

· 药物与临床 ·

阿托伐他汀钙片治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效观察

靳丽丽, 朱普贤, 韩雪娟, 马超, 尹芳, 杨龙芳

【摘要】 目的 观察阿托伐他汀钙片治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 9 月—2015 年 12 月河北省第七人民医院神经内科收治的急性缺血性脑卒中患者 82 例, 采用随机数字表法分为对照组与研究组, 每组 41 例。对照组患者予以常规治疗并口服阿司匹林肠溶片, 研究组患者在对照组基础上加用阿托伐他汀钙片治疗; 两组患者均连续治疗 4 周。比较两组患者临床疗效, 治疗前后血清炎症因子〔肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6 (IL-6)、白介素 1 β (IL-1 β)、C 反应蛋白 (CRP)]、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)、S100 β 蛋白水平及美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、Barthel 指数 (BI) 评分、Fugl - Meyer 运动功能评分法 (FMA) 评分, 并观察治疗期间两组患者不良反应发生情况。**结果** 研究组患者临床疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、CRP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后研究组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、CRP 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者血清 NSE、GFAP、S100 β 蛋白水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后研究组患者血清 NSE、GFAP、S100 β 蛋白水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者 NIHSS 评分、BI 评分、FMA 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后研究组患者 NIHSS 评分低于对照组, BI 评分、FMA 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间两组患者均未发生恶心呕吐、肝功能损伤、肌肉疼痛等不良反应。**结论** 阿托伐他汀钙片治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效确切, 可有效降低患者血清炎症因子水平, 改善患者神经功能、生活质量及预后。

【关键词】 卒中; 阿托伐他汀钙片; 治疗结果

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.01.032

靳丽丽, 朱普贤, 韩雪娟, 等. 阿托伐他汀钙片治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2017, 25 (1): 117-120. [www.syxnf.net]

JIN L L, ZHU P X, HAN X J, et al. Clinical effect of atorvastatin calcium tablets on acute ischemic stroke [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (1): 117-120.

Clinical Effect of Atorvastatin Calcium Tablets on Acute Ischemic Stroke JIN Li-li, ZHU Pu-xian, HAN Xue-juan, MA Chao, YIN Fang, YANG Long-fang

The Seventh Hospital of Hebei Province, Baoding 073000, China

Corresponding author: HAN Xue-juan, E-mail: 13784430425@163.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of atorvastatin calcium tablets on acute ischemic stroke. **Methods** From September 2013 to December 2015, a total of 82 patients with acute ischemic stroke were selected in the Department of Neurology, the Seventh Hospital of Hebei Province, and they were divided into control group and study group according to random number table, each of 41 cases. Patients of control group received conventional treatment and oral aspirin enteric-coated tablets, while patients of study group received extra atorvastatin calcium tablets based on that of control group; both groups continuously treated for 4 weeks. Clinical effect, serum levels of inflammatory cytokines (including TNF- α , IL-6, IL-1 β and CRP), NSE, GFAP and S100 β protein, NIHSS score, Barthel index, FMA score before and after treatment, and incidence of adverse reactions during the treatment were compared between the two groups. **Results** Clinical effect of study group was statistically significantly better than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of serum level of TNF- α , IL-6, IL-1 β or CRP was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); while serum levels of TNF- α , IL-6, IL-1 β and CRP of study group were statistically significantly higher than those of control group after treatment ($P < 0.05$).

基金项目: 保定市科学技术和知识产权局计划项目 (15ZF076): 不同时间点启动他汀类药物对缺血性卒中预后影响研究

073000 河北省定州市, 河北省第七人民医院

通信作者: 韩雪娟, E-mail: 13784430425@163.com

No statistically significant differences of serum level of NSE, GFAP or S100 β protein was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while serum levels of NSE, GFAP and S100 β protein of study group were statistically significantly lower than those of control group after treatment ($P < 0.05$). No statistically significant differences of NIHSS score, Barthel index or FMA score was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, NIHSS score of study group was statistically significantly lower than that of control group, while Barthel index and FMA score were statistically significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). No one of the two groups occurred nausea, vomiting, hepatic injury or muscular pain during the treatment. **Conclusion** Atorvastatin calcium tablets has certain clinical effect in treating acute ischemic stroke, can effectively reduce the serum inflammatory cytokines levels, improve the neurological function, quality of life and prognosis.

【Key words】 Stroke; Atorvastatin calcium tablets; Treatment outcome

脑卒中是我国中老年人常见的脑血管疾病之一,其发病率为(136~441)/10万,其中急性缺血性脑卒中占有脑卒中中的80%~85%^[1]。急性缺血性脑卒中是常见的脑卒中类型,其具有发病率高、病死率高和致残率高等特点^[2]。临床研究显示,急性缺血性脑卒中会导致机体发生炎症反应、加重患者神经功能损伤,严重影响患者的生活质量及预后^[3]。目前,临床治疗急性缺血性脑卒中仍以改善血液循环、抗血小板聚集等对症治疗为主,但对炎症反应的干预较少。阿托伐他汀钙片是临床常用的降脂药物,属于羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,自身无活性,口服吸收后其水解产物可在体内竞争性抑制胆固醇合成过程中的限速酶——HMG-CoA还原酶,导致胆固醇合成减少、低密度脂蛋白受体合成增加,其主要作用部位为肝脏。研究表明,阿托伐他汀钙片具有预防动脉粥样硬化、保护神经功能等作用^[4]。本研究旨在观察阿托伐他汀钙片治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年9月—2015年12月河北省第七人民医院神经内科收治的急性缺血性脑卒中患者82例,均符合“中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010”中急性缺血性脑卒中的诊断标准^[5],且经颅脑CT、MRI检查确诊。排除标准:(1)发病至入院时间>48h者;(2)近期服用他汀类药物、免疫抑制剂、糖皮质激素、抗抑郁药物及抗精神疾病药物者;(3)伴有恶性肿瘤、脑出血者;(4)伴有心功能不全、严重肝肾肾功能不全者;(5)伴有老年痴呆、精神病者;(6)对本研究所用药物过敏者。采用随机数字表法将所有患者分为对照组和研究组,每组41例。对照组中男26例,女15例;年龄58~77岁,平均年龄(67.7 \pm 8.0)岁;平均发病至入院时间(9.5 \pm 3.2)h。研究组中男25例,女16例;年龄57~79岁,平均年龄(66.7 \pm 8.1)岁;平均发病至入院时间(9.3 \pm 3.1)h。两组患者性别($\chi^2=0.0159$)、年龄($t=0.562$)、发病至入院时间($t=0.287$)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均给予基础治疗,包括吸氧、心电监护、控制体温、降血压、降血糖、营养支持等。在此基础上,对照组患者给予常规治疗,包括控制颅内压、抗血小板聚

集、改善脑血管循环、保护神经功能等治疗,同时口服阿司匹林肠溶片(德国Bayer Vital GmbH生产,注册证号:H20120236),100mg/次,1次/d;研究组患者在对照组基础上加用阿托伐他汀钙片(爱尔兰Pfizer Ireland Pharmaceuticals生产,国药准字H20120351)治疗,20mg/次,1次/d。两组患者均连续治疗4周。

1.3 观察指标 比较两组患者临床疗效,治疗前后血清炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素6(IL-6)、白介素1 β (IL-1 β)、C反应蛋白(CRP)]、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、S100 β 蛋白水平及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数(BI)评分、Fugl-Meyer运动功能评分法(FMA)评分,并观察治疗期间两组患者不良反应发生情况。(1)采集两组患者清晨空腹静脉血5ml,置于抗凝管中,3000r/min离心10min,分离血清,置于-20℃环境下保存待测,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、CRP、NSE、GFAP、S100 β 蛋白水平,仪器为BIOBASE1001型全自动酶联免疫分析仪(山东博科生物产业有限公司生产),TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、CRP检测试剂盒由上海乔羽生物科技有限公司提供,NSE、GFAP、S100 β 蛋白检测试剂盒由北京雅安达生物技术有限公司提供,均严格按照试剂盒说明书进行操作。(2)采用NIHSS评估患者NIHSS^[6];采用BI评分^[7]评估患者日常生活能力;采用FMA评分^[8]评估患者肢体运动功能。(3)监测两组患者血压、尿常规、便常规、电解质及肝肾功能,治疗期间记录患者不良反应发生情况。

1.4 临床疗效判定标准^[6] 治愈:治疗后NIHSS评分下降 $\geq 90\%$;显效:治疗后NIHSS评分下降45%~89%;有效:治疗后NIHSS评分下降18%~44%;无效:治疗后NIHSS评分下降<18%或升高。

1.5 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件包进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 研究组患者临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($u=1.670$, $P < 0.05$,见表1)。

表 1 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	治愈	显效	有效	无效
对照组	41	13 (31.7)	16 (39.0)	9 (22.0)	3 (7.3)
研究组	41	10 (24.4)	12 (29.2)	9 (22.0)	10 (24.4)

2.2 两组患者治疗前后血清炎性因子水平比较 治疗前两组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、CRP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后研究组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、CRP 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 两组患者治疗前后血清 NSE、GFAP、S100 β 蛋白水平比较 治疗前两组患者血清 NSE、GFAP、S100 β 蛋白水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后研究组患者血清 NSE、GFAP、S100 β 蛋白水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.4 两组患者治疗前后 NIHSS 评分、BI 评分、FMA 评分比较

治疗前两组患者 NIHSS 评分、BI 评分、FMA 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后研究组患者 NIHSS 评分低于对照组, BI 评分、FMA 评分高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

2.5 不良反应 治疗期间两组患者均未发生恶心呕吐、肝功能损伤、肌肉疼痛等不良反应。

3 讨论

急性缺血性脑卒中是导致中老年人死亡的主要原因之一, 近年来其发病率呈逐年上升趋势, 且发病年龄趋于年轻化^[9]。急性缺血性脑卒中患者发生局部缺血或治疗后缺血再灌注会损伤血管内皮细胞及脑细胞功能, 降低机体免疫功能, 升高炎性因子水平, 从而影响患者神经功能恢复, 导致肢体瘫痪^[10]; 同时还会引发动脉粥样硬化, 导致血栓形成, 诱导脑卒中再发, 增加患者病死率。因此, 早期控制炎症反应、保护神经功能对改善急性脑卒中患者预后具有重要临床意义。

表 2 两组患者治疗前后血清炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum inflammatory cytokines levels between the two groups before and after treatment

组别	例数	TNF- α (ng/L)		IL-6 (ng/L)		IL-1 β (ng/L)		CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	48.36 \pm 7.47	27.83 \pm 3.91	25.46 \pm 3.09	13.12 \pm 1.64	47.12 \pm 6.64	24.16 \pm 3.25	10.44 \pm 1.37	6.76 \pm 0.86
研究组	41	48.41 \pm 7.32	16.23 \pm 2.23	25.28 \pm 2.97	7.25 \pm 1.03	47.25 \pm 6.58	13.24 \pm 1.77	10.52 \pm 1.29	3.97 \pm 0.55
<i>t</i> 值		0.031	16.501	0.269	19.408	0.089	18.894	0.272	17.500
<i>P</i> 值		0.976	0.000	0.791	0.000	0.930	0.000	0.788	0.000

注: TNF- α = 肿瘤坏死因子 α , IL-6 = 白介素 6, IL-1 β = 白介素 1 β , CRP = C 反应蛋白

表 3 两组患者治疗前后血清 NSE、GFAP、S100 β 蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

Table 3 Comparison of serum levels of NSE, GFAP and S100 β protein between the two groups before and after treatment

组别	例数	NSE ($\mu\text{g/L}$)		GFAP ($\mu\text{g/L}$)		S100 β 蛋白 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	35.46 \pm 5.05	23.13 \pm 3.24	10.37 \pm 1.42	7.56 \pm 1.07	37.46 \pm 5.33	27.13 \pm 3.09
观察组	41	34.39 \pm 4.93	14.25 \pm 2.03	10.31 \pm 1.34	4.26 \pm 0.58	37.39 \pm 5.21	20.96 \pm 2.57
<i>t</i> 值		0.971	14.871	0.197	17.361	0.060	9.830
<i>P</i> 值		0.344	0.000	0.861	0.000	0.953	0.000

注: NSE = 神经元特异性烯醇化酶, GFAP = 胶质纤维酸性蛋白

表 4 两组患者治疗前后 NIHSS 评分、BI 评分、FMA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 4 Comparison of NIHSS score, Barthel index and FMA score between the two groups before and after treatment

组别	例数	NIHSS 评分		BI 评分		FMA 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	19.7 \pm 2.5	15.6 \pm 2.2	41.8 \pm 5.6	52.1 \pm 7.1	27.5 \pm 3.2	36.6 \pm 5.2
研究组	41	19.4 \pm 2.6	12.5 \pm 1.1	41.6 \pm 5.7	61.2 \pm 8.3	27.6 \pm 3.1	48.1 \pm 6.1
<i>t</i> 值		0.533	8.070	0.160	5.335	0.144	9.187
<i>P</i> 值		0.600	0.000	0.874	0.000	0.887	0.000

注: NIHSS = 美国国立卫生研究院卒中量表, BI = Barthel 指数, FMA = Fugl - Meyer 运动功能评分法

阿托伐他汀钙片是HMG-CoA还原酶抑制剂,可选择性抑制HMG-CoA还原酶活性,促进胆固醇合成,发挥降脂作用,其用于缺血性脑血管病二级预防效果较好^[11]。现代药理学研究表明,阿托伐他汀钙片具有降脂、预防动脉粥样硬化、稳定斑块、抑制炎症反应、改善血管内皮细胞功能、抑制血小板活性、抗氧化等作用^[12]。

研究表明,炎症反应与急性脑卒中患者NIHSS有关^[13]。TNF- α 是多功能致炎因子,可促进相关炎症因子分泌;IL-6在炎症细胞激活、促进炎症细胞浸润方面作用明显;IL-1 β 能加重缺血再灌注损伤;CRP为急性时相蛋白,能激活补体系统,促进血栓形成。研究表明,血清TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、CRP水平可反映急性脑梗死患者炎症状态^[14]。本研究结果显示,研究组患者临床疗效优于对照组,治疗后血清TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、CRP水平低于对照组,提示阿托伐他汀钙片能有效抑制急性缺血性脑卒中患者炎症反应,提高患者临床疗效。

研究表明,急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损是致残的主要原因^[15]。NSE、GFAP、S100 β 蛋白为神经系统相关蛋白,分别存在于神经元、星形胶质细胞、脑胶质细胞中,当神经功能损伤时该类蛋白释放入血,故血清NSE、GFAP、S100 β 蛋白水平升高可反映急性缺血性脑卒中患者病情严重程度^[16]。本研究结果显示,治疗后研究组患者血清NSE、GFAP、S100 β 蛋白水平低于对照组,提示阿托伐他汀钙片具有保护神经功能作用。NIHSS评分、BI评分及FMA评分可评估脑卒中患者生活质量预后^[17]。本研究结果显示,治疗后研究组患者NIHSS评分低于对照组,BI评分、FMA评分高于对照组,提示阿托伐他汀钙片可有效改善急性缺血性脑卒中患者生活质量及预后。

综上所述,阿托伐他汀钙片治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效确切,可有效降低患者血清炎症因子水平,改善患者神经功能、生活质量及预后,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 陈玉辉,王大明,王利军,等. 静脉溶栓联合急诊血管内支架置入术治疗急性缺血性脑卒中[J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19(3): 143-146.

[2] 刘翠梅,王爱红,朱洁. 肌肽与缺血性脑血管疾病[J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(4): 377-378.

[3] 赵婷,张祥建,赵媛,等. 吴茱萸碱在缺血性脑血管病中发挥保护作用的机制:上调p-Akt、p-GSK3 β 及claudin-5的表达,下调NF- κ B的表达//中国中西医结合神经科专业委员会. 第十一次中国中西医结合神经科学会议论文汇编[C]. 2015.

[4] 吴雅丽. 阿托伐他汀对急性脑梗死患者疗效及机制的探讨[J]. 中外医学研究, 2014, 12(25): 22-23.

[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2010[J]. 中国医学前沿杂志电子版, 2010, 2(4): 16-19.

[6] 蔡业峰,贾真,张新春,等. 美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)中文版多中心测评研究-附537例缺血性中风多中心多时点临床测评研究[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(7): 494-498.

[7] NA H R, PARK M H, CHO S T, et al. Urinary incontinence in Alzheimer's disease is associated with Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes and Barthel Activities of Daily Living [J]. Asia Pac Psychiatry, 2015, 7(1): 113-120.

[8] CHEN K L, CHEN C T, CHOU Y T, et al. Is the Long Form of the Fugl - Meyer Motor Scale More Responsive Than the Short Form in Patients With Stroke? [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2014, 95(5): 941-949.

[9] 贺运姣,肖美凤,谭秋菊. 早期康复护理在脑卒中患者临床康复中的效果观察[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(10): 151.

[10] 张永军,薛润梅. 阿托伐他汀对急性脑卒中患者神经功能及日常生活能力的作用[J]. 河北医学, 2014, 20(11): 1877-1880.

[11] 陈红斌. 阿托伐他汀钙在老年缺血性脑卒中二级预防的效果分析[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(35): 41.

[12] 余海亚. 阿托伐他汀钙预防高危患者急性脑梗死复发的前瞻性研究[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(5): 596-599.

[13] 陈岩,郭荷娜,李伟,等. 炎症前因子在缺血性脑卒中早期病情进展中作用研究[J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(11): 1462-1463.

[14] 李晓鹤,李小龙. 急性脑梗死患者血清脂联素与炎症因子的相关性[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(2): 243-244.

[15] 王萍,张密霞,庄朋伟,等. 脑缺血再灌注损伤的炎症反应机制研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2014, 33(5): 317-320.

[16] 迟相林,李振光,郭兆荣,等. NSE、S100B蛋白、MBP、GFAP与缺血性脑卒中临床相关性研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2008, 15(4): 308-310.

[17] 黄志萍,苏娅,陈秀红,等. 脑卒中患者日常生活活动能力及其影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(10): 2663-2665.

(收稿日期: 2016-11-12; 修回日期: 2017-01-13)

(本文编辑: 李洁晨)