

· 临床研究 ·

阿托伐他汀对急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的影响

蔡 敏, 马璟曦, 罗春阳, 彭雪梅
(重庆市中山医院神经内科 400013)

摘要:目的 观察阿托伐他汀对急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的影响。方法 将 60 例急性脑梗死患者分为对照组(基础治疗, $n=30$)和治疗组(基础治疗及阿托伐他汀治疗, $n=30$), 共治疗 6 个月, 分别于治疗前、治疗后 6 个月检测患者血脂和颈动脉内膜中膜厚度(IMT)。结果 治疗后 6 个月, 治疗组患者血清总胆固醇(TC)、血清低密度脂蛋白(LDL)、血清三酰甘油(TG)水平及颈动脉 IMT 较本组治疗前及对照组治疗后 6 个月明显降低($P<0.05$), 而其血清高密度脂蛋白(HDL)较对照组明显升高($P<0.05$)。结论 阿托伐他汀通过稳定颈动脉粥样硬化斑块而对急性脑梗死具有较好的疗效。

关键词: 脑梗死; 动脉粥样硬化; 脂类; 血管中膜; 阿托伐他汀

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.07.011

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)07-0656-02

Effect of atorvastatin on carotid atherosclerotic plaques of patients with acute cerebral infarction

Cai Min, Ma Jingxi, Luo Chunyang, Peng Xuemei

(Department of Neurology, Zhongshan Hospital of Chongqing, Chongqing 400013, China)

Abstract: Objective To observe the effect of atorvastatin on carotid atherosclerotic plaques of patients with acute cerebral infarction. **Methods** 60 patients with acute cerebral infarction were divided into control group(basic treatment, $n=30$) and treatment group(basic treatment combined with atorvastatin treatment, $n=30$), and were treated for 6 month. Blood lipid and carotid intima-media thickness(IMT) of patients were detected before and 6 month after treatment, respectively. **Results** 6 month after treatment, levels of serum total cholesterol (TC), serum low density lipoprotein (LDL), serum triglyceride (TG) and carotid IMT of patients in treatment were significantly lower than those before treatment in the group and those 6 month after treatment in control group($P<0.05$), while the levels of serum high density lipoprotein (HDL) were markedly higher than those in control group($P<0.05$). **Conclusion** Atorvastatin possesses good efficacy on acute cerebral infarction through stabilizing carotid atherosclerotic plaques.

Key words: cerebral infarction; atherosclerosis; lipids; tunica media; atorvastatin

动脉粥样硬化是缺血性脑血管病发生、发展的重要病理生理机制。颈动脉粥样硬化斑块是缺血性脑卒中发生的独立危险因素^[1]。因此, 增强颈动脉粥样硬化斑块的稳定性对脑卒中二级预防有极为重要的作用。稳定动脉粥样硬化斑块是他汀类药物减少血管事件, 预防脑卒中的重要机制之一。许多研究证实了阿托伐他汀具有降脂、稳定并逆转斑块的疗效特点。本研究对急性脑梗死患者采用阿托伐他汀治疗, 用颈部血管超声观察患者颈动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT)及粥样硬化斑块的情况, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院神经内科 2009 年 6 月至 2009 年 12 月期间收住的急性脑梗死患者。所有病例均符合 1995 年全国第 4 届脑血管病学术会议制定的诊断标准。纳入标准: (1) 急性脑梗死, 发病时间在 72 h 以内; (2) 头颅 CT 或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)证实有责任病灶; (3) 颈部血管超声提示颈动脉粥样硬化斑块; (4) 患者愿意接受阿托伐他汀治疗及随访观察。排除标准: (1) 出血性脑梗死; (2) 年龄超过 90 岁; (3) 血糖、血压控制不理想; (4) 合并严重原发疾病, 明显肝、肾功能不全, 急性心肌梗死及心功能衰竭; (5) 合并其他脑部器质性疾病; (6) 存在治疗中断、资料不齐等影响疗效或安全性判断的因素; (7) 治疗期间使用了同类降脂药及抗氧化、抑制动脉粥样硬化斑块的药物; (8) 药物过敏。

1.2 治疗方法 入选病例 60 例, 将其分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。对照组和治疗组患者均进行基础治疗, 基础治疗为: 脑血管病患者给予肠溶阿司匹林(0.1g 1 次/d); 合并

糖尿病患者常规降血糖; 收缩血压超过 180 mm Hg(24 kPa)者适当降压; 伴颅内压增高者视病情轻重给予脱水治疗。治疗组患者除基础治疗外, 另外口服阿托伐他汀, 治疗方案参照 2007 年他汀类药物预防缺血性脑卒中的中国专家建议, 每天 1 次, 共治疗 6 个月。所有患者均在入院后 24 h 内接受治疗与相关检查, 治疗期间两组患者均低脂饮食, 并密切观察病情变化, 监测药物不良反应。治疗后 6 个月进行血液检查和颈部血管超声检查。

1.3 观察指标及颈部血管超声检查 (1) 观察指标: 血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、血清三酰甘油(triglyceride, TG)、血清高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、血清低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、颈动脉 IMT。颈部血管超声检查: 患者取仰卧位, 头部偏向对侧, 从锁骨上窝颈动脉起始处沿血管走行, 依次测量颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉及其分叉部, 观察血管走向、管壁、管径及斑块大小。

1.4 动脉粥样硬化斑块的评价标准 在动脉管腔内, 内膜局部隆起增厚, 若多处内膜增厚, 取最厚处记录为颈动脉 IMT。IMT ≥ 1.0 mm 为颈动脉内膜增厚, IMT ≥ 1.2 mm 为颈动脉粥样硬化斑块阳性。

1.5 统计学处理 应用 SPSS10.0 软件进行统计学分析, 计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组患者治疗前血脂各项指标差异无统计学意义($P>0.05$), 两组资料具有可比性。治疗后 6 个月, 对照组患者血清

表 1 两组患者治疗前及治疗后 6 个月血脂及颈动脉 IMT 比较($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	血脂(mmol/L)				颈动脉 IMT(mm)
	TC	TG	HDL	LDL	
对照组					
治疗前	5.98±0.82	1.95±0.64	1.82±0.54	3.81±0.94	1.57±0.43
治疗后 6 个月	5.87±0.74*	1.86±0.69*	1.73±0.61*	3.40±0.71*	1.62±0.32*
治疗组					
治疗前	6.16±1.08 [△]	1.97±0.82 [△]	1.76±0.46 [△]	3.69±0.87 [△]	1.65±0.57 [△]
治疗后 6 个月	4.12±0.73 [#]	1.54±0.42 [#]	2.15±0.65 [#]	1.72±0.35 [#]	1.08±0.37 [#]

[△]: $P>0.05$, 与对照组治疗前比较; * : $P>0.05$, 与同组治疗前比较; [#]: $P<0.05$, 与同组治疗前、对照组治疗后 6 个月比较。

TC、TG、HDL、LDL 水平及颈动脉 IMT 均无明显变化($P>0.05$), 而治疗组患者血清 TC、LDL、TG 水平及颈动脉 IMT 较对照组治疗后 6 个月及本组治疗前明显降低($P<0.05$), 而其血清 HDL 水平较对照组明显升高($P<0.05$), 见表 1。

治疗组有 2 例患者在治疗后出现腹胀、腹痛等较明显消化道症状, 未作特殊处理, 继续阿托伐他汀治疗后症状逐渐减轻。4 例患者在治疗后出现谷丙转氨酶轻度增高, 但尚未超过正常值的 3 倍。患者均未出现肌酸激酶增高及横纹肌溶解。

3 讨 论

他汀类药物是动脉粥样硬化斑块防治的基石, 这类药物能稳定并逆转粥样硬化斑块, 影响动脉粥样硬化进程, 在抗动脉粥样硬化方面发挥重要作用^[2]。稳定动脉粥样硬化斑块是他汀类药物减少血管事件、预防脑卒中的重要机制之一。研究证实他汀类药物具有稳定动脉粥样硬化斑块, 逆转动脉粥样硬化进程的特点^[3-4]。ATROCAP 研究证实阿托伐他汀(20 mg/d)能减少颈动脉壁炎症, 稳定颈动脉粥样硬化斑块^[3]。GAIN 研究采用三维血管超声检测粥样硬化斑块体积及斑块回声变化, 结果显示接受阿托伐他汀(平均 32.5 mg/d)治疗的患者, 动脉粥样硬化斑块的高回声指数增加 42%, 显著超过采用常规治疗的患者($P=0.021$)^[5], 这提示阿托伐他汀可稳定粥样硬化斑块, 降低斑块破裂的风险。SPARCL 研究提示采用阿托伐他汀 80 mg/d 的强化降脂治疗可显著降低脑卒中患者心、脑血管事件发生的风险, 使再发脑卒中降低 16%; 使脑卒中合并短暂性脑缺血发作降低 23%, 提出他汀类药物在脑卒中治疗中具有二级预防的地位^[6]。

本研究患者治疗后 6 个月, 与对照组比较, 治疗组患者血清 TC、LDL、TG 水平及颈动脉 IMT 明显降低($P<0.05$), 血清 HDL 明显升高($P<0.05$), 提示阿托伐他汀可调节急性脑梗死患者体内脂代谢, 有效降低颈动脉 IMT, 延缓动脉粥样硬化斑块的形成。既往研究表明 LDL 胆固醇(LDL-cholesterol, LDL-C)水平每降低 10%, IMT 减少 0.73%, 卒中危险降低 15.6%, 获益与 LDL-C 的降低幅度相关^[7]。

既往研究证实胆固醇每增加 1 mmol/L, 缺血性卒中危险增加 25%^[8]。流行病学研究和随机临床对照研究表明, 随着 LDL-C 水平降低, 脑血管事件的风险减少。阿托伐他汀可通过多种机制稳定逆转斑块, 从而防治卒中的发生^[9]。降低 LDL-胆固醇(LDL-cholesterol, LDL-C)是其重要机制之一。LDL-C 是动脉粥样硬化斑块脂质核心的重要组成部分, 阿托伐他汀的活性代谢产物可直接抑制血管壁及肝脏胆固醇合成, 当血清 LDL-C 水平降低, 其在斑块中的沉积相应减少, 斑块的脂质核心缩小, 使斑块趋于稳定^[10], 阿托伐他汀的活性代谢产物可直接抑制血管壁及肝脏中的胆固醇合成。另外, 他汀类药物降脂以外的作用也至关重要^[11], 降低胆固醇并不能完全解

释使用他汀类药物所获得的相对危险下降。阿托伐他汀还可通过降低动脉壁炎症反应以及较强的抗氧化作用, 稳定并逆转动脉粥样硬化斑块^[3,9,12-14]。

由于本研究的治疗观察时间较短, 尚不明确继续用药对患者血脂及动脉粥样硬化斑块的远期影响, 因此, 对其治疗机制的研究还有待扩大样本量, 延长观察时间以进一步深入探讨。但现有证据表明他汀类药物、抗血小板药物和降压药物共同构成缺血性卒中及短暂性脑缺血发作预防的“三大药物”^[15]。阿托伐他汀是防治急性脑梗死的确切有效药物, 值得临床应用推广。

参考文献:

- [1] Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation[J]. *Circ Res*, 2007, 100(9):1261-1275.
- [2] Topol EJ. Intensive statin therapy—a sea change in cardiovascular prevention[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(15):1562-1564.
- [3] Cortellaro M, Cofrancesco E, Arbustini E, et al. Atorvastatin and thrombogenicity of the carotid atherosclerotic plaque: the ATROCAP study[J]. *Thromb Haemost*, 2002, 88(1):41-47.
- [4] Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness[J]. *Circulation*, 2002, 106(16):2055-2060.
- [5] Schartl M, Bocksch W, Koschyk DH, et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2001, 104(4):387-392.
- [6] Amareno P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6):549-559.
- [7] Amareno P, Labreuehe J, Lavallee 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.
- [8] Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region[J]. *Int J Epidemiol*, 2003, 32(4):563-572. (下转第 660 页)

感染后外周血 IL-17 水平增加;牙周炎也出现血清 IL-17 表达水平的升高,这些提示 IL-17 参与了细菌感染后的炎症反应^[10-11];在肿瘤方面,有学者发现胃癌患者外周血 Th17 细胞及其相关因子 IL-23、IL-17 明显高于健康人,且外周血 Th17 细胞频率与胃癌的分期有关,晚期胃癌患者频率较高^[12];在自身免疫性疾病中,研究人员发现溃疡性结肠炎和克罗恩病患者炎症急性期的肠黏膜内有大量 Th17 细胞存在;在类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症以及炎症性疾病中 Th17 细胞发挥了重要的调节作用;同时 Th17 细胞也与自身免疫性血液病如再生障碍性贫血有密切关系。另外,有研究发现急性冠状动脉综合征患者外周血 Th17 细胞频率增加,IL-17、IL-23 水平升高,Th17 细胞可能参与不稳定动脉粥样斑块和急性冠状动脉综合征的发病^[13-16]。

本实验对 CHB 患者外周血 Th17 细胞频率及其分泌的 IL-17 变化进行研究,结果表明 CHB 患者外周血 Th17 细胞频率明显高于健康人群,同时 CHB 患者外周血 IL-17 水平也明显高于健康人群,提示 CHB 患者体内存在较多的 Th17 细胞及其相关分泌因子的高表达。为探讨 Th17 细胞及其细胞因子在 CHB 发病过程中的作用,本实验进一步对 CHB 患者组外周血血清 HBV DNA 载量、ALT 进行检测,发现 CHB 患者组外周血 Th17 细胞频率与血清 ALT 水平正相关($P < 0.01$),这一现象提示 CHB 患者 Th17 细胞通过大量分泌 IL-17 发挥生物学作用,诱导中性粒细胞、巨噬细胞的聚集,加重肝脏损害。而 CHB 患者外周血 Th17 细胞频率与 HBV DNA 载量无明显相关性,提示 Th17 细胞的多少与病毒含量的直接关系并不大,但其与病毒感染后引起的免疫反应或组织损伤有关。

综上所述,本研究初步表明 Th17 细胞可能在 CHB 的发生、发展中发挥重要作用,但 Th17 细胞的功能、分布特点及其与 CHB 持续感染的免疫机制还有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病学会,感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[S].中华肝脏病杂志,2005,13(12):881-891.
- [2] 福军亮,徐东平,赵平,等.急性慢性乙型肝炎患者外周血调节性 T 细胞鉴定与临床意义分析[J].中华医学杂志,2006,86(22):1522-1525.
- [3] 辛永宁,宣世英,孙樱.慢性乙型肝炎 Th1/Th2 细胞的免疫功能研究进展[J].临床肝胆病杂志,2005,21(3):182-184.
- [4] 李佳,陈小平.Th 效应细胞家族的新成员——Th17[J].中国免疫学杂志,2007,23(11):1048-1051.
- [5] Park H,Li Z,Yang XO,et al.A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17[J].Nat Immunol,2005,6(11):1133-1141.
- [6] Rehermann B,Nascimbeni M.Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection[J].Nat Rev Immunol,2005,5(3):215-229.
- [7] Murphy KM,Reiner SL.The lineage decisions of helper T cells[J].Nat Rev Immunol,2002,2(12):933-944.
- [8] Reiner SL.Development in motion: helper T cells at work[J].Cell,2007,129(1):33-36.
- [9] Kolls JK,Lindén A.Interleukin-17 family members and inflammation[J].Immunity,2004,21(4):467-476.
- [10] Luzzza F,Parrello T,Monteleone G,et al.Up-regulation of IL-17 is associated with bioactive IL-8 expression in Helicobacter pylori-infected human gastric mucosa[J].J Immunol,2000,165(9):5332-5337.
- [11] Johnson RB,Wood N,Serio FG.Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease[J].J Periodontol,2004,75(1):37-43.
- [12] Zhang B,Rong G,Wei H,et al.The prevalence of Th17 cells in patients with gastric cancer[J].Biochem Biophys Res Commun,2008,374(3):533-537.
- [13] Chabaud M,Durand JM,Buchs N,et al.Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium[J].Arthritis Rheum,1999,42(5):963-970.
- [14] 郭宁红,石庆之.Th17 细胞与自身免疫性血液病[J].重庆医学,2010,39(18):2533-2535.
- [15] 余娴,程翔,廖玉华,等.急性冠状动脉综合征患者 Th17 细胞检测及意义[J].临床心血管病杂志,2008,24(2):145-148.
- [16] Röhn TA,Jennings GT,Hernandez M,et al.Vaccination against IL-17 suppresses autoimmune arthritis and encephalomyelitis[J].Eur J Immunol,2006,36(11):2857-2867.

(收稿日期:2011-09-02 修回日期:2011-11-25)

(上接第 657 页)

- [9] Shishehbor MH,Brennan ML,Aviles RJ,et al.Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways [J].Circulation,2003,108(4):426-431.
- [10] Nissen SE,Tuzcu EM,Schoenhagen P,et al.Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease[J].N Engl J Med,2005,352(1):29-38.
- [11] Di Napoli P,Taccardi AA,Oliver M,et al.Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects[J].Eur Heart J,2002,23(24):1908-1921.
- [12] John S,Schneider MP,Delles C,et al.Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients[J].Am Heart J,2005,149(3):473.
- [13] Chandrasekar B,Valente AJ,Freeman GL,et al.Interleukin-18 induces human cardiac endothelial cell death via a novel signaling pathway involving NF-kappaB-dependent PTEN activation [J].Biochem Biophys Res Commun,2006,339(3):956-963.
- [14] 李泽林,孙华保,宁丹霞,等.大剂量阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血清抗氧化能力的影响[J].中国动脉硬化杂志,2006,14(8):701-704.
- [15] Ovbiagele B,Saver JL.Intensive statin therapy after stroke or transient ischemic attack: a SPARCLING success[J].Stroke,2007,38(3):1110-1112.

(收稿日期:2011-11-18 修回日期:2012-01-05)