

瑞舒伐他汀对急性缺血性卒中患者炎症因子及颈动脉粥样硬化斑块的影响

严俊 王建生 金梅芳 张军 柯国秀

【摘要】 评价瑞舒伐他汀对缺血性卒中患者血清脂质、炎症因子及颈动脉粥样硬化斑块的影响。共 98 例急性缺血性卒中伴颈动脉粥样硬化患者应用瑞舒伐他汀 10 mg, 睡前顿服。连续治疗 6 个月后分别测定血清超敏 C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 及血清脂质变化, 对比颈动脉内-中膜厚度, 计算颈动脉粥样硬化斑块积分。结果显示, 瑞舒伐他汀治疗 6 个月后患者血清超敏 C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 及血清脂质水平下降 ($P < 0.01$); 颈动脉粥样硬化斑块总数减少、稳定性斑块数目有所增加、颈动脉内-中膜厚度及颈动脉粥样硬化斑块积分下降 ($P < 0.05$)。提示瑞舒伐他汀具有抗炎及改善颈动脉粥样硬化斑块程度的作用。

【关键词】 降血脂药; 脑缺血; 细胞因子类; 动脉硬化; 颈动脉疾病

Effect of rosuvastatin on inflammatory factors and carotid atherosclerotic plaque in patients with acute ischemic stroke

YAN Jun, WANG Jian-sheng, JIN Mei-fang, ZHANG Jun, KE Guo-xiu

Department of Neurology, Changshu No.1 People's Hospital, Changshu 215500, Jiangsu, China

Corresponding author: YAN Jun (Email: kui2046@126.com)

【Abstract】 Carotid atherosclerosis is closely related with ischemic stroke occurrence, development and recurrence. This study aims to make an evaluation of the effects of rosuvastatin on inflammatory factors, serum lipid and carotid atherosclerotic plaque in patients with acute ischemic stroke. In this study, 98 patients with acute ischemic stroke and carotid atherosclerosis were given oral administration of rosuvastatin calcium (10 mg once every night), and the course of treatment was 6 months. After treatment, the changes of serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and blood lipid were measured, as well as carotid atherosclerotic intima-media thickness (IMT) and the calculation of carotid atherosclerotic plaque score. According to the examination results, after 6 months' treatment with rosuvastatin, serum hs-CRP, TNF- α , total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) decreased significantly ($P < 0.01$, for all), while high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) increased significantly ($P < 0.01$); the total number of plaque reduced, while the number of stable plaque increased ($P < 0.05$); carotid artery IMT and carotid artery plaque score decreased significantly ($P < 0.05$). There were significant differences between before and after treatment. The results of this study show that rosuvastatin plays a role in anti-inflammation and alleviates the degree of carotid atherosclerotic plaque.

【Key words】 Antilipemic agents; Brain ischemia; Cytokines; Arteriosclerosis; Carotid artery diseases

颈动脉粥样硬化是众多与急性缺血性卒中发生相关的危险因素中的重要影响因素之一, 为主要

病理学基础。而大量研究业已证实, 他汀类调脂药可以改善急性缺血性卒中患者预后, 但具体机制尚不十分明确。在本研究中, 我们对江苏省常熟市第一人民医院神经内科 2008 年 1 月-2009 年 5 月住院治疗且合并颈动脉粥样硬化的 98 例急性缺血性卒中患者进行为期 6 个月的瑞舒伐他汀调脂治疗, 观察该药对急性缺血性卒中患者血清脂质、炎症因子

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.10.015

作者单位: 215500 江苏省常熟市第一人民医院 26 病区神经内科

通讯作者: 严俊 (Email: kui2046@126.com)

及动脉粥样硬化斑块的影响,探讨他汀类药物治疗缺血性卒中的相关机制。

对象与方法

一、研究对象

1. 入选标准 (1)符合 1995 年第四届全国脑血管病会议制定的急性缺血性卒中诊断标准,并经头部 CT 或 MRI 检查明确诊断^[1]。(2)经颈动脉彩色超声检查证实颈动脉粥样硬化,颈动脉内-中膜厚度(IMT) ≥ 1 mm。(3)入院前 1 个月内未曾服用过任何调脂药物。

2. 排除标准 (1)合并严重风湿性心脏病、周围血管性疾病或栓塞性疾病者。(2)伴严重肝、肾功能或其他脏器功能不完全者,以及妊娠期和哺乳期妇女。(3)合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病或内分泌疾病、活动性肝病及肌病者。(4)高热、急慢性感染性疾病、贫血、严重营养不良者。(5)近 3 个月有外伤手术史者。(6)服用避孕药或激素类药物的女性患者。(7)接受过静脉溶栓治疗或急诊血管内治疗的急性缺血性卒中患者。

3. 一般资料 共选择符合上述标准的急性缺血性卒中患者 98 例,男性 67 例,女性 31 例;年龄 48 ~ 84 岁,平均(68.31 \pm 12.46)岁;发病至入院时间 7 小时至 4 天,平均(2.86 \pm 0.94) d;病程 10 ~ 28 d,平均(14.74 \pm 10.43) d。

二、研究方法

1. 治疗方法 所有患者均在常规治疗基础上加用瑞舒伐他汀钙(规格:10 mg/片,无锡阿斯利康制药有限公司)10 mg,睡前顿服,共治疗 6 个月。服药期间严格监测肝功能及血清磷酸肌酸激酶(CK)变化,当血清谷氨酸氨基转移酶(ALT)和磷酸肌酸激酶水平达正常上限值 2 倍时,终止治疗。

2. 血清学检测 治疗前及治疗 6 个月后采集受试者清晨空腹肘静脉血,严格按照试剂盒说明书制备血液样品及严格操作,分别检测血清脂质四项[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)],以及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)。血清脂质检测试剂盒为上海科华东菱诊断用品有限公司产品,其中总胆固醇、甘油三酯采用氧化酶法,低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇采用直接法,以日本 Hitachi 全自动生化分析仪进行测定;肿瘤坏死因子- α 测定采用酶联免疫

吸附试验(ELISA)双抗体夹心法,试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供;超敏 C-反应蛋白测定采用免疫散射比浊法,试剂盒为德国 Dade Behring 公司产品,检测仪器为 BN-100 特定蛋白分析仪。

3. 颈动脉超声检查 所有患者均于治疗开始及治疗后 6 个月时接受荷兰 Philips 公司生产的 iE33 彩色多普勒超声诊断仪检查,L11-3 高频线阵探头分别检测双侧颈动脉内径、IMT 及血流充盈缺损程度。(1)颈动脉 IMT 测定:纵切扫描颈动脉分叉部或壶腹部、距颈动脉分叉部 1 cm 内的颈总动脉主干段、距颈内动脉起始部或窦部末端 1 cm 处的颈内动脉段,双侧共 6 个点,取平均值。IMT $<$ 1.00 mm 为正常;IMT $>$ 1.20 mm 为斑块形成。(2)颈动脉粥样硬化斑块计算:采用 Crouse 等^[2]的方法计算颈动脉粥样硬化斑块积分,即不考虑各斑块长度,而分别将双侧颈总动脉、颈动脉分叉部、颈内动脉、颈外动脉各孤立斑块的厚度进行叠加,获得颈动脉粥样硬化斑块积分。(3)斑块面积测定:每一斑块分别测量 3 条直径,选择数值最大的 2 条作为长和宽,相乘计算斑块面积。(4)斑块分类:根据组织病理学和影像学特点,将斑块分为低回声的脂质软斑块、中等回声的纤维性硬斑块和强回声伴声影的钙化性硬斑块,回声强弱不均匀者为溃疡性混合性斑块。其中,脂质软斑块和混合性斑块易发生破裂、血栓脱落,导致缺血性卒中,属于易损性斑块;不易破裂、脱落者为稳定性斑块。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后各项检测数据的比较进行配对 *t* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

与瑞舒伐他汀治疗前相比,治疗 6 个月后血清肿瘤坏死因子- α 和超敏 C-反应蛋白,以及血清总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平下降(均 $P < 0.01$),高密度脂蛋白胆固醇水平升高($P < 0.01$,表 1)。

与瑞舒伐他汀治疗前相比,治疗 6 个月后颈动脉粥样硬化斑块中稳定性斑块数目增加、易损性斑块数目减少($P < 0.05$);颈动脉 IMT、斑块面积及颈动脉积分减少(均 $P < 0.05$,表 2)。

治疗期间未出现肌肉痛、横纹肌溶解及严重肝功能损害等严重药物不良反应。

表 1 瑞舒伐他汀治疗前后各项危险因素的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. The changes of risk factors before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	hs-CRP (mmol/L)	TNF- α (pg/ml)
Pre-treatment	98	6.05 \pm 1.36	2.55 \pm 0.98	1.07 \pm 0.47	3.93 \pm 1.22	21.44 \pm 9.42	25.85 \pm 9.18
Post-treatment	98	4.36 \pm 0.97	1.97 \pm 0.42	1.56 \pm 0.81	2.38 \pm 0.90	8.27 \pm 3.08	9.64 \pm 3.47
<i>t</i> value		2.683	2.725	2.903	2.664	2.965	2.883
<i>P</i> value		0.007	0.006	0.004	0.008	0.003	0.003

TC, total cholesterol, 总胆固醇; TG, triglyceride, 甘油三酯; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein, 超敏 C-反应蛋白; TNF- α , tumor necrosis factor-alpha, 肿瘤坏死因子- α

表 2 瑞舒伐他汀治疗前后颈动脉超声检查结果的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. The changes of carotid artery plaque before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	Plaque area (mm ²)	Stable plaque	Vulnerable plaque	Plaque score	IMT (mm)
Pre-treatment	98	24.63 \pm 11.58	2.04 \pm 0.66	1.04 \pm 0.36	3.37 \pm 0.48	1.41 \pm 0.34
Post-treatment	98	15.63 \pm 3.47	2.15 \pm 0.47	0.63 \pm 0.28	2.18 \pm 0.64	1.11 \pm 0.17
<i>t</i> value		2.059	2.368	2.093	2.482	2.569
<i>P</i> value		0.041	0.026	0.037	0.021	0.018

讨 论

大量研究显示,动脉粥样硬化是导致缺血性卒中的主要病理学基础,颈动脉粥样硬化斑块脱落所致栓塞及斑块使血管腔重度狭窄,是缺血性卒中的重要原因^[3],对人类健康造成严重危害。颈动脉粥样硬化形成的主要机制是:颈动脉特别是颈总动脉分叉部血管内膜功能损害,内膜下泡沫细胞聚集、脂质沉积使内膜增厚,脂质和复合糖类积聚、出血及血栓形成,纤维组织增生及钙化,于血管壁局部形成斑块使管壁增厚、僵硬,管腔狭窄甚至闭塞;当斑块坏死则称为粥样硬化。

他汀类药物是羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂,可使胆固醇合成减少,血清低密度脂蛋白胆固醇清除率增加,升高高密度脂蛋白胆固醇并降低总胆固醇水平。低密度脂蛋白是沉积在粥样硬化斑块中的主要脂质成分,其在血浆中水平不断升高加速动脉粥样硬化的发生发展,因此血清低密度脂蛋白变化成为衡量调脂目标的主要标准。他汀类药物对急性缺血性卒中患者的疗效与其能够显著降低血清低密度脂蛋白水平有关^[4]。Demarin 等^[5]2010 年的研究发现,高密度脂蛋白可能亦是脑卒中的独立危险因素之一,低高密度脂蛋

白可以促进炎症的持续进展。而比较不同剂量瑞舒伐他汀治疗高脂血症 (STELLAR) 研究的结果显示,瑞舒伐他汀 (10 mg/d) 可使血清低密度脂蛋白水平降低 55% ~ 65%、高密度脂蛋白水平升高 13%,而且不同剂量的瑞舒伐他汀均有显著改善高甘油三酯血症患者致动脉粥样硬化血脂谱的功效^[6]。我们通过对 98 例急性缺血性卒中患者进行为期 6 个月的瑞舒伐他汀治疗 (10 mg, 睡前顿服) 发现,其血清总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平显著下降,高密度脂蛋白胆固醇水平明显升高,而且治疗期间无一例出现肌肉痛、横纹肌溶解或严重肝功能损害等不良反应,与文献报道相符。

目前的研究表明,粥样硬化斑块的不稳定性易导致急性缺血性卒中事件的发生^[7]。易损性斑块的显著特点是富含炎症细胞及炎症因子,其中的大量巨噬细胞、单核细胞、T 细胞及少量肥大细胞可以分泌多种炎症因子、肿瘤坏死因子- α 、IL-6、基质金属蛋白酶 (MMPs)、超敏 C-反应蛋白等促使粥样硬化斑块由稳定变为不稳定,易破裂,继而形成血栓^[8]。有研究显示,动脉粥样硬化程度越严重,血清肿瘤坏死因子- α 表达水平越高,越易再发缺血性卒中事件,其间具有明显相关性^[9]。而超敏 C-反应蛋白是目前研究最多的一种炎症标志物,可能为脑血管事件的独立预测因子,其表达水平升高与缺血性卒中事件发生率升高相关,是发生缺血性卒中的一项独立危险因素^[10]。血清超敏 C-反应蛋白水平升高的缺血性卒中患者,其颈动脉存在更多的易损性粥样硬化斑块,纤维膜细薄,存在大量坏死的脂质核心。在本研究中,急性缺血性卒中患者应用瑞舒伐他汀 10 mg, 睡前顿服,治疗 6 个月后血清超敏 C-反应蛋白及肿瘤坏死因子- α 水平明显降低,且经颈动脉高频超声检查可见瑞舒伐他汀治疗 6 个月后稳定性斑块数目有所增加、易损性斑块数目明显减少,颈动脉 IMT、斑块面积及颈动脉积分均明显下降。提示瑞舒伐他汀通过降低血脂、抗炎和多种途径抗动脉粥样硬化,从而改善颈动脉粥样硬化斑块的不良作用。最新的研究表明,他汀类药物可以显著改善颈动脉粥样硬化斑块的形成,从而减少急性缺血性卒中的发生与发展^[11]。一项针对 17 802 名“健康

志愿”人群的大样本预防性他汀类药物治疗(JUPITER)研究结果显示,强化调脂治疗也可以使目标人群(低密度脂蛋白胆固醇正常组和超敏C-反应蛋白升高的正常组)显著获益,而且获益程度不仅与低密度脂蛋白胆固醇下降幅度有关,也与超敏C-反应蛋白下降幅度有关^[12]。因此,对于缺血性卒中患者,特别是合并颈动脉粥样硬化斑块患者更应加强血清超敏C-反应蛋白及低密度脂蛋白胆固醇的监测及治疗,以阻止动脉粥样硬化的进展,降低缺血性脑血管事件的再发率。

瑞舒伐他汀是一种被摄入后能够富积于低密度脂蛋白胆固醇并易于进入动脉内膜的抗氧化物质,在改善高胆固醇血症患者的血清脂质水平方面优于所有同类他汀类药物,其选择性良好,极少部分经过肝脏代谢,药物相互作用少,而且可以降低甘油三酯水平^[13]。本项研究结果表明,瑞舒伐他汀能够降低血清总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平,升高高密度脂蛋白胆固醇水平,降低炎症反应,同时可以改善颈动脉IMT,从而稳定动脉粥样硬化斑块,且安全有效,可以作为缺血性脑血管病二级预防的治疗策略之一,应受到越来越多的重视。

参 考 文 献

- [1] Chinese Neurological Society, Chinese Neurosurgical Society. Diagnostic essentials of all kinds of cerebrovascular diseases. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 1996, 29:379-380. [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. *中华神经科杂志*, 1996, 29:379-380.]
- [2] Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR, Toole JF, McKinney WM. Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound. *Stroke*, 1986, 17: 270-275.
- [3] Thapa GB, Sundas A, Rauniyar RK. Morphological changes in carotid arteries in stroke cases. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2013, 52:251-254.
- [4] Fu WL, Li GP, Lu M. The effects of rosuvastatin on regression of atherosclerosis and stability of plaque in rabbit model of atherosclerosis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:40-45. [付文良, 李广平, 陆敏. 瑞舒伐他汀逆转动脉粥样硬化斑块及其与斑块稳定性的实验研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:40-45.]
- [5] Demarin V, Lisak M, Morovic S, Cengic T. Low high-density lipoprotein cholesterol as the possible risk factor for stroke. *Acta Clin Croat*, 2010, 4:429-439.
- [6] Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW, STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*, 2003, 92:152-160.
- [7] Zhen ZG, Gao SL. Analysis of atherosclerosis and related factors in acute cerebral infarction patients. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:107-109. [甄志刚, 高素玲. 急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度及其相关因素分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:107-109.]
- [8] Edsfeldt A, Nitulescu M, Grufman H, Grönberg C, Persson A, Nilsson M, Persson M, Björkbacka H, Gonçalves I. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with inflammation in the vulnerable human atherosclerotic plaque. *Stroke*, 2012, 43:3305-3312.
- [9] Elkind MS. Inflammatory mechanisms of stroke. *Stroke*, 2010, 41(10 Suppl):3-8.
- [10] Zhang CH, Wang BL, Tian GD. Clinical observation on the correlation between high-sensitivity C-reactive protein and progressive cerebral infarction. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:583-584. [张春华, 王炳莲, 田国栋. 高敏C-反应蛋白与进展性脑梗死相关性的临床观察. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:583-584.]
- [11] Lukasiak M, Rozalski M, Luzak B, Michalak M, Ambrosius W, Watala C, Kozubski W. Enhanced platelet-derived microparticle formation is associated with carotid atherosclerosis in convalescent stroke patients. *Platelets*, 2013, 24:63-70.
- [12] Dorresteijn JA, Visseren FL, Ridker PM, Wassink AM, Paynter NP, Steyerberg EW, van der Graaf Y, Cook NR. Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. *BMJ*, 2011, 343:D5888.
- [13] Cruz - Flores S, ACP Journal Club. Rosuvastatin prevented ischemic stroke in healthy older adults with elevated C-reactive protein. *Ann Intern Med*, 2010, 152:JC6-6.

(收稿日期:2013-07-11)

下期内容预告 本刊2013年第11和第12期报道专题为椎管内肿瘤,重点内容包括:颈椎手术后颈椎稳定性;脊髓功能区神经鞘瘤的手术治疗;颈椎“哑铃”形肿瘤的分型和手术治疗分析;高颈段椎管内肿瘤显微手术治疗效果及预后相关因素分析;颅颈交界区神经鞘瘤的手术治疗;椎管内沟沟通性“哑铃”形肿瘤的显微手术治疗策略;脊髓髓内室管膜瘤的临床特点与显微手术治疗;显微手术联合胸腔镜切除胸椎管“哑铃”形肿瘤;C₁₋₃损伤机制的力学特征仿真计算方法研究