

瑞舒伐他汀钙对急性脑梗死患者血脂和血清超敏 C 反应蛋白的影响

彭丽静¹, 马在臣², 梁克山^{3△} (1. 青岛大学附属医院检验科 266003; 2. 山东省临沂市蒙阴县人民医院神经内科 276200; 3. 山东大学齐鲁医院平邑分院神经内科 273300)

【摘要】 目的 比较瑞舒伐他汀钙和辛伐他汀对急性脑梗死患者血脂的疗效, 并对两组患者高敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平对比分析。**方法** 选取 120 例脑梗死合并高脂血症的患者, 随机分为观察组和对照组各 60 例。分别予以瑞舒伐他汀钙、辛伐他汀治疗, 用药 4 周后检测血清脂蛋白、hs-CRP 水平。**结果** 观察组较对照组血清低密度脂蛋白、hs-CRP 显著降低 ($P < 0.05$)。**结论** 瑞舒伐他汀钙可降低急性脑梗死患者的血脂及 hs-CRP 水平, 对急性脑梗死具有较好的疗效。

【关键词】 脑梗死; 超敏 C 反应蛋白; 瑞舒伐他汀; 辛伐他汀

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.24.020 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)24-3437-02

Effect of Rosuvastatin calcium on serum lipoprotein and high sensitivity C-reactive protein in patients with acute cerebral infarction PENG Li-jing¹, MA Zai-chen², LIANG Ke-shan^{3△} (1. the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266003, China; 2. Department of Internal Neurology, People's Hospital of Mengyin, Linyi, Shandong 276200, China; 3. Department of Internal Neurology, Pingyi Branch of Qilu Hospital, Shandong University, Linyi, Shandong 273300, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of Rosuvastatin calcium on serum lipoprotein and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 120 patients with acute cerebral infarction combined with hyperlipidemia were enrolled and randomly divided into observation group (60 cases) and control group (60 cases), respectively treated with Rosuvastatin and Simvastatin. After four weeks of treatment, the levels of serum lipoprotein and hs-CRP were determined. **Results** The levels of low density lipoprotein and hs-CRP in observation group were lower than control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Rosuvastatin might be efficient to reduce the levels of serum lipoprotein and hs-CRP in patients with acute cerebral infarction.

【Key words】 cerebral infarction; high sensitivity C-reactive protein; Rosuvastatin; Simvastatin

他汀类药物可有效治疗脑梗死, 不仅能调节血脂, 还能减少炎性细胞因子分泌, 稳定斑块, 改善血管内皮功能, 能明显降低心脑血管事件的发生率。临床目前较常用的是辛伐他汀。瑞舒伐他汀 (商品名: 可定) 是阿斯利康公司于 2003 年 8 月获美国药品食品监督管理局 (FDA) 批准的氨基嘧啶衍生物, 为进入市场的第七个他汀类药物。本研究旨在观察瑞舒伐他汀和辛伐他汀对急性脑梗死患者血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 及血脂的影响及疗效, 探讨瑞舒伐他汀对急性脑梗死患者的抗炎作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选择 2013 年 1 月至 2014 年 6 月在青岛大学附属医院神经内科住院治疗的急性脑梗死患者 120 例, 其中男 69 例, 女 51 例, 年龄为 36~89 岁, 平均 (64±10) 岁。诊断均符合全国第四届脑血管病学术会议制定的标准^[1]。全部患者均经详细的神经系统检查及血压、血、尿常规, 血脂血糖, 凝血四项和肝肾功能等实验室检查, 并在发病 1 周内经头部 CT 或 MRI 确诊。仔细询问并记录脑血管病的危险因素, 包括高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症、颈动脉硬化以及吸烟饮酒史等。本组患者均无明显的肝、肾功能异常 [肝、肾功能异常指标: 天门冬氨酸转移酶 (AST) 和 (或) 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 大于或等于正常值上限的 2 倍, 肌酐 (Cr) 大于正常值上限], 也无肿瘤病史, 无外科手术、外伤史, 无急性心肌梗死、

心功能衰竭或风湿性心脏病史 [血清肌酸激酶 (CK) 大于或等于正常值上限的 2 倍], 无自身免疫性疾病, 或发病前 4 周有潜在的感染症状者未包括在内。将患者随机分为观察组和对照组, 每组均为 60 例。观察组中男 34 例, 女 26 例, 年龄 36~89 岁, 平均 (66.1±6.5) 岁, 发病时间 3~72 h, 平均 (15.9±2.7) h; 对照组中男 35 例, 女 25 例, 年龄 37~86 岁, 平均 (67.2±5.6) 岁, 发病时间 3~68 h, 平均 (15.1±2.4) h。两组患者年龄、性别、高血压、糖尿病、冠心病及发病时间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 两组均予常规对症治疗, 两组基础用药相同, 均给予抗血小板、活血化瘀、脑保护、控制血压、血糖、维持水电解质平衡等常规治疗。观察组在此基础上加用瑞舒伐他汀 (可定, 阿斯利康公司生产) 10 mg, 每天 1 次, 晚睡前服, 连用 4 周。对照组采用口服辛伐他汀 (舒降之, 杭州默沙东制药有限公司生产) 20 mg, 每晚睡前服 1 次, 连用 4 周。治疗前后取两组患者清晨空腹静脉血, 检测三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及 hs-CRP, 自身对比治疗前后血脂及 hs-CRP 水平的变化, 并比较各给药组间治疗效果的差异。

1.3 标本采集及检测 全部患者均在治疗前后取两组患者清晨空腹静脉血 5 mL, 3000 r/min 离心 10 min 后分离血清, 置于 -20 °C 冰箱内保存。采用美国 Beckman 公司生产的全自

动生化分析仪 Synchronlx-20 型测定。检测 hs-CRP 采用乳胶增强免疫比浊测量法,测定 TG 和 TC 的水平采用氧化酶法,测定 LDL-C 和 HDL-C 的水平采用终点法,试剂盒由美国 Beckman 公司提供。

1.4 安全性及不良反应观察 全部患者均行血常规、尿常规、血脂血糖、纤维蛋白原、肝肾功能等实验室检查,并记录心电图,仔细观察并详细记录药物不良反应。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验或方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前后血脂的比较 两组血清中血脂水平在治疗前差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 4 周后,两组 TC 的水平各自治疗前均下降 (均 $P < 0.05$), 观察组 TC 水平下降的更为

显著 ($P < 0.05$)。两组治疗前后 TG 水平都无显著变化 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后 hs-CRP 的比较 两组血清中 hs-CRP 的水平在治疗前差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。给予治疗 4 周后,两组 hs-CRP 的水平各自治疗前均下降 (均 $P < 0.05$), 观察组与对照组的 hs-CRP 水平下降比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 医疗安全性及不良反应 所有患者经 4 周治疗,发现 7 例患者转氨酶升高,其中观察组 3 例,对照组 4 例,经复查均恢复至正常范围;另有 7 例出轻微腹胀以及消化不良等不良反应,其中观察组 3 例、对照组 4 例,所有患者均未出现 CK、AST、ALT 超过 2 倍的肌酶升高,亦未发现肌痛或横纹肌溶解等并发症。

表 1 两组治疗前后血脂及 hs-CRP 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		TC(mol/L)	TG(mol/L)	LDL-C(mol/L)	HDL-C(mol/L)	hs-CRP(mg/L)
观察组	治疗前	7.11 ± 0.32	2.35 ± 0.57	3.68 ± 0.13	1.16 ± 0.34	6.99 ± 1.48
	治疗后	4.06 ± 0.52 ^a	2.17 ± 0.36	1.79 ± 0.20 ^a	1.33 ± 0.33 ^a	3.12 ± 1.55 ^a
对照组	治疗前	7.20 ± 0.29	2.28 ± 0.45	3.78 ± 0.12	1.27 ± 0.29	7.08 ± 1.66
	治疗后	5.35 ± 0.41 ^a	2.16 ± 0.56	3.65 ± 0.22	1.22 ± 0.41	4.71 ± 1.53 ^a

注:与治疗前相比, ^a $P < 0.05$ 。

3 讨 论

临床研究已经证实,他汀类药物具有预防和减少冠心病风险,降低病死率,该作用与其降低 LDL-C 水平的幅度有关^[2]。因此,最大程度地减少血清 LDL-C 水平将能获得更大的临床益处^[3-4]。然而一个严峻的事实是目前高脂血症的发病率在逐年升高,但是调脂治疗的治疗率以及治疗达标率均较低,迫切需要更为有力的调脂药物,能在保证安全的同时使血脂达到理想水平。

瑞舒伐他汀通过竞争性抑制 3-羟-3 甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶来发挥其调脂作用。瑞舒伐他汀的分子结构与其他他汀类药物有所不同,前者分子结构中含有极性的甲磺酰氨基,具有一定的亲水性,更易于被肝细胞摄入,从而抑制 HMG-CoA 还原酶更显著;亲水性还使其避免在消除前被细胞色素 P450 广泛代谢的缺陷,约 90% 以原型经肠道排泄,从而就避免了药物之间的不良反应^[5-6]。本研究结果表明,瑞舒伐他汀与辛伐他汀比较能显著降低 TG、LDL-C,同时升高 HDL-C,与常见的他汀类药物相比具有明显的优势。

近年来国内外研究证据表明,动脉粥样硬化其实也是一个慢性炎症的过程,炎症在动脉粥样硬化及其并发症中起关键性作用。CRP 是由白细胞介素-6 刺激肝细胞合成的一种典型的急性相反应蛋白,在正常血液中含量大约为 1 mg/L,是人体炎症反应的敏感指标之一^[7]。在动脉粥样硬化的发生、发展致病过程中,hs-CRP 在血管内膜沉积,损伤血管内皮细胞和脂质代谢异常,使纤溶酶原激活物抑制剂(Pal-1)的表达及其生物活性增加,导致纤溶失衡,引起靶器官动脉血栓形成。因此,作为炎症标记物的 CRP 也是脑梗死的致病因子。

本研究结果显示,观察组应用瑞舒伐他汀钙 4 周后,患者 hs-CRP 下降至 (3.12 ± 1.55) mg/L,与对照组 [(4.71 ± 1.53) mg/L] 比较差异有统计学意义,说明瑞舒伐他汀钙能显著降低脑梗死合并高脂血症患者的 hs-CRP 水平,明显降低脑梗死合

并高脂血症患者的炎症状态,减缓动脉粥样硬化的形成或进展,抑制血栓形成,与辛伐他汀相比疗效更显著,具有强效调脂、抑制炎症反应作用^[8]。该研究结果说明瑞舒伐他汀与辛伐他汀比较具有显著的抑制血管炎性反应作用,与文献^[9]相近。

本研究结果显示,经过 4 周治疗,两组患者的医疗安全性和不良反应发生情况比较,他汀类药物降脂具有一定的安全性,两组差异无统计学意义。表明临床上对动脉粥样硬化脑梗死合并高脂血症患者,给予 10 mg 瑞舒伐他汀钙的调脂治疗安全有效,且耐受性较好。这和瑞舒伐他汀具有一定亲水性的分子结构有关,能够避免药物之间的不良反应^[10]。

综上所述,瑞舒伐他汀钙能降低脑梗死患者的血脂及 hs-CRP 水平,提示对于急性脑梗死合并高脂血症患者,给予瑞舒伐他汀钙积极干预,对预防脑血管疾病具有较重要意义。

参考文献

[1] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996,29(4):379-380.
 [2] 梁克山,谭兰. 急性脑梗死患者颈动脉斑块与血清高敏感性 C 反应蛋白和 IL-6 的关系[J]. 中国脑血管病杂志,2007,4(3):104-107.
 [3] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals; a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet,2002,360(9326):7-22.
 [4] Halcox JP, Deanfield JE. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy[J]. Circulation,2004,109(21 Suppl 1):142-148.
 [5] Gotto AM Jr, Grundy SM. Lowering LDL cholesterol: questions from recent meta-analyses and subset analyses of clinical trial DataIssues from the Inter-(下转第 3440 页)

统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 糖尿病及高血压肾损伤检验结果方差分析($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ACR(mg/g)	UmAlb(mg/L)
正常组	40	23.35±4.56	20.15±4.20
微量组	40	45.40±8.10	116.70±36.20
大量组	22	162.60±20.45	562.30±230.60
对照组	40	3.26±1.48	12.00±3.00
F		18.81	22.96
P		<0.01	<0.01

表 2 ACR 与 UmAlb 评价肾损伤阳性率比较[n(%)]

组别	n	ACR 阳性率	UmAlb 阳性率
正常组	40	10(25.0)	1(2.5)
微量组	40	38(95.0)	37(92.5)
大量组	22	22(100.0)	22(100.0)

3 讨 论

清蛋白尿已被公认为心脑血管事件、糖尿病增加病死率的独立危险因素,如能早期干预将明显改善患者预后,提高生活质量^[3-4]。糖尿病是由于患者肾小球高灌注与滤过膜电荷选择性屏障受损,使尿清蛋白含量增加^[5]。高血压性肾损伤是长期持续高血压使肾小球囊压力增加,肾小球纤维化,萎缩以及动脉硬化,肾小球通透性增加,使尿清蛋白增加^[6]。早期肾损伤缺乏临床症状,很难发现。检测 24 h UAER 可以很好地评估肾损伤的进展情况,可作为诊断这类疾病的金标准。但留 24 h 尿液操作繁琐、耗时长。随机尿 UmAlb 受到尿液浓缩稀释影响,结果不稳定。Cr 主要通过肾小球滤过,在肾小球几乎不被重吸收排出体外,正常情况或肾轻度受损时排出基本恒定。由于 UmAlb 与尿 Cr 的排出量均受相同的因素影响而产生波动,所以个体中 ACR 比值保持恒定,可准确地反映肾损伤的情况^[7]。

糖尿病及高血压肾损伤的原因不同,但均是原发性疾病,造成肾小球损伤后尿中清蛋白含量升高,均是早期隐匿不易发现^[8]。本研究结果显示,正常组与健康对照组 UmAlb 差异无统计学意义($P>0.05$),ACR 则差异有统计学意义,表明当 UmAlb 还在正常范围时,ACR 已开始发生变化,更有助于肾损伤的早期诊断。肾损伤早期 ACR 灵敏度比 UmAlb 高,在 ACR、UmAlb 评价肾损伤的敏感性中,正常组有 10 例阳性,阳性率高达 25.0%,UmAlb 阳性率仅有 2.5%,有较为明显的差异,其他组比较无统计学意义($P>0.05$)差异。所以 ACR 对早期肾功能的损伤有较大优势。

本研究结果表明,糖尿病及高血压肾损伤患者随机尿

ACR 与 24 h UAER 呈明显的正相关性($r=0.853, P<0.01$),与 UmAlb 也呈明显正相关($r=0.874, P<0.01$),ACR 与 24 h UAER 及 UmAlb 有较明显的一致性,与文献[3-5]结果相一致,是诊断糖尿病及高血压肾损伤的可靠指标。随机尿 ACR 具有操作简便、快捷、灵敏度高的优势,对 24 h UAER 及 UmAlb 有良好的相关性,在肾功能早期损伤的诊断及治疗均优于 UmAlb,可能替代 24 h UAER 及 UmAlb 作为肾损伤早期诊断及疗效观察的有效指标。Biosystems A15 特定蛋白分析仪在做 ACR 测试操作简便,结果稳定,15 min 可出报告,建议各医院检验科可将此项和尿常规一样作为急诊检验项目,在强调满意度的现代医疗服务中,将平时患者拿报告缩短到 1 h,提高早期诊断率,从而早发现、早干预,大大提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] 徐国宾,李志艳.应重视实验室检查在慢性肾脏病早期诊断中的应用[J].中华检验医学杂志,2006,29(11):961-965.
- [2] 陈晓平,武娟,彭清,等.原发性高血压患者认知功能与微量白蛋白尿[J].中华心血管病杂志,2008,36(8):722-725.
- [3] Lima Cs, Bottini PV, Garlipp CR, et al. Accuracy of the urinary albumin to creatinine ratio as predictor of albuminuria in adults with sickle cell disease [J]. J Clin Pathol, 2002,55(12):973-975.
- [4] Tsujikawa H, Machii R, Hiratsuka N, et al Evaluation of novel test strip to measure and creatinine in urine[J]. Rinsho Byori,2005,53(2):111-117.
- [5] 贾敬华,汝颖,王长江,等.尿白蛋白/肌酐比值在早期 2 型糖尿病肾病中的诊断价值[J].安徽医科大学学报,2006,41(1):107-109.
- [6] 沈雯雯,刘志红,陈慧梅,等.肥胖相关性肾病体重指数与蛋白尿的关系[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2009,18(6):504-512.
- [7] 马钧,石冬敏.随机尿微量白蛋白肌酐比值在糖尿病及高血压肾损伤诊疗中价值[J].中国血液流变学杂志,2012,22(1):124-126.
- [8] 高欣,吴伟,鲍利民,等.原发性高血压冠心病患者尿微量白蛋白阳性率及其相关因素[J].中国卫生检验杂志,2008,18(1):45-46.

(收稿日期:2014-05-10 修回日期:2014-08-12)

(上接第 3438 页)

disciplinary Council on Reducing the Risk for Coronary Heart Disease, ninth Council meeting [J]. Circulation, 1999,99(8):E1-7.

- [6] McTaggart F, Buckett L, Davidson R, et al. Preclinical and clinical pharmacology of Rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor[J]. Am J Cardiol, 2001,87(5A):28B-32B.
- [7] 梁克山,谭兰.C 反应蛋白与动脉粥样硬化性疾病的关系研究及进展[J].中华神经医学杂志,2007,6(6):643-646.

- [8] 吴晓静,孙学仁.瑞舒伐他汀钙强化降脂治疗颈动脉粥样硬化的疗效与安全性[J].山东医药,2011,51(9):83-84.
- [9] 严俊,王建生,柯国秀,等.不同剂量瑞舒伐他汀在青年早期脑梗死患者中的抗炎及抗氧化作用研究[J].现代中西医结合杂志,2013,22(19):2096-2097.
- [10] 瑞舒伐他汀中国注册临床研究协作组.瑞舒伐他汀治疗中国高胆固醇血症患者疗效和安全性的随机双盲多中心对照研究[J].中华心血管病杂志,2007,35(3):207-211.

(收稿日期:2014-05-10 修回日期:2014-08-12)