

# 瑞舒伐他汀对脑出血患者的血浆组织因子和组织因子途径抑制物的影响

刘莹<sup>1,2</sup>, 朱宏明<sup>1</sup>(1.天津医科大学中新生态城医院药剂科, 天津 300467; 2.天津医科大学第二医院, 天津 300211)

**摘要:** 目的 观察瑞舒伐他汀对脑出血患者血浆组织因子(tissue factor, TF)和组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)的影响。方法 选择 2015 年 1 月—2016 年 1 月住院的 100 例脑出血患者作为病例组, 同期选取体检的 100 名健康受试者作为正常组。将病例组患者随机分为观察组(51 例)和对照组(49 例)。对照组术后给予常规治疗, 如调控血压和脑水肿、调节磷钙代谢、甘露醇静滴等; 观察组在此基础上口服瑞舒伐他汀片 20 mg 治疗, 每天 1 次, 持续 3 个月。比较病例组和正常组血浆 TF 和 TFPI 水平; 并比较观察组和对照组治疗前后 TF、TFPI 和血脂水平变化情况。结果 治疗前, 病例组 TF 和 TFPI 水平高于正常组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前, 观察组和对照组的 TF、TFPI 和血脂水平进行比较, 差异无统计学意义; 治疗 3 个月后, 观察组 TF 水平明显低于对照组, TFPI 水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。Pearson 相关性分析表明 TF 或 TFPI 与血脂水平(甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇)无相关性。观察组和对照组不良反应率比较, 差异无统计学意义。结论 瑞舒伐他汀治疗术后脑出血患者, 能够降低 TF 水平, 提高 TFPI 水平, 对于纠正脑出血患者凝血功能紊乱具有重要意义。

**关键词:** 瑞舒伐他汀; 脑出血; 血浆组织因子; 组织因子途径抑制物

中图分类号: R965.2 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)11-1597-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.11.022

引用本文: 刘莹, 朱宏明. 瑞舒伐他汀对脑出血患者的血浆组织因子和组织因子途径抑制物的影响[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(11): 1597-1600.

## Effect of Rosuvastatin on Plasma Tissue Factor and Tissue Factor Pathway Inhibitor in Patients with Hematencephalon

LIU Ying<sup>1,2</sup>, ZHU Hongming<sup>1</sup>(1.Pharmaceutical Preparation Section, SINO-SIGAPORE ECO-CITY Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300467, China; 2.The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To observe the effect of rosuvastatin on plasma tissue factor (TF) and tissue factor pathway inhibitor(TFPI) in patients with hematencephalon. **METHODS** One hundred patients with cerebral hemorrhage from January 2015 to January 2016 were enrolled as case group, and a total of 100 healthy persons were selected as normal group at the same time. The patients were randomly divided into observation group (51 cases) and control group (49 cases). The control group was given routine treatment such as to improve blood press and encephaledema, to adjust metabolic system of phosphorus and calcium, to drip mannitol in intravenous after treatment. The observation group was given rosuvastatin (p.o 20 mg, qd, last for 3 month) on the basis of control group. Levels of TF and TFPI were compared between case group and normal group before treatment, and levels of TF, TFPI and serum lipid were compared between control group and observation group before and after treatment. **RESULTS** The levels of TF and TFPI in case group were significantly higher than those in normal group before treatment. The levels of TF, TFPI and serum lipid in observation group were not significantly different from those in control group before treatment. After treatment for 3 months, the levels of TF in observation group were significantly lower than those in control group; the levels of TFPI in observation group were significantly higher than those in control group. Correlation analysis of Pearson indicated that there were no correlation between the level of TF or TFPI with serum lipid levels. There was no significantly different in adverse reaction rates between observation group and control group. **CONCLUSION** Rosuvastatin could decrease the levels of TF and increased the level of TFPI in patients with hematencephalon. Therefore, rosuvastatin could balance coagulation for patients with hematencephalon

**KEY WORDS:** rosuvastatin; hematencephalon; plasma tissue factor; tissue factor pathway inhibitor

脑出血指非外伤性脑实质内血管破裂出血, 与血管壁受损、高血压 2 个因素密切相关, 属于神经系统的常见病和多发病<sup>[1-2]</sup>。脑出血好发于中老年人, 在脑卒中占 10%~30%, 具有起病急、进展快、致残率和病死率高等特点, 严重危害人类

健康和生活质量<sup>[3-5]</sup>。根据相关研究报道, 发现一些组织因子(tissue factor, TF)在发生组织损伤、细胞受到炎症刺激或动脉粥样硬化斑块破裂等时, 被大量释放到血液中, 诱发凝血系统激活血栓性疾病的发生和发展<sup>[6-7]</sup>。但与此同时, 组织因子途

作者简介: 刘莹, 女, 主管药师 Tel: 18512245295 E-mail: ourpharmacy@163.com

径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)能够被 IF 激活,对 IF 介导的凝血系统起到一定的阻断作用,从而起到抗凝作用<sup>[8-9]</sup>,在正常情况下,二者处于平衡状态。但脑血管疾患中多伴有抗凝功能的失调。有研究发现<sup>[10]</sup>,急性期脑出血患者有血液高凝倾向,TFPI/TF 比值降低。因此,患者在治疗中应用药物调节凝血功能紊乱,对改善脑出血患者预后具有重要价值。瑞舒伐他汀是一种新型的他汀类药物,具有调节血脂、抗动脉粥样硬化和改善血管内皮功能等作用<sup>[11-12]</sup>。侯英健等<sup>[13]</sup>研究 20  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  和 100  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  瑞舒伐他汀对体外内皮细胞的影响,发现其具有提高 TF 抑制物表达水平的作用。但瑞舒伐他汀能否调节脑出血患者凝血功能紊乱尚未有文献报道。本研究采用瑞舒伐他汀治疗脑出血患者,观察患者血浆 TF 和 TFPI 变化,旨在评价瑞舒伐他汀在脑出血患者凝血功能调节中的作用,为临床用药方案选择提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 基本资料

选择天津医科大学第二医院 2015 年 1 月—2016 年 1 月住院的 100 例脑出血患者作为病例组,其中男 67 例,女 33 例,年龄 38~82 岁,平均(64.78 $\pm$ 4.68)岁。同期选取天津医科大学第二医院体检的 100 名健康受试者作为正常组,其中男 56 例,女 44 例,年龄(66.32 $\pm$ 15.13)岁。根据随机数表法将病例组患者分为观察组和对照组。观察组 51 例,男 34 例,女 17 例,年龄 38~79 岁,平均(63.15 $\pm$ 4.91)岁,急性期 23 例,恢复期 27 例。对照组 49 例,男 33 例,女 16 例,年龄 39~82 岁,平均(65.37 $\pm$ 4.22)岁,急性期 22 例,恢复期 27 例。入院时病例组患者均经头颅 CT 检查,均发现有出血灶(出血量均 $<$ 30 mL),均行外科手术治疗。诊断标准:符合第四届全国脑血管病学术会议修订的脑出血诊断标准<sup>[14]</sup>。排除标准:出现脑疝或深度昏迷,伴有严重心、肺、肾等并发症。2 组患者性别、年龄、急性期和恢复期患者分布情况等基本资料比较,差异无统计学意义,2 组具有可比性。本研究获得天津医科大学第二医院伦理委员会批准,患者及其家属同意并签署了知情同意书。

### 1.2 治疗方案

对照组术后给予常规治疗,如调控血压和脑水肿、调节磷钙代谢、甘露醇静滴等常规治疗,

对合并甘油三酯升高者给予非诺贝特治疗。观察组在此基础上服用瑞舒伐他汀片 20 mg(阿斯利康)治疗,每天 1 次,持续 3 个月,其中 83 例为口服,17 例为鼻饲。并将每天是否服用药物情况做记录,并通过每周电话随访,监控用药情况,记录药物不良反应情况。第 3 个月后,要求患者来院检查,并对患者进行抽血检验。

### 1.3 观察指标

病例组在治疗前和治疗 3 个月后进行抽血,正常组于体检时进行抽血。受试者均于清晨空腹状态下取静脉血 2 mL,并置于枸橼酸钠抗凝管中,血液以 5 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 10 min(离心半径为 6 cm)后置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。分别检测 TF、TFPI 和血脂水平(甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇)指标。应用酶联免疫吸附法测定所有受试者 TF 和 TFPI 水平,按照试剂盒(美国 RB 公司)上的操作步骤进行试验<sup>[15]</sup>;同时采用西门子 2400 全自动生化分析仪测定病例组血脂水平指标。

### 1.4 随访方法

所有患者外科手术均成功,均以治疗 3 个月电话或门诊等方式进行随访,了解患者生存情况和致残情况。将改良 Rankin 量表评分 0~2 分定为非残疾,3~5 分定为残疾。

### 1.5 统计学处理

本研究的数据分析采用 SPSS 19.0 进行,符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 进行相关性分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 TF 和 TFPI 水平的比较

治疗前,病例组 TF 和 TFPI 水平高于正常组 [(1.11 $\pm$ 0.41)  $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$  vs (0.29 $\pm$ 0.21)  $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ ; (122.70 $\pm$ 23.32)  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  vs (82.21 $\pm$ 9.19)  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ],差异有统计学意义( $t=17.801$ 、16.154,均  $P<0.001$ )。

### 2.2 随访结果的比较

治疗 3 个月后,观察组和对照组均死亡 1 例;观察组致残 39 例,对照组致残 41 例,观察组致残率与对照组比较 [78.0%(39/50) vs 85.4%(41/48)],差异无统计学意义( $\chi^2=0.898$ , $P=0.343$ )。

### 2.3 治疗前后 TF 和 TFPI 水平的比较

治疗前,观察组和对照组 TF 和 TFPI 水平比

较, 差异无统计学意义。经治疗 3 个月后, 观察组和对照组 TF 水平明显降低, TFPI 水平明显升高; 且观察组 TF 水平明显低于对照组, TFPI 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结果见表 1。

**表 1** 2 组脑出血患者治疗前后 TF 和 TFPI 途径抑制物水平的比较

**Tab. 1** Comparison of TF and TFPI in cerebral hemorrhage patients between 2 groups before and after treatment

组别	例数	TF/U·L <sup>-1</sup>		TFPI/μg·mL <sup>-1</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	1.10±0.34	0.51±0.26 <sup>2)</sup>	122.41±24.85	152.33±24.82 <sup>2)</sup>
观察组	50	1.12±0.32	0.38±0.21 <sup>1)2)</sup>	123.22±23.12	189.11±31.18 <sup>1)2)</sup>

注: 与对照组比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ ; 与治疗前比较, <sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

Note: compared with control group, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ ; compared with before treatment, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ .

## 2.4 血脂与 TF 和 TFPI 活性相关性分析

Pearson 相关性分析表明 TF 或 TFPI 与血脂水平(甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇)无相关性, 结果见表 2。

**表 2** 血脂与 TF 和 TFPI 途径抑制物水平的 Pearson 相关性分析

**Tab. 2** Pearson correlation analysis between the level of serum lipid and the level of TF and TFPI

指标		甘油三酯	总胆	高密度脂蛋	低密度脂蛋
			固醇	白胆固醇	白胆固醇
TF	$r_s$ 值	0.079	1.012	0.924	1.471
	$P$ 值	0.762	0.110	0.120	0.082
TFPI	$r_s$ 值	0.322	0.932	0.833	0.723
	$P$ 值	0.421	0.521	0.432	0.362

## 2.5 不良反应情况比较

观察组出现 2 例发热, 1 例头痛, 2 例呕吐, 血压不稳 1 例, 不良反应率为 11.76%; 对照组出现发热 1 例, 2 例头痛, 4 例呕吐, 血压不稳 3 例, 不良反应率为 20.41%, 2 组患者不良反应率比较, 差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.006$ ,  $P = 0.316$ )。

## 3 讨论

凝血因子、抗凝因素和纤溶系统之间的平衡是保证血液保持正常流动的重要条件<sup>[13]</sup>。脑出血患者多伴有凝血功能紊乱, 血液处于高凝状态而在预后易产生静脉血栓等不良反应而影响患者的生命和生活质量。目前, 对于其高凝状态多采用抗凝药物治疗, 但抗凝药物调节出血患者的高凝状态又易造成颅内再次出血而加剧病情<sup>[11]</sup>。因此,

选择有效药物改善脑出血患者凝血功能紊乱, 降低其相关并发症发生率, 提高出血患者存活率和预后生活质量具有重要意义。

人体出血时, 会进行生理性止血, 而生理性止血的途径主要是通过 IF 介导的外源性凝血。IF 能够启动外源性凝血因子 TFPI-FXa 和 FXa-TFPI-FVIIa-TF 复合物抑制组织因子和 FXa 的活性, 从而发挥抑制外源性凝血的作用<sup>[16]</sup>。正常情况下, 血浆中的 IF 含量很低, 但脑出血多继发于高血压或动脉粥样硬化, 伴有内膜受损、脂质沉积、管壁细胞增生甚至部分坏死、破裂以及管壁的修复等<sup>[10]</sup>。这些病因都会诱发 IF 大量释放到血浆中而诱活血栓和炎症等的发生。TFPI 是一种天然的抗凝蛋白, 正常状态下, 其在血液中含有一定量, 主要分布于血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和外膜层的微血管内皮等, 能够正反馈调节凝血途径, 起到抑制血栓的作用。IF 被大量释放时能够激活 TFPI 的产生, 血液中的 TFPI 含量会相对升高, 但是 TFPI 的升高程度小于 IF 的升高程度, 因此最终导致 TFPI/IF 明显降低, 使脑出血患者术后处于高凝状态, 这不利于脑出血患者的预后。本研究发现, 脑出血患者血浆 IF 和 TFPI 水平明显高于正常人群, 与文志斌等<sup>[10]</sup>和刘敏娟等<sup>[17]</sup>研究一致。这可能是因为脑出血患者接受颅内手术后内皮细胞破损和炎症均刺激 IF 大量释放, 促使血小板活化, 而血小板释放 TFPI, 造成 IF 和 TFPI 均升高, 容易诱活血栓和炎症等的发生, 本研究结果表明, 死亡病例有 2 例, 致残率为 80%(80/100)。

早年 Sandest 等<sup>[18]</sup>发现他汀类药物能够降低 TFPI 的活性, 而侯英健等<sup>[13]</sup>发现瑞舒伐他汀能够上调 TFPI 的活性, 研究结果不统一。本研究发现脑出血患者治疗中服用瑞舒伐他汀, TF 水平下调, TFPI 水平有所上调, 服用瑞舒伐他汀观察组的 TFPI/TF 较未服用瑞舒伐他汀对照组高, 说明瑞舒伐他汀能够缓解脑出血患者高凝的凝血状态。再者, 本研究结果虽表明观察组的预后与对照组差异无统计学意义, 但是观察组的致残率具有比对照组降低的趋势。而随后的相关性分析表明 TF 和 TFPI 的活性变化与血脂水平无相关性, 这说明瑞舒伐他汀缓解凝血的系统紊乱功能要早于对血脂的调节作用。在不良反应方面, 观察组不良反应率(11.76%)与对照组(20.41%)比较, 差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.006$ ,  $P = 0.316$ ), 说明脑出血患者术后服

用瑞舒伐他汀是安全的。

总之, 脑出血患者均伴有血浆 TF 和 TFPI 水平升高, 而术后治疗后会使得这种凝血系统异常加剧。脑出血患者术后服用瑞舒伐他汀药物能够缓解这种凝血系统异常, 具有降低致残率的趋势, 但这一缓解作用并不依赖于患者血脂水平的改善。另外, 患者术中服用瑞舒伐他汀不良反应率低, 安全性良好, 可作为临床纠正脑出血患者凝血功能紊乱的一种有效途径。

## REFERENCES

- [1] 吴有志, 罗良生, 张健, 等. 高血压脑出血患者诊疗及预后的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(14): 3328-3329.
- [2] ZHOU T, ZHANG L, HE J X. A systematic review of the effect of early rehabilitative therapy for patients with cerebral hemorrhage [J]. J Nurses Train(护士进修杂志), 2015, 30(19): 1746-1748.
- [3] ELLIOTT J, SMITH M. The acute management of intracerebral hemorrhage: a clinical review [J]. Anesth Analg, 2010, 110(5): 1419-1427.
- [4] 董娜, 张雪青, 穆恩, 等. 老年脑出血患者血清基质金属蛋白酶-9、细胞纤维连接蛋白水平及其与病情程度的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(13): 3178-3180.
- [5] 马贺, 李希芝, 邱长云, 等. 老年脑出血患者脑动脉硬化与血清胱抑素 C 及超敏 C 反应蛋白的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(23): 6783-6784.
- [6] LIU P. The study of plasma level of tissue factor pathway inhibitor and V264M polymorphism of its gene in the patients with acute coronary syndrome [D]. Zhengzhou University, 2004.
- [7] LI Q W, QIU J, LI Z L. Plasma tissue factor and IL-18 level in acute coronary syndrome patients and its significance [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis(中华老年心脑血管病杂志), 2014, 16(17): 705-707.
- [8] NEMERSON Y. The tissue factor path way of blood coagulation [J]. Semi Hematol, 1992, 29(3): 170.
- [9] LI H, MA D D, FU Y. The role of tissue factor pathway inhibitor in atherosclerosis [J]. Chin J Arterioscler(中国动脉硬化杂志), 2016, 24(3): 306-310.
- [10] 文志斌, 肖苏红, 何晓凡, 等. 脑出血患者血浆组织因子和组织因子途径抑制物含量变化及其意义[J]. 中国危重病急救医学, 1996, 8(3): 664-665.
- [11] CHEN J, LI Y C. Therapeutic evaluation of rosuvastatin combined with polyene phosphatidyl choline against non-alcoholic fatty liver disease and carotid arteriosclerosis [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2015, 35(10): 942-945.
- [12] CHENG C H, WANG G Y, SU H. Rosuvastatin and atorvastatin on coronary heart disease in patients with acute myocardial infarction clinical randomized controlled trial [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2013, 29(2): 126-128.
- [13] HONG Y J, HAN Y M, SHI X Q. Effects of rosuvastatin on the expression of tissue factor pathway inhibitor in vascular endothelial cells [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2012, 28(8): 1146-1149.
- [14] WANG W J, LIU Y F, ZHAO X Q. Recommendations for the management of spontaneous intracerebral haemorrhage [J]. Chin J Stroke(中国卒中杂志), 2015, 24(5): 463-465.
- [15] LI Q W, LI Z W, QIU J. Changes in plasma tissue factor, tissue factor pathway inhibitor, interleukin-18 and interleukin-10 concentrations in patients with coronary heart disease and their relationships [J]. Chin J Multiple Organ Dis Elderly(中华老年多器官疾病杂志), 2010, 9(3): 252-255, 260.
- [16] YOU Q. Relationship of no-reflow with plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor after directly intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. Modern J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2015, 24(5): 463-465.
- [17] LIU M J, LIU Z L, ZHOU L H. Study of tissue factor pathway inhibitor in plasma of patients with cerebral hemorrhage and cerebral infarction [J]. J Clin Hematol(临床血液学杂志), 1999, 12(2): 58-59.
- [18] SANDSET P M, LUND H, NORSETH J. Treatment with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in hypercholesterolemia induces changes in the components of the extrinsic coagulation system [J]. Arterioscler, Thromb Vasc Biol, 1991, 11(1): 138-145.

收稿日期: 2017-03-12  
(本文责编: 蔡珊珊)