

# 不同剂量阿托伐他汀钙对缺血性脑血管病患者血清学指标的影响及安全性分析

梁晶晶, 杨 潇\*

(峨眉山市人民医院神经内科, 四川 乐山 614200)

**【摘要】目的** 探讨针对缺血性脑血管病患者应用不同剂量阿托伐他汀钙治疗对其血清同型半胱氨酸(Hcy)、C-反应蛋白(CRP)、尿酸(UA)水平的影响及用药安全性。**方法** 选取2021年1月至2022年9月峨眉山市人民医院收治的58例缺血性脑血管病患者,以随机数字表法分为对照组(在常规治疗的基础上采用阿托伐他汀钙常规剂量20 mg治疗)和试验组(在常规治疗基础上采用阿托伐他汀钙大剂量40 mg治疗),各29例。两组患者均治疗2个月。比较两组患者治疗前后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、Hcy、CRP、UA水平,脑微出血灶个数,血清总胆红素(TBiL)、直接胆红素(DBiL)水平,以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 与治疗前比,治疗后两组患者血清HDL-C水平均显著升高,且相比于对照组,试验组更高;血清TC、TG、LDL-C水平均显著降低,且相比于对照组,试验组更低(均 $P<0.05$ );两组患者血清Hcy、CRP、UA水平均显著降低,且相比于对照组,试验组更低(均 $P<0.05$ );与治疗前比,治疗后两组患者血清TBiL、DBiL水平均显著升高( $P<0.05$ );但两组间血清TBiL、DBiL水平比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ );两组患者治疗前后脑微出血灶和治疗期间不良反应总发生率比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。**结论** 相比于小剂量阿托伐他汀钙治疗,缺血性脑血管病患者采用大剂量阿托伐他汀钙治疗可以有效减轻患者炎症反应,调节血脂水平,且并未增加肝功能损伤,安全性良好。

**【关键词】** 缺血性脑血管病;阿托伐他汀钙;血脂;尿酸;炎症反应

**【中图分类号】** R743

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2023.11.0043.03

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.11.015

缺血性脑血管病是由于急性脑循环不足导致的弥漫性或局限性脑功能损害,可对患者造成一系列神经功能缺损。缺血性脑血管病临床表现与缺血范围、病变部位存在直接关系,患者具体表现有口齿不清、侧肢无力、眩晕、视力模糊等,严重的甚至危及生命。缺血性脑血管病的发生、进展与血脂水平密切相关,高血脂会改变血管通透性,增加血管破裂风险,加重病情。现阶段,临床常用他汀类治疗药物阿托伐他汀钙治疗缺血性脑血管病,该药物可对胆固醇的合成产生抑制,发挥降低血脂作用,同时能够稳定动脉粥样硬化斑块<sup>[1]</sup>。但现阶段,临床上关于阿托伐他汀钙的使用剂量仍未形成统一意见,有研究认为常规剂量整体降脂疗效欠佳,应加大剂量增强药效;但也有研究认为增加剂量会使患者的相关不良反应也明显增加<sup>[2-3]</sup>。基于此,本研究旨在分析常规剂量和大剂量阿托伐他汀钙治疗缺血性脑血管病患者的临床效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 以随机数字表法将2021年1月至2022年9月峨眉山市人民医院收治的58例缺血性脑血管病患

者分为两组,各29例。对照组患者年龄47~85岁,平均( $69.35\pm4.86$ )岁;女性13例,男性16例;体质量54~82 kg,平均( $65.43\pm4.82$ )kg;病程6~30 d,平均( $15.73\pm3.65$ )d。试验组患者年龄47~84岁,平均( $69.38\pm4.85$ )岁;女性14例,男性15例;体质量54~81 kg,平均( $65.45\pm4.81$ )kg;病程7~30 d,平均( $15.74\pm3.64$ )d。比较两组患者一般资料,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),组间可比。纳入标准:符合《中国各类主要脑血管病诊断要点2019》<sup>[4]</sup>中关于脑血管病诊断标准,且经CT检查确诊者;临床资料齐全者等。排除标准:对本研究药物不耐受者;心、肝、肾脏器官功能障碍者;合并其他严重脑部疾病者等。所有缺血性脑血管病患者和家属均签署知情同意书,峨眉山市人民医院医学伦理委员会批准本研究。

**1.2 治疗方法** 所有入组缺血性脑血管病患者均接受降压、吸氧等常规治疗,同时接受阿托伐他汀钙片(福建东瑞制药有限公司,国药准字H20193043,规格:10 mg/片)口服治疗,对照组患者服用常规剂量,20 mg/次;试验组患者服用大剂量,40 mg/次,均为1次/d,并在治疗2个月

**作者简介:** 梁晶晶,大学本科,副主任医师,研究方向:脑血管病。

**通信作者:** 杨潇,大学本科,副主任医师,研究方向:脑血管病。E-mail: 13990606472@163.com

后评估不同剂量的阿托伐他汀钙片的治疗效果。

**1.3 观察指标** ①血脂指标。治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL，制备血清（3 000 r/min,15 min），使用全自动生化分析仪[日立诊断产品（上海）有限公司，型号：LST-008AS]测定血清总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平。②炎症因子与脑微出血灶。采血、分离血清方法同①，采用酶联免疫吸附实验法测定血清同型半胱氨酸（Hcy）、C-反应蛋白（CRP）、尿酸（UA）水平。使用核磁共振系统检测脑微出血灶个数。③肝功能。采血及分离血清方法同①，使用全自动生化分析仪检测血清总胆红素（TBiL）、直接胆红素（DBiL）水平。④不良反应。治疗期间记录患者恶心呕吐、皮疹、失眠、消化道不适等发生情况，以比较不同剂量的用药安全性。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据，计数资料以[例(%)]表示，采用 $\chi^2$ 检验；使用 S-W 法检验证实本研究计量资料均服从正态分布，以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 两组患者血脂指标比较** 与治疗前比，治疗后两组患者血清 HDL-C 水平均显著升高，且相比于对照组，试验组更高；血清 TC、TG、LDL-C 水平均显著降低，且相比于对照组，试验组更低，差异均有统计学意义（均 *P*<0.05），见表 1。

**2.2 两组患者炎症因子与脑微出血灶比较** 与治疗前比，治疗后两组患者血清 Hcy、CRP、UA 水平均显著降低，且相比于对照组，试验组更低，差异均有统计学意义（均

*P*<0.05）；而治疗前后及组间两组患者脑微出血灶比较，差异无统计学意义（*P*>0.05），见表 2。

**2.3 两组患者肝功能指标比较** 与治疗前比，治疗后两组患者血清 TBiL、DBiL 水平均显著升高，差异均有统计学意义（均 *P*<0.05）；但治疗后组间 TBiL、DBiL 比较，差异均无统计学意义（均 *P*>0.05），见表 3。

表 3 两组患者肝功能指标比较 (μmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TBiL		DBiL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	11.49±2.57	13.47±2.68*	4.68±1.28	5.69±1.54*
试验组	29	11.48±2.52	14.21±2.62*	4.65±1.26	5.88±1.57*
<i>t</i> 值		0.015	1.063	0.090	0.465
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注：与治疗前比，\**P*<0.05。TBiL：总胆红素；DBiL：直接胆红素。

**2.4 两组患者不良反应发生情况比较** 两组患者不良反应总发生率比较，差异无统计学意义（*P*>0.05），见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	恶心呕吐	皮疹	消化道不适	总发生
对照组	29	1(3.45)	0(0.00)	1(3.45)	2(6.90)
试验组	29	1(3.45)	1(3.45)	1(3.45)	3(10.34)
$\chi^2$ 值					0.000
<i>P</i> 值					>0.05

3 讨论

缺血性脑血管病发病机制复杂，影响因素众多，血管壁病变、血液成分改变、血流动力学改变是其基本病理机制，遗传、血脂异常、高血压等是其高危因素，老年人

表 1 两组患者血脂指标比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HDL-C		TC		TG		LDL-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	29	1.15±0.26	1.52±0.45*	5.26±1.35	4.63±0.72*	3.52±0.62	2.16±0.45*	3.86±0.42	2.42±0.25*
试验组	29	1.13±0.24	1.89±0.37*	5.25±1.32	3.31±0.63*	3.55±0.64	1.33±0.21*	3.88±0.43	1.47±0.26*
<i>t</i> 值		0.304	3.420	0.029	7.430	0.181	9.001	0.179	14.184
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，\**P*<0.05。HDL-C：高密度脂蛋白胆固醇；TC：总胆固醇；TG：三酰甘油；LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇。

表 2 两组患者炎症因子与脑微出血灶比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	Hcy(μmol/L)		CRP(mg/L)		UA(μmol/L)		脑微出血灶(个)	
		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	29	19.49±1.67	16.27±1.18*	16.85±1.45	12.34±1.10*	354.34±12.82	262.17±9.65*	3.34±0.52	3.17±0.45
试验组	29	19.48±1.65	11.61±1.16*	16.87±1.44	9.21±1.07*	352.33±12.84	231.23±9.21*	3.32±0.55	3.13±0.46
<i>t</i> 值		0.023	15.166	0.053	10.984	0.597	12.490	0.142	0.335
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注：与治疗前比，\**P*<0.05。Hcy：同型半胱氨酸；CRP：C-反应蛋白；UA：尿酸。

为高发人群。治疗缺血性脑血管病的主要原则为改善脑循环,避免缺血缺氧导致的不良事件发生。目前,阿托伐他汀钙是缺血性脑血管病的经典治疗药物之一,具有明显的降脂、抗炎、保护血管内皮等作用,可减少心血管事件的发生,但关于不同使用剂量的治疗效果观点并不统一,剂量改变,疗效和安全性也随之改变。

血脂代谢异常可造成血管壁通透性改变,诱发大脑动脉粥样硬化,并参与体内炎症反应,促进氧自由基形成,加剧氧化应激反应。阿托伐他汀钙可通过抑制胆固醇的合成分泌,增强肝细胞表面 LDL-C 受体活性,加快 LDL-C 的代谢,降低 LDL-C 水平;同时,阿托伐他汀钙能够抑制 TG、TC 的生成,促进 HDL-C 分泌,从而对血脂代谢进行调节,该药物还可对血小板黏附和聚集进行抑制,降低血管炎症反应,从而延缓动脉粥样硬化进展<sup>[5]</sup>。本研究中,相比于对照组,治疗后试验组患者血清 HDL-C 水平更高,血清 TC、TG、LDL-C 水平均更低,表明大剂量阿托伐他汀钙可以有效调节缺血性脑血管病患者血脂水平。分析其原因为,大剂量阿托伐他汀钙药效更强,可降低游离态胆固醇的利用率,抑制肝脏中脂肪的合成,调节血脂浓度,为患者病情恢复奠定良好基础,进而改善缺血性脑血管病患者临床结局<sup>[6]</sup>。

炎症因子可通过多种途径机制参与缺血性脑血管病的发展,Hcy 水平过高是心血管疾病的危险因素,其可作用于机体产生氧自由基,导致脂质过氧化损伤血管,阻塞血流通路,加重缺血性脑血管病严重程度;CRP 能激活补体经典途径,增强吞噬细胞的吞噬作用并加剧炎症反应可进一步加重血管损伤;UA 为嘌呤代谢的最终产物,其水平升高,可增加氧自由基水平,从而损害线粒体、溶酶体功能,也可以促进膜脂质过氧化,对动脉内膜造成功能性损伤,加重病情<sup>[7]</sup>。本研究中,与对照组比,治疗后试验组患者血清 Hcy、CRP、UA 水平更低,表明大剂量阿托伐他汀钙可显著降低缺血性脑血管病患者体内炎症因子水平。分析其原因为,阿托伐他汀钙具有高效抗炎作用,能够促进血管内皮产生 NO,舒张血管、抑制血小板聚集,并抑制 Hcy、CRP、UA 等炎症因子生成,还可清除体内氧自由基并减轻氧化应激反应,减少血管内皮损伤,从而保护血管内皮细胞,而相比于常规剂量,大剂量阿托伐他汀钙对炎症因子释放抑制作用更强,有利于控制机体炎症反应,缓解临床症状<sup>[8]</sup>。

阿托伐他汀钙经过肝脏代谢,可能产生肝脏毒性,导致肝功能异常,并且呈药物剂量依赖关系,TBil、DBil 可反映肝细胞的代谢功能。本研究中,与治疗前比,治疗后两组患者 TBil、DBil 水平均显著升高,但治疗后组间 TBil、DBil 比较,差异无统计学意义,表明阿托伐他汀钙会增加

患者血清胆红素水平,但 40 mg 剂量不会明显增加肝功能损害,与臧颖卓等<sup>[9]</sup>的研究结果基本一致。通过对比两组间不良反应发生情况,发现组间不良反应总发生率,差异无统计学意义,表明使用大剂量阿托伐他汀钙治疗缺血性脑血管病患者不会明显增加不良反应的发生,安全性良好,与王艳玲等<sup>[10]</sup>的研究结果相符。

综上,缺血性脑血管病患者采用大剂量阿托伐他汀钙治疗相比于小剂量可以更有效减轻患者炎症反应,调节血脂代谢,降低血脂水平,且安全性良好。但本研究观察时间较短,样本量较少,后续仍需扩充样本量,延长研究时间进一步探究大剂量阿托伐他汀钙治疗的疗效与安全性。

## 参考文献

- [1] 杜卫,李靖宇,王翠,等.缺血性脑卒中脑微出血的危险因素及阿托伐他汀钙的治疗效果[J].贵州医科大学学报,2019,44(12):1481-1485.
- [2] 瞿伦学,刘妍汐,盘毓旻,等.不同剂量阿托伐他汀钙片对老年缺血性脑血管病患者影响的对比研究[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(2):69-71.
- [3] 姜明一.不同剂量阿托伐他汀对急性脑梗死微出血病人 Hcy、Lp-a 水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(15):2268-2271.
- [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.中国各类主要脑血管病诊断要点 2019[J].中华神经科杂志,2019,52(9):710-715.
- [5] 于莹,张娴.阿托伐他汀强化治疗对急性脑梗死患者血脂代谢、动脉粥样硬化及炎症因子的影响[J].医学理论与实践,2019,32(11):1671-1673.
- [6] 纪利利,李美杰,姚丽娜,等.不同剂量阿托伐他汀钙片对急性脑梗死病人血脂代谢、动脉粥样硬化及炎症因子的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(18):2714-2716.
- [7] 李凌.超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、尿酸在心血管疾病中的诊断价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(14):1765-1766.
- [8] 白毅婕,何剑波,苏航.不同剂量阿托伐他汀钙对缺血性脑血管病微出血患者血清炎症因子和血脂水平的影响[J].解放军医药杂志,2018,30(1):82-85.
- [9] 臧颖卓,王洁,彭莉,等.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[J].神经损伤与功能重建,2018,13(8):416-417.
- [10] 王艳玲,侯志刚,马媛媛,等.阿托伐他汀钙片治疗缺血性脑血管病的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(21):2101-2103.