

常规剂量他汀联合丁苯酞治疗大脑中动脉狭窄所致急性缺血性脑卒中的疗效及安全性

许育伟,林揆彬,曾宪杰

摘要 **目的:**探索常规剂量阿托伐他汀联合丁苯酞软胶囊治疗大脑中动脉狭窄所致急性缺血性卒中的疗效及安全性。**方法:**大脑中动脉狭窄所致急性缺血性脑所致卒中患者60例随机分为联合组(阿托伐汀20 mg/d+丁苯酞软胶囊0.6/d)和强化组(阿托伐他汀40 mg/d),各30例,均治疗90 d。于治疗14 d、30 d及90 d检测2组肝、肾功能和肌酶,记录不良反应。于治疗前及治疗90 d时,采用美国国立卫生院脑卒中量表(NIHSS)评分对患者进行神经功能评分,并进行磁共振血管成像(MRA)检查,评价血管狭窄情况;并进行2组间比较。**结果:**治疗前,2组的NIHSS评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗90 d后,联合组的NIHSS评分低于强化组($P<0.05$),2组血管狭窄改善情况差异无统计学意义($P>0.05$)。联合组未出现肌酶升高,不良反应的总发生率为6.66%,远低于强化组的33.33%($P<0.05$)。**结论:**常规剂量他汀联合丁苯酞软胶囊治疗大脑中动脉狭窄所致急性缺血性脑卒中的疗效及安全性高。

关键词 缺血性脑卒中;颅内动脉狭窄;血管狭窄;强化;他汀;神经功能缺损

中图分类号 R741;R741.05;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200972

本文引用格式:许育伟,林揆彬,曾宪杰. 常规剂量他汀联合丁苯酞治疗大脑中动脉狭窄所致急性缺血性脑卒中的疗效及安全性[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(2): 109-110.

作者单位
潮州市人民医院神
经内科
广东 潮州 521000
基金项目
潮州市卫生健康局
科研项目(No. 201
9068)
收稿日期
2020-12-02
通讯作者
许育伟
13715713570@
163.com

颅内动脉狭窄是缺血性卒中常见的原因,其中动脉粥样硬化性狭窄为主要病因^[1,2]。多项大型随机对照实验及国内外相关指南均指出强化他汀治疗对动脉粥样硬化所致血管狭窄治疗有效^[3,4],但疗程长、且安全性尚不明确。此外,国内他汀类肌病发生率较高,合并慢性病毒性肝炎或其他原因的部分患者不能耐受强化他汀药物的长期治疗^[5,6]。近年来,国内外相关指南均证实丁苯酞胶囊能有效增加颅内侧枝循环、改善神经功能缺损,且与其他药物联合治疗急性缺血性卒中时安全性高^[7]。本研究旨在探讨丁苯酞联合常规剂量阿托伐他汀治疗大脑中动脉狭窄所致急性缺血性卒中的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年9月至2019年1月潮州市人民医院神经内科收治的大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)狭窄所致急性缺血性脑卒中患者。入组标准:符合中华医学会第四届全国脑血管学会议制定的缺血性脑卒中的诊断标准^[8];合并高脂血症(总胆固醇 ≥ 5.72 mmol/L)、动脉粥样硬化、MCA狭窄。排除标准:合并肝肾功能不全;既往有脑卒中病史;恶性肿瘤及病毒性肝炎、冠心病患者。

本研究得到潮州市人民医院伦理委员会的批

准。所有观察对象或其法定代理人在参加此研究前均签署知情同意书。所有的操作均遵循《赫尔辛宣言》。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 共纳入符合条件的患者60例,随机分为强化组和联合组,各30例。2组的年龄、性别、发病时间、总胆固醇、高血压病、吸烟、糖尿病例数比例差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

1.2.2 MCA狭窄评估 使用ImageJ软件,在MRA重建图像上测量病灶侧MCA狭窄处数据,根据测量的狭窄程度,分为轻度狭窄(0~46%),中度狭窄(50%~60%)及重度狭窄(70%~99%)^[9]。

1.2.3 治疗 2组均给予脑梗死常规治疗。在此基础上,联合组给予阿托伐汀钙分散片20 mg/晚及丁苯酞软胶囊,0.2 g/次,3次/d;强化组给予阿托伐他汀钙分散片40 mg/晚;均治疗90 d。

1.2.4 指标检测 于治疗14 d、30 d及90 d检测2组肝、肾功能和肌酶,记录不良反应。于治疗前及治疗90 d时,采用美国国立卫生院脑卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分对患者进行神经功能评分,NIHSS评分减少 $>17\%$ 为“有效”;并进行磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)检查,评价血管狭窄情况,MCA的M1段狭窄改善 $>10\%$ 为“有效”。

表1 2组一般资料比较[例或例(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	例数	男/女	年龄/岁	发病时间/h	总胆固醇/(mmol/L)	高血压	吸烟	糖尿病
强化组	30	21/9	67.00 $\pm$ 3.11	16.00 $\pm$ 4.10	5.89 $\pm$ 0.16	20(66.67)	9(30.00)	11(36.67)
联合组	30	17/13	66.00 $\pm$ 2.86	18.00 $\pm$ 3.65	5.86 $\pm$ 0.12	18(60.00)	10(33.33)	9(30.00)

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数 *t* 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

强化组 2 例患者因转氨酶升高而退出研究,共 28 例完成治疗;联合组 30 例均完成治疗。治疗前,强化组和联合组的 NIHSS 评分分别为(8.19±0.29)分和(8.25±0.45)分,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 90 d 后,强化组和联合组的 NIHSS 评分分别为(4.14±0.28)分和(2.68±0.84)分,联合组的评分低于强化组(*P*<0.05)。治疗 90 d 后,头部 MRA 显示,强化组血管狭窄改善 25 例(89.29%),联合组血管狭窄改善 26 例(86.67%),2 组差异无统计学意义(*P*>0.05)。联合组未出现肌酶升高,不良反应的总发生率为 6.66%,远低于强化组的 33.33%(*P*<0.05),见表 2。

表2 2组不良反应比较

组别	例数	肌酶升高/ 例	转氨酶升高/ 例	其他/ 例	总发生率/ %
强化组	30	3	5	2	33.33
联合组	30	0	1	1	6.66

注:“其他”不良反应包括恶心、呕吐等

3 讨论

动脉粥样硬化斑块主要是由血管平滑肌细胞、外基质、巨噬细胞、T 淋巴细胞和细胞内外脂质构成^[10]。他汀类药物除降脂、改善动脉粥样硬化外,还能抑制动脉内膜增生,减轻斑块中炎症、增加斑块纤维帽厚度,稳定斑块,从而改善血管狭窄情况^[11]。

动脉粥样硬化所致颅内血管狭窄是缺血性脑卒中高危因素^[12],在脑卒中二级预防中,需长期规范使用他汀降类药物^[13]。强化他汀药物治疗是快速、有效改善血管狭窄的方法,改善脑组织灌注,促进神经功能恢复,有效预防缺血性脑卒中复发,但部分患者会出现严重不良反应或不能耐受强化他汀治疗^[14,15]。如本研究中,共有 10 例出现不良反应,其中 2 例转氨酶明显升高,不能继续强化他汀治疗,与报道一致^[16]。

他汀类肌病、转氨酶升高等不良反应多与使用他汀类剂量相关,常规强度他汀类药物使用安全,但无法短期改善血管狭窄情况。已证实他汀类药物联合丁苯酞软胶囊治疗安全有效、不良反应低。本研究的联合组的 30 例中,仅有 1 例出现转氨酶轻度升高,继续治疗后转氨酶无再增高,1 例出现腹胀不适感,不良反应影响小,均能完成治疗。国内外相关研究证实了丁苯酞

可通过 HIF-1 α 途径上调 Bcl-2 表达,下调 Caspase-3 表达,从而保护脑血管内皮细胞免受缺氧缺血损伤,最终增加侧枝循环及恢复血管管径,有效改善神经功能。一项纳入 21 个相关临床研究(2123 例)的 Meta 分析及动物实验证实丁苯酞治疗可以改善神经缺损及促进侧枝循环的建立^[17,18]。本研究中,与强化组相比,联合组改善神经功能效果更优,副作用更小;2 组均能改善 MCA 狭窄情况,但差异无统计学意义。

综上所述,与强化他汀药物治疗相比,常规剂量阿托伐他汀联合丁苯酞软胶囊治疗大脑中动脉狭窄所致急性缺血性卒中的疗效更好,安全性更高。但本研究病例数少,研究指标较简单,要得到确切结论,尚需进行多中心、大样本随机对照研究。

参考文献

[1] 周超, 黎红华. 脑梗死患者颅内动脉狭窄负荷的危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 389-391, 398.

[2] Lei C, Wu B, Liu M. Risk factors and clinical outcomes associated with intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23: 1112-1117.

[3] 郑建新, 孙顺成, 刘俊超. 强化降脂对缺血性脑卒中患者血脂及颈动脉粥样硬化的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30: 25-27.

[4] 他汀类药物防治缺血性卒中/短暂性脑缺血发作专家共识组. 他汀类药物防治缺血性卒中/短暂性脑缺血发作专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2013, 7: 565-567.

[5] 范建高, 蔡晓波. 他汀类药物肝脏安全性问题[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35: 589-595.

[6] 郭金, 吕原峰, 林春艳, 等. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀强化降脂治疗急性脑梗死疗效及安全性比较[J]. 社区医学杂志, 2018, 16: 18-20.

[7] 刘丽萍, 陈玮琪, 段婉莹, 等. 中国脑血管病临床管理指南(节选版)-缺血性脑血管病临床管理[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14: 709-726.

[8] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29: 381-383.

[9] Samuels OB, Joseph CJ, Lynn MJ, et al. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2000, 21: 643-646.

[10] 牛朋朋, 杨弋. 颅内外动脉粥样硬化评价[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15: 191-196.

[11] 张利军, 白宇. 他汀类药对脑梗死的临床疗效和作用机制[J]. 中国临床神经科学, 2008, 16: 217-221.

[12] 李国华, 李佳旻. 炎症因子与动脉粥样硬化[J]. 心血管病学进展, 2010, 31: 156-158

[13] 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: 258-273.

[14] 李勇. 他汀类药物临床治疗: 强化降脂与安全性[J]. 中国临床药理学杂志, 2005, 14: 268-271.

[15] 董亚琳, 董卫华. 他汀类药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2003, 12: 175-178.

[16] 沈锦华. 4 例辛伐他汀致肝功能异常报告的分析[J]. 药学与临床研究, 2012, 20: 84.

[17] 赵阳, 赵永星, 袁晓勇. 丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死效果的 Meta 分析[J]. 中国药业, 2010, 19: 5-7.

[19] 王德任, 刘鸣, 吴波, 等. 丁苯酞治疗急性缺血性卒中随机对照实验的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10: 189-195.

(本文编辑:唐颖馨)