

强化阿托伐他汀治疗缺血性脑卒中的疗效及其对患者血清血管性假血友病因子和血管内皮细胞钙黏蛋白水平的影响

陈德艳, 周慧, 陈贇, 吴敏

上海市杨浦区市东医院神经内科, 上海 200438

【摘要】 目的 观察强化阿托伐他汀治疗缺血性脑卒中的疗效, 并探讨其对患者血清血管性假血友病因子(vWF)和血管内皮细胞钙黏蛋白(VE-cadherin)水平的影响。方法 选取2016年1月至2018年5月在上海市杨浦区市东医院就诊的84例缺血性脑卒中患者, 采用随机数字表将纳入患者随机分为强化组和对照组, 每组42例。两组患者均予以抑制血小板聚集、脑神经保护及维持水电解质平衡基础治疗, 并根据患者的病情酌情予以脱水药物降低颅内压、控制血压和血糖等治疗。对照组在此基础上口服阿托伐他汀钙片20 mg, 1次/d; 强化组在此基础上口服阿托伐他汀钙片40 mg, 1次/d, 两组均连用4周。检测并比较两组患者治疗前后的血清vWF和VE-cadherin水平, 并比较其临床疗效及药物不良反应。结果 治疗4周后, 强化组与对照组患者血清vWF [(112.03±25.81)% vs (136.21±20.42)%]和VE-cadherin水平[(3.71±0.62) mg/L vs (4.86±0.74) mg/L]较治疗前[(170.12±30.15)% vs (167.62±29.57)%、(5.89±1.17) mg/L vs (5.97±1.08) mg/L]均不同程度下降, 且强化组下降幅度大于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 同时, 强化组患者的临床治疗总有效率为95.24%, 优于对照组的80.95%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 对照组和强化组治疗期间分别出现不良反应2例(4.76%)与5例(11.90%), 症状较轻, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 缺血性脑卒中予以强化阿托伐他汀治疗后临床疗效较常规治疗的效果更显著, 药物安全性亦较好。

【关键词】 缺血性脑卒中; 阿托伐他汀; 强化降脂; 血栓调节蛋白; 血管内皮细胞钙黏蛋白

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)02-163-03

Curative effect of strengthening atorvastatin in the treatment of patients with ischemic stroke and the effect on serum von Willebrand factor and vascular endothelial-cadherin levels. CHEN De-yan, ZHOU Hui, CHEN Yun, WU Min. Department of Neurology, the Yangpu City East Hospital of Shanghai City, Shanghai 200438, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the curative effect of strengthening atorvastatin in the treatment of patients with ischemic stroke and the effect on von Willebrand factor (vWF) and vascular endothelial-cadherin (VE-cadherin) levels. **Methods** A total of 84 patients with ischemic stroke, who treated in the Yangpu City East Hospital of Shanghai City from January 2016 to May 2018, were selected and divided into the strengthened group ($n=42$) and the control group ($n=42$) according to random number table method. The patients in the two groups were given basic medical treatment, such like antiplatelet aggregation, neural protection and maintenance water and electrolyte balance aetc. Furthermore, according to the patient's condition, dehydration drugs were used to reduce intracranial pressure, control blood pressure and blood sugar. The patients in the control group were given oral 20 mg atorvastatin calcium tablets, once a day, while the patients in the strengthened group were additionally given 40 mg atorvastatin calcium tablets, once a day for 4 weeks. The changes of serum vWF and VE-cadherin levels of patients in the two groups before and after medical treatment were detected and compared, and the clinical curative effect and drug adverse reaction (DAR) were compared as well. **Results** After 4 weeks' medical treatment, the serum vWF [(112.03±25.81)%, (136.21±20.42)%] and VE-cadherin [(3.71±0.62) mg/L, (4.86±0.74) mg/L] levels of patients in the strengthened group and control group were obviously declined than (170.12±30.15)%, (167.62±29.57)%; (5.89±1.17) mg/L, (5.97±1.08) mg/L before treatment with different degrees, and the declining rate of patients in the strengthened group was much higher than that in the control group, with statistically significant difference (all, $P < 0.05$). Meanwhile, the total clinical efficiency of patients in the strengthened group was 95.24%, which was significantly higher than 80.95% in the control group ($P < 0.05$). There were 2 (4.76%) and 5 (11.90%) cases of untoward effect in the control group and strengthened group during the medical treatment, with light symptom, and after comparing the untoward effect of patients in the two groups, no statistical differences were appeared ($P > 0.05$). **Conclusion** The intensive lipid-lowering with atorvastatin has significant curative effect on ischemic stroke with high security.

【Key words】 Ischemic stroke; Atorvastatin; Intensive lipid-lowering; von Willebrand factor (vWF); Vascular endothelial-cadherin (VE-Cadherin)

缺血性脑卒中是神经科常见疾病,其病理机制较复杂,研究已证实动脉粥样硬化斑块突然发生破裂或溃疡形成是其基本的病理特征,而血管内皮功能紊乱参与动脉粥样硬化斑块的整个形成和发展过程,在缺血性脑卒中发病中的作用越来越受重视^[1-2]。阿托伐他汀是应用最广泛的他汀类药物,其强化治疗用于缺血性脑卒中患者具有较好的效果,但其是否具有调节血管内皮功能的作用目前国内外报道较少^[3-4]。本研究观察了强化阿托伐他汀对缺血性脑卒中患者血管性假血友病因子(vWF)和血管内皮细胞钙黏蛋白(VE-cadherin)水平的影响,探讨其调节缺血性脑卒中患者血管内皮功能的作用,报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2018年5月在上海市杨浦区市东医院神经科就诊确诊为缺血性脑卒中患者84例进行研究。纳入标准:(1)入选患者满足缺血性脑卒中的诊断标准^[5],且经头颅影像学检查证实;(2)年龄50~75岁,起病至就诊时间<24 h;排除以往发生过缺血性或出血性脑卒中者。采用随机数表法将患者随机分为强化组和对照组,每组42例。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患者的一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	发病时间(h)
		男	女		
强化组	42	24	18	70.1±7.2	13.7±2.6
对照组	42	22	20	69.7±6.8	14.2±2.7
t 或 χ^2 值		0.19		0.31	0.35
P 值		>0.05		>0.05	>0.05

1.2 治疗方法 两组患者均予以抑制血小板聚集、脑神经保护及维持水电解质平衡等基础治疗,并根据患者的病情酌情予以脱水药物降低颅内压、控制血压和血糖等治疗。对照组在此基础上口服阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,规格:20 mg×7片)20 mg,1次/d;强化组在此基础上口服阿托伐他汀钙片40 mg,1次/d。两组均连用4周。分别于治疗前与治疗4周后比较血清vWF和VE-cadherin水平的变化,并评估其治疗疗效和治疗中不良反应。

1.3 观察指标

1.3.1 血清vWF和VE-cadherin测定 两组患者均于治疗前和治疗4周后分别采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA法,试剂盒分别由上海太阳生物公司和奥地利GmbH公司提供)测定。

1.3.2 疗效评价标准 两组患者均于治疗前和治疗4周后采用全国第四届脑血管病学术会议制定脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准进行评分^[6],并根据治疗前后神经缺损评分好转率进行疗效评价,

其中神经缺损评分好转率=[(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分]×100%。痊愈:好转率为91%~100%,显著进步:好转率为46%~90%,进步好转率为18%~45%,无效:好转率<17%。总有效等于痊愈+显著进步+进步。

1.4 统计学方法 应用SPSS20.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的血清vWF和VE-cadherin水平比较 治疗前,两组患者间的血清vWF和VE-cadherin水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的血清vWF和VE-cadherin水平均较治疗前明显下降,且强化组下降较对照组更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后的血清vWF和VE-cadherin水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	vWF (%)	VE-cadherin (mg/L)
强化组	治疗前	42	170.12±30.15	5.89±1.17
	治疗后	42	112.03±25.81 ^a	3.71±0.62 ^a
	t 值		3.45	3.34
	P 值		<0.01	<0.01
对照组	治疗前	42	167.62±29.57	5.97±1.08
	治疗后	42	136.21±20.42	4.86±0.74
	t 值		2.38	2.35
	P 值		<0.05	<0.05

注:与对照组治疗后比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组患者的治疗效果比较 治疗后强化组患者的临床总有效率为95.24%,明显高于对照组的80.95%,差异有统计学意义($\chi^2=4.09, P<0.05$),见表3。

表3 两组患者的治疗效果比较(例)

组别	例数	痊愈	显著进步	进步	无效	总有效(%)
强化组	42	17	13	10	2	95.24
对照组	42	14	11	9	8	80.95

2.3 两组患者的不良反应比较 对照组和强化组分别出现2例(4.76%)与5例(11.90%),除强化组1例发生轻度的转氨酶升高外,余均为胃肠道反应,症状均较轻,予以对症处理后症状缓解或好转。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.62, P>0.05$)。

3 讨论

近年来研究已证实血管内皮功能是反映动脉粥样硬化的早期指标,在缺血性脑卒中发病中的作用越来越受临床关注,研究已证实血管内皮功能损伤会引起动脉粥样硬化,导致凝血与纤溶系统功能失调形成粥样斑块,而粥样斑块发生脱落和形成血栓可引起缺血性脑卒中发生。血管内皮功能在人体内直接测定较难,目前临床上常用间接的血清指标进行判断,其中

vWF 和 VE-cadherin 是较常用的血清学评估指标^[7-8]。vWF 是主要由血管内皮细胞和单核巨噬细胞分泌释放,主要通过桥联效应与血管胶原纤维和血小板膜上糖蛋白受体黏附,从而激活血小板引起血栓形成^[9]。VE-cadherin 常由血管内皮细胞分泌释放,其主要作用是能与血管内皮细胞内 α 、 β 连环蛋白连接形成试管样结构,维持内皮结构的完整^[10]。因此,血清 vWF 和 VE-cadherin 水平高低与血管内皮损伤的轻重基本相一致,是评估血管内皮功能重要标志物,可反映缺血性脑卒中患者血管内皮功能损伤的程度^[11-12]。

大量的临床及流行病学研究已证实他汀类药物具有独立于调脂效应外的非调脂作用,用于脑卒中一、二级预防的疗效较好,其主要作用是通过控制血管壁局部炎症反应,减轻血管内皮受损,抑制斑块纤维帽的溶解,阻断、逆转及稳定颈动脉粥样斑块,减少脑卒中的复发^[13-15]。但临床使用常规剂量他汀类药物治疗缺血性脑卒中的作用相对来说较为有限,临床效果往往欠理想,近年临床上对缺血性脑卒中患者采用较大剂量的他汀类药物进行强化干预治疗,并取得了较好的效果^[16-17]。张家和^[18]研究发现强化阿托伐他汀治疗急性脑梗死疗效及安全性均较佳,能促进神经功能恢复。闫贵国等^[19]研究发现高剂量阿托伐他汀钙治疗脑梗死急性期患者的效果优于低剂量治疗,能更有效地提高神经功能,改善血管内皮功能。卓建明等^[20]研究亦发现阿托伐他汀强化降脂治疗急性脑梗死效果更确切,安全性好,能保护与修复血管内皮功能。本研究显示强化组治疗 4 周后血清 vWF 和 VE-cadherin 数据下降幅度较对照组更明显,且其临床总有效率亦优于对照组,对照组和强化组分别出现不良反应 2 例和 5 例,症状较轻。表明缺血性脑卒中予以强化阿托伐他汀治疗后临床疗效较常规治疗的效果更显著,神经功能缺损程度减轻,安全性亦较好,说明缺血性脑卒中予以强化阿托伐他汀治疗后其血清 vWF 和 VE-cadherin 水平下降较常规剂量阿托伐他汀治疗更明显,更能维持血管内皮的完整性,减轻血管内皮的破坏,能保护和修复血管内皮功能,维持血管内皮的完整性,提高易损动脉斑块的稳定性,使得易损斑块与血管内皮的黏连更牢固,减少或预防易损动脉斑块的脱落,从而减少缺血性脑卒中复发。

总之,缺血性脑卒中予以强化阿托伐他汀治疗后临床疗效较常规治疗的效果更显著,安全性亦较好,其机制可能与其能降低血清 TM 和 VE-cadherin 指标,更能维持血管内皮的完整性,使得易损斑块的稳定性更牢固密切相关。

参考文献

- [1] Lee MH, Kim SU, Lee DH, et al. Evaluation and treatment of the acute cerebral infarction with convexal subarachnoid hemorrhage [J]. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg, 2016, 18(3): 271-275.
- [2] 戴献毅, 罗利飞. 急性缺血性脑卒中患者血管内皮功能的变化及意

义[J]. 中国乡村医药, 2015, 22(1): 14-15.

- [3] ZANCHETTI A, HENNIG M, HOLLWECK R, et al. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) [J]. Circulation, 2009, 120(12): 1084-1090.
- [4] ARBOIX A, GARCÍA A, EROLES L, OLIVERES M, et al. Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first ever ischaemic stroke: A pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia [J]. BMC Neurology, 2010, 10(1): 47-49.
- [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[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [6] 陈清棠. 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-386.
- [7] 胡锦全, 李贞艳, 刘永丽, 等. 急性脑梗死后血管内皮功能变化及其与梗死类型和颈动脉斑块性质的相关性[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(12): 1713-1715.
- [8] 颜因, 刘多, 李承, 等. 急性脑梗死患者血管内皮功能、Hcy 水平及预后分析[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(9): 10-13.
- [9] 杨文, 孙宁玲, 韩红. 高血压伴腔隙性脑梗死患者动脉弹性功能与血管性假血友病因子的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2008, 10(7): 507-509.
- [10] 徐永庆, 吴春健, 黄友敏. 血管内皮细胞钙黏蛋白在急性脑梗死诊断中的应用[J]. 中华急诊医学杂志, 2008, 17(8): 863-866.
- [11] 苏晓. 急性脑梗死患者血浆内皮损伤标志物的检测与临床意义探究[J]. 中国实用医药, 2018, 13(16): 50-51.
- [12] 李世英, 李峥, 张晋霞, 等. 单核细胞趋化蛋白 1 和血管内皮细胞钙黏蛋白水平与脑梗死进展及颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(1): 87-88.
- [13] ADAMS RJ, ALBERS G, ALBERTS MJ, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack [J]. Stroke, 2008, 39(5): 1647-1652.
- [14] LEONARDO L, MARIA M, AGUSTIN F, et al. Association between serum soluble CD154 levels and mortality in patients with malignant middle cerebral artery infarction [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(6): 12147-12158.
- [15] OKUYAMA H, LANGSJOEN PH, HAMAZAKI T, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2015, 8(2): 189-199.
- [16] AMARENCO P, BOGOUSLAVSKY J, CALLAHAN A, et al. Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators. high dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. N Engl J Med, 2006, 355(6): 549-559.
- [17] AMARENCO P, LABREUCHE 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.
- [18] 张家和. 强化阿托伐他汀治疗对急性脑梗死患者血清 hs-CRP、IL-6、IL-8 及 MMP-9 水平的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(19): 7-9.
- [19] 闫贵国, 郭淑红, 石晓娟, 等. 不同剂量阿托伐他汀钙治疗对脑梗死急性期患者血管内皮功能、神经功能和血脂水平影响的对比研究[J]. 内科, 2018, 13(5): 687-690.
- [20] 卓建明, 卢良春, 管晓斌, 等. 阿托伐他汀强化降脂对急性脑梗死内皮功能的影响[J]. 中国乡村医药, 2016, 23(7): 3-4.

(收稿日期: 2018-09-04)