

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.23.023

不同剂量阿托伐他汀治疗急性缺血性脑卒中继发早期神经功能恶化疗效观察*

刘云平,赵洪海,张贺齐,李 迴,尚淑玲,于心洋

(河北省唐山市协和医院神经内科,河北 唐山 063000)

摘要:目的 探讨不同剂量阿托伐他汀治疗急性缺血性脑卒中(AIS)继发早期神经功能恶化(END)的疗效。方法 选取医院2017年9月至2019年4月确诊为AIS继发END的患者150例,按随机数字表法分为A组、B组、C组,各50例。3组患者均口服阿托伐他汀钙片治疗,剂量为A组10 mg/d, B组20 mg/d, C组初始40 mg/d, 2周后降至20 mg/d,均治疗4周。结果 治疗后,3组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,以及C反应蛋白、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油水平均显著降低,且C组显著低于A组和B组, B组显著低于A组($P < 0.05$);3组患者巴塞尔指数(Barthel)评分均显著升高,且C组显著高于A组和B组, B组显著高于A组($P < 0.05$);C组患者总有效率为88.00%,显著高于A组和B组的66.00%和78.00% ($P < 0.05$);A组、B组、C组治疗期间不良反应发生相当(14.00%, 18.00%, 14.00%, $P > 0.05$)。结论 高剂量阿托伐他汀治疗AIS继发END,可促进患者的神经功能恢复,显著降低C反应蛋白及血脂水平,提高治疗效果,改善短期预后。

关键词:阿托伐他汀;剂量;急性缺血性脑卒中;早期神经功能恶化;短期转归;血清C反应蛋白;血脂

中图分类号:R969.4;R972+.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)23-0079-04

Efficacy of Different Doses of Atorvastatin in the Treatment of Early Neurological Deterioration After Acute Ischemic Stroke

LIU Yunping, ZHAO Honghai, ZHANG Heqi, LI Jiong, SHANG Shuling, YU Xinyang

(Department of Neurology, Tangshan Union Medical College Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of different doses of atorvastatin in the treatment of early neurological deterioration (END) after acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 150 patients with END after AIS diagnosed in the hospital from September 2017 to April 2019 were selected and randomly divided into group A, group B and group C, 50 cases in each group. All the patients in the three groups were treated with Atorvastatin Calcium Tablets, with a dose of 10 mg/d in group A, 20 mg/d in group B, and with an initial dose of 40 mg/d in group C, which decreased to 20 mg/d after two weeks. All the patients were treated for four weeks. **Results** After treatment, the scores of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and the levels of C-reactive protein (CRP), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL), cholesterol and triacylglycerol (TG) in the three groups were significantly lower than those before treatment, those in group C were significantly lower than those in group A and group B, and those in group B were significantly lower than those in group A ($P < 0.05$), while the score of Barthel index in the three groups was significantly higher than that before treatment, that in group C was significantly higher than that in group A and group B, and that in group B was significantly higher than that in group A ($P < 0.05$). The total effective rate of group C was 88.00%, which was significantly higher than 66.00% and 78.00% of group A and group B ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in group A, group B and group C was similar (14.00%, 18.00%, 14.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** High-dose atorvastatin in the treatment of END after AIS can promote the recovery of neurological function, significantly reduce the levels of CRP and blood lipid, improve the clinical efficacy and the short-term prognosis.

Key words: atorvastatin; dose; acute ischemic stroke; early neurological deterioration; short-term outcome; serum C-reactive protein; blood lipid

急性缺血性脑卒中(AIS)是一种因脑动脉闭塞导致脑组织梗死,伴有神经元、少突胶质、星形胶质细胞损伤的中枢神经系统血管疾病,致死率与致残率均高。早期神经功能恶化(END)是影响AIS患者致死、致残的重要因素^[1],通常出现在AIS后2~3d,发生率国外可达45%^[2],我国可达28%^[3],若不及时、有效治疗,易导致神经功能严重受损,影响患者的生活质量。阿托伐他汀具有神经保护功能,在治疗AIS过程中起到抗炎、抗血栓作用^[4],

且可改善神经系统症状,降低血脂水平^[5]。本研究中探讨了不同剂量阿托伐他汀治疗AIS继发END的疗效,以及对患者短期转归、血清C反应蛋白(CRP)、血脂水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄>18岁;符合西医AIS诊断标准,经颅内CT及MRI或经颅多普勒超声显示脑血管闭塞

*基金项目:河北省卫生和计划生育委员会科研基金[20171309]。

第一作者:刘云平,女,大学本科,主治医师,研究方向为神经内科学,(电子信箱)876966271@qq.com。

或狭窄^[6];发病时间 < 72 h; 2 ~ 3 d 出现神经功能恶化;近 4 周末接受其他调血脂药物治疗。

排除标准:对研究药物过敏;认知功能严重障碍;精神疾病史;肝、肾功能障碍;依从性差。

病例选择与分组:选取我院 2017 年 9 月至 2019 年 4 月确诊的 AIS 继发 END 患者 150 例,按随机数字表法分为 A 组、B 组、C 组,各 50 例。3 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 3 组患者一般资料比较 ($n = 50$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data among the three groups ($n = 50$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	发病时间 ($\bar{X} \pm s$, h)	脑梗死[例(%)]	
				前循环	后循环
A 组	28/22	63.41 ± 6.84	12.28 ± 3.47	29(58.00)	21(42.00)
B 组	31/19	64.08 ± 7.12	12.34 ± 3.35	27(54.00)	23(46.00)
C 组	30/20	64.85 ± 6.95	12.72 ± 3.32	28(56.00)	22(44.00)
F 值	0.39	0.53	0.25		
P 值	0.82	0.59	0.78		

1.2 方法

3 组患者均口服阿托伐他汀钙片(齐鲁制药<海南>有限公司,国药准字 H20193144,批号为 201708121,规格为每片 20 mg),A 组每次 10 mg,每日 1 次;B 组每次 20 mg,每日 1 次;C 组初始剂量每次 40 mg,每日 1 次,2 周后降为每次 20 mg,每日 1 次。3 组均治疗 4 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

神经功能和生活能力:采用美国国立卫生研究院卒中量表^[7](NIHSS)评估神经功能缺损状况,分值越高,神经功能缺损越严重。采用巴塞尔(Barthel)指数^[8]评估生活能力,分值越高,独立生活能力越强。

CRP 与血脂水平:抽取患者治疗前后清晨空腹静脉血各 5 mL,采用酶联免疫吸附法测定血脂[血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)]与 CRP 水平。CRP,TC,TG,LDL-C 试剂盒均购于上海酶联生物科技有限公司,严格按说明书操作。

疗效判定:NIHSS 评分减少 > 90%,临床症状基本消失,血脂水平显著降低,为基本痊愈;45% < NIHSS 评

分减少 ≤ 90%,临床症状明显好转,血脂水平明显改善,为显效;17% < NIHSS 评分减少 ≤ 45%,为有效;NIHSS 评分减少 ≤ 17%,临床症状无改善甚至恶化,血脂水平无变化,为无效^[6]。总有效 = 基本痊愈 + 显效 + 有效。

药品不良反应:包括恶心、腹泻、肝功能异常等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 F 检验,两组间行 SNK- q 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。

3 讨论

AIS 常表现为突发性脑组织局部动脉供血不足或完全中断,可破坏或崩解局部脑组织,引起脑损伤或脑水肿。AIS 是临床最常见的脑卒中类型,发病率可达 80%^[9],发病机制复杂,主要为脑血管壁病变造成的动脉粥样硬化;加之凝血机制障碍、血小板聚集、血液黏度升高,形成血栓,造成微循环障碍;又因炎症反应,炎症因子大量释放,血管功能紊乱,血管病变加重^[10]。END 通常发生在 AIS 后 2 ~ 3 d^[11],END 发生的主要因素如下。

表 2 3 组患者治疗前后 NIHSS 和 Barthel 指数评分比较
($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 50$)

Tab. 2 Comparison of NIHSS and Barthel index scores among the three groups before and after treatment ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 50$)

组别	NIHSS 评分		Barthel 指数评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	14.53 ± 3.21	9.83 ± 1.85 [▲]	28.16 ± 4.85	69.23 ± 11.25 [▲]
B 组	14.25 ± 2.89	7.96 ± 1.56 ^{▲△}	28.72 ± 4.87	75.46 ± 11.74 ^{▲△}
C 组	14.42 ± 3.01	6.23 ± 1.06 ^{▲△#}	28.45 ± 4.73	80.56 ± 12.45 ^{▲△#}
F 值	0.11	69.67	0.17	11.52
P 值	0.90	< 0.05	0.85	< 0.05

注:与本组治疗前比较,▲ $P < 0.05$;与 A 组治疗后比较,△ $P < 0.05$;与 B 组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。表 3 同。

Note: Compared with those before treatment, ▲ $P < 0.05$; compared with those in group A after treatment, △ $P < 0.05$; compared with those in group B after treatment, # $P < 0.05$; as well as Tab. 3.

表 3 3 组患者治疗前后 CRP 与血脂水平比较 ($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

Tab. 3 Comparison of CRP and blood lipid levels among the three groups before and after treatment ($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

组别	CRP(mg/L)		TC(mmol/L)		LDL-C(mmol/L)		TG(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
A 组	8.63 ± 1.43	4.13 ± 1.14 [▲]	5.87 ± 0.47	4.03 ± 0.41 [▲]	4.95 ± 0.51	3.79 ± 0.34 [▲]	4.27 ± 0.68	3.96 ± 0.41 [▲]
B 组	8.57 ± 1.46	3.56 ± 1.02 ^{▲△}	5.83 ± 0.41	3.76 ± 0.37 ^{▲△}	4.86 ± 0.49	3.03 ± 0.23 ^{▲△}	4.21 ± 0.63	2.34 ± 0.36 ^{▲△}
C 组	8.59 ± 1.50	3.05 ± 0.96 ^{▲△#}	5.80 ± 0.46	3.26 ± 0.28 ^{▲△#}	4.88 ± 0.50	2.36 ± 0.21 ^{▲△#}	4.29 ± 0.64	1.80 ± 0.35 ^{▲△#}
F 值	0.02	13.42	0.31	59.72	0.45	361.17	0.21	451.07
P 值	0.98	< 0.05	0.74	< 0.05	0.64	< 0.001	0.82	< 0.05

表4 3组患者临床疗效比较[例(%), n=50]

Tab. 4 Comparison of clinical efficacy among the three groups
[case(%), n=50]

组别	基本痊愈	显效	有效	无效	总有效
A组	4(8.00)	10(20.00)	19(38.00)	17(34.00)	33(66.00)
B组	8(16.00)	16(32.00)	15(30.00)	11(22.00)	39(78.00)
C组	15(30.00)	21(42.00)	8(16.00)	6(12.00)	44(88.00)
χ^2 值	6.92				
P值	0.03				

表5 3组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=50]

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions among the three groups[case(%), n=50]

组别	恶心	腹泻	肝功能异常	合计
A组	2(4.00)	2(4.00)	3(6.00)	7(14.00)
B组	3(6.00)	1(2.00)	5(10.00)	9(18.00)
C组	2(4.00)	1(2.00)	4(8.00)	7(14.00)
χ^2 值	0.41			
P值	0.81			

液释放,致其含量升高^[12];2)动脉粥样硬化是END发生的独立危险因素,炎症反应可加重血液病变,造成动脉粥样硬化^[13],其中CRP可通过补体激活,损伤血管内皮,CRP在病变部局部沉积,促进黏附因子释放,加快动脉粥样硬化^[14];3)高血压患者侧支循环不足及调节大小血管能力降低,发生AIS时,易出现脑部无氧代谢,破坏血脑屏障,加重脑水肿,损伤血管壁,引发END^[15];4)高血糖可对缺血性脑组织产生毒性作用,促进基质金属蛋白酶9(MMP-9)生成,降低清除自由基的能力,增加血脑屏障通透性,致神经功能缺损^[16];5)短暂性脑缺血发作病史的患者远端微循环灌注低,会加重脑组织损伤,促进END发生^[17]。AIS后发生END若不及时、有效治疗,易引起神经功能缺损,造成认知功能障碍及血管性痴呆^[18],严重影响患者的独立生活能力,给患者及其家属的生活造成严重困扰。

阿托伐他汀是一种 β -羟基- β -甲戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂,可阻断甲羟戊酸通路,降低脂蛋白和胆固醇水平,抗动脉粥样硬化^[19]。其主要作用如下。1)抑制炎症反应^[20]。降低白细胞介素6及白细胞介素18的水平,减少 γ -干扰素释放,减轻动脉粥样硬化,促进神经功能恢复;降低CRP和MMP-9水平;抑制肿瘤坏死因子- α 表达;减少黏附因子释放;升高脂联素水平。2)稳定颈动脉粥样硬化斑块,同时降低其厚度^[21]。3)调节血浆中一氧化氮和内皮素的含量^[22]。4)抑制血小板活性。但阿托伐他汀在临床应用中的用量并未达成共识,大剂量阿托伐他汀可增强对神经功能的保护作用,缩小斑块^[23];20 mg/d阿托伐他汀比10 mg/d的治疗效果更佳,可降低血脂水平^[24]。

本研究结果显示,C组患者治疗后NIHSS评分显著低于A组和B组,Barthel指数评分显著高于A组和B组,表明高剂量阿托伐他汀治疗AIS后END,有利于神经功能恢复,可提高患者的独立生活能力;C组患者的CRP、TC、LDL-C、TG水平均显著低于A组和B组,B组显著低于A组,表明高剂量阿托伐他汀可降低患者的CRP及血脂水平,抑制炎症反应;C组总有效率显著高于A组和B组,与徐庆兵等^[5]的研究结果一致,表明采用高剂量阿托伐他汀可改善短期转归,治疗效果佳。3组不良反应发生率无显著差异,表明高剂量阿托伐他汀的不良反应并未因剂量的增高而增加,安全性高。

综上所述,高剂量阿托伐他汀治疗AIS继发END,可恢复患者的神经功能,显著降低CRP及血脂水平,改善短期预后,提高治疗效果。

参考文献

- [1] 谢晓川,饶莉. 急性缺血性脑卒中溶栓治疗研究进展[J]. 华西医学,2016,31(9):1610-1613.
- [2] 岳素红,韩小辉. 急性缺血性卒中早期神经功能恶化的影响因素[J]. 河南医学研究,2019,28(12):2160-2162.
- [3] TUTTOLOMONDO A, DI RAIMONDO D, PECORARO R, et al. Early High-dosage Atorvastatin Treatment Improved Serum Immune-inflammatory Markers and Functional Outcome in Acute Ischemic Strokes Classified as Large Artery Atherosclerotic Stroke: A Randomized Trial[J]. Medicine,2016,95(13):e3186.
- [4] 李瑞英,陈会生. 急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化研究现状及进展[J]. 临床军医杂志,2017,45(2):136-139.
- [5] 徐庆兵,房晓莉,童海涛. 阿托伐他汀治疗急性缺血性脑卒中患者早期神经功能恶化和短期转归的最佳剂量研究[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(15):10-13.
- [6] 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2014[J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [7] 徐杰文. 阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中32例疗效观察[J]. 中国药业,2017,26(18):50-52.
- [8] 任建兵,戴世荣,王兴山,等. 髓过氧化物酶检测对急性缺血性脑卒中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(20):2854-2856.
- [9] 解兰琴,韩冠先. 急性缺血性脑卒中的中西医研究进展[J]. 中国疗养医学,2019,28(10):1047-1050.
- [10] 陈孝男,杨爱琳,赵亚楠,等. 缺血性脑中风的发病机制及其常用治疗中药研究进展[J]. 中国中药杂志,2019,44(3):422-432.
- [11] 汪云云,谢小华. 急性缺血性脑卒中发生早期神经功能恶化影响因素的研究进展[J]. 护理研究,2019,33(4):595-599.
- [12] 何玮,刘李军. 急性卒中患者颈动脉粥样硬化程度与早期神经功能恶化的相关性研究[J]. 河北医药,2019,41(4):