

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.21.023

强化他汀联合早期静脉溶栓治疗急性脑梗死疗效观察*

刘艳峰¹, 吴洁², 周涛¹

(1. 河北省邯郸市第一医院, 河北 邯郸 056000; 2. 河北省邯郸市中心医院, 河北 邯郸 056000)

摘要:目的 探讨强化他汀联合早期静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效,以及对患者血清单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)及胱抑素C(CysC)水平的影响。方法 选取河北省邯郸市第一医院2019年1月至12月收治的急性脑梗死患者50例,随机分为对照组和观察组,各25例。在常规对症治疗基础上,对照组患者给予标准剂量他汀联合早期静脉溶栓治疗,观察组患者给予强化他汀联合早期静脉溶栓治疗,均治疗90 d。结果 观察组患者治疗总有效率高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗14 d后,两组患者总胆固醇、三酰甘油及低密度脂蛋白胆固醇水平均显著降低($P<0.05$),高密度脂蛋白水平显著升高($P<0.05$),且观察组较对照组改善更显著($P<0.05$);两组患者的MCP-1、MMP-9、CysC水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。观察组和对照组患者药品不良反应发生率相当(16.00%比8.00%, $P>0.05$)。结论 强化他汀联合早期静脉溶栓治疗急性脑梗死临床疗效确切,可提高患者的溶栓效果,降低血清MCP-1、MMP-9、CysC水平,促进神经功能恢复,且安全性好。

关键词:强化他汀;早期静脉溶栓;急性脑梗死;单核细胞趋化蛋白1;基质金属蛋白酶9;胱抑素C;临床疗效

中图分类号:R969.4;R972+.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)21-0082-04

Efficacy of Intensive Statin Combined with Early Intravenous Thrombolysis in the Treatment of Acute Cerebral Infarction

LIU Yanfeng¹, WU Jie², ZHOU Tao¹

(1. The First Hospital of Handan, Handan, Hebei, China 056000; 2. Handan Central Hospital, Handan, Hebei, China 056000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of intensive statin combined with early intravenous thrombolysis in the treatment of acute cerebral infarction (ACI) and its effect on levels of serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and cystatin (CysC). **Methods** A total of 50 patients with ACI admitted to the First Hospital of Handan were selected and randomly divided into the control group and the observation group, 25 cases in each group. On the basis of conventional symptomatic treatment, the patients in the control group received the standard dose of statin combined with early intravenous thrombolysis, while the patients in the observation group were given intensive statin combined with early intravenous thrombolysis. Both groups were treated for 90 d. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). After 14 d of treatment, the levels of total cholesterol, triglyceride and low-density lipoprotein cholesterol in the two groups decreased significantly ($P<0.05$), while the level of high-density lipoprotein in the two groups increased significantly ($P<0.05$), and those in the observation group improved significantly than those in the control group ($P<0.05$). The levels of MCP-1, MMP-9 and CysC in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (16.00% vs. 8.00%, $P>0.05$). **Conclusion** Intensive statin combined

*基金项目:河北省医学科学研究课题[20191805]。

第一作者:刘艳峰,男,硕士,主治医师,研究方向为神经外科学,(电子信箱)jjxujc@163.com。

- [6] 陆菊明,纪立农. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版)编写说明[J]. 中华内分泌代谢杂志,2011,27(12):9-10.
- [7] 隗娟,孙伟赢,叶彩云,等. 妊娠期糖尿病合并慢性高血压孕妇胰岛素抵抗水平及其对妊娠结局的影响[J]. 中华产医学杂志,2020,23(2):91-97.
- [8] 朱美琳,郑文慧,程莉莉,等. 心率变异性在妊娠期疾病中的应用研究进展[J]. 中国医药导报,2018,15(6):31-34.
- [9] 王冰,高坤. 二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病疗效观察[J]. 中国药业,2020,29(4):84-87.
- [10] 郑孝飞,张世军,常娣,等. 2型糖尿病与压力负荷对心肌运动模式的交互作用[J]. 中国医学影像学杂志,2018,26(8):579-584.
- [11] 李婉娟,李强. 糖尿病性心肌病的发病机制及治疗方法研究

进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2019,18(7):536-539.

- [12] 王婧,徐琢,谷阳,等. 高血压合并妊娠期糖尿病慢性心衰患者糖化血红蛋白与C-反应蛋白、脑钠肽的相关性[J]. 中国妇幼保健,2017,32(24):6142-6144.
- [13] 王美兰,胡茜莹,严文彦. 妊娠糖尿病患者胰岛素治疗的临床效果与安全性[J]. 中国病案,2019,20(1):84-87.
- [14] 陈凤玲,孙东华,杨洪英,等. 动态血糖监测联合胰岛素泵治疗妊娠期糖尿病对分泌型卷曲相关蛋白5及新生儿预后的影响[J]. 中国医药导报,2019,16(5):138-141.
- [15] 张丽倩,毛淑芳. 脂肪因子与妊娠期糖尿病关系的研究进展[J]. 现代预防医学,2019,46(3):452-454.

(收稿日期:2021-02-01;修回日期:2021-05-07)

with early intravenous thrombolysis is effective and safe in the treatment of ACI. It can improve the thrombolytic effect, reduce the levels of MCP-1, MMP-9 and CysC, and promote the recovery of neurological function.

Key words: intensive statin; early intravenous thrombolysis; acute cerebral infarction; monocyte chemoattractant protein-1; matrix metalloproteinase-9; cystatin C; clinical efficacy

急性脑梗死具有较高致残率和致死率,在发病早期进行静脉溶栓治疗是目前挽救患者生命、改善预后最有效的治疗方法^[1-2],但早期溶栓治疗仅可提高 13% 的预后良好率^[3],临床仍需寻找其他辅助手段进一步提高溶栓效率与治疗效果,改善预后。有研究发现,患者在进行静脉溶栓治疗的同时应用他汀类药物除能调节血脂水平外,还可通过其他途径产生神经保护作用^[4-5]。他汀类药物治疗急性脑梗死可提高疗效,且存在量效关系^[6],但还缺乏大量临床研究证据证实强化剂量他汀类药物治疗急性脑梗死能使患者获益^[7]。本研究中探讨了强化他汀联合早期静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中急性脑梗死相关诊断标准^[7];首次发病;病程 ≤ 4.5 h;符合早期静脉溶栓治疗适应证;美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≥ 4 分;预计生存期 ≥ 3 个月。患者或家属签署知情同意书。

排除标准:存在颅内出血倾向;合并恶性肿瘤或其他终末期疾病;肝肾功能障碍;入组前存在肢体功能障碍;近期有调脂药物、抗凝药物、激素药物等可能影响观察指标的药物应用史;入组前 2 周内有大手术史;精神疾病史。

病例选择与分组:选取河北省邯郸市第一医院 2019 年 1 月至 12 月收治的急性脑梗死患者 50 例,随机分为对照组和观察组,各 25 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 25$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n = 25$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,h)	脑梗死部位(例)		基础疾病(例)		
				前循环	后循环	高血压	糖尿病	冠心病
对照组	14/11	67.83 $\pm$ 8.52	3.03 $\pm$ 0.68	18	7	14	8	4
观察组	15/10	66.52 $\pm$ 8.37	3.35 $\pm$ 0.84	16	9	15	6	3
χ^2/t 值	0.082	0.548	1.480	0.368	0.082	0.397	-	-
P 值	0.774	0.586	0.145	0.544	0.774	0.529	1.000	-

注:-为 Fisher 精确概率检验,无此项。表 5 同。

Note:- indicates that Fisher's exact probability test is adopted, and there is no such item, as well as Tab. 5.

1.2 方法

两组患者入院后均予吸氧、心脏监测、降低颅内压、控制血糖和血压、维持水电解质平衡、营养支持等对症

处理,同时予 0.9 mg/kg 注射用阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,注册证号 S20160055,规格为每支 50 mg)溶栓治疗,10% 剂量 1 min 内静脉推注完毕,90% 余量静脉滴注 1 h,用药期间密切监护患者的生命体征。对照组和观察组患者入院 24 h 内分别接受标准剂量(20 mg/d)和强化剂量(40 mg/d)阿托伐他汀钙片[辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408,规格为每片 20 mg(按 $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ 计)],均持续治疗 90 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采集患者治疗前及治疗 14 d 后空腹静脉血 2 mL,应用全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;采用酶联免疫吸附法检测血清单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)及胱抑素 C(CysC)水平。统计患者治疗期间药品不良反应发生情况,包括恶心、头痛、皮疹及肝功能损害。

疗效判定:痊愈,NIHSS 评分降低 $> 90\%$;显效,NIHSS 评分降低 46%~90%;有效,NIHSS 评分降低 18%~45%;无效,NIHSS 评分降低 $< 18\%$ 。总有效=痊愈+显效+有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;理论频数 < 1 时采用 Fisher 精确概率检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

表 2 两组患者近期疗效比较[例(%), $n = 25$]

Tab. 2 Comparison of short-term clinical efficacy between the two groups[case(%), $n = 25$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	4(16.00)	5(20.00)	11(44.00)	5(20.00)	20(80.00)
观察组	7(28.00)	6(24.00)	10(40.00)	2(8.00)	23(92.00)
χ^2 值					1.495
P 值					0.221

3 讨论

急性脑梗死是因血栓堵塞造成血管管腔狭窄甚至闭塞,使脑部血供突然中断,导致脑组织坏死的脑血管疾病,起病突然,病情急重,发病后 24~48 h 病程可进展至高峰^[8]。静脉溶栓治疗是病程 ≤ 4.5 h 的早期患者的首

表 3 两组患者血脂水平比较 ($\bar{X} \pm s$, mmol/L, $n = 25$)

Tab. 3 Comparison of blood lipid levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, mmol/L, $n = 25$)

组别	TC		TG		HDL - C		LDL - C	
	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后
对照组	2.46 ± 1.14	1.68 ± 0.41*	6.19 ± 2.16	4.68 ± 1.45*	0.82 ± 0.31	1.26 ± 0.23*	3.39 ± 0.62	2.08 ± 0.53*
观察组	2.48 ± 1.12	1.45 ± 0.34*	6.17 ± 2.12	3.52 ± 1.13*	0.79 ± 0.33	1.41 ± 0.26*	3.42 ± 0.66	1.67 ± 0.41*
<i>t</i> 值	0.062	2.159	0.033	3.155	0.331	2.160	0.166	3.059
<i>P</i> 值	0.950	0.036	0.974	0.003	0.742	0.036	0.869	0.004

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 4.

表 4 两组患者血清 MCP-1, MMP-9, CysC 水平比较
($\bar{X} \pm s$, $n = 25$)

Tab. 4 Comparison of serum MCP-1, MMP-9 and CysC levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 25$)

组别	MCP-1($\mu\text{g/L}$)		MMP-9(ng/mL)		CysC(mg/L)	
	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后
对照组	141.27 ± 52.41	121.38 ± 36.18*	179.63 ± 29.54	103.26 ± 20.31*	1.34 ± 0.32	0.96 ± 0.34*
观察组	138.34 ± 50.17	102.29 ± 27.39*	174.48 ± 27.42	88.92 ± 18.64*	1.26 ± 0.29	0.73 ± 0.27*
<i>t</i> 值	0.202	2.103	0.639	2.601	0.926	2.649
<i>P</i> 值	0.841	0.041	0.526	0.012	0.359	0.011

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 25$]

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), $n = 25$]

组别	恶心	头痛	皮疹	肝功能损害	合计
对照组	1(4.00)	1(4.00)	0(0)	0(0)	2(8.00)
观察组	1(4.00)	1(4.00)	1(4.00)	1(4.00)	4(16.00)
χ^2 值	-				
<i>P</i> 值	0.667				

选治疗方案,可疏通狭窄、闭塞的血管,恢复脑部血供,但溶栓后存在颅内出血和再次形成血栓的风险^[9]。静脉溶栓治疗的同时联合应用他汀类药物可调节急性脑梗死患者的血脂水平,并可作为急性脑梗死的二级预防手段,降低卒中复发风险,但他汀类药物使急性脑梗死患者的获益机制及疗效关系仍需大量研究进行验证^[10-11]。

阿托伐他汀具有抗炎、抗氧化、改善血管内皮功能、抑制血小板活性等多种功效,联合静脉溶栓治疗可提高溶栓效果,有助于改善预后^[12-13]。不同剂量他汀类药物使急性脑梗死患者获益不同,存在量效关系,强化他汀治疗能使患者获益增加,但也可能增加出血风险^[14]。本研究结果显示,观察组治疗总有效率高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),而患者血脂(TC, TG, HDL - C, LDL - C)水平改善均显著优于对照组。说明强化他汀联合早期静脉溶栓治疗有助于提高急性脑梗死患者的疗效及调脂效果,改善患者神经功能缺损状况,但疗效提高并不十分明显。与既往研究^[15]结果不同,这

可能与本研究纳入样本量较少有关。他汀类药物使急性脑梗死患者早期静脉溶栓获益的机制与其调脂作用无关,而与其降低 LDL - C、抗炎、抗氧化应激、改善血管内皮功能等作用有关^[16],有助于促进神经再生,保护神经元免受细胞毒性损害。MCP-1 在急性脑梗死发病后能趋化单核巨噬细胞,诱导生成多种炎症因子,参与急性脑梗死脑组织损伤的炎症过程^[17]。MMP-9 能降解细胞外基质,其在急性脑梗死患者静脉溶栓治疗后表达增加,与溶栓后颅内出血及预后密切相关,其介导的血-脑屏障的破坏可引起静脉溶栓后脑水肿及脑出血等并发症^[18]。CysC 是维持血管壁正常生理功能的重要因子,在细胞内肽类和蛋白质的代谢中起重要作用,与心脑血管疾病密切相关,其在急性脑梗死患者机体中的表达异常增加,可能与神经细胞失调和神经元损失有关^[19]。上述因子均与急性脑梗死的发生、发展密切相关。本研究中两组患者的 MCP-1, MMP-9, CysC 水平均显著改善,且观察组改善更显著,表明阿托伐他汀在急性脑梗死溶栓治疗过程中能下调 MCP-1, MMP-9, CysC 水平,有助于保护患者神经功能,改善预后,且强化剂量的改善效果更显著。这可能与阿托伐他汀具有抗炎、抗氧化应激、改善血管内皮功能等功效,能从多个途径下调 MCP-1, MMP-9, CysC 水平有关,且改善效果存在量效关系。强化剂量阿托伐他汀并未明显增加患者药品不良反应,表明用药安全。但本研究因样本量较少且未随访患者的长期疗效,仍存在一定局限性,有待扩大样本量、延长观察时间进一步研究。

综上所述,强化他汀联合早期静脉溶栓治疗急性脑梗死疗效确切,可提高溶栓效果,降低患者的 MCP-1, MMP-9, CysC 水平,促进神经功能恢复,且安全性好。

参考文献

- [1] KOCHAR SK, KAMATH SD, TOSHAN N, et al. A case of Plasmodium vivax malaria presenting as acute cerebral infarct[J]. J Vector Borne Dis, 2017, 54(2): 197 - 200.
- [2] 周秉博, 王晓宏, 杨 军. 急性脑梗死患者重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓后出血性转化的危险因素分析[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(12): 1101 - 1104.