

·临床研究·

不同剂量阿托伐他汀钙对脑梗死患者血清胆红素水平的影响

臧颖卓^{1,2}, 王洁¹, 彭莉¹, 郭淮莲¹

作者单位
1. 北京大学人民医院神经内科
北京 100044
2. 河北省清河县人民医院神经内科
河北 清河 054800
收稿日期
2017-12-02
通讯作者
郭淮莲
guoh@bjmu.edu.cn

摘要 目的:探讨初次服用不同剂量阿托伐他汀钙对脑梗死患者血清胆红素水平的影响。**方法:**回顾性分析我院神经内科收治的初次给予阿托伐他汀钙治疗的脑梗死患者128例,根据服用阿托伐他汀钙的剂量,分为阿托伐他汀钙10 mg/d组42例、20 mg/d组66例、40 mg/d组20例。观察服药1个月后,血清总胆红素、直接胆红素及血清尿酸的变化情况,并分析血清总胆红素水平与尿酸水平的相关性。**结果:**治疗后,3组血清总胆红素、直接胆红素水平高于同组治疗前,且尿酸水平低于同组治疗前(均 $P<0.05$);40 mg/d组血清总胆红素、直接胆红素水平高于其他2组,而尿酸水平低于其他2组(均 $P<0.05$)。3组患者血清总胆红素水平与血清尿酸水平呈显著负相关(均 $P<0.01$)。**结论:**阿托伐他汀钙可使脑梗死患者血清总胆红素及直接胆红素水平升高,而且呈剂量依赖关系;血清总胆红素水平与血清尿酸水平呈负相关。

关键词 阿托伐他汀钙;脑梗死;胆红素;尿酸

中图分类号 R741;R741.05;R743 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.08.012

研究证实,他汀类药物具有抗炎抗氧化、保护血管内皮功能等作用^[1],可用于治疗动脉粥样硬化。胆红素是人体内源性两大抗氧化物之一,但有关阿托伐他汀钙对血清胆红素的影响的研究不多^[2],其相关因素也尚未明确。本研究拟观察初次服用不同剂量的阿托伐他汀钙对脑梗死患者血清胆红素的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2013年9月至2017年9月在我院神经内科住院并初次服用阿托伐他汀钙的脑梗死患者128例,根据服用阿托伐他汀钙的剂量,分为阿托伐他汀钙10 mg/d组42例、20 mg/d组66例、40 mg/d组20例,3组年龄、性别、体质指数、总胆固醇、总胆红素水平、高血压病史、糖尿病史等差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①首次诊断为脑梗死,脑梗死诊断符合中华医学会第四届全国脑血管病会议提出的诊断标准^[3],均经头颅CT或MRI证实;②首次服用阿托伐他汀钙片(立普妥,美国辉瑞制药有限公司);③年龄18~80岁;④否认既往存在心、肝、肾等重要脏器功能衰竭。

排除标准:①既往已服用他汀类药物;②他汀类药物过敏者;③使用阿托伐他汀钙之前已存在肝功能损害;④用药后拒绝复查血生化;⑤中途失访。

1.3 方法

入院后次日清晨,空腹采集患者静脉血,检测血清总胆红素、直接胆红素、总胆固醇、尿酸、转氨酶等指标。初次采血后,在脑梗死常规治疗的基础上,各组分别给予不同剂量他汀类药物(10 mg/d、

20 mg/d或40 mg/d),服药1个月后,复查上述血生化指标。所有检测数据采用贝克曼AU5832全自动生化分析仪完成。

1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0软件处理数据。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用配对样本 t 检验和单因素方差分析;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性采用Pearson相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组血清胆红素及尿酸水平比较

治疗后,3组血清总胆红素、直接胆红素水平高于同组治疗前,且尿酸水平低于同组治疗前(均 $P<0.05$);40 mg/d组血清总胆红素、直接胆红素水平高于其他2组,而尿酸水平低于其他2组(均 $P<0.05$),见表2。

2.2 血清总胆红素水平与血清尿酸水平相关性分析

3组患者血清总胆红素水平与血清尿酸水平的相关性分析结果显示,二者呈显著负相关($r=0.544, 0.446$ 及 0.645 ,均 $P<0.01$)。

3 讨论

他汀类药物具有降脂、抗炎、抗动脉粥样硬化、改善血管内皮功能等作用。阿托伐他汀钙对转氨酶有影响^[4],阿托伐他汀钙经过肝脏代谢作用于机体^[5],其经过肝脏CYP3A4酶代谢,可能产生肝毒性^[6]。因此,应用阿托伐他汀钙时应进行肝功能检测并注意观察其他可能的药物反应。研究表明,胆红素有较强的清除自由基作用,具有保护细胞膜和血管内皮及抗炎抗氧化作用^[7],与氧化应激相关疾

表1 3组一般资料比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	男/女	体质量指数/(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	总胆固醇/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	总胆红素/(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)
10 mg/d组	42	65.6 $\pm$ 7.8	22/20	24.3 $\pm$ 5.3	4.1 $\pm$ 1.1	10.3 $\pm$ 5.6
20 mg/d组	66	64.8 $\pm$ 5.7	36/30	23.6 $\pm$ 6.5	4.5 $\pm$ 1.4	10.4 $\pm$ 7.1
40 mg/d组	20	64.3 $\pm$ 6.6	11/9	23.1 $\pm$ 5.8	4.6 $\pm$ 1.3	11.2 $\pm$ 3.6
组别	天门冬氨酸氨基转移酶/(μ L, $\bar{x}\pm s$)		丙氨酸氨基转移酶/(μ L, $\bar{x}\pm s$)		高血压病史/[例(%)]	糖尿病史/[例(%)]
10 mg/d组	24.9 $\pm$ 13.3		24.2 $\pm$ 16.2		28(66.7)	18(42.9)
20 mg/d组	24.4 $\pm$ 11.4		23.7 $\pm$ 16.6		42(63.6)	28(42.4)
40 mg/d组	27.7 $\pm$ 17.6		21.5 $\pm$ 14.3		14(70.0)	8(40.0)

表2 3组用药前后血清胆红素及尿酸水平比较(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	总胆红素	直接胆红素	血清尿酸
10 mg/d组	42	用药前	10.3 $\pm$ 5.6	4.1 $\pm$ 2.9	302 $\pm$ 46
		用药后	12.4 $\pm$ 6.6 ^{①②}	4.9 $\pm$ 3.2 ^{①②}	273 $\pm$ 57 ^{①②}
20 mg/d组	66	用药前	10.4 $\pm$ 7.1	3.8 $\pm$ 1.6	298 $\pm$ 62
		用药后	12.2 $\pm$ 4.7 ^{①②}	4.3 $\pm$ 2.1 ^{①②}	266 $\pm$ 48 ^{①②}
40 mg/d组	20	用药前	11.2 $\pm$ 3.6	4.2 $\pm$ 2.2	294 $\pm$ 49
		用药后	15.9 $\pm$ 6.4 ^①	7.1 $\pm$ 4.7 ^①	242 $\pm$ 56 ^①

病密切相关^[8]。阿托伐他汀钙与血清胆红素之间关系的研究尚少,本研究对脑梗死患者服用阿托伐他汀钙后血清胆红素的变化进行了观察。

研究发现,3种不同剂量的阿托伐他汀钙均可导致脑梗死患者血清总胆红素及直接胆红素水平升高($P<0.05$),阿托伐他汀钙40 mg/d组血清胆红素水平显著高于10 mg/d组和20 mg/d组($P<0.05$),而10 mg/d组与20 mg/d组之间差异无统计学意义($P>0.05$),提示阿托伐他汀钙能增加急性脑梗死患者血清胆红素水平,而且随药物剂量增高作用增强。有研究报道,阿托伐他汀钙可引起冠心病患者血清总胆红素及直接胆红素水平升高,且呈剂量依赖关系^[9],与本研究结果一致。有学者提出血清胆红素参与体内的抗氧化应激损伤过程,其水平升高可能有助于保护血管、抑制动脉硬化进展^[10]。

血清尿酸水平与脂质代谢紊乱有密切关系,其升高往往反应体内的炎症反应^[11]。本研究发现,阿托伐他汀钙能显著降低急性脑梗死患者血清尿酸水平,阿托伐他汀钙40 mg/d组血清尿酸水平显著低于10 mg/d组及20 mg/d组。有研究报道,不同剂量的阿托伐他汀钙均可降低血清尿酸,且高剂量(40 mg/d)较低剂量(20 mg/d)作用更显著^[12],与本研究结果一致。有学者认为,血清尿酸水平升高与动脉粥样硬化的发生发展有关,血清尿酸水平降低有助于延缓动脉粥样硬化的进展,减少血管事件的发生^[13]。

综上所述,脑梗死患者服用阿托伐他汀钙可以导致血清总胆红素及直接胆红素水平升高、血清尿酸水平降低。这些变化的意义及机制尚待进一步研究探索。

参考文献

[1] Bedi O, Dhawan V, Sharma PL, et al. Pleiotropic effects of statins:

new therapeutic targets in drug design[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2016, 389: 695-712.
[2] Mirjanic-Azaric B, Rizzo M, Jürgens G, et al. Atorvastatin treatment increases plasma bilirubin but not HMOX1 expression in stable angina patients[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2015, 75: 382-389.
[3] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29: 379-380.
[4] Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, et al. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network[J]. Hepatology, 2014, 60: 679-686.
[5] Szabó M, Veres Z, Bátai-Konczos A, et al. Statins alter the hepatobiliary transport of unconjugated and conjugated bilirubin in sandwichcultured rat hepatocytes[J]. Toxicol In Vitro, 2014, 28: 1136-1143.
[6] Thai M, Reeve E, Hilmer SN, et al. Prevalence of statin-drug interactions in older people:a systematic review[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2016, 72: 513-521.
[7] Chiang KH, Cheng WL, Shih CM, et al. Statins, HMG-CoA Reductase Inhibitors, Improve Neovascularization by Increasing the Expression Density of CXCR4 in Endothelial Progenitor Cells[J]. PLoS one, 2015, 10: e0136405.
[8] He M, Nitti M, Piras S, et al. Heme oxygenase-1-derived bilirubin protects endothelial cells against high glucose-induced damage[J]. Free Radic Biol Med, 2015, 89: 91-98.
[9] 史小飞, 谢忠林, 任彬诚, 等. 不同剂量阿托伐他汀钙短期应用对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清胆红素水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16: 2123-2126.
[10] Liu XM, Durante ZE, Peyton KJ, et al. Heme oxygenase-1-derived bilirubin counteracts HIV protease inhibitor-mediated endothelial cell dysfunction[J]. Free Radic Biol Med, 2016, 94: 218-229.
[11] Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop I, et al. The role of gene variants of the inflammatory markers CRP and TNF- α in cardiovascular heart disease: systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8: 11958-11984.
[12] 任彬诚, 高星, 史小飞, 等. 阿托伐他汀钙对冠心病患者胆红素水平的影响及胆红素水平变化与CRP、血尿酸的相关分析[J]. 心脏杂志, 2017, 29: 184-191.
[13] Lv J, Qi L, Yu C, et al. Consumption of spicy foods and total and cause specific mortality: population based cohort study[J]. BMJ, 2015, 351: h3942.

(本文编辑:唐颖馨)