

中图分类号: R969.4; R972⁺.6

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)16-0068-03

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.16.016



发病前长期使用他汀类药物对急性孤立性脑桥梗死早期神经功能恶化的影响*

徐广会, 张海涛, 王 蕾[△], 何 柳, 柳 华

(西南交通大学附属医院·成都市第三人民医院神经内科, 四川 成都 610000)

摘要:目的 探讨急性孤立性脑桥梗死早期神经功能恶化(END)的影响因素,特别是发病前长期(≥ 1 个月)服用他汀类药物对其的影响。方法 选取医院神经内科2020年1月至2022年6月收治的急性孤立性脑桥梗死患者136例,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评估患者入院时及发病1周内的神经功能缺损情况,根据是否发生END分为END组(42例)和非END组(94例)。采用Logistic回归分析预测急性孤立性脑桥梗死患者发生END的危险因素。结果 END组发病前他汀类药物长期使用率为14.29%,明显低于非END组的31.91%($P < 0.05$);且两组患者收缩压、舒张压、同型半胱氨酸(Hcy)水平之间有显著差异($P < 0.05$)。Logistic回归分析结果显示,发病前使用他汀类药物(≥ 1 个月)及Hcy水平为急性孤立性脑桥梗死END的影响因素,其中前者与疾病发生呈负相关。结论 发病前长期(≥ 1 个月)使用他汀类药物可能降低急性孤立性脑桥梗死END的发生风险。

关键词:急性孤立性脑桥梗死;早期神经功能恶化;他汀类药物;同型半胱氨酸;发病前用药

Effect of Long - Term Use of Statins Before Onset on the Early Neurological Deterioration Induced by Acute Isolated Pontine Infarction

XU Guanghui, ZHANG Haitao, WANG Lei, HE Liu, LIU Hua

(Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University · The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan, China 610000)

Abstract: Objective To investigate the influencing factors of early neurological deterioration (END) induced by acute isolated pontine infarction, especially the effect of long - term use of statins (at least one month) before onset on the END. **Methods** A total of 136 patients with acute isolated pontine infarction admitted to the Department of Neurology in the hospital from January 2020 to June 2022 were selected. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to evaluate the neurological deficits of patients at admission and within one week of onset. The patients were divided into the END group (42 cases) and the non - END group (94 cases) according to whether END occurred. The Logistic regression analysis was used to predict the risk factors for the occurrence of END induced by acute isolated pontine infarction. **Results** The long - term use rate of statins before onset in the END group was 14.29%, which was significantly lower than 31.91% in the non - END group ($P < 0.05$). There were significant differences in the systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and homocysteine (Hcy) levels between the two groups ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the use of statins (at least one month) before onset and Hcy level were the influencing factors of END induced by acute isolated pontine infarction, and the former was negatively correlated with the occurrence of END. **Conclusion** The long - term use of statins (at least one month) before onset may reduce the risk of END induced by acute isolated pontine infarction.

Key words: acute isolated pontine infarction; early neurological deterioration; statins; homocysteine; medication before onset

缺血性脑卒中有高发病率、高致残率、高复发率等特点,虽然其中脑桥梗死占比较低(如孤立性脑桥梗死仅占后循环梗死的15%^[1]),但其导致的神经缺损更严重。特别是急性脑桥梗死出现早期神经功能恶化(END)较常见(发生率为10%~60%),一旦出现病情进展,可导致严重的神经功能缺损,升高致残率及死亡率^[2]。孤立性脑桥梗死患病的影响因素很多,如患者的性别、年龄、血压、血糖、梗死部位、梗死分型等^[3-5],但

对于他汀类药物,特别是发病前长期(≥ 1 个月)服用他汀类药物对急性孤立性脑桥梗死后END的影响研究较少。本研究中分析了急性孤立性脑桥梗死后发生END的危险因素,尤其是发病前长期服用他汀类药物对其的影响,为临床诊治工作提供证据。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

*基金项目:四川省成都市科技项目[2015-HM01-00240-SF]。

第一作者:徐广会,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为脑血管病,(电子信箱)xgh1785@sina.com。

[△]通信作者:王蕾,女,硕士研究生,主任医师,研究方向为脑血管病,(电子信箱)3154761075@qq.com。

2018》中脑桥梗死的诊断标准^[6];发病24 h内入院;年龄>18岁;入院1周内头颅磁共振加权成像(DWI)明确为新发的单纯脑桥梗死。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:发病后行静脉溶栓或介入取栓治疗;合并其他部位新发脑梗死,或同时累及上、中、下部脑桥梗死;脑桥出血、炎症、脱髓鞘或肿瘤;入院后因感染、消化道出血或心肝肾损害性疾病等原因导致病情加重。

病例选择与分组:收集医院神经内科2020年1月至2022年6月收治的136例急性孤立性脑桥梗死患者的临床资料。患者入院后由神经内科医师评估其神经功能缺损情况,完善DWI检查。于患者刚入院及发病后1周内出现病情加重时,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估患者病情。根据是否发生END(病情进展时NIHSS评分较基线增加 ≥ 2 分)分为END组(42例)及非END组(94例)。

1.2 方法

收集患者性别、年龄、吸烟史,以及高血压、糖尿病、高脂血症、心脏病(如房颤)、脑梗死等基础病史;统计患者发病至少1个月前有无使用他汀类药物,发病前有无使用抗栓药、降压药、降糖药、抗凝药等,以及血小板计数、国际标准化比值(INR)、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸(Hcy)、收缩压、舒张压等信息。

对上述临床资料进行单因素分析,将单因素分析中组间差异有统计学意义的指标纳入Logistic回归分析方程,设因变量为是否发生END,按逐步前进法纳入自变量,分析影响因素。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料符合正态分布和方差齐性时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;偏态分布和方差不齐时以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行秩和检验。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。采用Logistic回归分析预测急性孤立性脑桥梗死发生END的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

END组均复查头颅磁共振成像或CT未见脑出血。单因素分析结果显示,两组患者发病前服用他汀类药物(≥ 1 个月)患者数占比、收缩压、舒张压、Hcy水平存在显著差异($P < 0.05$)。详见表1。Logistic回归分析结果显示,发病前服用他汀类药物(≥ 1 个月)、Hcy为急性孤立性脑桥梗死发生END的影响因素($P < 0.05$),且前者与疾病发生呈负相关。详见表2。

3 讨论

脑桥梗死进展的病理生理机制尚未明晰,现在广泛接受的病因包括内源性脑小血管疾病和血流动力学

表1 两组患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

项目	非END组($n=94$)	END组($n=42$)	χ^2/Z 值	P 值
性别(男/女,例)	52/42	24/18	0.039	0.845
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$,岁]	71(63,80)	70(64,78)	0.186	0.667
吸烟史[例(%)]	34(36.17)	15(35.71)	0.003	0.960
基础疾病 高血压[例(%)]	49(52.13)	22(52.38)	0.001	0.978
糖尿病[例(%)]	17(18.09)	5(11.90)	0.811	0.370
高脂血症[例(%)]	14(14.89)	11(26.19)	2.478	0.118
非房颤心脏病[例(%)]	19(20.21)	6(14.29)	0.673	0.413
房颤[例(%)]	13(13.83)	3(7.14)	1.244	0.267
脑梗死[例(%)]	11(11.70)	4(9.52)	0.138	0.710
用药 抗血小板聚集药[例(%)]	16(17.02)	5(11.90)	0.576	0.449
他汀类药[例(%)]	30(31.91)	6(14.29)	4.728	0.031
降压药[例(%)]	37(39.36)	18(42.86)	0.145	0.704
降糖药[例(%)]	10(10.64)	4(9.52)	0.038	0.845
抗凝药[例(%)]	7(7.45)	4(9.52)	0.166	0.684
血小板计数[$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	152(120,184)	157(105,194)	0.200	0.655
INR值[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.92(0.86,0.95)	0.93(0.90,0.96)	2.184	0.142
总胆固醇[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	3.83(2.94,4.62)	3.80(3.32,4.45)	0.017	0.895
低密度脂蛋白胆固醇 [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	2.25(1.55,2.91)	2.25(1.77,2.81)	0.002	0.964
收缩压[$M(P_{25}, P_{75})$, mmHg]	152(138,165)	163(139,186)	6.423	0.012
舒张压[$M(P_{25}, P_{75})$, mmHg]	85(77,93)	92(85,101)	7.711	0.006
Hcy[$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	13.1(9.6,14.8)	17.4(12.4,19.7)	11.296	0.001
入院时NIHSS评分[$M(P_{25}, P_{75})$,分]	3(2,3)	3(2,3)	0.024	0.876

表2 急性孤立性脑桥梗死发生END多因素Logistic回归分析结果

Tab. 2 Results of multivariate Logistic regression analysis of END induced by acute isolated pontine infarction

因素	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR	95%CI
发病前服用他汀类药物(≥ 1 个月)	-1.316	0.552	5.675	0.017	0.268	(0.091, 0.792)
收缩压	0.018	0.010	3.141	0.076	1.018	(0.998, 1.038)
舒张压	0.017	0.018	0.888	0.346	1.017	(0.982, 1.054)
Hcy	0.109	0.034	10.470	0.001	1.115	(1.044, 1.191)

不稳定^[7]。深穿支动脉粥样硬化导致血管的狭窄和闭塞,以及随后远端局灶性相关血管区域灌注不足是导致脑桥梗死进展的主要因素。针对急性孤立性脑桥梗死的研究显示,与深部脑桥病变比较,病变延伸至脑桥基底面的患者更易出现神经恶化,临床恶化与分支血管病发生呈正相关,而高分辨MRI显示其主要的病因为基底动脉穿支动脉粥样硬化斑块形成^[8-9]。

他汀类药物在体内可竞争性抑制羟甲基戊二酰辅酶A还原酶,减少总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇的合成,具有调血脂作用,同时改善血管内皮功能,抑制血管壁炎症,延缓血管损伤,进而降低动脉粥样硬化的程

度。高剂量他汀类药物可通过降低C反应蛋白(CRP)水平减轻急性缺血性卒中血管炎性反应,降低END发生率,改善短期预后^[10]。本研究结果提示,虽然他汀类药物有明确的调血脂的作用且影响END,但高脂血症并非END的影响因素,可能长期应用他汀类药物更多是通过抑制血管炎症、稳定血管斑块,最终影响急性孤立性脑桥梗死END的发生率,而非调血脂。另外,本研究中未将使用他汀类药物的患者进行再分组,不同他汀类药物对调血脂、抗动脉硬化甚至抗炎方面的影响不同^[11-12],可能造成结果的不准确性,这也是本研究的不足之处。鉴于动脉粥样硬化在卒中进展中的病理生理学作用,他汀类药物治疗普遍被认为有益,但关于他汀类药物对预防脑桥梗死END仍缺乏证据。有研究显示,他汀类药物联合双联抗血小板药物可能降低进展性卒中的发生,但这一证据受到联合治疗的局限^[13]。本研究中分析了发病前长期(≥ 1 个月)服用他汀类药物与急性孤立性脑桥梗死END的相关性,并通过Logistic回归分析,避免了其他危险因素的影响,使结果更具科学性。

Hcy是蛋氨酸的中间代谢产物,是一种含硫基的毒性氨基酸,血清Hcy升高是脑血管病发生的独立危险因素^[14],可能通过多种机制引起毒性(包括直接毒性和血管内皮损伤),可促进平滑肌的增殖及加强低密度脂蛋白的氧化修饰,引起过多胆固醇在细胞内堆积,加重动脉粥样硬化程度^[15],继而加重炎症反应,血栓栓子更易在动脉粥样硬化斑块处形成,进一步促进炎症反应,引起血栓扩大,从而导致卒中进展^[16]。然而,对于Hcy是否会影响急性孤立性脑桥梗死进展性卒中依然争议较大^[17-18]。本研究结果显示,Hcy是急性孤立性脑桥梗死出现END的危险因素,但仍需更多样本研究加以验证。且本研究为涉及样本量偏小,分组因素并未将梗死部位、分型纳入多因素分析,而脑桥梗死的部位和类型可能影响END结果^[19-20],未来将进一步增加样本量,分析不同梗死部位、梗死类型与END发生的相关性。

综上所述,发病前使用他汀类药物(≥ 1 个月)可能降低急性孤立性脑桥梗死END的发生风险,同时高Hcy水平可能增加其发生风险。

参考文献

- [1] SAIA V, PANTONI L. Progressive stroke in pontine infarction[J]. Acta Neurol Scand, 2009, 120(4): 213 - 215.
- [2] LI JB, CHENG RD, ZHOU L, et al. What drives progressive motor deficits in patients with acute pontine infarction? [J]. Neural Regen Res, 2015, 10(3): 501 - 514.
- [3] 杨波, 高远, 王运超, 等. 急性孤立性脑桥梗死早期神经功能恶化的影响因素[J]. 河南医学研究, 2021, 30(22): 4046 - 4050.
- [4] 叶枫. 孤立性脑桥梗死患者急性期病情进展的危险因素分析[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2021, 28(9): 40 - 42.
- [5] 黄名新, 邓晓清. 急性脑桥梗死近期预后的影响因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(2): 104 - 105.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666 - 682.
- [7] ENRIQUEZ - MARULANDA A, AMAYA - GONZALEZ P, OROZCO JL. Pontine Warning Syndrome: A Chameleon of Ischemic Stroke[J]. Neurologist, 2016, 21(6): 93 - 96.
- [8] GOKCAL E, NIFTALIYEV E, BARAN G, et al. Progressive deficit in isolated pontine infarction: the association with etiological subtype, lesion topography and outcome [J]. Acta Neurol Belg, 2017, 117(3): 649 - 654.
- [9] HOU LX, YAO M, PENG B, et al. Atherosclerosis might be responsible for branch artery disease: evidence from white matter hyperintensity burden in acute isolated pontine infarction [J]. Front Neurol, 2018, 9(9): 840.
- [10] 刘云平, 赵洪海, 张贺齐, 等. 不同剂量阿托伐他汀治疗急性缺血性脑卒中继发早期神经功能恶化疗效观察[J]. 中国药业, 2021, 30(23): 79 - 82.
- [11] 姚丽娜, 李美杰, 王艳珍, 等. 瑞舒伐他汀和阿托伐他汀对急性脑梗死病人血脂与颈动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(24): 3714 - 3717.
- [12] 张东阳. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对急性脑梗死患者血流动力学及神经功能的影响比较[J]. 河南医学研究, 2020, 29(17): 3185 - 3187.
- [13] ZHOU LX, NI J, XU WH, et al. High - resolution MRI findings in patients with capsular warning syndrome [J]. BMC Neurol, 2014, 20(14): 16.
- [14] KIDD PM. Integrated brain restoration after ischemic stroke — medical management, risk factors, nutrients, and other interventions for managing inflammation and enhancing brain plasticity [J]. Altern Med Rev, 2009, 14(1): 14 - 35.
- [15] 王靖东, 吴承志, 吕晓霞, 等. 高同型半胱氨酸血症与进展性缺血性脑卒中相关性的临床研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2009, 26(1): 55 - 57.
- [16] 易兴阳, 陈存木, 池丽芬, 等. 颈动脉粥样硬化与进展性缺血性脑卒中的关系[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 388 - 391.
- [17] 李菁晶, 鞠奕, 王春雪. 脑桥梗死的临床特点及影响预后的相关因素分析[J]. 中国全科医学, 2008, 11(14): 1252 - 1253.
- [18] 李焱. 孤立性脑桥梗死病情进展相关因素的回顾性临床研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2018.
- [19] 徐辉, 宋晶晶, 陈静, 等. 老年急性孤立性脑桥梗死患者早期运动功能缺损进展的相关危险因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(1): 67 - 70.
- [20] 张铁林, 孙中武. 急性脑桥梗死危险因素和梗死部位对近期预后的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(5): 776 - 780.

(收稿日期: 2023 - 02 - 19; 修回日期: 2023 - 04 - 17)