

两种剂量他汀类药物对重度颅内动脉狭窄患者脑血管储备、舒缩功能的影响

应梦佳, 石健, 黄莹

(深圳市龙华区人民医院 药剂科, 广东 深圳 518109)

【摘要】 目的: 研究两种剂量他汀类药物对重度颅内动脉狭窄患者脑血管储备、舒缩功能的影响。方法: 选择2015年1月至2016年6月在深圳市龙华区人民医院接受治疗的重度颅内动脉狭窄患者480例。用随机数表法分为对照组和观察组。对照组给予低剂量($20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)阿托伐他汀治疗, 观察组给予高剂量($40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)阿托伐他汀治疗。比较两组患者的血脂、狭窄血管变化情况及脑血管储备、舒缩功能等。结果: 治疗后患者的血脂水平均有所改善, 观察组的TC、TG和LDL-C水平较低, HDL-C水平更高($P<0.05$)。观察组患者好转116例(48.33%), 进展17例(7.08%), 对照组患者好转例数仅为58例(24.17%), 进展53例(22.08%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前两组患者的CVR、BHI及hs-CRP水平相近($P>0.05$), 治疗后两组患者的CVR和BHI水平均上升, hs-CRP水平下降, 观察组患者的CVR和BHI水平高于对照组, hs-CRP水平低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。随访1年, 观察组患者有5例发生缺血性脑血管事件, 发生率为2.08%, 对照组有35例(14.58%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组患者中有6例肝功能异常, 8例胃肠道反应, 10例肌痛; 观察组出现14例胃肠道反应, 3例肌痛, 3例肝功能异常, 1例肌酸激酶(creatinine kinase, CK)升高, 两组患者不良反应发生差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 高剂量阿托伐他汀可有效改善重度颅内动脉狭窄患者的血脂水平, 提高脑血管储备能力和屏气指数, 改善血管狭窄情况, 临床可根据患者情况适当选用高剂量阿托伐他汀。

【关键词】 阿托伐他汀; 颅内动脉狭窄; 脑血流储备

【中图分类号】 R972.6; R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)02-0056-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.02.014

Effects of two doses of statins on cerebrovascular reserve and diastolic function in patients with severe intracranial arterial stenosis

YING Meng-jia, SHI Jian, HUANG Ying

(Department of Pharmacy, People's Hospital of Longhua District, Guangdong Shenzhen 518109, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effects of two doses of statins on cerebrovascular reserve and diastolic function in patients with severe intracranial arterial stenosis. **Methods:** A total of 480 patients with severe intracranial arterial stenosis who were treated in our hospital were selected from January 2015 to June 2016. They were divided into control group and observation group randomly. The control group was treated with low dose ($20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$) of atorvastatin, and the observation group was treated with high dose ($40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$) of atorvastatin. The changes of blood lipids, stenosis vessels, cerebrovascular reserve, diastolic function and so on were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the blood lipid levels of the patients were improved, the levels of TC, TG and LDL-C in the observation group were lower, and the level of HDL-C was higher ($P<0.05$). The disease improved in 116 cases (48.33%) and progressed in 17 cases (7.08%) in the observation group, while only 58 cases improved (24.17%) and 53 cases progressed (22.08%) in the control group ($P<0.05$). Before treatment, the levels of CVR, BHI and hs-CRP of the two groups were close ($P>0.05$); after treatment the CVR and BHI levels increased while the hs-CRP level decreased in the two groups of patients. The observation group had higher CVR and BHI than the control group, while the hs-CRP level was lower than the control group ($P<0.05$). After 1 years of follow-up, the patients in the observation group had 5 cases of ischemic cerebrovascular events, with an incidence rate of 2.08%, and the control group had 35 cases of ischemic cerebrovascular events, with an incidence rate of 14.58% ($P<0.05$). In the control group, there

[收稿日期] 2017-09-09

[作者简介] 应梦佳, 女, 药师, 硕士; 研究方向: 临床药学; Tel:13622375652; E-mail:yingmj1h89@126.com

were 6 cases of abnormal liver function, 8 cases of gastrointestinal reaction and 10 cases of myalgia. In the observation group, there were 14 cases of gastrointestinal reaction, 3 cases of myalgia, 3 cases of liver dysfunction, 1 case of creatine kinase (CK) increase, and there was no significant difference in the side effects between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** High dose atorvastatin can effectively improve the blood lipid level, cerebral storage capacity, breath holding index, and the situation of vascular stenosis of patients with severe intracranial artery stenosis. High dose atorvastatin can be considered in clinic according to the situation of patients.

【Key words】 atorvastatin; intracranial arterial stenosis; cerebral blood flow reserve

颅内动脉狭窄患者脑卒中的发生率约为 30%, 3 年内复发率高达 50%^[1]。缺血性脑卒中患者的局部脑组织因血液循环障碍出现缺血、缺氧性坏死, 致残率和死亡率较高。朱林凤^[2]等研究结果显示, 颅内动脉粥样硬化性狭窄是缺血性卒中的危险因素。阿托伐他汀可以稳定并逆转颈动脉和冠状动脉粥样硬化狭窄斑块, 改善重度颅内动脉狭窄, 有研究显示其应用剂量影响临床疗效^[3]。本文研究了 20 mg·d⁻¹ 和 40 mg·d⁻¹ 两种阿托伐他汀应用剂量对重度颅内动脉狭窄患者的血脂、狭窄血管变化情况及脑血管储备、舒缩功能等, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2015 年 1 至 2016 年 6 月在深圳市龙华区人民医院 (以下简称我院) 治疗的重度颅内动脉狭窄患者 480 例。纳入标准: ①患者经 CT 血管造影 (computed tomography angiography, CTA) 检查证实为重度颅内动脉狭窄; ②患者超声通透窗口良好, 血流频谱显示清晰; ③患者治疗依从性较好, 随访资料完整; ④患者近 3 个月内发生脑梗死或短暂性脑缺血发作; ⑤患者家属知情同意且经医院伦理委员会批准。排除标准: ①合并严重心、肾、肝等疾病的患者; ②合并恶性肿瘤的患者; ③合并精神疾病的患者; ④有阿托伐他汀禁忌症的患者。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 将观察期间内的符合条件的患者全部作为研究对象, 按照随机数表法分为对照组和观察组。

1.2.2 治疗方法 入院后均给予常规治疗和护理, 包括降压、抗血小板聚集、控制饮食等。对照组给予低剂量阿托伐他汀 (20 mg·d⁻¹) 治疗, 观察组给予高剂量阿托伐他汀 (40 mg·d⁻¹) 治疗。阿托伐他汀 (规格: 每片 10 mg; 批准文号: 国药准字 J20030047; 生产厂家: 辉瑞制药有限公司) 口服, 两组患者均连续治疗 6 个月。

1.2.3 观察指标 采用全自动生化仪检测患者的甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 水平。统计两组患者狭窄血管的变化情况, 分为好转、稳定和进展。采用经颅多普勒超声屏气试验检测两组患者的脑血管储存能力 (CVR) 和屏气指数 (BHI), 采用酶联免疫吸附法测定高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 的浓度。统计两组患者缺血性脑血管事件的发生率。

1.2.4 统计学方法 采用 SPSS21.0 进行统计学分析, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 t 检验, 计数资料用率表示, 用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共观察患者 480 例, 对照组和观察组各 240 例。两组患者在年龄、性别、BMI、基础疾病、hsCRP、CVR、BHI、血管狭窄程度等差异无统计学意义 ($P>0.05$), 详见表 1。

2.2 两组患者的血脂水平比较

治疗后患者的血脂水平均有所改善, 观察组的 TC、TG 和 LDL-C 水平低于对照组, HDL-C 水平高于对照组 ($P<0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者一般资料

指标	对照组	观察组	χ^2/t 值	P 值
年龄 (岁)	61.38±9.72	61.45±9.69	0.079	0.937
性别 (男/女)	152/88	149/91	0.080	0.777
BMI (kg·m ⁻²)	23.49±2.14	23.41±2.17	0.407	0.684
高血压 [n (%)]	162 (67.50)	157 (65.42)	0.234	0.629
糖尿病 [n (%)]	49 (20.42)	46 (19.17)	0.118	0.731
冠心病 [n (%)]	41 (17.08)	44 (18.33)	0.129	0.720
吸烟史 [n (%)]	95 (39.58)	98 (40.83)	0.078	0.780
血管狭窄 (%)	85.12±6.47	85.63±7.01	0.828	0.408
CVR (%)	18.84±2.91	18.81±2.95	0.112	0.911
BHI	0.78±0.15	0.81±0.14	2.265	0.114
hs-CRP (mg·L ⁻¹)	7.36±0.62	7.39±0.61	0.534	0.594

表 2 两组患者的血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol·L⁻¹)

组别	对照组				观察组			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
TC	6.02 ± 1.05	4.73 ± 0.86	14.724	0.00	5.97 ± 1.09	4.25 ± 0.71 [*]	20.484	0.00
TG	1.86 ± 0.82	1.41 ± 0.53	7.140	0.00	1.83 ± 0.86	1.09 ± 0.37 [*]	12.245	0.00
HDL-C	1.28 ± 0.31	1.52 ± 0.37	7.703	0.00	1.26 ± 0.34	1.93 ± 0.39 [*]	20.061	0.00
LDL-C	2.75 ± 0.48	2.19 ± 0.41	13.743	0.00	2.79 ± 0.45	1.47 ± 0.34 [*]	36.258	0.00

注：与对照组治疗后比较，^{*}*P*<0.05

2.3 两组患者的狭窄血管变化情况

观察组患者好转 116 例 (48.33%)，进展 17 例 (7.08%)，对照组患者好转仅为 58 例 (24.17%)，进展 53 例 (22.08%)，差异有统计学意义 (*P*<0.05)，见表 3。

表 3 两组患者的狭窄血管变化情况比较 [*n* (%)]

组别	好转	稳定	进展
对照组	58 (24.17)	129 (53.75)	53 (22.08)
观察组	116 (48.33)	107 (44.58)	17 (7.08)
χ^2 值	30.327	4.034	21.675
<i>P</i> 值	0.000	0.045	0.000

2.4 两组患者的 CVR、BHI 及 hs-CRP 水平比较

治疗前两组患者的 CVR、BHI 及 hs-CRP 水平相近 (*P*>0.05)，治疗后两组患者的 CVR 和 BHI 水平均上升，hs-CRP 水平下降，观察组的变化幅度更大 (*P*<0.05)，见表 4。

2.5 两组患者缺血性脑血管事件及不良反应的发生情况比较

随访 1 年，观察组患者有 5 例发生缺血性脑血管事件，发生率为 2.08%，对照组有 35 例 (14.58%)，差异有统计学意义 (*P*<0.05)。对照组患者中有 6 例肝功能异常，8 例胃肠道反应，10 例肌痛；观察组出现 14 例胃肠道反应，3 例肌痛，3 例肝功能异常，1 例肌酸激酶 (creatin kinase, CK) 升高，两组患者不良反应发生差异无统计学意义 (*P*>0.05)。

表 4 两组患者的 CVR、BHI 及 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	对照组				观察组			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
CVR (%)	18.84±2.91	29.36±3.27	37.232	0.000	18.81±2.95	37.25±3.89 [*]	58.514	0.000
BHI	0.78±0.15	1.24±0.26	23.741	0.000	0.81±0.14	1.89±0.32 [*]	47.902	0.000
hs-CRP (mg·L ⁻¹)	7.36±0.62	6.41±0.48	18.770	0.000	7.39±0.61	5.29±0.37 [*]	45.600	0.000

注：与对照组治疗后比较，^{*}*P*<0.05

3 讨论

颅内动脉粥样硬化狭窄属于炎症反应，血管内皮受到损伤，多种炎症细胞聚集和浸润，脂质不断沉积，导致脂质斑块生成，进展形成粥样硬化斑块，从而导致动脉狭窄^[4]。他汀类药物具有抗氧化作用，可以减轻炎症，改善内皮细胞功能。

随着我国人民生活水平的提高，饮食结构发生改变，高血脂的发病率逐渐上升。脂质代谢异常是动脉粥样硬化疾病的危险因素，TC、TG 和 LDL-C 水平过度升高会增加动脉粥样硬化的风险，会引起血流动力学改变，形成血栓^[5]。LDL-C 促进动脉粥样硬化的形成，而 HDL-C 对抗动脉粥样硬化的形成，两者拮抗作用影响动脉粥样硬化发生发展^[6]。本文研究结果显示，治疗后观察组患者的 TC、TG 和 LDL-C 水平较低，HDL-C 水平较高，表明高剂量阿托伐他汀可以明显改善重度颅内动脉狭窄患者的血脂水平，与阚丽丽^[7]等研究结果相符。阿托伐他汀是临床常见的调脂药物，为羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶选择性抑制剂，可以有效的抗血小板聚集及血栓形成，促进内皮细胞的舒缩功能，从而降低缺血性脑血管疾病的发病率^[8-9]。阿托伐他汀可以减少胆固醇合成，增强细胞对 LDL-C 的摄取和代谢，减少脂质在血管内皮的沉积，从而减缓动脉粥样硬化的进展，还可以影响多种炎症因子生成，降低 hs-CRP，稳定并逆转动脉粥样硬化斑块，逐渐改善颅内动脉狭

窄^[10-11]。刘特炯^[12]等研究结果显示,高剂量阿托伐他汀可以明显改善大脑动脉狭窄脑梗死患者的血脂水平,与本文研究结果相符。

CVR可以反映脑血管调节能力,衡量脑血管功能储备,是指在给予刺激后,脑阻力血管自动扩张或收缩维持脑血流量恒定的能力。CVR可以维持脑血流动力学障碍代偿期及血氧分压改变时的脑灌注,是脑血流的代偿机制之一,其水平下降是缺血性脑卒中的危险因素^[13]。屏气试验是脑血流储备的常用检测方法,经颅多普勒在供脑动脉管径不变的前提下探测到的血流速度变化可以代表脑血流量改变,从而评价脑血管的储备情况^[14]。BHI可以反映血管舒缩反应,而血管舒缩反应是一项反映卒中患者预后的指标。hs-CRP可以反映炎症反应的程度,高水平的hs-CRP更容易在血管壁上形成白细胞及血小板沉积从而导致斑块增厚、血管狭窄^[15]。本文研究结果显示,治疗后观察组患者的CVR和BHI水平高于对照组,hs-CRP水平较低,表明高剂量阿托伐他汀对重度颅内动脉狭窄患者的CVR、BHI及hs-CRP水平改善效果更佳,改善脑血流储备能力,减轻炎症。高平^[16]等研究结果显示,症状性颅内动脉狭窄患者采用高剂量阿托伐他汀治疗可以明显降低hs-CRP水平,患者的动脉粥样硬化的炎症强度逐渐降低动脉粥样硬化的斑块性质及稳定性发生改善,与本文研究结果相符。

综上所述,高剂量阿托伐他汀可有效改善重度颅内动脉狭窄患者的血脂水平,提高脑血管储备能力和屏气指数,改善血管狭窄情况,临床可根据患者情况适当选用高剂量阿托伐他汀。

【参考文献】

- [1] 徐缓,徐曲荣,成亚纯.不同剂量阿托伐他汀对重度颅内动脉狭窄患者的影响比较[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(6):131-132.
- [2] 朱林凤,刘猛,吴坚,等.颈内动脉和大脑中动脉狭窄或闭塞脑

梗死类型的比较[J].中国老年学杂志,2013,33(21):5303-5304.

- [3] 王雪.大剂量阿托伐他汀对老年脑梗死合并大脑中动脉狭窄患者预后的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(19):25-26.
- [4] 王景,何超明.强化他汀治疗在症状性颅内动脉狭窄中的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(7):120-121.
- [5] 白丽虹,张燕如.大剂量辛伐他汀强化治疗对缺血性脑血管病患者血脂水平及CVR的影响[J].浙江临床医学,2016,18(6):1054-1055,1078.
- [6] 周佩洋,高平,王普清,等.强化降脂对症状性颅内动脉狭窄患者预后的前瞻性研究[J].湖北医药学院学报,2015,34(2):130-134.
- [7] 阚丽丽,王妮妮,徐莉.阿托伐他汀钙片治疗缺血性前循环卒中合并大脑中动脉狭窄的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(15):1400-1402.
- [8] Danielle N, Chróini N, Kjell A, et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials[J]. Stroke, 2013, 44(2):448-456.
- [9] Aboa-Eboulé C, Binquet C, Jacquin A, et al. Effect of previous statin therapy on severity and outcome in ischemic stroke patients: a population-based study[J]. J Neurol, 2013, 260(1):30-37.
- [10] 周佩洋,高平,王普清,等.不同剂量阿托伐他汀在症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄中的影像学评估[J].中国动脉硬化杂志,2014,22(11):1132-1136.
- [11] 高平,周佩洋,王普清,等.阿托伐他汀对颅内动脉狭窄患者卒中复发的干预作用[J].中国老年学杂志,2016,36(18):4449-4451.
- [12] 刘特炯,余文钦,郑宋华,等.强化降脂对大脑中动脉狭窄脑梗死患者血脂及狭窄局部血流速度的影响[J].神经疾病与精神卫生,2014,14(6):618-620.
- [13] 莫建义.强化剂量辛伐他汀对缺血性脑血管病患者脑血管储备能力的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(11):114-115.
- [14] 刘凤辉,郝海燕,吴永辉,等.不同剂量阿托伐他汀对急性脑梗死病人脑血流储备能力的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(1):78-80.
- [15] Thiele J R, Habersberger J, Braig D, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C- reactive protein localizes and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy[J]. Circulation, 2014, 130(1):35-50.
- [16] 谭蓓,关玉庆,孙慧,等.血管内超声检测阿托伐他汀对兔动脉粥样硬化斑块的影响[J].山东大学学报(医学版),2015,53(5):10-14,20.