

瑞舒伐他汀对急性缺血性脑卒中患者的免疫调节作用

成俊英 王 娜

摘 要 **目的** 观察瑞舒伐他汀对急性缺血性脑卒中(AIS)患者的免疫调节作用,并分析了其临床疗效。**方法** 收集笔者医院2013年3月~2015年2月神经内科收治的AIS患者128例,常规治疗对照组和瑞舒伐他汀治疗观察组,每组64例。比较两组治疗前后TC、TG、LDL-C和HDL-C血脂指标,Th17细胞和Treg细胞,IL-17、IL-10和IL-6炎症因子,以及NIHSS和ADL评分的变化。**结果** 两组TC、TG、LDL-C和HDL-C血脂指标治疗前差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后对照组上述血脂指标差异无统计学意义($P>0.05$),而观察组TC、TG和LDL-C表达减低($P<0.05$ 和 $P<0.01$),HDL-C表达升高($P<0.05$)。两组Th17细胞和Treg细胞比例治疗前差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组Th17细胞比例减低和Treg细胞比例升高($P<0.05$ 和 $P<0.01$),但观察组Th17细胞减低的幅度和Treg细胞升高的幅度大于对照组($P<0.05$)。两组IL-17、IL-10和IL-6表达治疗前差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组IL-17和IL-6达减低而IL-10表达升高($P<0.05$ 和 $P<0.01$),但观察组IL-17和IL-6减低的幅度和IL-10升高的幅度大于对照组($P<0.05$)。两组NIHSS和ADL评分治疗前差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组NIHSS评分显著减低和ADL评分显著升高($P<0.05$ 和 $P<0.01$),但观察组NIHSS评分减低的幅度和ADL评分升高的幅度大于对照组($P<0.05$)。对照组临床治疗不良反应率为9.4%,治疗组临床治疗不良反应率为10.9%,两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 瑞舒伐他汀可以调节AIS患者Th17/Treg细胞平衡,抑制炎症反应,临床使用安全,疗效显著,具有一定的临床应用价值。

关键词 瑞舒伐他汀 急性缺血性脑卒中 辅助性T细胞 调节性T细胞

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.03.043

Immune Modulation of Rosuvastatin on Patients with Acute Ischemic Stroke. Cheng Junying, Wang Na. Department of Neurology, Ningbo No. 6 Hospital, Zhejiang 315040, China

Abstract **Objective** To detect the immune modulation of rosuvastatin on patients with acute ischemic stroke(AIS) and explore its clinical efficacy. **Methods** A total of 128 AIS patients were enrolled in this study. Patients were randomly divided into: control group($n=64$) and rosuvastatin observation group($n=64$). The TC, TG, LDL-C, HDL-C, Th17 and Treg cells, IL-17, IL-10, IL-6, NIHSS and ADL scores were compared. **Results** After treatment, TC, TG, and LDL-C expression were decreased ($P<0.05$ and $P<0.01$) and HDL-C expression were increased($P<0.05$) in observation group. The improvement of Th17 cells, Treg cells, IL-17, IL-10, IL-6, NIHSS and ADL scores were better in observation group than that in control group ($P<0.05$). The rate of adverse reaction was 9.4% in control group and 10.9% in treatment group. There was no significant difference of between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Rosuvastatin could regulate Th17/Treg cells immune balance and inhibit inflammatory reaction in AIS patients, with significantly clinical effect and safety.

Key words Rosuvastatin; Acute ischemic stroke(AIS); Th17 cells; Treg cells

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是神经内科最常见急症之一,占全部脑卒中的60%~80%,如果抢救及时、治疗合理,患者预后较好^[1]。目前临床上针对缺血性脑卒中的治疗方法主要是溶栓、抗凝、降低血液黏稠度等,近年来调节免疫、抗炎治疗改善神经功能逐渐受到研究者的关注^[2]。他汀类药物是一种羟甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMG-CoA)抑制剂,主要发挥降低血脂作用,近期的研究显

示他汀类药物不仅具有调脂作用,还可以调节机体的免疫及发挥抗炎作用^[3]。因此本研究观察了他汀类药物中的瑞舒伐他汀对急性缺血性脑卒中患者的免疫调节作用,以及对神经功能恢复的影响。

材料与方法

1. 临床病例资料:收集笔者医院神经内科2013年3月~2015年2月收治的AIS患者128例,AIS的诊断参照中华医学会神经病学分会制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[4]。排除对象:入院时NIHSS评分 >20 者,心、肝、肺、肾等重要脏器功

能严重障碍者,伴发脑出血、蛛网膜下腔出血者,曾使用过免疫调节剂或激素者,伴发自身免疫性疾病者。患者随机分为常规治疗对照组和瑞舒伐他汀治疗观察组,每组 64 例,其中对照组男性 33 例,女性 31 例,患者年龄 57 ~ 73 岁,平均年龄 63.7 ± 9.3 岁,病程 2.4 ± 0.7 天;观察组男性 32 例,女性 32 例,患者年龄 56 ~ 74 岁,平均年龄 63.9 ± 10.2 岁,病程 2.2 ± 0.6 天,两组患者在年龄、性别、病程方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2. 治疗方法:对照组:患者入院后均给予标准缺血性脑卒中治疗,低流量吸氧、抗血小板聚集、降压、降糖、降颅内压、改善脑循环、营养神经细胞、维持机体水、酸碱和电解质平衡等常规治疗。观察组在对照组基础上加用瑞舒伐他汀(阿斯利康制药有限公司,国药准字 J20120005),10 毫克/次,1 次/天,4 周为 1 疗程。治疗前和疗程结束后,使用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估患者神经功能和日常生活自理能力量表(ADL)计算 Barthel 指数水平评估患者自理能力

3. 辅助性 T 细胞(Th17)和调节性 T 细胞(Treg)的检测:治疗前和疗程结束后,抽取患者清晨静脉血 10ml,交由检验科使用 Beckman Coulter Epics XL 型

流式细胞仪检测患者外周血 Th17 细胞和 Treg 细胞比例变化,流式荧光抗体均购自德国 Miltenyi Biotec 公司。

4. 血液指标的检测:治疗前和疗程结束后,抽取患者清晨静脉血 10ml,交由检验科检测血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)和高密度脂蛋白(HDL-C)血脂指标和白介素-17(IL-17)、白介素-10(IL-10)、白介素-6(IL-6)炎症因子。血脂检测试剂盒购于北京利德曼生化技术有限公司,炎症因子检测试剂盒购于上海博湖生物科技有限公司。

6. 统计学方法:应用 SPSS 16.0 统计软件处理数据,运用独立样本的 t 检验比较两组间差异,配对 t 检验比较同组治疗前后的差异,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组治疗后血脂指标的变化:两组 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 血脂指标治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后对照组上述血脂指标无显著性变化($P > 0.05$),而观察组 TC、TG 和 LDL-C 表达减低($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),HDL-C 表达升高($P < 0.05$,表 1)。

表 1 两组治疗前后血脂指标的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

组别	TC (mmol/L)		TG (mmol/L)		LDL-C (mmol/L)		HDL-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
观察组	5.62 ± 0.91	$3.52 \pm 0.62^{**\#}$	2.74 ± 0.57	$1.82 \pm 0.38^{* \#}$	3.43 ± 0.72	$2.11 \pm 0.43^{**\#}$	0.93 ± 0.18	$1.23 \pm 0.25^{* \#}$
对照组	5.71 ± 0.86	5.55 ± 0.77	2.68 ± 0.54	2.52 ± 0.46	3.39 ± 0.71	3.30 ± 0.65	0.91 ± 0.14	1.02 ± 0.16

与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较, $^{\#}P < 0.05$, $^{\#\#}P < 0.01$

2. 两组治疗后 Th17 细胞和 Treg 细胞比例的变化:两组 Th17 细胞和 Treg 细胞比例治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组 Th17 细胞比例减

低和 Treg 细胞比例升高($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),但观察组 Th17 细胞减低的幅度和 Treg 细胞升高的幅度大于对照组($P < 0.05$,表 2)。

表 2 两组治疗后 Th17 细胞和 Treg 细胞比例的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

组别	Th17 细胞(%)		Treg 细胞(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	11.20 ± 2.56	$6.36 \pm 1.82^{**\#}$	2.65 ± 0.52	$5.14 \pm 1.16^{**\#}$
对照组	10.89 ± 2.47	$9.54 \pm 2.12^{*}$	2.62 ± 0.48	$3.52 \pm 0.53^{*}$

与治疗前比较,* $P < 0.05$;** $P < 0.01$;与对照组比较, $^{\#}P < 0.05$

3. 两组治疗后炎症因子的变化:两组 IL-17、IL-10 和 IL-6 表达治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组 IL-17 和 IL-6 达减低而 IL-10

表达升高($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),但观察组 IL-17 和 IL-6 减低的幅度和 IL-10 升高的幅度大于对照组($P < 0.05$,表 3)。

表3 两组治疗前后炎症因子的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

组别	IL-17 (ng/ml)		IL-10 (ng/ml)		IL-6 (ng/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	18.17 ± 3.14	11.64 ± 2.13 ^{**#}	6.13 ± 1.22	9.93 ± 1.41 ^{**#}	21.72 ± 4.67	12.35 ± 2.68 ^{**#}
对照组	18.22 ± 3.21	15.63 ± 2.62 [*]	6.17 ± 1.16	8.16 ± 1.33 [*]	22.02 ± 4.62	16.35 ± 3.12 [*]

与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, # $P < 0.05$

4. 两组治疗后 NIHSS 和 ADL 评分的变化: 从表 4 可见, 两组 NIHSS 和 ADL 评分治疗前差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后两组 NIHSS 评分显著减低

和 ADL 评分显著升高 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$), 但观察组 NIHSS 评分减低的幅度和 ADL 评分升高的幅度大于对照组 ($P < 0.05$)。

表4 两组治疗后 NIHSS 和 ADL 评分的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

组别	NIHSS 评分		ADL 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	7.72 ± 2.21	4.08 ± 1.23 ^{**#}	29.14 ± 5.54	66.28 ± 12.25 ^{**#}
对照组	7.68 ± 2.16	5.36 ± 1.47 [*]	28.95 ± 5.47	50.73 ± 11.18 ^{**}

与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, # $P < 0.05$

5. 两组不良反应发生率的比较: 对照组胃肠不适 1 例, 恶心 2 例、呕吐 1 例、头痛 2 例, 不良反应发生率为 9.4% (6/64), 观察组到恶心 2 例、呕吐 2 例、头痛 1 例, 谷丙转氨酶异常升高 2 例, 不良反应发生率为 10.9% (7/64), 两组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。上述不良反应停药后均恢复正常, 观察组未见横纹肌溶解、肝衰竭等严重不良反应。

讨 论

急性脑梗死的调控血脂治疗关注相对较低, 瑞舒伐他汀通过抑制 HMG-CoA 还原酶的表达, 降低血脂的合成^[5]。本研究观察到了瑞舒伐他汀可以显著减低 AIS 患者的血脂水平, 胡晓琴^[6]的研究也得到了相同的结果。早起恢复血供是 AIS 治疗的重点, 溶栓和抗凝常常成为治疗的主体, 从而忽略了抗炎的治疗, Th17 细胞和 Treg 细胞是一种新发现的 CD4⁺ T 细胞亚群, Th17 细胞分泌 IL-17, Treg 细胞分泌 IL-10, 分别发挥促进和抑制炎症的作用, Th17/Treg 平衡可以控制体内的炎症反应, IL-6 是经典的炎症因子, 同时也是 Th17/Treg 调控的下游分子^[7]。谢坚等^[8]的研究显示瑞舒伐他汀抑制炎症反应后可以增加颈动脉硬化斑块的稳定性, 延缓病情进展。Hot 等^[9]使用静脉内皮细胞研究也显示瑞舒伐他汀可以抑制 IL-17 诱发的炎症反应。本研究观察到瑞舒伐他汀可以减少 AIS 患者外周血 Th17 细胞比例以及其效应因子 IL-17 表达, 同时升高 Treg 细胞比例以及其效应因子 IL-10 表达, 相应下游 IL-6 分子表达也出现显著减低, 说明了瑞舒伐他汀可以调节 Th17/

Treg 细胞失衡状态, 抑制 AIS 患者的炎症反应。Liu 等^[10]的研究发现瑞舒伐他汀可以调节动脉粥样硬化的高血压患者 Th17/Treg 细胞的平衡, 起到抗动脉粥样硬化作用, 而动脉粥样硬化也是 AIS 的主要成因, 因此上述研究也从另一方面支持了笔者的研究结果。

AIS 的致病过程中, 炎症因子的激活及相关的级联反应被认为是决定 AIS 病情严重与否的关键^[11]。NIHSS 和 ADL 评分结果显示瑞舒伐他汀组患者神经功能恢复情况和日常生活自理能力均显著优于对照组, 说明了瑞舒伐他汀通过调节 Th17/Treg 细胞平衡, 抑制炎症反应, 有利于神经细胞的保护作用, 加速了患者的康复。治疗过程中两组均未出现明显的不良反应或毒性不良反应, 未见他汀类药物相关的横纹肌溶解, 说明了瑞舒伐他汀在 AIS 临床治疗安全性方面也有一定的保障^[12]。

综上所述, 本研究显示瑞舒伐他汀可以调节 AIS 患者 Th17/Treg 细胞平衡, 抑制炎症反应, 临床使用安全, 疗效显著, 具有一定的临床应用价值。

参考文献

- 1 李海军, 吴瑞, 屈永才. 缺血性脑血管病的治疗与展望[J]. 延安大学学报: 医学科学版, 2015, 13(1): 54-57
- 2 刘敬兰, 赵华伟, 薛世虎, 等. 他汀类药物在出血性脑卒中患者治疗中的应用进展[J]. 临床合理用药, 2015, 8(6A): 176-178
- 3 庞华, 翁栩, 熊昕, 等. 瑞舒伐他汀钙对老年缺血性脑卒中患者 S100A8、S100A9、Hcy 和 NPY 水平的影响[J]. 中国药房, 2015, 26(8): 1105-1108
- 4 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
- 5 章顺轶, 袁莹. 他汀类药物在脑卒中治疗中的地位[J]. 中国临床神经科学, 2014, 22(6):680-685
 - 6 胡晓琴. 瑞舒伐他汀对脑梗死患者血脂及神经功能评分的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(8):63-64
 - 7 Li Q, Wang Y, Yu F, *et al.* Peripheral Th17/Treg imbalance in patients with atherosclerotic cerebral infarction[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(6):1015-1027
 - 8 谢坚, 张虹桥, 章成国, 等. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对急性脑梗死患者血脂、血清超敏 C 反应蛋白及颈动脉粥样硬化斑块作用的比较[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28(1):37-41
 - 9 Hot A, Lavocat F, Lenief V, *et al.* Simvastatin inhibits the pro-inflammatory and pro-thrombotic effects of IL-17 and TNF- α on endothelial cells[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(5):754-760
 - 10 Liu Z, Zhao Y, Wei F, *et al.* Treatment with telmisartan/rosuvastatin combination has a beneficial synergistic effect on ameliorating Th17/Treg functional imbalance in hypertensive patients with carotid atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(1):291-299
 - 11 Liesz A, Bauer A, Hoheisel JD, *et al.* Intracerebral interleukin-10 injection modulates post-ischemic neuroinflammation: an experimental microarray study[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 579(1):18-23
 - 12 Ueno Y, Yamashiro K, Tanaka Y, *et al.* Rosuvastatin may stabilize atherosclerotic aortic plaque: transesophageal echocardiographic study in the EPISTEME trial[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(2):476-482
- (收稿日期:2015-07-27)
(修回日期:2015-08-17)

超声在腹膜假黏液瘤诊断及临床分级中的应用价值

周 南 梁 蕾 郭 君

摘 要 **目的** 研究腹膜假黏液瘤的声像图特征,分析超声检查在腹膜假黏液瘤诊断及评估临床分级的应用价值。**方法** 术前对 50 例患者进行超声检查,记录临床特点、声像图特征、剖宫产术中表现及病理结果,对比术中表现分析腹膜假黏液瘤的声像图特征,并分析不同级别腹膜假黏液瘤的声像图差异。**结果** 在超声检查中,48 例患者发现腹腔积液,仅 2 例患者未发现明显腹腔积液。43 例发现肝脾周围压迹,33 例发现腹盆腔不均质包块,34 例发现明显网膜增厚,形成网膜饼,2 例发现腹腔淋巴结肿大。肝脾周围压迹及腹盆腔包块在不同级别腹膜假黏液瘤差异具有统计学意义($P < 0.05$),而腹腔积液特点、网膜饼及淋巴结肿大差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 术前超声检查在腹膜假黏液瘤的诊断具有一定的临床应用价值。不同级别腹膜假黏液瘤声像图特征有重叠,但有些表现可以帮助鉴别诊断。

关键词 诊断 临床分级 腹膜假黏液瘤 超声

中图分类号 R445

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.03.044

Value of Sonography in the Diagnosis and Pathologic Staging of Pseudomyxoma Peritonei before Surgery. Zhou Nan, Liang Lei, Guo Jun. Department of Ultrasound, Peking University Aerospace School of Clinical Medicine, Beijing 100049, China

Abstract Objective To analyze the sonographic features of pseudomyxoma peritonei and the value of sonography to diagnose this disease and assess the pathologic grades of this disease before the surgery. **Methods** Fifty patients with Pseudomyxoma Peritonei underwent sonographic examinations before surgery. The clinical features, sonographic characteristics, representations in the surgery and pathologic grades were recorded. Then we compared sonographic characteristics with representations in the surgery and analysed the differences between different pathological level of Pseudomyxoma Peritonei. **Results** Ascites was found in 48 cases, only 2 cases were not. The liver and spleen pressure trace was found in 43 cases, block mass in the abdominal or pelvic cavity was found in 33 cases, obvious "retinal cake" was found in 34 cases, abdominal lymph node enlargement was found in 2 cases. The liver or spleen pressure trace and the abdominal or pelvic mass revealed statistically significant differences between different level of pseudomyxoma peritonei, but ascites, retinal cake and lymph node enlargement had no statistical difference. **Conclusion** Preoperative sonographic examinations have some clinical application value in the diagnosis of pseudomyxoma peritonei. Ultrasonographic features in different level of pseudomyxoma peritonei are overlap, but certain may help us to make some differential diagnosis.

Key words Diagnosis; Pathologic staging; Pseudomyxoma peritonei; Sonography