

静脉溶栓前后应用瑞舒伐他汀对急性脑梗死患者的疗效与安全性比较

张 茂^{1*}, 吴 瑜², 陈南耀¹, 陈丽丽¹(1.海口市第四人民医院神经内科,海口 571100;2.海南省人民医院神经内科,海口 570311)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)02-0240-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.02.23

摘要 目的:比较静脉溶栓前后应用瑞舒伐他汀对急性脑梗死患者的疗效和安全性。方法:选取海南省人民医院2014年1月—2016年10月收治的行静脉溶栓的急性脑梗死患者共90例,以随机数字表法分为溶栓前组(45例)和溶栓后组(45例),分别在静脉溶栓前后24 h内开始给予瑞舒伐他汀(10 mg, qd)口服,用药8周。比较两组患者预后良好率,治疗前后NIHSS评分、ADL-Barthel指数评分、实验室指标[高迁移率族蛋白1(HMGB1)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、白介素17(IL-17)]水平、颅内出血发生率及不良反应发生情况。结果:溶栓前组患者溶栓后第1、8周的预后良好率均显著高于溶栓后组;治疗后两组患者NIHSS评分、ADL-Barthel指数评分与HMGB1、MMP-9及IL-17水平均显著优于治疗前,且溶栓前组各指标显著优于溶栓后组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者颅内出血发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),且无明显不良反应发生。结论:相较于静脉溶栓后给药,溶栓前开始给予瑞舒伐他汀可显著改善急性脑梗死患者的远期预后,促进其神经功能和日常生活质量恢复,同时降低HMGB1、MMP-9及IL-17水平,且未导致颅内出血风险增加,安全性较好。

关键词 瑞舒伐他汀;静脉溶栓;急性脑梗死;疗效;安全性

Comparison of Therapeutic Efficacy and Safety of Rosuvastatin for Patients with Acute Cerebral Infarction before and after the Application of Intravenous Thrombolysis

ZHANG Mao¹, WU Yu², CHEN Nanyao¹, CHEN Lili¹ (1. Dept. of Neurology, Haikou Fourth People's Hospital, Haikou 571100, China; 2. Dept. of Neurology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare therapeutic efficacy and safety of rosuvastatin for patients with acute cerebral infarction (ACI) before and after the application of intravenous thrombolysis. **METHODS:** A total of 90 ACI patients receiving intravenous thrombolysis selected from Hainan Provincial People's Hospital during Jan. 2014-Oct. 2016 were divided into pre-thrombolytic group (45 cases) and post-thrombolytic group (45 cases) according to random number table. Both were given rosuvastatin (10 mg, qd) orally within 24 h before and after intravenous thrombolysis for 8 weeks. The rate of excellent prognosis were compared between 2 groups, and NIHSS score, ADL-Barthel index score, the levels of laboratory indexes (HMGB1, MMP-9, IL-17), the incidence of intracranial hemorrhage and the occurrence of ADR were compared before and after treatment. **RESULTS:** The rate of excellent prognosis in pre-thrombolytic group one and eight weeks after thrombolysis was significantly higher than post-thrombolytic group. NIHSS score, ADL-Barthel index score, the levels of HMGB1, MMP-9 and IL-17 in 2 groups after treatment were significantly better than before treatment; the pre-thrombolytic group were significantly better than the post-thrombolytic group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of intracranial hemorrhage between 2 groups ($P > 0.05$), and no obvious ADR was found. **CONCLUSIONS:** Compared with post-thrombolytic medication, rosuvastatin used before intravenous thrombolysis can significantly improve long-term prognosis, promote the recovery of neurological function and quality of daily life and reduce the levels of HMGB1, MMP-9 and IL-17, but does not increase the risk of intracranial hemorrhage with good safety.

KEYWORDS Rosuvastatin; Intravenous thrombolysis; Acute cerebral infarction; Therapeutic efficacy; Safety

[11] SOLOMON JJ, FISCHER A. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: time to take notice[J]. *Respirology*, 2014, 19(4): 463-464.

[12] 刘艳,石晓卉.外科重症监护患者肺部感染的相关危险因素

素分析[J]. *医药前沿*, 2017, 7(14): 179-180.

[13] 韩雪兰,李萍,刘波.亚临床型和临床型类风湿关节炎合并间质性肺炎的免疫炎症指标分析[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(11): 1925-1927.

* 主治医师。研究方向:脑卒中诊疗。电话:0898-68643158。E-mail:maoge2005@qq.com

(收稿日期:2017-02-28 修回日期:2017-11-16)

(编辑:陈宏)

流行病学报道显示,急性脑梗死的发病人数占缺血性卒中总人数的50%~60%,其已成为威胁人们生命安全的主要脑血管疾病之一^[1]。近年来他汀类药物在预防心脑血管意外发生方面的作用逐渐获得认可。有研究指出,应用他汀类药物有助于降低静脉溶栓急性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶及炎症细胞因子水平,改善溶栓效果及远期预后^[2]。但亦有研究证实,他汀类药物早期应用可能增加术后颅内出血发生风险,治疗安全性存疑^[3]。目前国内尚缺乏相关随机对照研究对静脉溶栓患者使用瑞舒伐他汀的用药时机进行评价。本研究选取海南省人民医院收治的行静脉溶栓的急性脑梗死患者为对象,分别在静脉溶栓前后给予瑞舒伐他汀口服,并评价了瑞舒伐他汀不同用药时机对患者预后良好率、实验室指标及症状性颅内出血发生风险的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①年龄18~75岁;②符合《中国急性缺血

性脑卒中诊治指南2010》急性脑梗死诊断标准^[4];③颅脑CT或磁共振成像(MRI)检查证实梗死灶存在;④美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≥ 4 分;⑤发病至溶栓时间 ≤ 4 h;⑥合并严重肢体瘫痪;⑦患者家属知情同意并签署知情同意书。

排除标准:①脑出血;②入组前8周内有无颅脑外伤、消化道出血、动脉穿刺或外科手术史;③既往有脑卒中或心肌梗死病史;④活动性出血;⑤骨折;⑥严重急慢性感染;⑦恶性肿瘤;⑧对研究药物过敏;⑨重要脏器功能不全;⑩临床资料不全。

1.2 研究对象

根据上述纳排标准,选取海南省人民医院2014年1月—2016年10月收治的行静脉溶栓的急性脑梗死患者共90例,以随机数字表法分为溶栓后组和溶栓前组,每组各45例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准。

1.3 治疗方法

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	性别,例		年龄($\bar{x}\pm s$),岁	发病至溶栓时 间($\bar{x}\pm s$),h	活化部分凝血活酶 时间($\bar{x}\pm s$),s		梗死部位,例			牛津社区卒中计划(OCSP)卒中分型,例				基础疾病类型,例		
		男性	女性			脑叶	脑干	基底核	完全前循环型	部分前循环型	前循环腔隙性型	后循环型	原发性高血压	高脂血症	2型糖尿病		
溶栓后组	45	29	16	61.93 \pm 5.28	3.22 \pm 0.87	25.80 \pm 4.24	19	16	1	8	24	11	2	26	19	10	
溶栓前组	45	27	18	61.60 \pm 5.22	3.18 \pm 0.85	25.89 \pm 4.27	22	15	8	10	25	9	1	23	20	13	

两组患者入院后均行静脉溶栓治疗,溶栓药物采用注射用阿替普酶(德国勃林格殷格翰制药有限公司生产,批准文号:国药准字S20110052,规格:50 mg),剂量为0.9 mg/kg,总剂量应低于90 mg,其中总剂量的10%于溶栓开始后1 min内静脉推注完毕,其余剂量则在溶栓开始后1 h内静脉滴注完毕。溶栓前组患者于溶栓前24 h内开始给予瑞舒伐他汀钙片(阿斯利康制药有限公司,批准文号:国药准字J20120005,规格:5 mg)10 mg, qd,口服;溶栓后组患者则在溶栓后24 h内开始给予瑞舒伐他汀钙片10 mg, qd,口服。两组患者用药时间均为8周。

1.4 观察指标

①评价患者溶栓后预后良好情况。以改良RANKIN量表(mRS)评分为0~2分作为判定标准^[5],计算预后良好率,观察时间点分别为溶栓后1周和8周。②采用NIHSS评分进行神经功能损伤程度评价,包括意识水平(3分)、凝视(2分)、视野(3分)、面瘫(3分)、上肢运动(4分)、下肢运动(4分)、肢体共济失调(4分)、感觉(2分)、语言(3分)、构音障碍(3分)、忽视(2分),分值越高则提示病情越严重^[6]。③采用日常生活活动量表Barthel(ADL-Barthel)指数评分进行日常生活质量评价,包括日常生活活动、运动、生活自理、交流及家务劳动,总分100分,分值越高则提示生活质量越佳^[7]。④采用酶联免疫吸附法(ELISA)进行高迁移率族蛋白1(HMGB1)、基

质金属蛋白酶9(MMP-9)及白介素17(IL-17)水平检测,检测试剂盒由北京中杉金桥生物技术有限公司提供。

⑤记录患者溶栓后颅内出血发生情况。以溶栓后24 h内头颅CT提示大脑任一区域出现出血征象,且NIHSS评分增加 >4 分作为判定标准^[5],计算颅内出血发生率。

⑥观察不良反应发生情况。

1.5 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者预后良好率比较

溶栓前组患者溶栓后第1、8周的预后良好率均显著高于溶栓后组($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者预后良好率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the rate of excellent prognosis between 2 groups[case(%)]

组别	n	溶栓后1周	溶栓后8周
溶栓后组	45	14(31.11)	27(60.00)
溶栓前组	45	24(53.33)*	36(82.22)*

注:与溶栓后组比较,* $P<0.05$

Note: vs. post-thrombolytic group, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后NIHSS评分和ADL-Barthel指数评分比较

两组患者治疗前NIHSS评分和ADL-Barthel指数评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后各项评分均显著优于治疗前,且溶栓前组显著优于溶栓后组($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后NIHSS评分和ADL-Barthel指数评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 3 Comparison of NIHSS score and ADL-Barthel index score between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, score)

组别	n	NIHSS评分		ADL-Barthel指数评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
溶栓后组	45	9.04±0.78	4.28±0.51*	48.62±6.20	63.24±8.44*
溶栓前组	45	9.10±0.81	2.35±0.24**	49.35±6.37	71.59±10.85**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与溶栓后组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. post-thrombolytic group, ** $P<0.05$

表4 两组患者治疗前后HMGB1、MMP-9及IL-17水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of HMGB1, MMP-9 and IL-17 levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HMGB1,mg/L		MMP-9, μ g/L		IL-17,pg/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
溶栓后组	45	13.26±2.43	4.10±0.88*	665.76±170.40	421.65±118.15*	156.88±41.60	106.35±25.05*
溶栓前组	45	13.38±2.50	2.69±0.43**	673.09±172.26	308.82±93.24**	158.41±42.33	54.92±14.14**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与溶栓后组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. post-thrombolytic group, ** $P<0.05$

表5 两组患者颅内出血发生率比较

Tab 5 Comparison of the incidence of intracranial hemorrhage between 2 groups

组别	n	颅内出血发生例数	颅内出血发生率,%
溶栓后组	45	2	4.44
溶栓前组	45	5	11.11

断人群排除对照组,故结果可信性受到一定质疑,因为发生急性脑血管事件后停用瑞舒伐他汀可能导致患者神经功能损伤加重,增加远期致死、致残率。为消除此方面因素影响,本次研究设计通过对研究对象基线资料进行良好匹配,进一步降低或消除可能因中断瑞舒伐他汀治疗对临床预后产生的不良影响,较以往研究结果更具有可信性。

有动物实验证实,瑞舒伐他汀早期应用有助于缩小模型大鼠脑梗死病灶体积,降低脑组织神经功能损伤程度^[8]。这一作用的可能机制包括:(1)瑞舒伐他汀早期给药能够促进溶栓后病灶供血血管持续开放,提高内皮完整性,从而进一步降低血栓再形成概率;(2)溶栓前给予瑞舒伐他汀可显著上调脑组织血管内皮生长因子合成水平,加快神经血管和神经元修复进程^[9-10]。本次研究结果中,溶栓前组患者预后良好率、治疗后NIHSS评分和Barthel指数评分均显著优于溶栓后组,证明急性脑梗死患者溶栓前开始给予瑞舒伐他汀可有效促进受损神经功能修复,降低远期残疾发生风险。

本研究结果显示,治疗后两组患者HMGB1、MMP-9

2.3 两组患者治疗前后HMGB1、MMP-9及IL-17水平比较

两组患者治疗前HMGB1、MMP-9及IL-17水平比较,差异均无统计学意义($P<0.05$);治疗后各项指标水平均显著低于治疗前,且溶栓前组显著低于溶栓后组($P<0.05$),详见表4。

2.4 两组患者颅内出血发生率比较

两组患者颅内出血发生率比较,差异无统计学意义,详见表5。

2.5 不良反应

两组患者治疗过程中均未见明显不良反应发生。

3 讨论

已有临床研究显示,行静脉溶栓的急性脑梗死患者急性期加用他汀类药物有助于控制病情进展,改善临床预后^[6-7]。但这些研究中因未将部分瑞舒伐他汀口服中

及IL-17水平均显著低于治疗前,且溶栓前组显著低于溶栓后组,提示瑞舒伐他汀溶栓前给药有助于下调行静脉溶栓的急性脑梗死患者的HMGB1、MMP-9及IL-17水平。研究证实,血清HMGB1水平与缺血性卒中患者继发性炎症反应程度呈正相关,且随着其水平的下降,患者远期预后明显改善;MMP-9是一类由激活巨噬细胞分泌的MMPs家族成员,在静脉溶栓后其水平显著上升,并与患者颅内出血风险及病死率密切相关;而IL-17则能够加速缺血性脑血管疾病患者的神经元损伤,其水平与脑组织缺血、缺氧性损伤程度均有相关性^[11]。因此,笔者认为早期给予瑞舒伐他汀对上述实验室指标的下调作用可能是该方案具有更佳疗效的重要机制之一。

流行病学报道证实,急性脑梗死患者静脉溶栓术后颅内出血发生率可达4%~10%,而合并明显症状颅内出血是导致患者死亡的主要原因之一^[12];同时,炎性细胞因子水平上升造成血脑屏障功能损伤已被证实广泛参与到静脉溶栓术后继发出血过程中^[13]。因此,部分学者认为早期瑞舒伐他汀给药应能够有效降低溶栓后潜在出血风险。但本研究结果显示,两组患者颅内出血发生率比较差异无统计学意义,与以上研究结论不一致。笔者认为这一问题出现的可能原因为:(1)他汀类药物可能导致患者体内纤溶酶活性上升,干扰血小板聚集进程,进一步增加颅内出血风险;(2)溶栓后颅内出血机制较为复杂,单纯的炎症细胞因子下调无法获得明显预防

作用。

综上所述,相较于静脉溶栓后开始给药,瑞舒伐他汀溶栓前开始给药用于急性脑梗死可显著改善患者远期预后,促进其神经功能和日常生活质量恢复,同时降低HMGB1、MMP-9及IL-17水平,且未导致颅内出血风险上升,安全性较好。鉴于随访时间短、入选样本量少及单一中心等因素制约,本文所得结论还有待更大规模随机对照临床研究证实。

参考文献

[1] 王建亭. 氢氯吡格雷联合阿托伐他汀钙对急性脑梗死患者hs-CRP水平和颈动脉厚度的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(18): 115-117.

[2] 李岚欣, 杨明正. 瑞舒伐他汀对急性脑梗死患者血清S100 β 、NSE、sICAM-1、MMP-2、hs-CRP的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(7): 777-779, 780.

[3] FLINT AC, KAMEL H, NAVI BB, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival[J]. *Stroke*, 2012, 43(1): 147-154.

[4] 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]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146.

[5] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者神经功能缺损程度评分标准: 1995[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.

[6] ZAHARAN NL, WILLIAMS D, BENNETT K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(4): 1118-1124.

[7] STONE NJ, ROBINSON J, LIECHTENSTEIN AH, et al. 2013 ACC/AHA guide on the treatment of blood cholesterol

ol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk adult leaders: the report of the American College of Cardiology/USA heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 128(5): 2259-2279.

[8] CAPPELLARI M, BOVI P, MORETTO G, et al. The THRombolysis and STatins (THRaST) study[J]. *Neurology*, 2013, 80(7): 655-661.

[9] 吉凤, 徐小林. 三种他汀类药物治疗老年动脉粥样硬化性急性脑梗死合并高血脂效果对比观察[J]. 山东医药, 2014, 54(28): 50-52.

[10] BROUNS R, WAUTERS A, DE SURGELOOSE D, et al. Biochemical markers for blood-brain barrier dysfunction in acute ischemic stroke correlate with evolution and outcome[J]. *Eur Neurol*, 2011, 65(1): 23-31.

[11] STONE NJ, ROBINSON JG, LICHTENSTEIN AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt B): 2889-2934.

[12] FISHER M, MOONIS M. Neuroprotective effects of statins: evidence from preclinical and clinical studies[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2012, 14(3): 252-259.

[13] RAMOS-FERNANDEZ M, BELLOLIO MF, STEAD LG. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20(1): 47-54.

(收稿日期: 2017-02-25 修回日期: 2017-11-28)

(编辑: 段思怡)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅