

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.010

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.010>

个体化他汀治疗对症状性颈动脉粥样硬化性狭窄老年患者认知的影响

陈小容¹, 喻明¹, 贺美文², 刘莉¹, 徐磊¹, 何晓菲¹, 张运伟¹, 张晓云³

(1. 遂宁市中心医院神经内科, 四川 遂宁 629000; 2. 成都市第七人民医院神经内科, 成都 610021;
3. 成都中医药大学附属医院急诊科, 成都 610072)

[摘要] 目的: 载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)和溶质载体有机阴离子转运蛋白家族1B1(solute carrier organic anion transporter family member 1B1, SLCO1B1)基因多态性指导下个体化他汀治疗对症状性颈动脉粥样硬化性狭窄老年患者认知的影响。方法: 对85例经头颅影像学检查和颈部血管彩超检查证实的颈动脉粥样硬化性狭窄50%~99%所致短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)/缺血性卒中老年患者进行回顾性分析, 研究对象分为强化他汀组($n=42$)和试验组($n=43$)。强化他汀组给予阿托伐他汀40 mg进行干预, 1次/d。试验组在ApoE及SLCO1B1基因多态性指导下给予不同强度和类型的他汀药物。对两组治疗后6个月的三酰甘油(triglyceride, TG)、血清总胆固醇(serum total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、颈动脉内膜斑块面积和斑块的厚度、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分、简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分、日常生活力量表(activity of daily living, ADL)评分、汉密顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分及安全性进行评估。结果: 两组治疗后血脂、颈动脉内膜斑块面积和斑块的厚度、hs-CRP均较基线水平下降, 其中试验组下降更显著(均 $P<0.05$); 强化他汀组MMSE、MoCA有显著下降, 但试验组下降不明显, 二者比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 试验组与强化他汀组HAMD和ADL评分均有改善, 但试验组更优, 差异有统计学意义($P<0.05$); 相较于强化组, 试验组不良反应发生率较低($P<0.05$), 无不良脑血管事件发生。结论: 针对ApoE基因型和SLCO1B1基因的差异, 对症状性颈动脉粥样硬化不同表型老年患者给予不同药物和选择合适剂量, 能最大程度降低药物不良反应发生率, 有减少卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)的发生和程度的作用。

[关键词] 基因多态性; 他汀; 症状性颈动脉粥样硬化性狭窄; 认知

Effect of individual statin therapy on cognition in elderly patients with symptomatic carotid atherosclerotic stenosis

CHEN Xiaorong¹, YU Ming¹, HE Meiwen², LIU Li¹, XU Lei¹, HE Xiaofei¹, ZHANG Yunwei¹, ZHANG Xiaoyun³

(1. Department of Neurology, Suining Central Hospital, Suining Sichuan 629000; 2. Department of Neurology, Chengdu 7th People's Hospital, Chengdu 610021; 3. Department of Emergency, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

收稿日期 (Date of reception): 2021-04-16

通信作者 (Corresponding author): 张晓云, Email: timeless678@qq.com

Abstract **Objective:** To investigate the effect of apolipoprotein E (ApoE) combined with solute carrier organic anion transporter family member 1B1 (SLCO1B1) gene polymorphism on the cognition of elderly patients with symptomatic carotid atherosclerotic stenosis. **Methods:** Retrospective analysis was performed on 85 elderly patients with transient ischemic attack (TIA)/ischemic stroke caused by 50%~99% of carotid atherosclerotic stenosis, which confirmed by cranial imaging examination and cervical vascular ultrasonography. The subjects were divided into 2 groups: an enhanced statin group ($n=42$) and an experimental group ($n=43$). In the intensive statin group, atorvastatin 40 mg was given for intervention. The experimental group was given different intensities and types of statins under the guidance of ApoE and SLCO1B1 gene polymorphisms. After treatment for 6 months, triglyceride (TG), serum total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), carotid intima plaque area and plaque thickness, Montreal cognitive assessment scale (MoCA) score, mini-mental state examination (MMSE) score, activity of daily living (ADL) score, Hamilton depression (HAMD) score and safety assessment were compared between the 2 groups. **Results:** After the treatment, the area of plasma carotid intima plaque, plaque thickness and hs-CRP in both groups decreased compared with the baseline, the decrease was more significant in the experimental group (all $P<0.05$). MMSE and MoCA scores were significantly decreased in the intensive statin group, but not in the experimental group ($P<0.05$). The scores of HAMD and ADL in both groups were improved, but the experimental group was better ($P<0.05$). Compared with the intensive group, the incidence of adverse reactions in the experimental group was lower ($P<0.05$), and no adverse cerebrovascular events occurred. **Conclusion:** According to the differences of ApoE genotype and SLCO1B1 gene, the administration of different drugs and the selection of appropriate dosage to elderly patients with symptomatic carotid atherosclerosis in different phenotypes can minimize the incidence of drug toxicity and side effects, and can reduce the occurrence and degree of post-stroke cognitive impairment (PSCI).

Keywords gene polymorphism; statins; symptomatic carotid atherosclerosis stenosis; cognition

30%的缺血性脑卒中发生通常因颈动脉病变造成^[1], 其中动脉粥样硬化是短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)和缺血性卒中的主要病理基础^[2], 而后者又与卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)相联系。他汀类药物已成为抗动脉粥样硬化、降低脑血管疾病风险的基石, 2018年美国心脏协会/美国卒中协会(American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA)急性缺血性卒中指南^[3]推荐临床确诊的动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD), 年龄 ≤ 75 岁且无他汀治疗禁忌的患者, 应启动或继续高强度他汀作为一线治疗。但是, 基因多态性影响他汀疗效, 且在部分人群中存在不良反应。本研究旨在对症状性颈动脉粥样硬化狭窄老年患者, 探讨在载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)和溶质载体有机阴离子转运蛋白家族1B1(solute carrier organic anion transporter family member 1B1, SLCO1B1)基因多态性指导下他汀个体化治疗是否能减轻卒中后认知功能受损的发生

及其程度, 进一步提高老年患者生存质量。

1 对象与方法

1.1 对象

选取遂宁市中心医院神经内科2018年3月至2019年12月收治的85例经头颅影像学检查和颈部血管彩超检查证实的颈动脉粥样硬化性狭窄50%~99%所致TIA/缺血性卒中老年患者进行回顾性分析。其中女41例, 男44例, 年龄60~75岁, 平均年龄69.4岁。依据患者及家属意愿, 同意送检SLCO1B1及ApoE基因型进入试验组($n=43$), 不同意送检SLCO1B1及ApoE基因型者进入强化他汀组($n=42$)。试验组血脂均有异常, 高血压病13例, 2型糖尿病8例, 脑梗死28例, 冠心病16例, TIA 22例, 既往他汀使用患者20例; 强化他汀组血脂均有异常, 冠心病15例, 2型糖尿病9例, 高血压病13例, 脑梗死19例, TIA 21例, 既往他汀使用患者18例; 两组患者在年龄、性别、吸烟、原发病等方面的基线资料比较无显著差异(均 $P>0.05$)。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准

1) 依据中国缺血性卒中亚型(Chinese ischemic stroke subclassification, CISS)大动脉粥样硬化(large-artery atherosclerosis, LAA)型中“颅内外大动脉粥样硬化”判断标准^[4], 48 h内颈动脉粥样硬化性狭窄50%~99%所致缺血性卒中/TIA患者的病因分型: ①无论何种类型梗死灶(除外了穿支动脉区孤立梗死灶), 有相应颅内或颅外LAA证据(易损斑块或狭窄 $\geq 50\%$)。②对于穿支动脉区孤立梗死灶类型, 以下情形也归到此类: 其载体动脉有粥样硬化斑块[高分辨率磁共振成像(high-resolution MRI, HR-MRI)]或任何程度的粥样硬化性狭窄[经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)、磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)、CT血管成像(CT angiography, CTA)或数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)]; ③排除心源性卒中; ④排除其他可能的病因。需指出的是, 本研究以颈动脉粥样硬化性狭窄50%~99%为筛选条件, 再结合②~④条判断卒中亚型。2) 认知功能正常。3) 年龄 ≤ 75 岁。4) 能定期随访。

1.2.2 排除标准

1) 严重失语; 2) 患有精神病或严重精神症状; 3) 不能配合调查; 4) 具有大量饮酒或滥用药物史; 5) 患有可能影响认知功能的疾病(如严重的帕金森病); 6) 具有肿瘤、外伤、手术等其他脑部疾病史; 7) 他汀禁忌。

1.3 SLCO1B1 联合 ApoE 基因检测

乙二胺四乙酸(ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝全血, 送成都迪安医学检验所进行SLCO1B1联合ApoE基因检测。

1.4 颈动脉狭窄率的计算方法

颈动脉超声评估颈动脉狭窄评价参照北美超声放射学会颈动脉狭窄诊断标准^[5], 首先加强对颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)的测量, 诊断颈动脉斑块需满足 $IMT \geq 1.5$ mm, 颈动脉狭窄分级标准: 轻度狭窄(狭窄率 $< 50\%$)为颈内动脉起始段斑块形成, 狭窄处收缩期峰值流速 < 125 cm/s; 中度狭窄(狭窄率为50%~69%)为局部颈动脉斑块形成, 且狭窄处收缩期峰值流速 ≥ 125 cm/s且 < 230 cm/s; 重度狭窄(狭窄率为70%~99%)为狭窄处收缩期峰值流速 ≥ 230 cm/s; 无血流信号时诊断为血管闭塞。根据颈动脉超声回声强弱将斑块分为低回声斑块、等回声斑块和

强回声斑块3种, 当判定为混合回声斑块, 则至少合并2种回声, 本研究中的易损斑块, 就是低回声斑块、混合回声斑块。

1.5 治疗方法

所有研究对象急性期均根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[6]处理, 随后的二级预防参照《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014》^[7]依病情需要进行降血压、血糖、双抗等基础治疗, 同时运用他汀治疗, 疗程为6个月; 其中, 强化他汀组给予高强度阿托伐他汀40 mg, 1次/d, 试验组在ApoE及SLCO1B1基因多态性指导下给予不同强度和类型的他汀药物。具体方案如下:

1) ApoE基因表型为ApoE2(基因型: E2/E2、E2/E3)+SLCO1B1基因表型为正常功能(基因型: 1a/1a、1a/1b、1b/1b): 高强度阿托伐他汀40 mg, 1次/d。此方案入组5人: E2/E2+1a/1b型1人; E2/E3+1a/1a型1人, E2/E3+1a/1b型1人, E2/E3+1b/1b型2人。

2) ApoE基因表型为ApoE2(基因型: E2/E2、E2/E3)+SLCO1B1基因表型为中间功能(基因型: 1a/5、1a/15、1b/15)或SLCO1B1基因表型为低功能(基因型: 5/5、5/15、15/15): 中强度阿托伐他汀20 mg, 1次/d。此方案入组3人: E2/E3+1a/15型1人, E2/E2+1b/15型1人, E2/E3+1b/15型1人。

3) ApoE基因表型为ApoE3(基因型: E2/E4、E3/E3)+SLCO1B1基因表型为正常功能(基因型: 1a/1a、1a/1b、1b/1b): 高强度阿托伐他汀40 mg, 1次/d。此方案入组11人: E2/E4+1b/1b型1人, E3/E3+1b/1b型10人。

4) ApoE基因表型为ApoE3(基因型: E2/E4、E3/E3)+SLCO1B1基因表型为中间功能(基因型: 1a/5、1a/15、1b/15)或SLCO1B1基因表型为低功能(基因型: 5/5、5/15、15/15): 中强度阿托伐他汀20 mg, 1次/d。此方案入组15人: E2/E4+1a/1b型1人, E3/E3+1a/1b型8人, E3/E3+15/15型1人, E3/E3+1b/15型4人, E3/E3+1a/1a型1人。

5) ApoE基因表型为ApoE4(基因型: E3/E4、E4/E4)+SLCO1B1基因表型为正常功能(基因型: 1a/1a、1a/1b、1b/1b): 高强度辛伐他汀40 mg, 1次/d。此方案入组8人: E3/E4+1a/1b型2人, E3/E4+1b/1b型3人, E4/E4+1a/1b型1人, E4/E4+1a/1a型1人, E4/E4+1b/1b型1人。

6) ApoE基因表型为ApoE4(基因型: E3/E4、E4/E4)+SLCO1B1基因表型为中间功能(基因型:

1a/5、1a/15、1b/15)或SLCO1B1基因表型为低功能(基因型: 5/5、5/15、15/15): 中强度辛伐他汀 20 mg, 1次/d。此方案入组1人: E3/E4+1a/15型 1人。

1.6 评价指标

分别在治疗前和治疗后6个月, 抽取6 mL的空腹静脉血, 采用美国雅培ALCYON-300型全自动生化分析仪(试剂由上海申能生物技术有限公司提供)对患者进行血脂检测, 分别测定患者的低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、三酰甘油(triglyceride, TG)、血清总胆固醇(serum total cholesterol, TC)、肝功能、肾功能、肌酸激酶(creatinase, CK)及超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平, 颈部血管彩超检查, 观察颈动脉内膜斑块面积和斑块的厚度的变化。

在入院1周内、随访6个月后, 完成神经心理学评定。

1) 简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分: 主要包含阅读理解、命名、语言表达、结构模仿、短时记忆、注意力及计算力、地点定向力、即时记忆、言语理解、语言复述、时间定向力, 所有受试者的测试时间均为10 min, 总分30, 正常值应根据不同文化程度确定: 中学以上>24分, 文盲>17分, 小学>20分。

2) 蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分: 主要包含语言、记忆、执行功能、定向力、计算、抽象思维、视结构技能、注意与集中, 受试者15 min内完成单个量表, 总分30, 认知功能正常, 则总分26以上; 教育年限 ≤ 12 加1分。

3) 日常生活能力量表(activity of daily living, ADL)评分, 共有14项, 包含两部分内容: 其一为包含梳洗、行走、洗澡、上厕所、进食、穿衣等在内的6项躯体生活自理量表; 其二是8项工具性日常生活能力量表, 主要包含使用交通工具、服药、打电话、购物、备餐、自理经济、做家务、洗衣。满分56, 且每项4分, 完全正常则低于16分, 高于16分为有不同程度的功能下降。

4) 汉密顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分是临床上评定抑郁状态时应用最为普遍的量表。本量表有17项、21项和24项3种版本。本研究采用的是HAMD17项版, 分为轻度抑郁(>7分, ≤ 17 分)、中度抑郁(>17分, ≤ 24 分)、重

度抑郁(>24分)。

1.7 安全性评估

比较两组不良反应发生情况, 主要包含肝酶、CK、肌酐升高, 以及肌痛、腹痛、恶心等。

1.8 随访

通过门诊或电话的方式, 在患者出院后6个月进行积极的随访, 记录包含脑出血、死亡、TIA、脑梗死等在内的不良脑血管事件的发生例数, 同时再次采集静脉血测定炎性指标、肝肾功等相关指标。

1.9 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件分析数据。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 比较采用 t 检验。计数资料用百分比或构成比表示 χ^2 检验比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血脂水平比较

相较于强化他汀组, 试验组的血脂水平较低, 且两组治疗后均低于治疗前(均 $P<0.05$, 表1)。

2.2 两组治疗前后 hs-CRP 水平、颈动脉斑块面积和斑块厚度情况

试验组与强化他汀组治疗前颈动脉斑块面积和斑块厚度、hs-CRP水平比较无明显差异(均 $P>0.05$), 治疗后, 试验组较强化组降低明显($P<0.05$, 表2)。

2.3 两组治疗前后 MMSE、MoCA 评分比较

强化他汀组和试验组治疗前的MMSE、MoCA评分无差异($P>0.05$), 治疗后, 强化他汀组MMSE、MoCA评分有下降, 但试验组下降不明显, 二者比较, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表3)。

2.4 两组治疗前后 HAMD、ADL 评分比较

强化他汀组和试验组治疗前的HAMD、ADL评分无差异, 治疗后, HAMD、ADL评分均有改善, 但试验组与强化他汀组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表4)。

2.5 分析两组不良反应及不良脑血管事件发生情况

强化他汀组共发生肌酐升高、腹痛者和恶

心者各1例, 轻度转氨酶升高者3例, CK升高者4例, 肌痛者2例(在表5中未列举出来); 试验组恶心1例; 所有不良反应症状均较轻, 在降低剂量或暂时停用后, 症状即消失, 2组均未发生过敏反应、肌溶解等严重不良事件, 未出现脑出

血、死亡病例, 强化他汀组随访期间发生TIA者1例(该患者因肝酶升高停用他汀), 脑梗死2例(1例因恶心、减量也不能耐受停用他汀, 1例为肌痛患者停用他汀), 试验组无不良脑血管事件发生(表5)。

表1 两组患者血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum lipid levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TG/(mmol·L ⁻¹)		TC/(mmol·L ⁻¹)		LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
强化组	42	2.49 ± 1.73	1.85 ± 1.51 ^a	5.36 ± 1.41	4.15 ± 0.82 ^a	3.68 ± 0.41	1.76 ± 1.05 ^a
试验组	43	2.45 ± 1.81	1.41 ± 1.25 ^a	5.28 ± 1.11	3.79 ± 0.91 ^a	3.73 ± 0.52	1.54 ± 0.92 ^a
t		1.223	2.618	1.115	2.986	0.965	2.353
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与同组治疗前对比, ^aP<0.05。

Compared with the same group before treatment, ^aP<0.05.

表2 两组患者颈动脉斑块面积和斑块的厚度、hs-CRP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of carotid artery plaque area, plaque thickness and hs-CRP level between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	斑块面积/mm ²		斑块厚度/mm		hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
强化组	42	63.50 ± 3.08	43.55 ± 2.33 ^a	1.45 ± 0.41	1.30 ± 0.92 ^a	9.91 ± 2.11	2.96 ± 1.38 ^a
试验组	43	63.95 ± 1.81	40.31 ± 1.25 ^a	1.46 ± 0.63	1.23 ± 0.89 ^a	9.88 ± 1.93	2.13 ± 1.51 ^a
t		1.335	2.228	0.816	3.181	1.097	2.483
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与同组治疗前对比, ^aP<0.05。

Compared with the same group before treatment, ^aP<0.05.

表3 两组MMSE、MoCA评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of MMSE and MoCA scores between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMSE评分		MoCA评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
强化组	42	26.28 ± 1.20	23.19 ± 1.51 ^a	27.17 ± 1.11	21.06 ± 2.05 ^a
试验组	43	25.51 ± 1.09	24.71 ± 1.25	27.53 ± 1.51	26.04 ± 2.32
t		1.283	3.621	1.026	2.171
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与同组治疗前对比, ^aP<0.05。

Compared with the same group before treatment, ^aP<0.05.

表4 两组的HAMD、ADL评分比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of HAMD and ADL scores between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HAMD评分		ADL评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
强化组	42	15.88 ± 0.26	12.56 ± 0.89 ^a	24.35 ± 2.11	19.13 ± 1.22 ^a
试验组	43	15.89 ± 0.29	9.22 ± 0.78	24.47 ± 1.93	17.42 ± 1.19
t		0.837	2.572	1.943	2.932
P		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

与同组治疗前对比, ^aP<0.05。

Compared with the same group before treatment, ^aP<0.05.

表5 两组患者不良反应发生率比较

Table 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups

组别	n	Cr升高/例	肝酶升高/例	腹痛/例	恶心/例	CK升高/例	不良反应率/%
强化组	42	1	3	1	1	4	23.80
试验组	43	0	0	0	1	0	2.32

3 讨论

PSCI可表现为不同程度地认知功能受损,如发生语言和视觉空间障碍、记忆力和计算能力下降等,严重者可能会发生痴呆。PSCI的主要影响因素包括卒中的危险因素(如高血压病、糖尿病、高脂血症等)及卒中本身。动脉狭窄患者脑卒中风险增加^[8],已发现颈动脉内膜厚度及斑块与视觉空间、言语记忆和口头表达等方面认知受损相关,与PSCI密切联系^[9]。其机制^[10]为:颈动脉粥样硬化造成颈动脉狭窄,影响脑血流动力学,从而导致低灌注和持续缺血、缺氧状态,影响神经元功能,也可以发生脑室周围和脑实质深部存在广泛白质病变、静息脑梗死,这些都是导致认知障碍的原因。在卒中后的老年人群中,认知障碍的出现对人们的生存质量和身心健康等产生严重影响,同时也给家庭带来了很大的经济负担。

他汀类药物已成为抗动脉粥样硬化、降低脑血管疾病风险的基石,对卒中二级预防有积极治疗意义。美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)^[11]曾发布健康警报,引起人们对他汀类药物所致老年人思维混乱和记忆丧失的负面影响的关注。但他汀类药物对认知方面的影响目前文献证据不一致,一项老年人应用他汀类药物对认知功能影响的调查^[12]结果显示:尚无

证据表明他汀类药物的应用和记忆力减退或认知障碍间存在因果关系。他汀类药物在延缓阿尔茨海默病的进展方面可能有好处^[13];密歇根大学公共卫生学院研究人员^[14]对1 674名在基线时没有患痴呆或认知障碍的墨西哥裔美国老人进行了为期5年的研究,结果表明他汀类药物的使用可以减少认知障碍。在台湾,他汀类药物的使用能够显著降低老年患者痴呆发生风险^[15]。所以,症状性颈动脉粥样硬化性狭窄患者PSCI的重要防治措施,就是要延缓动脉粥样硬化发展^[16]。

不同他汀在化学结构上有相似之处,但在药代动力学、与其他药物相互作用、药物疗效以及他汀导致的不良反应方面存在个体间的差异,这些差异部分与ApoE基因有关^[17]。ApoE基因位于第19号染色体,参与机体脂质代谢调节,是高脂蛋白血症及动脉粥样硬化性血管病的易感候选基因,对轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)^[18]、老年痴呆^[19]发生具有一定影响。ApoE包含3个等位基因,分别是ε2、ε3、ε4,共构成ε2/2、ε2/3、ε2/4、ε3/3、ε4/3、ε4/4六种基因型,有明显的遗传多态性。影响他汀类疗效的关键因素就是ApoE基因遗传多态性。ε2型为长寿基因型,对他汀类药物敏感,特别是降低LDL-C和TC,故此类患者调脂可首选他汀类药物作为降脂药。ε3型人群占人群中的大多数,对于他汀类药物

降脂的效果正常,对于心脑血管的发病没有明显倾向性。 $\epsilon 4$ 型人群具有较高的血脂水平及较差的降脂疗效,发生早发性心血管病、老年痴呆的风险较高,血脂异常时运用他汀类药物治疗效果比 $\epsilon 2$ 型、 $\epsilon 3$ 型人群的差^[17,20]。

FDA批准的7种他汀适应证中,适应证最多的是:辛伐他汀和阿托伐他汀。但是, $\epsilon 4$ 基因携带者应用阿托伐他汀降LDL-C效果最差。以心血管事件为终点的辛伐他汀生存研究^[21](4S)包含966例北欧心肌梗死患者,辛伐他汀组 $\epsilon 4$ 携带者和非 $\epsilon 4$ 携带者生存曲线一致,说明对 $\epsilon 4$ 携带者来说,辛伐他汀治疗获益更多;他汀类药物对TG疗效的分析^[19]中, $\epsilon 3/3$ 携带者表现出更为明显的效果,特别是在高脂血症患者和使用辛伐他汀治疗的患者中。

与他汀类药物致肌病风险相关性最大是12号染色体上的SLCO1B1基因,需要注意的是:T521C和A388G是常见的两种多态性,两者可组成4种单倍型SLCO1B1*1a(388A-521T)、SLCO1B1*1b(388G-521T)、SLCO1B1*5(388A-521C)和SLCO1B1*15(388G-521C)。肌肉安全性与他汀代谢中的关键酶SLCO1B1基因编码的有机阴离子转运多肽1B1(organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1)密切相关^[22],参与多种药物的转运,在他汀药物代谢中负责将血液中的药物转移至肝,直接发挥药效或代谢转化成为有活性的物质。OATP1B1的功能受损,将降低对肝摄取药物的能力,引起他汀类药物血药浓度上升,增加肌病或横纹肌溶解症的发生风险^[23],其基因521 T>C的多态性与增加全身暴露于他汀类药物有关。

临床用药模式发展至今大致经历经验用药、循证用药、个体化用药3个不同的阶段。我们在研究症状性颈动脉粥样硬化狭窄老年患者的过程中,通过对ApoE及SLCO1B1基因多态性的检查结果指导试验组个体他汀种类和剂量的选择,发现两组治疗前后颈动脉粥样硬化斑块面积和斑块的厚度均存在显著的变化,治疗后两组间差异无显著性,充分说明在延缓、抑制、甚至逆转颈动脉粥样硬化方面,个体化他汀治疗并不逊于强化他汀治疗,若延长研究时间或扩大样本量,不排除个体化他汀治疗更优可能。

治疗前试验组与强化他汀组患者的MoCA评分、MMSE评分数据差异不突出,对比结果无意义($P>0.05$);治疗后试验组患者的MoCA评分、MMSE评分虽然较入院时有下降,但无显著性差异($P>0.05$),且均显著优于强化他汀组,数据差异明

显,对比结果有意义($P<0.05$)。试验组在更少的不良反应($P<0.05$)和没有不良脑血管事件发生的基础上,血脂、hs-CRP改善明显,提示早期合理应用他汀类药物除了稳定斑块、减轻局部炎症反应及改善缺血半暗带的血供外,还可能存在神经修复以及神经递质调控的作用,对减少认知功能障碍的发生及其程度有帮助。

本研究中还发现:试验组与强化他汀组治疗前的HAMD、ADL评分无差异,治疗后,试验组与强化他汀组均有改善,但试验组HAMD的评分和ADL的评分相对低。中风幸存者在发病后开始出现抑郁症状,随着时间的推移逐渐发展为一种长期疾病^[24],卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)在卒中后急性期(<1个月),中期(1~6个月)和恢复期(>6个月),发生率分别为33%、33%和34%^[25],男性中的56%,女性中的30%在12个月后仍有抑郁^[26]。针对于日常生活能力评分高、神经功能严重缺损者,容易产生抑郁情绪。既往有研究表明:PSD与神经功能损害相关^[27],抑郁影响认知功能的机制尚未明确,但抑郁与注意力、执行功能和记忆等多个认知领域有关^[28],他汀类药物的运用可以改善ADL,从而对HAMD评分产生影响,可以看出,试验组对ADL及HAMD有更好的效果,相对于强化他汀组,更有利于对PSCI的防治。

针对本研究中存在认知障碍的患者,我们没有停用他汀治疗,而是更严格加强地中海饮食、改变生活方式、进行记忆训练。当然,临床医师若高度怀疑是他汀类药物导致的特异记忆障碍的患者,建议参考Kelley等^[29]的处理办法,暂停他汀治疗,跟踪观察患者1~3个月的认知症状是否得以解决,如果没有,仍然考虑系PSCI所致,需尽快恢复他汀治疗。

最后,还需要对本研究中存在的看似矛盾的问题进行解释。PSCI是指在卒中这一临床事件后6个月内出现达到认知障碍诊断标准的一系列综合征^[30],卒中和认知损害的时序关系:在卒中事件后出现,并持续到3~6个月^[31]。而本研究中,随访6个月末时,两组患者的MoCA评分、MMSE评分反而较治疗前恶化,本研究认为其实更真实反应了患者群体的变化,也是本研究意义所在,即正是我们需要解决问题:如何减少PSCI的发生及其程度。人的大脑可塑性是终生的,Krebs等^[32]发现坚持治疗3年后随访结果显示:治疗组脑卒中偏瘫患者预后仍优于对照组。因此,随着时间的延长,在基因指导的个体化精准治疗下,

卒中危险因素的控制和达标, 康复锻炼的持续进行, MoCA、MMSE、ADL、HAMD评分将会向好的方向发展。本研究由于经费欠缺、基层医院研究人员临床工作繁忙, 导致卒中后1个月、3个月的MoCA评分、MMSE评分、HAMD评分、ADL评分缺乏, 没有追踪更长的时间点时(如9个月、12个月、2年等)的前述指标的变化, 但在下一步工作中, 依托我院高级卒中中心建设的完成和随访制度的完善, 这些问题会得到解决。

综上所述, 在症状性颈动脉粥样硬化老年患者的临床治疗中, 对ApoE和SLCO1B1基因差异的患者进行个体化精准治疗, 对不同表型者给予不同药物和选择合适剂量, 能最大程度降低药物不良反应发生率, 他汀类药物不敏感人群给予更加积极的管理, 对减少PSCI的发生和程度有作用。完成一项精准医学研究需要收集大量个体资料, 由于研究的有限性及症状性颈动脉粥样硬化性狭窄本身、认知障碍发生的复杂性, 对于PSCI的研究不仅仅是基于基因组学的方法, 同样需要临床方法与基因组学及其他组学方法的整合, 最终实现卒中后老年患者认知障碍的精准化防控, 成为今后的关注方向。

参考文献

- Jander S, Sitzer M, Wendt A, et al. Expression of tissue factor in high-grade carotid artery stenosis: association with plaque destabilization[J]. *Stroke*, 2001, 32(4): 850-854.
- Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(20): 1415-1425.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2018, 49(3): e46-e110.
- Gao S, Wang YJ, Xu AD, et al. Chinese ischemic stroke subclassification[J]. *Front Neurol*, 2011, 2: 6.
- Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference[J]. *Ultrasound Q*, 2003, 19(4): 190-198.
- 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- Cerebrovascular Division, Neurology Society of Chinese Medical Association. 2018 Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute Ischemic Stroke [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2018, 51(9): 666-682.
- 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 258-273.
- Cerebrovascular Division, Neurology Society of Chinese Medical Association. 2014 Guidelines for secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack in China[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2015, 48(4): 258-273.
- American College of Cardiology Foundation; American Society of Interventional & Therapeutic Neuroradiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(1): 126-170.
- López-Olóriz J, López-Cancio E, Arenillas JF, et al. Asymptomatic cervicocerebral atherosclerosis, intracranial vascular resistance and cognition: the AsLA-neuropsychology study[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 230(2): 330-335.
- Balestrini S, Perozzi C, Altamura C, et al. Severe carotid stenosis and impaired cerebral hemodynamics can influence cognitive deterioration[J]. *Neurology*, 2013, 80(23): 2145-2150.
- Dowdall M. US FDA approves important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs[J]. *Clin Lipidol*, 2012, 7: 132.
- Benito-León J, Louis ED, Vega S, et al. Statins and cognitive functioning in the elderly: a population-based study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21(1): 95-102.
- Davis KAS, Bishara D, Perera G, et al. Benefits and harms of statins in people with dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2020, 68(3): 650-658.
- Armitage J. Statins and dementia[J]. *Clinical Cardiology Alert*, 2008, 9(27): 2.
- Chou CY, Chou YC, Chou YJ, et al. Statin use and incident dementia: a nationwide cohort study of Taiwan[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(2): 305-310.
- Román GC. Vascular dementia prevention: a risk factor analysis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20 Suppl 2: 91-100.
- Thompson JF, Hyde CL, Wood LS, et al. Comprehensive whole-genome and candidate gene analysis for response to statin therapy in the Treating to New Targets (TNT) cohort[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009, 2(2): 173-181.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment--

- beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment[J]. *J Intern Med*, 2004, 256(3): 240-246.
19. Wu P, Li HL, Liu ZJ, et al. Associations between apolipoprotein E gene polymorphisms and Alzheimer's disease risk in a large Chinese Han population[J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10: 371-378.
20. 魏法权, 王帅. 中国人群载脂蛋白E基因多态性与他汀类药物疗效关系的Meta分析[J]. *临床荟萃*, 2015, 30(5): 486-491. WEI Faquan, WANG Shuai. Association of apolipoprotein E gene polymorphism with drug efficacy to statins in Chinese population: a meta-analysis[J]. *Clinical Focus*, 2015, 30(5): 486-491.
21. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, et al. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study[J]. *Circulation*, 2000, 101(12): 1366-1371.
22. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ, et al. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake[J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1): 157-181.
23. Bakar NS, Neely D, Avery P, et al. Genetic and clinical factors are associated with statin-related myotoxicity of moderate severity: a case-control study[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(1): 178-187.
24. Sarkar A, Sarmah D, Datta A, et al. Post-stroke depression: chaos to exposition[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 168: 74-88.
25. Hackett ML, Yapa C, Parag V, et al. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies[J]. *Stroke*, 2005, 36(6): 1330-1340.
26. 瓮长水, 孙启良. 《日本脑卒中治疗指南》(2004') 康复部分简介[J]. *中国康复医学杂志*, 2005, 20(7): 534-538. WENG Changshui, SUN Qiliang. Guidelines for stroke management in Japan (2004') introduction to rehabilitation section[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2005, 20(7): 534-538.
27. Zavoreo I, Basić-Kes V, Bosnar-Puretić M, et al. Post-stroke depression[J]. *Acta Clin Croat*, 2009, 48(3): 329-333.
28. Dong HS, Han C, Jeon SW, et al. Characteristics of neurocognitive functions in mild cognitive impairment with depression[J]. *Int Psychogeriatr*, 2016, 28(7): 1181-1190.
29. Kelley BJ, Glasser S. Cognitive effects of statin medications[J]. *CNS Drugs*, 2014, 28(5): 411-419.
30. 中国卒中学会, 卒中后认知障碍管理专家委员会. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(6): 519-531. Chinese Stroke Society, Expert Committee on Management of Post-Stroke Cognitive Disorders. Expert consensus on the management of cognitive impairment after stroke[J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2017, 12(6): 519-531.
31. 中国卒中学会血管性认知障碍分会. 卒中后认知障碍管理专家共识2021[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(4): 376-389. Chinese Stroke Society Vascular Cognitive Disorder Branch. Expert consensus on management of cognitive impairment after stroke 2021[J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2021, 16(4): 376-389.
32. Krebs HI, Volpe BT, Ferraro M, et al. Robot-aided neurorehabilitation: from evidence-based to science-based rehabilitation[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2002, 8(4): 54-70.

本文引用: 陈小容, 喻明, 贺美文, 刘莉, 徐磊, 何晓菲, 张运伟, 张晓云. 个体化他汀治疗对症状性颈动脉粥样硬化性狭窄老年患者认知的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(9): 2031-2039. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.010

Cite this article as: CHEN Xiaorong, YU Ming, HE Meiwen, LIU Li, XU Lei, HE Xiaofei, ZHANG Yunwei, ZHANG Xiaoyun. Effect of individual statin therapy on cognition in elderly patients with symptomatic carotid atherosclerotic stenosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(9): 2031-2039. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.010