

· 短篇论著 ·

辛伐他汀联合阿司匹林治疗缺血性小卒中患者血清
神经元烯醇化酶、内皮素-1浓度变化

解学军 崔其福 赵艳茹 赵艳丽

【摘要】 目的 探讨辛伐他汀和阿司匹林在治疗及预防缺血性小卒中过程中的脑保护作用。**方法** 将缺血性小卒中患者随机分为研究组及对照组;研究组口服辛伐他汀、阿司匹林肠溶片,对照组仅口服阿司匹林肠溶片;于治疗前、治疗6个月后检测血清内皮素-1(ET-1)、神经元烯醇化酶(NSE)浓度。**结果** 与治疗前比较,两组血清ET-1、NSE浓度均显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),并且研究组6个月后上述指标的降低幅度与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 辛伐他汀联合阿司匹林能有效降低血清ET-1、NSE浓度,有效改善脑组织缺血损伤。

【关键词】 卒中; 阿司匹林; 辛伐他汀; 内皮素-1; 神经元烯醇化酶

急性缺血性小卒中,属于急性非致残性脑血管事件。由于其“非致残性”特点,小卒中处于易被公众和医师忽视的状态。血管功能障碍、中枢神经细胞凋亡是急性缺血性小卒中重要的病理生理机制。研究发现,内皮素(ET)在急性缺血性卒中(ACI)的发生、发展起着重要的作用,同时神经元烯醇化酶(NSE)是中枢神经系统损害特异和灵敏的指标。本次研究通过辛伐他汀联合阿司匹林治疗缺血性小卒中患者,观察治疗前和6个月时患者血清内皮素-1(ET-1)与NSE浓度变化,探讨辛伐他汀和阿司匹林在治疗及其预防过程中的脑保护作用。

一、资料与方法

1. 一般资料:64例研究对象为2008年8月至2011年6月在本院神经内科门诊及住院患者,入选患者的诊断均符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准^[1]和Fischer等^[2]对小卒中的回顾性研究评估的标准定义:(1)患者的基线NIHSS总评分为0~1分,其中意识评分为0分;(2)患者基线时NIHSS评分 ≤ 3 ;(3)均经头颅MRI检查证实,梗死病灶最大直径小于1.5 cm。入选患者均为首次缺血性发病,除外既往缺血性心脏病史、脑出血、存在肝、肾、肺功能衰竭及肿瘤患者;研究对象随机分为2组,研究组34例,男20例,女14例,年龄45~70(57 ± 5)岁,伴高脂血症病史21例,高血压病史25例,糖尿病史11例,有吸烟史22例,前循环21例,后循环13例;对照组30例,男16例,女14例,年龄51~71(59 ± 7)岁,伴高脂血症病史13例,高血压病史19例,糖尿病史9例,有吸烟史21例,前循环18例,后循环12例;另选取体检中心体检者20例为正常组,男10例,女10例,年龄47~70(58 ± 5)岁,高血压病史8例,高脂血症病史9例,糖尿病史5例,有吸烟史9例,无缺血性卒中临床症状,且头颅MRI检查证实无异常;3组患者在性别、年龄、吸烟史、高血压病、糖尿病等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有入选患者均已签署知情同意书。

2. 治疗方法:对照组和研究组均给予阿司匹林肠溶片(商品名:拜阿司匹林,拜耳医药保健有限公司生产,100 mg/d,每日一次,顿服)抗血小板聚集治疗,控制血压、血糖水平,缺血性小

卒中患者急性期(1周)均给予胞二磷胆碱、银杏达莫、依达拉奉药物治疗。研究组在上述常规治疗基础上加服辛伐他汀分散片(商品名:辛可,广州南新制药有限公司,20 mg/d,每日一次,顿服)。正常组控制血压、血糖水平。

3. ET-1、NSE检测:(1)血清ET-1测定方法:正常组、缺血性小卒中患者均于治疗前(发病后平均24 h内)及治疗6个月时清晨空腹采集肘静脉血2 ml,静置5~10 min,于4℃及3000 r/min离心,分离血清,置-30℃冰箱中保存待测。ET-1测定采用酶联免疫吸附法,购自上海普林斯顿科技发展有限公司美国原装进口试剂盒。操作按试剂盒说明书进行。结果以浓度(pg/ml)表示。(2)血清NSE测定:正常组、缺血性小卒中患者均于治疗前(发病后平均24 h内)及治疗6个月时清晨空腹采集肘静脉血2 ml,静置5~10 min,于4℃及3000 r/min离心,分离血清,-30℃冰箱保存待测。NSE测定采用酶联免疫吸附法,试剂盒购自罗氏公司原装盒。操作按试剂盒说明书进行。结果以浓度(ng/ml)表示。

4. 统计学分析:采用SPSS 13.0统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数的比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

正常组经控制血压、血糖后,血清ET-1、NSE浓度略有变化,差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组经抗血小板聚集、脑保护、控制血压、血糖治疗6个月后,血清ET-1、NSE浓度均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组在上述治疗基础上加服辛伐他汀治疗6个月后,血清ET-1、NSE浓度均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);研究组治疗6个月后血清ET-1、NSE浓度的降低幅度较对照组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

三、讨论

近年来不少学者提出了“小卒中也有大危险”、“小卒中有大麻烦”等忠告,引起人们高度关注。其原因在于:小卒中的发作往往不是一种结果,而是一个起点、一个潜在的动态过程。它有可能继续发灾难性或致残性卒中。亚临床卒中的反复发作,势必造成脑组织缺血缺氧、营养不足、能量代谢紊乱、神经细胞退变、神经功能减退^[3]。小卒中不是静止的而是动态的,且可反复发作;小卒中看似小,其实小中潜藏着大,可发生大的危险。

表1 血清 ET-1、NSE 浓度变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ET-1 (pg/ml)			NSE (ng/ml)		
		治疗前	治疗 6 个月	差值	治疗前	治疗 6 个月	差值
正常组	20	48 ± 12.8	39 ± 7.6 ^b	9 ± 1.5	8.4 ± 3.2	8.5 ± 2.9 ^b	-0.8 ± 0.3
对照组	30	97 ± 27.8	56 ± 12.8 ^a	42 ± 8.5	23.8 ± 4.8	15.7 ± 3.5 ^a	8.2 ± 2.4
研究组	34	102 ± 26.5	54 ± 13.6 ^a	51 ± 9.2 ^c	22.4 ± 3.3	12.6 ± 2.8 ^a	11.3 ± 2.7 ^c

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P > 0.05$,与对照组比较,^c $P < 0.05$

小卒中动态过程的病理学基础是颅内微小血管病变引起的小灶性脑组织缺血坏死,传统认为这是由于脑动脉深穿支缺血、闭塞所致,引起脑动脉深穿支缺血、闭塞的基础是动脉粥样硬化。而 Wardlaw 等^[4]研究证实颅内血管及组织的损伤可能是由于内皮细胞功能紊乱及血脑屏障破坏而造成的,而非仅仅是因为缺血。高血压、吸烟、糖尿病和高胆固醇血症、缺血、缺氧等损伤内皮后,使内皮细胞产生和释放舒张血管活性物质(前列环素、内皮依赖性舒张因子)及缩血管活性物质(ET、内皮依赖性收缩因子、内皮依赖性舒张因子等)的平衡失调。本研究中缺血性小卒中患者由于缺血、缺氧损伤内皮导致血清 ET 浓度明显升高,反映舒缩血管活性物质平衡失调,支持 Wardlaw 等研究。

NSE 是糖酵解途径的关键酶,特异性地存在于神经元和神经内分泌细胞中,当缺血、缺氧或中毒等因素致脑组织受损时,对神经细胞膜完整性的破坏使 NSE 从神经元内漏出至细胞间隙,进而通过血-脑屏障进入血液,被认为是神经元损害的定量生化标志酶,为最灵敏的生化指标,其水平变化能够反映神经元损伤程度及疾病的预后^[5]。多数有神经元损伤或坏死的疾病如脑外伤、脑出血、脑梗死、昏迷等均可出现血清 NSE 水平的升高^[6]。同样,本研究中缺血性小卒中患者血清 NSE 浓度与其他脑组织损伤显示出相同变化趋势。

他汀类药物是一种多效性药物,对缺血性卒中还具有独立于降脂作用之外的脑保护机制^[7-8]。有学者^[9]发现阿托伐他汀能够抑制培养的牛主动脉内皮细胞前 ET-1 mRNA 表达及降低 ET 水平,而甲羟戊酸能恢复阿托伐他汀对前 ET-1 mRNA 表达的抑制作用,由此可见,阿托伐他汀降低 ET 水平可能与其对前 ET-1 mRNA 表达的抑制作用有关。研究表明,辛伐他汀同样具有多向性神经保护功能^[10],能降低卒中的发病率并减轻再灌注损伤^[11],但其机制尚未明了。

本研究发现,在缺血性小卒中的病程中,辛伐他汀联合阿司匹林能够显著降低 ET-1 和 NSE 浓度。故辛伐他汀联合阿司匹林能安全、有效地改善受损血管内皮的舒缩功能,干扰动脉硬化

进程及血栓形成,改善微循环进而起到脑保护作用,可作为缺血性小卒中患者治疗和预防的常规用药。

参 考 文 献

- [1] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志, 1996, 29: 379-380.
- [2] Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, et al. What is a minor stroke? Stroke, 2010, 41: 661-666.
- [3] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Recombinant tissue plasminogen activator for minor stroke; the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study experience. Ann Emerg Med, 2005, 46: 243-252.
- [4] Wardlaw JM, Douba F, Armitage P, et al. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. Ann Neurol, 2009, 65: 194-202.
- [5] 赵庆杰, 曹绪政, 赵志林, 等. 脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶的动态变化及临床意义. 中国急救医学, 2003, 23: 16-17.
- [6] 苏军凯, 徐卫平, 董闽田. 脑损伤生化标志物研究进展. 医学综述, 2002, 8: 56-58.
- [7] Sett AK, Robinson TG, Mistri AK, et al. Current status of statin therapy for stroke prevention. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2011, 9: 1305-1314.
- [8] 张利军, 自宇. 他汀类药物对脑梗死的临床疗效和作用机制. 中国临床神经科学, 2008, 16: 217-220.
- [9] Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J, et al. Effect of the 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. Clin Invest, 1998, 101: 2711-2719.
- [10] 谢坤, 李勇. 他汀类药物的多效性研究. 世界临床药物, 2005, 26: 589-591.
- [11] Tobert JA. Lovastatin and beyond; the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. Nat Rev Drug Discov, 2003, 2: 517-526.

(收稿日期: 2012-03-12)

(本文编辑: 戚红丹)

解学军, 崔其福, 赵艳茹, 等. 辛伐他汀联合阿司匹林治疗缺血性小卒中患者血清神经元烯醇化酶、内皮素-1 浓度变化[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(17): 5276-5277.