

调脂治疗对急性脑梗死患者血清 hs-CRP、IL-18 及 MMP-7 水平的 影响及颈动脉斑块的干预作用

凌芳 李强 聂德云

【摘要】 目的 探讨不同剂量阿托伐他汀调脂治疗对急性脑梗死患者血清高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-18 (IL-18) 及基质金属蛋白酶-7 (MMP-7) 的影响, 观察其对颈动脉斑块的干预作用。**方法** 144 例急性脑梗死患者根据颈动脉超声检查结果分为颈动脉稳定斑块组 ($n = 72$) 和颈动脉易损斑块组 ($n = 72$), 抽血检查后分别随机分为小剂量组 36 例 (阿托伐他汀 10 mg/d, 口服) 和大剂量组 36 例 (阿托伐他汀 40 mg/d, 口服)。比较治疗前和治疗后 4 周血清 hs-CRP、IL-18 和 MMP-7 水平; 观察治疗前及治疗后 6 个月颈动脉内-中膜厚度 (IMT 值)、斑块面积及斑块回声变化。**结果** 治疗前, 在同一种性质斑块中, 两治疗组 (小剂量和大剂量组) 间血清 hs-CRP、IL-18 和 MMP-7 水平比较, 差异均无显著性 (P 均 > 0.05)。对两种性质斑块间血清 hs-CRP、IL-18 和 MMP-7 水平进行比较, 无论是小剂量组还是大剂量组, 三项指标均以易损斑块组高于稳定斑块组 (均 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 在同性质斑块组中, 无论是接受小剂量还是大剂量阿托伐他汀治疗, 治疗后血清 hs-CRP、IL-18 和 MMP-7 水平均明显下降, 但大剂量组三项指标下降幅度均大于小剂量组 (P 均 < 0.01)。治疗 6 个月后, 小剂量组 IMT 值及斑块面积稍下降, 差异无显著性 (P 均 > 0.05), 而大剂量组 IMT 值及斑块面积均明显下降, 两项指标均低于小剂量组, 差异具有显著性 (P 均 < 0.01)。治疗后, 小剂量组斑块回声信号无明显改善, 而大剂量组低回声斑块回声增强例数高于小剂量组, 差异具有显著性 ($P < 0.01$)。**结论** 血清 hs-CRP、IL-18 和 MMP-7 的水平可作为检测 AS 易损性的血清学生物指标; 大剂量阿托伐他汀调脂治疗能迅速降低脑梗死患者的血清炎性因子水平, 具有更强的抗炎作用, 在一定程度上可逆转和稳定斑块。

【关键词】 脑梗死; 阿托伐他汀; 白细胞介素-18; 基质金属蛋白酶-7; 动脉粥样硬化

Effect of lipid-lowering treatment on high sensitivity C-reactive protein, serum interleukin-18 and marix metalloproteinases-7 in patients with acute cerebral infarction and the intervention of atherosclerosis plaque LING Fang, LI Qiang, NIE De-yun. Department of Neurology, The Fifth Hospital of Wuhan City, Wuhan 430050, China

【Abstract】 Objective To observe the influence of different doses of atorvastatin lipid-lowering treatment on inflammatory factors such as high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-18 (IL-18) and marix metalloproteinase-7 (MMP-7) in patients with acute cerebral infarction (ACI) and its effect on the role of carotid artery plaque. **Methods** According to the results of carotid artery ultrasound, 144 cases of patients with ACI were divided into carotid vulnerable plaque group and carotid stable plaque group. Each group included 72 cases and randomly selected 36 cases were given a small dose (low-dose group) and high dose atorvastatin (high-dose group) treatment. Patients in low-dose group received

DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9248.2012.03.007

基金项目:武汉市卫生局科研资助项目(编号:WX10C23)

作者单位:430050 武汉市第五神经内科

通讯作者:李强, E-mail:liqiang9901006@yahoo.com.cn

atorvastatin 10 mg daily, whereas patients in high-dose group received atorvastatin 40 mg daily. Levels of serum hs-CRP, IL-18 and MMP-7 were detected in all patients before treatment and four-weeks after drug treatment. The intima-media thickness, plaque area and echogenicity of carotid plaques were evaluated by Doppler ultrasonography during a 6-month follow-up period. **Results** Before treatment, there were no significant differences on levels of hs-CRP, IL-18 and MMP-7 in patients with the same carotid plaques between low-dose group and high-dose group (all $P > 0.05$). No matter what treatment accepted, levels of hs-CRP, IL-18 and MMP-7 were obviously higher in patients with unstable plaques than those with stable plaques (all $P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the results of treatment before, levels of hs-CRP, IL-18 and MMP-7 were significantly decreased in patients who treated with high-dose atorvastatin for 4 weeks, as well as in patients who treated with low-dose atorvastatin (all $P < 0.01$). Four weeks later, the decreases of levels of hs-CRP, IL-18 and MMP-7 were obviously higher in high-dose group than in low-dose group (all $P < 0.01$). Slight decreases in plaque area and intima-media thickness were noted after statin therapy in low-dose group (all $P > 0.05$). Significant decreases in plaque area and intima-media thickness were noted after statin therapy in high-dose group (all $P < 0.01$). However, the value of IMT and plaque area in high-dose group were significantly lower in compare to low-dose group (all $P < 0.01$). Echo signals of hypoechoic plaques in low-dose group had no obvious changes. The number of echogenic cases of hypoechoic plaques were increased significantly in high-dose group after treatment than in low-dose group (all $P < 0.01$). **Conclusion** The present findings suggest that serum hs-CRP, IL-18 and MMP-7 levels may be the biomarkers in patients with ACI for carotid vulnerable plaque. High-dose atorvastatin could rapidly reduce serum inflammatory factors in patients with ACI, might have the stronger anti-inflammation function, to a certain extent, and might reverse and stabilize the atherosclerosis plaque.

【Key words】 Cerebral infarction; Atorvastatin; Interleukin-18 (IL-18); Marix metalloproteinase-7 (MMP-7); Atherosclerosis

脑梗死(cerebral infarction, CI)是造成人类死亡和致残的重要疾病之一,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是本病的基本病因;AS易损斑块破裂后引起的动脉-动脉的血栓栓塞事件是缺血性卒中产生的重要发病机制之一^[1]。基质金属蛋白酶(marix metalloproteinases, MMPs)是在细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解中起主要作用的锌离子依赖性蛋白酶超家族,它可降解ECM有效成分,可消化斑块纤维帽成分和破坏其结构,促使斑块不稳定性增加,使斑块易于发生破裂^[2]。基质金属蛋白酶-7(marix metalloproteinase-7, MMP-7)是MMPs家族中相对分子量最小,蛋白水解酶活性最强的一员,主要由巨噬细胞合成并能分泌到外周血中,它可广泛降解IV型胶原,明胶、弹力素、层粘连蛋白等细胞外基质成分,使斑块纤维帽变薄,在AS斑块破裂中起重要的作用^[3]。因此,如何积极干预AS斑块的形成和预防斑块破裂是缺血性脑梗死研究的重要课题之一。目前国内关于调脂治疗对急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者血清炎症因子--超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive

protein, hs-CRP)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)、MMP-7水平的影响方面的报道不多。在本研究中,我们将对血清炎症因子水平和颈部血管斑块的超声学形态进行动态观察,并探讨他汀类药物调脂外的可能的部分作用机制。

资料和方法

一、研究对象及分组

2007年1月至2011年12月期间我院神经内科的住院患者中,经头颅CT和(或)MRI确诊为前循环脑梗死,均符合缺血性卒中的诊断标准^[4],且发病48h之内行颈部血管超声检查。参考文献^[5]中颈动脉斑块及其分类标准,将B超下颈动脉斑块信号呈无回声、低回声者纳入易损斑块组,颈动脉斑块信号呈高回声者纳入稳定斑块组。易损斑块组共72例,其中男性38例,女性34例,年龄37~75岁,平均(61.52±8.73)岁;稳定斑块组共72例,其中男性37例,女性35例,年龄35~76岁,平均年龄(61.78±8.96)岁。两组间一般临床资料(包括性别构成比、年

龄、血脂、体质量指数、空腹血糖、血压、吸烟及饮酒史、入院时 NIHSS 评分)比较,差异无统计学意义。稳定斑块组和易损斑块组按照随机数字法分别抽取 36 例患者接受小剂量和大剂量阿托伐他汀治疗。

排除标准:脑梗死后出血、2 型糖尿病、血液病、自身免疫疾病、甲状腺疾病、结核病、恶性肿瘤、患严重肝肾疾病、近 4 周存在严重感染、近 3 个月内服用他汀类降脂药、行溶栓治疗及妊娠者,近 1 月内有消化道溃疡出血等。若用药过程中出现重要器官功能异常如肝酶(AST、ALT 和 GGT)达正常值 3 倍以上、肌酶学指标(CPK、LDH)超过正常值 5 倍以上,出现严重药物过敏反应或横纹肌溶解现象则需立即退出临床研究。

二、方法

1. 治疗方法:大小剂量组均应用抗血小板聚集(拜阿司匹林片,100 mg/晚,口服)、脱水(甘露醇、甘油果糖)、降压(苯磺酸左旋氨氯地平施慧达片,2.5 mg/d)及补液等基础治疗。于发病 48 h 内,小剂量组加用调脂药物阿托伐他汀钙片(10 mg/晚,口服)和大剂量组(阿托伐他汀钙片,40 mg/晚,口服),连续服用 6 月。分别于用药 1 周、2 周、4 周抽血复查肝肾功能血脂及心肌酶学。

2. 颈动脉超声检查:由超声科具有副主任医师职称的专家采用飞利浦 IU22 型大型多功能彩色大多普勒诊断仪进行操作,其探头中心频率为 10 MHz。受检者取头后仰卧位,充分暴露颈部,探头沿颈动脉走向,沿胸锁乳头肌外缘自下向上作连续纵、横切面扫查,依次显示双侧颈总动脉(CCA)、CCA 分叉处、颈内动脉(ICA)及颈外动脉(ECA)起始部。探测双侧颈动脉内中膜厚度(intima-media thickness, IMT)各 3 次,取其平均值。本研究中,我们视颈动脉 IMT < 1.0 mm 为正常,1.0 ≤ IMT ≤

1.2 mm 为内膜增厚,将 IMT ≥ 1.3 mm 定义为粥样硬化斑块形成。斑块面积计算方法:分别测量每个斑块的三条直径,选择数值最大的两条径线作为长、宽,两者相乘计算得到斑块面积(cm²)。

3. 检测方法:入院后(治疗前)1 d 和 4 周抽取静脉血 5 ml,不加抗凝剂,于高速离心机内 2000 r/min 离心 15 min,分离出血清,转移至 1.5 ml EP 管内,置于 -70℃ 冰箱中冷冻保存,待批量检测。采用免疫散射比浊法检测血清 hs-CRP,双抗体夹心 ELISA 法检测血清 IL-18 和 MMP-7 含量,具体操作参考说明书。试剂盒均由武汉博士德生物工程有限公司供。

4. 统计学方法:统计学分析应用 SPSS17.0 统计软件,临床计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间比较采用方差分析、同组中治疗前后指标比较采用配对 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、治疗前后血清 hs-CRP、IL-18 和 MMP-7 水平比较(见表 1)

治疗前,在同一种性质斑块中,两治疗组(小剂量和大剂量组)间血清 hs-CRP、IL-18 和 MMP-7 水平比较,差异均无显著性(*P* 均 > 0.05)。对两种性质斑块间血清 hs-CRP、IL-18 和 MMP-7 水平进行比较,无论是小剂量组还是大剂量组,三项指标均以易损斑块组高于稳定斑块组(均 *P* < 0.05 或 *P* < 0.01);在同性质斑块组中,无论是接受小剂量还是大剂量阿托伐他汀治疗,治疗后血清 hs-CRP、IL-18 和 MMP-7 水平均明显下降,但大剂量组三项指标下降幅度均大于小剂量组(*P* 均 < 0.01)。

表 1 治疗前后 hs-CRP、IL-18 和 MMP-7 水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	hs-CRP(mg/L)			IL-18(pg/mL)			MMP-7(μg/L)		
		疗前	疗后 4wk	下降	疗前	疗后 4wk	下降	疗前	疗后 4wk	下降
易损斑块组	72	9.86 ± 4.59#	3.68 ± 1.73 *	6.18 ± 2.86##	145.36 ± 33.48##	39.68 ± 17.69 *	105.68 ± 25.59##	19.8 ± 3.3##	7.2 ± 1.9 *	12.6 ± 2.7
小剂量组	36	9.48 ± 4.26#	4.42 ± 1.82 *	5.06 ± 2.44##	148.43 ± 34.37##	51.64 ± 19.62 *	96.79 ± 26.98##	19.7 ± 3.2 ##	9.9 ± 1.7 *	9.8 ± 2.6
大剂量组	36	10.24 ± 4.68#	2.93 ± 1.54 * Δ	7.31 ± 3.14 Δ##	142.29 ± 32.59##	27.72 ± 15.75 * Δ	114.57 ± 24.17 Δ##	19.9 ± 3.4 ##	4.4 ± 2.1 *	14.6 ± 2.8 Δ Δ
稳定斑块组	72	7.48 ± 3.52	3.77 ± 1.95 *	3.71 ± 1.57	104.84 ± 31.16	37.28 ± 16.98 *	67.56 ± 24.07	14.7 ± 3.0	6.4 ± 2.2 *	8.3 ± 2.6
小剂量组	36	7.16 ± 3.42	4.89 ± 1.92 *	2.27 ± 1.51	103.78 ± 29.89	48.71 ± 19.64 *	55.07 ± 24.77	14.5 ± 2.9	8.9 ± 1.4 *	5.6 ± 2.3
大剂量组	36	7.79 ± 3.58	2.64 ± 1.97 * Δ	5.15 ± 1.61 Δ	105.89 ± 32.43	25.84 ± 14.32 * Δ	80.05 ± 23.38 Δ	14.8 ± 3.1	3.8 ± 2.7 *	11.0 ± 2.9 Δ

注:与治疗前比较,**P* < 0.01;与小剂量组比较,Δ*P* < 0.01;两斑块组间比较,##*P* < 0.05,###*P* < 0.01。

二、治疗前后 IMT 值、斑块面积及斑块数量的比较(见表 2 和表 3)

治疗前,2 组(小剂量和大剂量组)间 IMT 值和斑块面积比较,差异无显著性(P 均 >0.05);治疗后 6 月,小剂量组 IMT 值及斑块面积稍下降,差异无显著性(P 均 >0.05),而大剂量组 IMT 值及斑块面积均下降,两项指标均低于小剂量组,具有显著性差异(P 均 <0.01)。治疗后,小剂量组斑块回声信号无明显改善,而大剂量组低回声斑块回声增强例数高于小剂量组,差异具有统计学意义(P 均 <0.01)。

三、不良反应

小剂量组 2 例、大剂量组 6 例患者在服药 1 周时出现转氨酶(ALT、AST)轻度升高,但 4 周时复查已恢复正常;AS 组和 PAS 组各 1 例出现轻度腹泻症状,给予止泻对症处理后完全缓解,无严重并发症发生。所有随访病例肾功能均未见异常,均未见横纹肌溶解现象。

讨 论

越来越多的研究表明,炎症在 AS 易损斑块的形成和颈动脉斑块形态学及 ACI 的发生中扮演着非常重要的角色^[1]。随着 AS 斑块的进展,C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)在 AS 斑块中沉积增多,位于斑块核心中的炎症反应最为强烈。其中 hs-CRP 是检测炎症反应的灵敏指标,可作为评估缺血性血管事件风险性的有效预测因子及评估斑块易损性的炎症标记物^[6]。本研究中,易损斑块组血清 hs-CRP 水平高于稳定斑块组,提示血清 hs-CRP 水平与斑块不稳定性密切相关,这与国外学者的研究结果相一致^[7],因而,血清 hs-CRP 水平有望成为评估 AS 易损斑块的血清生物学指标。IL-18 是一种具有多效性的前炎症细胞因子和免疫反应细胞因子,具有潜在的致炎作用,它可通过释放 γ -干扰素促进炎症反应,在 AS 斑

块的破裂导致血栓形成的过程中起重要作用;还可通过核因子- κ B 途径促进部分致炎基因的转录合成,诱导趋化因子等多种细胞因子的表达,间接地参与脑缺血后神经元损伤过程^[8]。国外学者研究发现血清 IL-18 水平的升高与斑块的不稳定性和斑块的破裂呈正相关,认为血清 IL-8 可作为预测 AS 斑块易损性的血清学指标^[7]。本研究显示:治疗前,易损斑块组血清 IL-18 水平明显高于稳定斑块组,再次证实血清 IL-18 水平可作为评估斑块易损性的血清学指标。治疗后 4 周,大剂量组血清 hs-CRP、IL-18 水平明显低于小剂量组,提示大剂量阿托伐他汀调脂有助于快速降低炎症因子—hs-CRP、IL-18 的水平,证实了阿托伐他汀剂量越大其抗炎作用越强。

ECM 是血管壁的主要成分,其被过度降解后可使斑块的不稳定性增加,斑块易于破裂,从而导致 ACI 的发生。MMPs 作为降解 ECM 的主要蛋白水解酶,与易损斑块的关系深受学者们的关注。MMP-7 是 MMPs 家族中的重要成员之一,在 AS 斑块易于破裂处表达明显增加,激活的 MMP-7 可清除结构性蛋白聚糖,使纤维帽及斑块肩区与脂质核心分离,通过清除 N-型钙黏蛋白来诱导血管平滑肌细胞凋亡,它还可广泛降解 IV 型胶原等多种细胞外基质成分,使斑块纤维帽变薄和斑块的不稳定性增加,易于发生破裂^[3]。因此,MMP-7 可作为监测 AS 发生发展和易破裂斑块药物治疗作用的靶点。本研究显示:治疗前,易损斑块组血清 MMP-7 水平高于稳定斑块组,与国外学者的研究结果类似^[9],提示血清 MMP-7 水平的高低可反映 AS 斑块的稳定性,可能成为检测 AS 斑块易损性的一种新的血清生物学指标;治疗后大剂量组血清 MMP-7 水平较小剂量组明显下降,提示大剂量阿托伐他汀调脂治疗可快速降低 MMPs 活性,可提高易损斑块的稳定性,再次证实了阿托伐他汀具有降低 MMPs 活性的作用^[10]。

表 2 治疗前后 2 组 IMT 值及斑块面积比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IMT 值(mm)		斑块面积(cm^2)	
		治疗前	治疗后 6 mo	治疗前	治疗后 6 mo
小剂量组	72	1.31 \pm 0.24	1.28 \pm 0.17	0.79 \pm 0.42	0.76 \pm 0.39
大剂量组	72	1.32 \pm 0.21	0.91 \pm 0.14 * Δ	0.81 \pm 0.47	0.36 \pm 0.32 * Δ

与同组治疗前比较,* $P < 0.01$;与小剂量组比较, $\Delta P < 0.01$ 。

表3 两组治疗前后斑块数量的比较(n,%)

组别	例数	低回声斑块		高回声斑块	
		治疗前	治疗后 6 mo	治疗前	治疗后 6 mo
小剂量组	72	36(50.00%)	36(50.00%)	36(50.00%)	36(50.00%)
大剂量组	72	36(50.00%)	17(23.61%)*#	36(50.00%)	55(76.39%)*#

与同组治疗前比较,* $P < 0.01$;与小剂量组比较,# $P < 0.01$ 。

ACI 的发生与颈动脉易损斑块的不可预测的突发破裂有一定相关性。因此,如何有效地稳定斑块、预防斑块破裂、阻止 AS 发生发展,甚至消退 AS 斑块具有重要的现实意义。本研究中,治疗后 6 个月,大剂量组 IMT 值和斑块面积均下降,且低回声斑块超声信号增强,提示不稳定斑块转化为稳定斑块。由于血清炎症因子水平易受多种因素干扰(如感染等),加之患者本人的合作性,临床研究中操作起来很困难,很难再收集血液标本进行生化指标检测,故在治疗后 6 个月,进行血管彩超评估时缺乏生化指标进行对照。本研究表明,40 mg 阿托伐他汀调脂治疗优于 10 mg 阿托伐他汀,可更有效缩小斑块面积,可逆转斑块,提高易损斑块的稳定性。我们分析其可能机制为:大剂量调脂治疗可通过抑制炎症介质(如 hs-CRP、IL-18 等)的生成,下调血管粘附分子的表达,从而抑制平滑肌细胞的迁移和增殖;通过减少血管内膜表面的巨噬细胞数量,抑制其活性,使巨噬细胞所表达的金属基质蛋白酶(MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9 等)及组织因子等相应减少,经由以上多途径发挥其抗炎、保护血管和稳定斑块作用。10mg 阿托伐他汀对斑块的干预作用不明显,尚需大样本研究的进一步证实。本研究中,大剂量组 6 例患者在服药 1 周时出现转氨酶(ALT、AST)轻度升高,4 周时复查已恢复正常;仅 1 例出现轻度腹泻症状,亦可能为其他因素(如食物因素)引起,对症处理后完全缓解,无一例患者出现横纹肌溶解现象,提示大剂量阿托伐他汀调脂治疗方法不良反应轻微,安全性相对良好。

已有研究表明,卒中后 72 h 内尽早启动他汀类药物有助于改善脑卒中患者的功能预后^[11],强化他汀类药物可降低缺血性卒中风险性^[12,13]。综上所述,研究结果表明,血清 hs-CRP、IL-18 和 MMP-7 的水平可作为检测 AS 易损性的血清学生物指标,大剂量阿托伐他汀调脂治疗是安全有效的,有助于快速降低血清炎症因子水平,具有更强的抗炎

作用,在一定程度上可逆转和稳定斑块,后期研究中,还需进一步扩大样本量来证实,进一步探索其作用机制。

参 考 文 献

- Ding S, Zhang M, Zhao Y, et al. The role of carotid plaque vulnerability and inflammation in the pathogenesis of acute ischemic stroke[J]. *Am J Med Sci*, 2008, 336(1): 27-31.
- Orbe J, Fernandez L, Rodríguez JA, et al. Different expression of MMPs/TIMP-1 in human atherosclerotic lesions. Relation to plaque features and vascular bed[J]. *Atherosclerosis*, 2003, 170(2): 269-276.
- Williams H, Johnson JL, Jackson CL, et al. MMP-7 mediates cleavage of N-cadherin and promotes smooth muscle cell apoptosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(1): 137-146.
- 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): 146-153.
- Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromsø study[J]. *Circulation*, 2001, 103(17): 2171-2175.
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis [J]. *Lancet*, 2010, 375(9709): 132-140.
- Bouki KP, Katsafados MG, Chatzopoulos DN, et al. Inflammatory markers and plaque morphology: An optical coherence tomography study[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 154(3): 287-292.
- Alboni S, Cervia D, Sugama S, et al. Interleukin 18 in the CNS [J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7(9): 1-12.
- Pelisek J, Rudelius M, Zepper P, et al. Multiple biological predictors for vulnerable carotid lesions[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(6): 601-610.
- Castilla Guerra L, del Carmen Fernández Moreno M, López Chozas JM, et al. Statins in stroke prevention: what an internist should know [J]. *Eur J Intern Med*, 2008, 19(1): 8-14.
- Ní Chroínín D, Callaly EL, Duggan J, et al. Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after

ischemic stroke; the North Dublin Population Stroke Study [J]. Stroke, 2011, 42(4): 1021-1029.

- 12 Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials[J]. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Lancet, 2010, 376(9753): 1670-1681.
- 13 Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the

prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack; a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association[J]. Stroke, 2011, 42(1): 227-276.

(收稿日期:2012-04-01)

(文本编辑:闫壮)

凌芳,李强,聂德云.调脂治疗对急性脑梗死患者血清 hs-CRP、IL-18 及 MMP-7 水平的影响及颈动脉斑块的干预作用[J/CD].中华脑血管病杂志:电子版,2012,6(3):148-153.

