

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.05.013

阿托伐他汀联合胞磷胆碱对脑小血管病合并轻度认知功能障碍患者血脂水平的影响*

伍绍强, 犹雪萍[△], 陈 莉

(重庆医科大学附属南川人民医院神经内科, 重庆 408400)

摘要:目的 探讨阿托伐他汀联合胞磷胆碱对脑小血管病(CSVD)合并轻度认知功能障碍(MCI)患者低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的影响。方法 选取医院2016年5月至2018年5月收治的CSVD合并MCI患者142例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各71例。两组患者均给予胞磷胆碱钠胶囊,观察组患者加用阿托伐他汀钙片。两组均连续治疗6个月。结果 观察组患者临床总有效率为91.55%,明显高于对照组的70.42% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者蒙特利尔评估量表(MoCA)各维度评分和总分、生活质量量表(SF-36)各领域评分均明显升高 ($P < 0.05$);观察组治疗后三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、LDL-C均明显下降,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显升高 ($P < 0.05$),且观察组上述指标改善均明显优于对照组 ($P < 0.05$);对照组与观察组不良反应发生率相当(5.63%比2.82%, $P > 0.05$)。结论 阿托伐他汀联合胞磷胆碱治疗CSVD合并MCI疗效确切,可改善患者的血脂水平和认知功能,显著提高生活质量,且安全性较高。

关键词:阿托伐他汀;胞磷胆碱;轻度认知功能障碍;脑小血管病;血脂水平;认知功能;生活质量

中图分类号:R969.4;R971

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)05-0048-04

Effect of Atorvastatin Combined with Citicoline on Blood Lipid Levels in Patients with Cerebral Small Vessel Disease Complicated with Mild Cognitive Impairment

WU Shaoqiang, YOU Xueping, CHEN Li

(Department of Neurology, Nanchuan People's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing, China 408400)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of atorvastatin combined with citicoline on the level of low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C) in patients with cerebral small vessel disease(CSVD) complicated with mild cognitive impairment(MCI). **Methods** Totally 142 patients with CSVD complicated with MCI admitted to our hospital from May 2016 to May 2018 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, 71 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Citicoline Sodium Capsules, on this basis, the patients in the observation group were treated with Atorvastatin Calcium Tablets. Both groups were continuously treated for 6 months. **Results** The total effective rate of the observation group was 91.55%, which was significantly higher than 70.42% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of each dimension and total score of Montreal Assessment Scale(MoCA) and the scores of each field of SF-36 in the two groups were significantly increased, while the levels of triglyceride(TG), total cholesterol(TC) and LDL-C in the two groups were significantly decreased, the level of high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C) in was significantly increased the two groups ($P < 0.05$), and the improvement of above indexes in the observation group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the control group was similar to that in the observation group(5.63% vs. 2.82%, $P > 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin combined with citicoline is effective and safe in the treatment of CSVD complicated with MCI, which can improve the blood lipid level, cognitive function and the quality of life.

Key words: atorvastatin; citicoline; mild cognitive impairment; cerebral small vessel disease; blood lipid level; cognitive function; quality of life

脑小血管病(CSVD)为临床常见血管疾病,主要表现为认知功能障碍。据统计,约有1/2的CSVD患者发展为血管性痴呆,日常生活自理能力和自主神经功能丧失,生活质量严重下降^[1]。轻度认知功能障碍(MCI)具有相对可治疗性,早期干预对于延缓病情意义重大。胞磷胆碱是一种由磷脂酰胆碱生物合成的核苷衍生物,通过增强网状激活系统功能,实现对脑部血液循环系统的干

预,进一步改善脑部代谢。胞磷胆碱单药治疗CSVD合并MCI疗效不佳。阿托伐他汀是具有抗炎、调节血脂等多种作用的他汀类药物,治疗脑血管疾病疗效显著^[2]。血脂异常是CSVD合并MCI的高危因素,调节血脂对该类疾病的临床治疗意义重大^[3]。本研究中探讨了阿托伐他汀联合胞磷胆碱治疗CSVD合并MCI的疗效,以及对患者低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的影响。现报道如下。

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2019MSXM108]。

第一作者:伍绍强,男,大学本科,主治医师,研究方向为神经内科脑血管病及痴呆,(电子信箱)bznjbwpq@163.com。

[△]通信作者:犹雪萍,女,大学本科,主治医师,研究方向为神经内科脑血管病及痴呆,(电子信箱)370381367@qq.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经MRI等临床影像学检查确诊;符合CSVD和认知功能障碍临床诊断标准^[4-5]。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:合并免疫系统及内分泌系统疾病;合并肝、肾等重要脏器疾病;合并精神疾病;合并其他累及中枢神经系统疾病;临床资料不完整。

病例选择与分组:选取我院2016年5月至2018年5月收治的CSVD合并MCI患者142例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各71例。对照组患者年龄47~71岁,研究组患者年龄44~70岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=71$)

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n=71$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	疾病类型[例(%)]		
			脑动脉炎	脑动脉血栓	动脉粥样硬化
对照组	38/33	54.13 $\pm$ 3.16	22(30.99)	25(35.21)	24(33.80)
观察组	40/31	53.84 $\pm$ 3.31	20(28.17)	26(36.62)	25(35.21)
χ^2/t 值	0.114	0.534	0.135		
P 值	0.736	0.594	0.935		

1.2 方法

两组患者均给予抗栓、健康教育、控压、控糖、心理疏导、饮食指导、并发症预防等脑血管病相关治疗和基础护理干预,并口服胞磷胆碱钠胶囊(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020220,规格为每粒0.1g)治疗,每日3次,每次0.2g。观察组患者加用阿托伐他汀钙片(北京嘉林药业股份有限公司,国药准字H19990258,规格为每片以 $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ 计10mg)治疗,每日1次,1次10mg。两组均连续治疗6个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

认知功能:采用蒙特利尔评估量表(MoCA)评估,包括空间执行力(5分)、语言能力(6分)、抽象能力(2分)、注意力(6分)、延迟回忆(5分)、定向力(6分)6个维度,总分30分。分值越高表明认知功能越好。

血脂水平:抽取患者治疗前后的空腹静脉血,静置5min后,离心,取上清液,采用全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和三酰甘油(TG)水平。

生活质量:采用生活质量量表(SF-36)评估,包括生理功能(PF)、生理职能(RP)、肌体疼痛(BP)、总体健康(GH)、活力(VT)、社会功能(SF)、情感职能(RE)和精神健康(MH)8个领域,共36个条目。每个领域总分为100分,分值越高代表生活质量越高。

不良反应:统计患者治疗期间发生的不良反应,包括头晕头痛、皮疹、肝功能损害。

疗效判定:根据患者治疗后的日常生活能力量表(ADL)评分、MoCA评分范围、日常生活自理能力和认知功能改善情况评估疗效。显效:ADL评分 ≥ 70 分,MoCA评分 ≥ 26 分,日常生活自理能力和认知功能均显著改善;有效:60分 $\leq$ ADL评分 < 70 分,20分 $\leq$ MoCA评分 < 26 分,日常生活自理能力和认知功能有所改善;无效:ADL评分 < 60 分,MoCA评分 < 20 分,日常生活自理能力和认知功能均未改善。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。两组患者治疗过程中均出现头晕头痛、皮疹、胃肠道不适、肝功能损伤等轻微不良反应。对照组胃肠道不适2例,头晕头痛2例,不良反应总发生率为5.63%(4/71);观察组皮疹和肝功能损伤各1例,不良反应总发生率为2.82%(2/71)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

CSVD是一类主要表现为认知功能障碍的神经系

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=71$]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n=71$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	28(39.44)	22(30.99)	21(29.58)	50(70.42)
观察组	41(57.75)	24(33.80)	6(8.45)	65(91.55)
χ^2 值	10.290			
P 值	0.001			

表3 两组患者认知功能比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=71$)

Tab.3 Comparison of cognitive function between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n=71$)

维度	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
空间执行力	2.16 $\pm$ 0.71	2.85 $\pm$ 0.56*	2.14 $\pm$ 0.73	3.21 $\pm$ 0.57*
注意力	3.31 $\pm$ 0.61	4.51 $\pm$ 0.81*	3.28 $\pm$ 0.64	5.41 $\pm$ 0.67*
语言能力	1.91 $\pm$ 0.33	2.15 $\pm$ 0.35*	1.87 $\pm$ 0.36	2.46 $\pm$ 0.15*
延迟回忆	2.21 $\pm$ 0.23	3.24 $\pm$ 0.57*	2.25 $\pm$ 0.20	3.91 $\pm$ 0.52*
定向力	3.17 $\pm$ 0.71	4.11 $\pm$ 0.69*	3.19 $\pm$ 0.64	4.82 $\pm$ 0.71*
抽象能力	0.64 $\pm$ 0.13	1.24 $\pm$ 0.41*	0.66 $\pm$ 0.15	1.42 $\pm$ 0.37*
MoCA总分	13.40 $\pm$ 2.72	18.10 $\pm$ 3.39*	13.39 $\pm$ 2.72	21.23 $\pm$ 2.99*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P<0.05$, as well as Tab.4 and Tab.5.

表 4 两组患者血脂水平比较 ($\bar{X} \pm s, \text{mmol/L}, n = 71$)

Tab. 4 Comparison of blood lipid level between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{mmol/L}, n = 71$)

组别	TG		TC		LDL - C		HDL - C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	5.43 ± 0.82	5.35 ± 0.46	2.45 ± 0.54	2.41 ± 0.52	5.36 ± 0.57	5.21 ± 0.45	2.13 ± 0.41	2.65 ± 0.36
观察组	5.41 ± 0.76	4.71 ± 0.53*	2.48 ± 0.51	1.94 ± 0.40*	5.33 ± 0.55	2.36 ± 0.62*	2.14 ± 0.38	3.84 ± 0.26*
t 值	0.151	7.684	0.340	6.037	0.319	31.347	0.151	7.325
P 值	0.880	0.000	0.734	0.000	0.750	0.000	0.880	0.000

表 5 两组患者生活质量比较 ($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 71$)

Tab. 5 Comparison of quality of life between the two groups
($\bar{X} \pm s$, point, $n = 71$)

领域	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PF	68.25 ± 11.52	75.46 ± 10.67*	68.36 ± 12.03	81.65 ± 9.86*
RP	65.03 ± 8.43	75.46 ± 7.44*	64.91 ± 8.51	76.11 ± 7.34*
BP	76.91 ± 8.64	78.84 ± 7.41*	77.02 ± 8.73	81.15 ± 7.60*
GH	64.13 ± 11.41	74.13 ± 4.20*	63.86 ± 10.87	77.85 ± 4.25*
VT	61.49 ± 12.32	70.48 ± 11.51*	60.85 ± 12.76	78.40 ± 10.85*
SF	63.42 ± 4.51	72.02 ± 4.33*	64.02 ± 4.01	76.13 ± 4.36*
RE	72.44 ± 4.52	75.12 ± 8.46*	73.06 ± 4.27	77.55 ± 8.53*
MH	67.51 ± 8.15	77.41 ± 5.26*	66.91 ± 8.52	81.52 ± 5.63*

统疾病^[6],有 30% ~ 40% 的 CSVD 患者存在不同程度的认知障碍, MCI 是早期表现^[7]。皮质下深部结构缺血性损害所致额叶 - 皮质下环路功能异常,与 CSVD 合并 MCI 的发生机制密切相关,治疗关键在于及时干预,若控制不及时易发展为血管性痴呆^[8]。胞磷胆碱钠是脑代谢激活剂,可降低脑血管阻力,对神经元具有保护作用^[9]。虽然 CSVD 的发病机制不明确,但认知功能障碍与高胆固醇血症具有一定相关性^[10]。阿托伐他汀是具有亲脂性的第 3 代他汀类药物,能抑制胆固醇合成,具有抗炎、调脂等作用。

本研究中,观察组临床总有效率明显高于对照组。CSVD 患者血脂异常是并发 MCI 的主要原因,故治疗的关键在于调脂^[11]。阿托伐他汀可通过调脂保护神经功能,延缓认知障碍病情的进展,预防痴呆。杨峥等^[12]指出,阿托伐他汀可明显调节血脂异常大鼠的脂质代谢。脑部小血管壁因 TG 和 LDL - C 水平上升而损伤,血管管腔发生狭窄、硬化甚至破裂,提高了认知障碍的发生风险。本研究中,观察组患者的 TG, TC, LDL - C 水平均明显下降, HDL - C 水平明显升高,且均明显优于对照组,提示患者的血脂水平得到改善。

阿托伐他汀的高亲脂性抑制了胆固醇合成中所需的关键酶,脂质合成过程被中断,脑部血液供应改善,神经元细胞因子活性提高,进一步实现对认知功能的改善。经循证医学证实, MoCA 是一种高敏感性的 MCI 筛

查表^[13]。本研究中,观察组患者 MoCA 各维度评分和总分均明显升高,且均明显优于对照组患者。这与阿托伐他汀对类戊二烯中间体和 β 淀粉样蛋白的合成抑制作用相关。生活质量是国内外衡量疾病治疗效果的重要指标,反映了个体功能的主观完美状态^[14]。本研究中,观察组患者的生活质量明显改善, SF - 36 量表各领域评分均明显升高。观察组患者不良反应发生率略低于对照组患者,即阿托伐他汀并未增加不良反应,与文献^[15]报道结果一致。

综上所述,阿托伐他汀联合胞磷胆碱治疗 CSVD 合并 MCI 疗效确切,可明显改善患者的血脂水平和认知功能,显著提高生活质量,且安全性较高。

参考文献

- [1] 李海峰,王伊龙,陈向军. 从神经免疫疾病表型研究看脑血管病表型研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019,26(5):321 - 326.
- [2] 刘炫君,杨国帅,胡裕洁,等. 胞磷胆碱对大脑中动脉狭窄患者轻度认知功能障碍的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018,20(2):179 - 183.
- [3] 陈锦荣,张淑丽,王海涛. 丹降脂九联合阿托伐他汀钙治疗高脂血症疗效观察[J]. 中国药业,2019,28(11):71 - 73.
- [4] 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. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015,48(10):838 - 844.
- [5] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华神经科杂志,2011,44(2):142 - 147.
- [6] 邱宝山,蓝琳芳,杨丽芝,等. 脑小血管病总体负荷与血浆同型半胱氨酸关系初探[J]. 中国现代神经疾病杂志,2019,19(8):567 - 572.
- [7] 熊静,王瑾,张捷,等. 脑小血管病患者磁共振总负担与认知障碍的相关性研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2019,27(3):214 - 218.
- [8] 张业敏,孙中武,周农. 脑小血管病亚型中脑白质病变和腔隙性脑梗死患者生态学执行功能的特点及影响因素[J]. 安徽医科大学学报,2019,54(11):1800 - 1805.
- [9] 齐艳英,冯秀芳,孙俊慧,等. 胞磷胆碱钠片联合依达拉奉注射液治疗缺血性脑卒中的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019,35(7):610 - 613.
- [10] 刘涛,郭书庆,白石. 八段锦对轻度认知障碍患者认知