

小而密低密度脂蛋白在缺血性脑卒中不同剂量他汀类药物干预后的变化

梁赛杰 尹永坤 王丽娜

【摘要】目的 探讨小而密低密度脂蛋白 (sdLDL) 在缺血性脑卒中不同剂量他汀类药物干预后的变化。**方法** 纳入 2019 年 6 月至 2020 年 6 月台州市路桥区第二人民医院 98 例缺血性脑卒中患者为研究对象, 随机数表法分为观察组及对照组各 49 例, 在常规治疗基础上分别口服阿托伐他汀 40 mg/d、20 mg/d。比较两组治疗前后甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及 sdLDL 水平, 并计算 sdLDL/LDL 比值。分析两组治疗前后白细胞介素 -6 (IL-6)、超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子 - α (TNF- α) 水平及美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、血清谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 水平, 并观察不良反应发生率。**结果** 观察组治疗后 sdLDL、TC、TG、LDL-C 水平均低于对照组治疗后 ($t=12.419$ 、 1.988 、 2.091 、 2.494 , $P<0.05$), HDL-C 水平高于对照组治疗后 ($t=2.151$, $P<0.05$), 两组治疗后 sdLDL/LDL 水平相比于治疗前均显著降低 ($P<0.05$)。观察组治疗后 NIHSS 评分及 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平均低于对照组治疗后 ($t=8.044$ 、 8.651 、 3.688 、 16.284 , $P<0.05$)。两组治疗前后 ALT、AST、CK-MB 水平组间组内比较均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组不良反应比较无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 相较于小剂量他汀类药物, 大剂量他汀类药物治疗缺血性脑卒中可显著降低患者 sdLDL 水平, 有效抑制炎症, 且具有较好的安全性。

【关键词】 小而密低密度脂蛋白; 缺血性脑卒中; 阿托伐他汀; 超敏 C-反应蛋白

缺血性脑卒中指脑供血血管狭窄或阻塞, 引起脑部供血不足, 造成脑组织坏死的一种脑血管疾病, 近年来, 其发病人群逐渐年轻化^[1]。他汀类药物具有较强的抗炎、抗氧化作用, 可调节血脂, 发挥保护心脑血管作用, 是临床治疗缺血性脑卒中的常用药物^[2]。而使用不同剂量他汀类药物治疗缺血性脑卒中其效果存在差异, 而关于其最佳的应用剂量, 目前临床尚无统一论^[3]。研究显示, 小而密低密度脂蛋白 (small dense low density lipoprotein, sdLDL) 水平与缺血性脑卒中的发生发展具有密切联系^[4]。本文通过分析治疗前后患者 sdLDL 水平变化, 探讨不同剂量他汀类药物的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2019 年 6 月至 2020 年 6 月台州市路桥区第二人民医院 98 例缺血性脑卒中患者, 随机数表法分为观察组及对照组各 49 例, 纳入标准: (1) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》诊断标准^[5], 突然发病, 有局部神经功能缺损, 少数患

者出现神经功能完全缺损, 影像学见责任病灶、症状, 且持续 24 h 未缓解; (2) 首次发病, 且在 72 h 内入院治疗; (3) 年龄 18~65 岁; (4) 患者或者家属均知情同意。排除标准: (1) 合并脑出血者; (2) 入院前 1 个月内服用过降脂药物; (3) 合并全身性感染、恶性肿瘤、免疫系统疾病; (4) 存在颅脑外伤或手术史者; (5) 对药物不耐受者; (6) 合并心、肺、肾、肝等严重器质性病变; (7) 合并意识障碍或精神疾病; (8) 妊娠、哺乳期妇女。两组患者相关临床资料比较均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。研究开始前上报院伦理委员会, 经开会探讨后准许实施。

1.2 方法 所有患者入院后均给予吸氧、监测各项生命体征, 抑制血小板等常规治疗。观察组另给予阿托伐他汀 (辉瑞制药有限公司, 国药准字 H20051407) 口服 40 mg/d 治疗, 对照组给予阿托伐他汀口服 20 mg/d。两组均治疗 14 d 为 1 疗程, 共 4 个疗程, 期间检查转氨酶等肝功能指标, 记录不良反应发生情况。

1.3 观察指标 (1) 血脂水平。于治疗前后采用自动生化分析仪 (美国雅培公司, Ci 82 000 型), 检测总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁)	男性	病程 (d)	体质量指数 (kg/m ²)	吸烟	饮酒	糖尿病史	血压 (mmHg)	
			[例 (%)]			[例 (%)]	[例 (%)]	[例 (%)]	收缩压	舒张压
观察组	49	58.41 ± 4.12	29 (59.2)	1.63 ± 0.75	22.93 ± 2.57	21 (42.9)	27 (55.1)	28 (57.1)	155.4 ± 25.5	87.6 ± 11.4
对照组	49	57.48 ± 4.65	28 (57.1)	1.58 ± 0.64	23.58 ± 2.43	19 (38.8)	25 (51.0)	26 (53.1)	156.8 ± 23.8	88.6 ± 12.3
<i>t</i> /χ ² 值		1.048	0.042	0.355	1.286	0.169	0.164	0.165	0.281	0.430
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平, 采用电泳法检测 sdLDL 水平, 并计算 sdLDL/LDL 值。(2) 两组治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表 (the national institutes of health stroke scale, NIHSS) 评分和炎症因子水平。该量表评分可反映患者神经功能缺损程度^[6]; 血清炎症因子超敏 C-反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α (Tumor necrosis factor α, TNF-α) 水平运用酶联免疫吸附法检测, 试剂盒购自南京卡米洛生物工程有限公司。(3) 两组治疗前后肝功能。谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme MB, CK-MB)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 水平采用酶联免疫吸附法检测, 试剂盒均由上海抚生实业有限公司提供。(4) 观察两组不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 选用 SPSS 22.0 版统计学软件对数据进行处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行 *t* 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 组间比较行 χ² 检验。P < 0.05

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血脂水平比较 观察组治疗后 sdLDL、TC、TG、LDL-C 水平均显著低于治疗前及对照组治疗后 (P < 0.05), HDL-C 水平显著高于治疗前及对照组治疗后 (P < 0.05), 两组治疗后 sdLDL/LDL 水平相比治疗前均显著降低 (P < 0.05), 见表 2。

2.2 两组患者 NIHSS 评分和炎症因子水平比较 观察组治疗后 NIHSS 评分及 hs-CRP、IL-6、TNF-α 水平均显著低于治疗前及对照组治疗后 (P < 0.05), 见表 3。

2.3 两组患者肝功能比较 两组患者治疗前后 ALT、AST、CK-MB 水平组间组内比较均无统计学意义 (P > 0.05), 见表 4。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 两组患者不良反应比较无统计学意义 (P > 0.05), 见表 5。

3 讨论

缺血性脑卒中主要因血管狭窄甚至堵塞, 造成脑

表 2 两组患者血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sdLDL (mmol/L)		sdLDL/LDL		TC (mmol/L)		TG (mmol/L)		HDL-C (mmol/L)		LDL-C (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	1.63 ± 0.24	0.64 ± 0.11 ^a	51.34 ± 7.64	25.34 ± 11.02 ^a	5.43 ± 1.25	4.57 ± 0.84 ^a	2.03 ± 1.12	1.50 ± 0.64 ^a	1.05 ± 0.32	1.58 ± 0.36 ^a	3.31 ± 1.03	2.25 ± 0.85 ^a
对照组	49	1.60 ± 0.31	0.97 ± 0.15 ^a	50.68 ± 8.21	26.49 ± 10.64 ^a	5.51 ± 1.18	4.85 ± 0.96 ^a	2.10 ± 1.05	1.76 ± 0.59 ^a	1.08 ± 0.38	1.41 ± 0.42 ^a	3.28 ± 1.05	2.64 ± 0.69 ^a
<i>t</i> 值		0.536	12.419	0.412	0.526	0.326	1.988	0.319	2.091	0.423	2.151	0.143	2.494
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: sdLDL: 小而密低密度脂蛋白; sdLDL/LDL: 小而密低密度脂蛋白/低密度脂蛋白; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; 与治疗前比较 ^aP < 0.05

表 3 两组患者 NIHSS 评分与炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NIHSS (分)		hs-CRP (mg/L)		IL-6 (ng/L)		TNF-α (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	14.51 ± 2.46	8.41 ± 1.08 ^a	3.15 ± 0.29	1.86 ± 0.26 ^a	720.35 ± 210.67	206.81 ± 37.69 ^a	34.94 ± 9.41	11.71 ± 2.39 ^a
对照组	49	14.76 ± 2.39	10.46 ± 1.42 ^a	3.20 ± 0.34	2.46 ± 0.41 ^a	726.71 ± 208.64	246.47 ± 65.16 ^a	34.51 ± 8.97	25.15 ± 5.26 ^a
<i>t</i> 值		0.510	8.044	0.783	8.651	0.150	3.688	0.232	16.284
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表; hs-CRP: 超敏 C-反应蛋白; IL-6: 白细胞介素-6; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; 与治疗前比较 ^aP < 0.05

表 4 两组患者肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)		AST (U/L)		CK-MB (U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	26.7 ± 11.7	28.8 ± 9.5	27.7 ± 10.6	29.8 ± 11.5	60.6 ± 12.5	63.4 ± 11.2
对照组	49	27.6 ± 9.5	30.5 ± 10.5	28.5 ± 11.3	31.5 ± 11.7	61.3 ± 11.5	64.8 ± 10.5
<i>t</i> 值		0.447	0.828	0.366	0.713	0.251	0.609
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: ALT: 谷丙转氨酶; CK-MB: 肌酸激酶同工酶; AST: 谷草转氨酶

表 5 两组患者不良反应发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	恶心呕吐	腹胀	消化不良	肌痛	肌无力
观察组	49	3 (6.12)	1 (2.04)	2 (4.08)	1 (2.04)	2 (4.08)
对照组	49	2 (4.08)	2 (4.08)	1 (2.04)	0 (0.00)	1 (2.04)
χ^2 值		0.211	0.344	0.344	1.010	0.344
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

部血液供应障碍，局部脑组织因缺血缺氧突发神经功能性损伤，若治疗不及时，病灶可继续扩大，造成严重不可逆性认知功能障碍^[7]。sdLDL 为具有强致动脉粥样硬化作用的一类脂蛋白，其水平与多种心脑血管疾病发生风险相关^[8-9]。他汀类药物可抑制炎症反应，具有脑保护作用^[10]。

本研究中观察到两组治疗后血脂水平均有明显改善，而观察组改善效果显著优于对照组，提示阿托伐他汀可有效调节血脂，而大剂量应用效果更佳。sdLDL 参与动脉粥样硬化的关键因子，其分子非常小，可轻松进入动脉血管，并吸附于血管壁上，在血浆中停留时间长，容易被氧化，可造成脂质堆积，导致动脉粥样硬化斑块形成，其水平与脑卒中的发生独立相关^[11]。他汀类药物为甲基戊二酰辅还原酶抑制剂，其可抑制细胞内羟甲戊酸代谢，阻碍胆固醇合成，使脂蛋白和胆固醇水平下降^[12]。吴嘉等^[13]研究显示，阿托伐他汀可反馈性调节肝细胞表面低密度脂蛋白受体数量和活性，抑制 LDL，同时促进 LDL 的摄取和代谢，从而降低 sdLDL、TC、TG、LDL-C 水平。史章强等^[14]通过对比不同剂量阿托伐他汀的治疗效果发现，阿托伐他汀在降血脂方面存在一定剂量依赖性，剂量越高，其降血脂能力越强，大剂量他汀类药物对 sdLDL 等血脂水平的改善更为显著。

本研究显示，观察组治疗后炎症因子水平及 NIHSS 评分均明显优于对照组，表明阿托伐他汀对改善患者神经功能效果更明显，且减轻炎症反应作用较好。血清 hs-CRP 被认为是动脉硬化性血管事件发生的独立预测指标^[15]。张晓霞^[16]研究显示，大剂量阿托伐他汀可显著减少 hs-CRP、IL-6、TNF- α 等炎症介质，抗氧自由基，改善神经元存活，减轻脑水肿。早期使用大剂量阿托伐他汀可有效抑制缺血性脑卒中患者炎症反应，稳定斑块。此外本研究观察到两组治疗后肝功能指标水平无明显差异，且两组肌痛、腹胀、消化不良等不良反应发生率比较差异均无意义，与刘婧^[17]的报道相符。阿托伐他汀可通过作用于肝细胞表面脂蛋白受体，起到降脂作用，其对肝肾功能及肌肉的毒副作用较小，予以 40 mg/d 剂量治疗，未见不良反应发生率明显增加。

参考文献

[1] 刘雪云, 李坦, 梅春浩, 等. 合并脑小血管病的急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化及临床预后的研究进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18(5):481-486.

[2] 纪红, 许莉莎, 宫为大, 等. 老年缺血性脑卒中患者康复治疗效果的影响因素 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(11):2270-2273.

[3] 王江元, 刘彩红, 曹忠帅, 等. Hcy, hs-CRP, D-二聚体在老年急性脑梗死与急性心肌梗死患者中的表达及临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(23):5671-5673.

[4] 陈雅斌, 蔡禾辉, 张建明, 等. 血浆小而密低密度脂蛋白与缺血性脑卒中的相关性 [J]. 检验医学, 2020, 35(5):409-413.

[5] 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 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4):830-837.

[6] 巫嘉陵, 王纪佐, 王世民, 等. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分的信度与效度 [J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(2):75-78.

[7] 成云芳, 季燕. 老年轻型缺血性脑卒中患者早期神经功能缺损加重的危险因素分析 [J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(6):523-525.

[8] Soldatova OV, Kubyshkin AV, Gordienko AI, et al. Changes of nonspecific proteinases and proinflammatory cytokines in the clinical course of acute myocardial infarction of various severity[J]. Kardiologiia, 2018, 5(3):5-12.

[9] 王艳, 安雅臣, 赵晓晶, 等. 炎症标记物对急性脑梗死患者早期预后的影响 [J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(1):66-68.

[10] 朱江, 郭森, 赵亮, 等. 他汀类药物用药依从性对缺血性脑卒中患者卒中复发的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(4):345-347.

[11] 张力文, 万云高, 马欣, 等. 伴糖尿病的心肌梗死及脑梗死对比研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(8):893-896.

[12] 谭万江, 刘书红, 高伟, 等. 阿托伐他汀钙片对冠心病患者小而密低密度脂蛋白胆固醇水平的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 48(17):3039-3041.

[13] 吴嘉, 时永辉, 程婧, 等. 短暂性脑缺血发作患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇水平升高且与再发卒中风险相关的研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(4):316-320.

[14] 史章强, 何莲, 葛牧. 不同剂量他汀类药物对缺血性脑卒中患者血脂, hs-CRP 及 TG 水平的影响 [J]. 中国急救医学, 2018, 38(2):24-24.

[15] 耿彪, 宋婷阁, 张鹏举, 等. 血清炎症因子与老年急性脑梗死颈动脉粥样硬化及预后的关系 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 32(4):120-123.

[16] 张晓霞. 阿托伐他汀对不稳定性心绞痛并发高脂血症患者血清 MMP-9、hs-CRP 等炎症因子及血脂水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(19):17-19.

[17] 刘婧. 疏通注射液联合瑞舒伐他汀治疗急性脑梗死的效果观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(7):46-47.

(收稿日期: 2020-10-24)
(本文编辑: 蒋爱敏)