

阿托伐他汀对急性脑梗死患者血清心肌型脂肪酸结合蛋白和氧化型低密度脂蛋白水平的影响

何永利¹, 黄廷富², 潘小平³
(重庆市职业病防治院 1. 内二科, 2. 内三科, 3. 放射科, 重庆市 400060)

[关键词] 阿托伐他汀; 急性脑梗死; 心肌型脂肪酸结合蛋白; 氧化型低密度脂蛋白
[摘要] **目的** 观察阿托伐他汀对急性脑梗死患者心肌型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)和氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)血清水平的影响,探讨阿托伐他汀对急性脑梗死的脑保护作用机制。**方法** 实验分为4组:急性脑梗死血脂正常组、急性脑梗死高血脂组、急性脑梗死血脂正常治疗组、急性脑梗死高血脂治疗组。双抗体夹心ELISA法测定H-FABP和ox-LDL水平,生物化学法测定血脂水平。**结果** 急性脑梗死高血脂患者及急性脑梗死血脂正常者经过阿托伐他汀治疗后H-FABP浓度明显降低($P < 0.05$),ox-LDL浓度明显降低($P < 0.01$)。**结论** 阿托伐他汀能够降低急性脑梗死血清H-FABP和ox-LDL浓度,明显缓解急性脑梗死神经功能缺损症状,推测阿托伐他汀对急性脑梗死脑保护作用可能通过抑制脑缺血后脑组织的进一步损伤、抑制氧化应激效应这一途径实现的。
[中图分类号] R5 [文献标识码] A

Atorvastatin Influence on Serum Level of Heart Fatty Acid Binding Protein and Oxidized Low Density Lipoprotein in the Patients of Acute Cerebral Infarction

HE Yong-Li¹, HUANG Ting-Fu², and PAN Xiao-Ping³
(1. The Second Department of Internal Medicine, 2. The Third Department of Internal Medicine, 3. Department of Radiology, Chongqing Occupational Disease Prevention and Treatment Center, Chongqing 400060)

[KEY WORDS] Atorvastatin; Acute Cerebral Infarction; Heart Fatty Acid Binding Protein; Oxidized Low Density Lipoprotein
[ABSTRACT] **Aim** To observe the influence of atorvastatin on serum level of heart fatty acid binding protein (H-FABP), oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) in the patients of acute cerebral infarction. **Methods** Patients were divided into 4 groups: normal blood lipid level group with acute cerebral infarction (CI), higher blood lipid level group with acute cerebral infarction (CIH), atorvastatin treatment for acute cerebral infarction (CIT), atorvastatin treatment for higher blood lipid with acute cerebral infarction (CIHT). H-FABP and ox-LDL were measured by enzyme linked immunosorbent assay, blood lipid level was measured by biochemistry. **Results** The serum level of H-FABP was lower in CIHT, CIT groups than that of CIH, CI groups ($P < 0.05$). The serum level of ox-LDL in CIHT, CIT groups was lower than that of CI and CIH groups ($P < 0.01$). **Conclusions** Atorvastatin can decrease the serum level of H-FABP and ox-LDL, and attenuate neurological deficit in the patients of acute cerebral infarction. The hypothesis of atorvastatin neuroprotection was made that atorvastatin may extenuate brain tissue damage and retard oxidation from acute cerebral infarction.

脂类代谢异常、脂质过氧化是脑动脉硬化的重要危险因素^[1-2]。心肌型脂肪酸结合蛋白(heart fatty acid binding protein, H-FABP)是作为急性心肌梗死的早期诊断和心肌损伤的重要标志物。众多研究表明血清H-FABP能识别超急性期急性心肌梗死,对决定是否住院、冠状动脉造影、介入治疗有很大帮助,在心脑血管疾病的早期诊断、危险分层、预后评价中具有广泛的临床价值^[3-4]。他汀类药物(statins),即3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还

原酶抑制剂,是一类强效降胆固醇药物,具有安全性高、耐受性好等优点。他汀类药物除能明显调节血脂外,还具有多向性抗动脉粥样硬化作用,能显著降低动脉粥样硬化相关性疾病的发病率,在心脑血管疾病的防治方面有着广泛的作用。本实验采用阿托伐他汀对急性脑梗死患者进行治疗干预,观察其对急性脑梗死患者血清 H-FABP 和氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)水平的影响,探讨阿托伐他汀对急性脑梗死的脑保护作用机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

根据第四届全国脑血管病会议制订的诊断标准,选择急性脑梗死患者 72 例(2010 年 10 月至 2013 年 12 月)。患者均经头颅 CT 或核磁共振检查明确诊断为急性脑梗死;根据病史、临床表现和实验室检查,并排除急性冠状动脉综合征的发生。男 38 例,女 34 例,年龄 38~89 岁,平均 65.1 ± 8.2 岁,合并高血压患者 57 例,其中未规律服药或血压控制不理想者 23 例;高脂血症患者 48 例;合并糖尿病患者 46 例;血糖应激性增高 20 例。

1.2 研究方法

分别抽取患者清晨空腹肘静脉血,以检测血清 H-FABP 和 ox-LDL 水平以及血脂,以 2000 r/min 离心 10 min,提取血清放置 -80℃ 冰箱保存,用同一批号试剂测定。实验分为 4 组:急性脑梗死血脂正常组(CI 组)、急性脑梗死高血脂组(CIH 组)、急性脑梗死血脂正常治疗组(CIT 组)及急性脑梗死高血脂治疗组(CIHT 组),每组 18 例样本。急性脑梗死患者均给予丹红注射液 20 mL 静滴和阿司匹林 0.1 g 口服治疗,治疗组均给予阿托伐他汀 20 mg/d 治疗,选择治疗后 1 周、2 周、4 周为观察点。双抗体夹心酶联免疫法测定 H-FABP 和 ox-LDL 水平(美国 LIFEKEY 试剂盒、北京博奥森生物科技有限公司)。生物化学法测定血清总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)水平。实验方法严格按照试剂说明书进行。

1.3 统计学方法

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,全部数据采用 SPSS13.0 软件包进行统计学处理,同一组内不同时相点的比较采用方差分析,两组之间同一时相点的比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结 果

2.1 阿托伐他汀对急性脑梗死血脂正常患者血清 H-FABP 和 ox-LDL 浓度及血脂水平的影响

CIT 组血清 H-FABP 和 ox-LDL 浓度较 CI 组显著降低($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$),经过阿托伐他汀治疗 2 周、4 周后 H-FABP 和 ox-LDL 浓度值与治疗 1 周时比较明显降低($P < 0.05$),且治疗 2 周与治疗 4 周上述指标无明显变化($P > 0.05$)。TC、LDLC 值 CIT 组与 CI 组无显著差异(表 1)。

表 1. CI 组和 CIT 组 H-FABP、ox-LDL 和血脂检测值
Table 1. The levels of H-FABP and ox-LDL and blood lipid in CI group and CIT group

指 标	观察点	CI 组	CIT 组	<i>P</i> 值
H-FABP(μg/L)	1 周	12.08 ± 0.63	8.61 ± 0.45	<0.01
	2 周	11.65 ± 0.71	6.71 ± 0.85 ^a	<0.01
	4 周	10.36 ± 0.85	6.67 ± 0.39 ^a	<0.01
ox-LDL(kU/L)	1 周	0.63 ± 0.12	0.49 ± 0.11	<0.05
	2 周	0.56 ± 0.16	0.35 ± 0.14 ^a	<0.05
	4 周	0.54 ± 0.13	0.33 ± 0.13 ^a	<0.05
TC(mmol/L)	1 周	4.53 ± 0.12	4.32 ± 0.13	>0.05
	2 周	4.52 ± 0.12	4.22 ± 0.14	>0.05
	4 周	4.52 ± 0.11	4.22 ± 0.11	>0.05
LDLC(mmol/L)	1 周	2.58 ± 0.22	2.34 ± 0.24	>0.05
	2 周	2.53 ± 0.32	2.21 ± 0.30	>0.05
	4 周	2.51 ± 0.33	2.20 ± 0.24	>0.05

a 为 $P < 0.05$,与本组治疗 1 周时比较。

2.2 阿托伐他汀对急性脑梗死血脂升高患者血清 H-FABP 和 ox-LDL 浓度及血脂水平的影响

CIHT 组血清 H-FABP、ox-LDL 浓度与 CIH 组比较显著降低($P < 0.01$),CIHT 组经过阿托伐他汀治疗 2 周、4 周后 H-FABP 和 ox-LDL 浓度值较治疗 1 周时明显降低($P < 0.01$),且治疗 2 周、4 周值也有明显变化($P < 0.01$)。与 CIH 组比较,CIHT 组 TC、LDLC 值明显降低(表 2)。

3 讨 论

脂肪酸结合蛋白(FABP)不仅在评估心肌梗死面积对于预测随后的病程进展具有重要意义,而且它也能反映心室功能的减弱和发生室性心律失常的危险性^[5]。我们前期研究也发现急性脑梗死患

表 2. CIH 组和 CIHT 组 H-FABP、ox-LDL 及血脂检测值
Table 2. The levels of H-FABP, ox-LDL and blood lipid in CIH group and CITH group

指 标	观察点	CIH 组	CIHT 组	P 值
H-FABP(μg/L)	1 周	12.85 ± 0.71	8.78 ± 0.42	<0.01
	2 周	11.69 ± 0.65	6.76 ± 0.57 ^a	<0.01
	4 周	10.55 ± 0.72	6.69 ± 0.68 ^a	<0.01
ox-LDL(kU/L)	1 周	0.68 ± 0.15	0.51 ± 0.16	<0.01
	2 周	0.59 ± 0.16	0.39 ± 0.12 ^a	<0.01
	4 周	0.58 ± 0.18	0.38 ± 0.17 ^a	<0.01
TC(mmol/L)	1 周	6.58 ± 0.12	6.12 ± 0.11	>0.05
	2 周	6.36 ± 0.15	5.29 ± 0.16 ^a	<0.05
	4 周	6.34 ± 0.16	5.06 ± 0.13 ^a	<0.05
LDLC(mmol/L)	1 周	4.42 ± 0.21	3.85 ± 0.29	<0.01
	2 周	4.40 ± 0.27	3.15 ± 0.22 ^a	<0.01
	4 周	4.41 ± 0.13	2.98 ± 0.26 ^a	<0.01

a 为 $P < 0.05$, 与本组治疗 1 周时比较。

者血清 H-FABP 水平与脑梗死面积大小和糖尿病并发症有关联,初步证明了 H-FABP 血清水平高低与急性脑梗死病程有关,故推论检测 H-FABP 对于急性脑梗死的早期诊断、危险分层、预后评价具有一定的临床意义^[6]。本资料研究显示急性脑梗死患者给予阿托伐他汀治疗后,H-FABP 血清水平显著降低,因此,推测阿托伐他汀对于急性脑梗死患者在减轻病理性脑损伤上具有重要意义。

ox-LDL 由血浆中的 LDL 经过氧化修饰形成,是脂类代谢异常、脂质过氧化发生过程的间接反映。脂质过氧化产物,是动脉粥样硬化发生的重要推手^[7-8]。因此,脂质过氧化导致的动脉硬化是脑梗死发生的直接危险因素^[9-10]。本资料研究显示急性脑梗死患者给予阿托伐他汀治疗后,ox-LDL 血清水平显著降低,因此,推测阿托伐他汀对于急性脑梗死患者在减缓脂质过氧化产物的生成、抑制氧化应激和动脉粥样硬化斑块的形成、维护血脑屏障结构和功能的完整性发挥脑保护作用。

本研究显示阿托伐他汀对于急性脑梗死患者在减轻病理性脑损伤上具有一定意义;在减缓脂质过氧化产物的生成、抑制氧化应激发挥脑保护作

用。大量临床研究证实阿托伐他汀治疗和预防急性脑梗死的重要作用,由于本研究资料样本量较小,虽然阿托伐他汀脑保护作用机制可能与降低血清 H-FABP 和 ox-LDL 水平有关,但仍需要大规模的临床研究资料来进一步证实。

[参考文献]

[1] 祁瑞芳. 老年脑梗死患者高同型半胱氨酸血症、氧化应激及炎症反应的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2014, (8): 2 070-071.

[2] 张名扬, 吕肖锋, 张微微, 等. 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者血糖波动对体内氧化应激水平的影响及意义[J]. 中国全科医学, 2014, (7): 784-787.

[3] Park SY, Kim J, Kim OJ, et al. Predictive value of circulating interleukin-6 and heart-type fatty acid binding protein for three months clinical outcome in acute cerebral infarction: multiple blood markers profiling study[J]. Crit Care, 2013, 17(2): R45.

[4] Herisson F, Delaroche O, Auffray-Calvier E, et al. Ischemia-modified albumin and heart fatty acid-binding protein: could early ischemic cardiac biomarkers be used in acute stroke management[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2010, 19(4): 279-282.

[5] Wunderlich MT, Hanhoff T, Goertler M, et al. Release of brain-type and heart-type fatty acid-binding proteins in serum after acute ischemic stroke[J]. J Neurol, 2005, 252(6): 718-724.

[6] 何永利, 黄廷富, 潘小平. 急性脑梗死患者 H-FABP 检测结果的临床分析[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(21): 9 506-509.

[7] 贺 芳, 叶 蓓, 陈建珍, 等. HGF 对脑缺血/再灌注大鼠脑 iNOS, NO 及 IL-1β 的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2014, (1): 23-29.

[8] 黄云柯, 黄 熙. 脑外伤急性氧化损伤时间过程: 问题与对策[J]. 中南大学学报(医学版), 2014, (2): 195-198.

[9] Itabe H. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of in vivo oxidative stress: from atherosclerosis to periodontitis[J]. J Clin Biochem Nutr, 2012, 51(1): 1-8.

[10] Paim LR, Schreiber R, Matos-Souza JR, et al. Oxidized low-density lipoprotein, matrix-metalloproteinase-8 and carotid atherosclerosis in spinal cord injured subjects[J]. Atherosclerosis, 2013, 231(2): 341-345.

(此文编辑 许雪梅)