0.25	2.03±0.19* [#]	1.06±0.20	1.33±0.24* [#]

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与低剂量组治疗后比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs low dose group after treatment

表 3 治疗前后两组患者血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum inflammatory factors in patients between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)		TNF- α /(μ g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低剂量	90	6.46±1.59	3.92±1.47*	60.25±11.76	52.34±10.58*	51.27±12.42	37.51±8.38*
高剂量	88	6.47±1.62	3.22±0.49* [#]	60.31±11.81	46.32±9.93* [#]	50.95±12.29	30.63±7.97* [#]

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与低剂量组治疗后比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs low dose group after treatment

表 4 治疗前后两组患者动脉粥样硬化斑块指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on atherosclerotic plaque in the patients between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IMT/mm		斑块面积/mm ²	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低剂量组	90	1.58±0.58	1.48±0.45	27.29±10.84	25.06±9.68
高剂量组	88	1.56±0.60	1.16±0.38* [#]	26.98±10.71	21.39±9.74* [#]

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与低剂量组治疗后比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs low dose group after treatment

3 讨论

脑梗死是一类临床上常见的、严重危害人们健康的神经系统疾病, 近年来由于该病而致残甚至死亡的人数逐年攀升^[7-8]。其病理基础主要是颈动脉粥样硬化的不稳定性, 引起血管破裂进而造成出血、斑块脱落而逐步形成血栓, 最终导致管腔狭窄、闭塞^[9]。此外, 研究表明炎症反应的激活是引起粥样斑块不稳定的关键因素之一^[10]。而 hs-CRP、IL-6 以及 TNF- α 等一系列炎症因子与脑梗死的发病及病情发展均密切相关, 其中 hs-CRP 是由于炎症反应刺激肝细胞而产生的一种急性时相反应蛋白, 作为炎症反应的标志物, 参与着颈动脉斑块的形成与破裂过程^[11-12]。近年来, 他汀类药物临床上被广泛应用于高胆固醇血症、动脉粥样硬化等疾病的防治, 在预防缺血性脑卒中、改善血循环、延缓粥样硬化斑块的形成、减少内中膜厚度、抑制炎症反应及氧

化应激物等方面均效果突出^[13]。鉴于此, 本研究探讨分析了不同剂量阿托伐他汀钙对脑梗死患者血清炎症因子及颈动脉斑块的影响, 意在为阿托伐他汀应用于脑梗死的治疗提供一定的理论依据。

研究结果表明, 治疗 6 个月后, 所有患者的血脂水平较治疗前均有显著性改善 ($P < 0.05$), 且高剂量组的血脂水平显著优于低剂量组 ($P < 0.05$), 表明阿托伐他汀在改善脑梗死患者血脂方面效果明显, 且呈现出一定程度的剂量相关性^[14]。IL-6 在机体炎症反应过程中, 参与着动脉斑块的形成, 并且可刺激斑块内的平滑肌细胞增殖, 从而导致斑块破裂。TNF- α 可促进脂质的摄取, 而造成动脉斑块的不断增大。此外, 该两种炎症因子可相互协调促进免疫反应的发生, 而形成免疫复合物不断沉积于血管内皮, 最终导致血栓的形成^[15]。本研究结果表明, 治疗后两组患者的血清炎症因子水平较治疗前均有

显著性改善 ($P<0.05$), 且高剂量组的血清炎症因子水平显著低于低剂量组 ($P<0.05$), 表明阿托伐他汀可有效抑制机体炎症因子的水平, 有效保护了血管内皮功能, 且 20 mg/d 的用药剂量效果更为明显。此外, 低剂量组动脉粥样硬化指标较治疗前无明显改善, 但高剂量组较治疗前有明显降低, 且显著低于低剂量组 ($P<0.05$), 表明高剂量的阿托伐他汀可能会使患者体内已形成的颈动脉斑块逐步退化或缩小。

综上所述, 阿托伐他汀钙在脑梗死患者的血脂水平、血清炎症因子以及颈动脉粥样硬化斑块方面均表现出较好的改善作用, 相较于 10 mg/d, 20 mg/d 的给药剂量临床效果更为明显。

参考文献

- [1] 何国英, 张春生. 脑梗死复发危险因素分析 [J]. 华南国防医学杂志, 2015, 28(5): 396-397.
- [2] Hb V D W, Greving J P. Surviving space-occupying cerebral infarction: a fate worse than death? [J]. Neurology, 2010, 75(8): 676-677.
- [3] Um J Y, Jeong H J, Park R K, et al. Aspects of gene polymorphisms in cerebral infarction: inflammatory cytokines [J]. Cell Molr Life Sci Cmls, 2005, 62(7-8): 824-833.
- [4] Wolff B, Grabe H J, Völzke H, et al. Correlation between aortic/carotid atherosclerotic plaques and cerebral infarction [J]. Exp Ther Med, 2013, 6(2): 407-410.
- [5] 宋 磊, 钱之玉, 陈 真, 等. 动脉粥样硬化与炎症的关系及相关治疗药物 [J]. 药学进展, 2013, 37(2): 49-57.
- [6] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996(6): 379-380.
- [7] Li B, Liu X, Cao Z G, et al. Elevated mean platelet volume is associated with silent cerebral infarction [J]. Int Med J, 2014, 44(7): 653-657.
- [8] 杨丽英, 负 莉. 依达拉奉注射液联合丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(4): 640-643.
- [9] Boers A M, Marquering H A, Jochem J J, et al. Automated cerebral infarct volume measurement in follow-up noncontrast CT scans of patients with acute ischemic stroke [J]. Am J Neuroradiol, 2013, 34(8): 1522-1527.
- [10] 陈 颖. 不同剂量阿托伐他汀对脑梗死患者颈动脉粥样硬化及炎症因子的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(5): 25-28.
- [11] 张作念, 王志晔, 顾 伟, 等. 急性脑梗死患者血清炎症因子与颈动脉粥样硬化斑块性质关系的临床研究 [J]. 重庆医学, 2016, 45(10): 1375-1377.
- [12] 温慧军, 杨金锁, 张建军. 急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块与血液炎症因子水平的关系 [J]. 临床神经病学杂志, 2012, 25(1): 54-56.
- [13] Lee C W, Kang S J, Ahn J M, et al. Comparison of effects of atorvastatin, (20 mg) versus rosuvastatin, (10 mg) therapy on mild coronary atherosclerotic plaques (from the ARTMAP Trial) [J]. Am J Cardiol, 2012, 109(12): 1700-1704.
- [14] 江美芝, 冯定安, 赵蔚诗, 等. 不同剂量阿托伐他汀钙片对脑梗死病人炎症因子和颈动脉粥样硬化的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(11): 1281-1284.
- [15] Meisel C, Schwab J M, Prass K, et al. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome [J]. Nat Rev Neurosci, 2005, 6(10): 775-786.