

文章编号:1003-2754(2019)08-0688-04

阿托伐他汀钙对症状性大脑中动脉狭窄患者 脑血管储备能力影响的研究

刘镜升, 莫绮娴, 祁风, 余科, 韩玉乐

摘要: **目的** 探讨阿托伐他汀钙对症状性大脑中动脉狭窄患者脑血管储备能力的影响。**方法** 连续纳入2015年9月-2017年4月在广州医科大学附属第三医院荔湾医院神经内科住院就诊的症状性MCA狭窄患者(包括单侧和双侧狭窄),随机分成低剂量组(阿托伐他汀钙10 mg/d)及高剂量组(阿托伐他汀钙40 mg/d)。治疗3个月后,比较阿托伐他汀钙对脑血管储备能力的影响。**结果** 共纳入症状性MCA狭窄患者208例,其中低剂量组102例,高剂量组106例。(1)低剂量组治疗前CVR为 $(18.13 \pm 4.8)\%$,治疗后为 $(21.01 \pm 3.9)\%$;高剂量组治疗前CVR为 $(17.88 \pm 4.9)\%$,治疗后为 $(25.62 \pm 5.5)\%$,低剂量组及高剂量组治疗前后CVR差异均有统计学意义($P < 0.05$);(2)低剂量组治疗前后CVR差值 $(2.89 \pm 4.0)\%$,与高剂量组 $(7.74 \pm 6.7)\%$ 相比,两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 阿托伐他汀钙能改善症状性MCA狭窄患者的脑血管储备能力,强化剂量疗效更佳。

关键词: 阿托伐他汀钙; 脑血管储备能力; 症状性大脑中动脉狭窄; 缺血性卒中

中图分类号:R743.4 **文献标识码:**A

The effect of atorvastatin on cerebrovascular reserve capacity in patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis LIU Jingsheng, MO Qixian, QI Feng, et al. (Liwan Hospital, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510170, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of atorvastatin on cerebrovascular reserve capacity in patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis. **Methods** Symptomatic MCA stenosis patients (including unilateral and bilateral stenosis) in the Liwan Hospital of the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from September 2015 to April 2017 were enrolled. Patients were randomly divided into low-dose group (atorvastatin calcium 10 mg/d) and high-dose group (atorvastatin calcium 40 mg/d). After 3 months of treatment, the effects of statins on cerebrovascular reserve capacity were analyzed and compared. **Results** A total of 208 patients with symptomatic MCA stenosis were included, including 102 patients in the low-dose group and 106 patients in the high-dose group. (1) In low-dose group, the mean CVR was $(18.13 \pm 4.8)\%$ before treatment and $(21.01 \pm 3.9)\%$ after treatment; In high-dose group, the mean CVR was $(17.88 \pm 4.9)\%$ before treatment and $(25.62 \pm 5)\%$ after treatment. CVR were statistically significant different before and after treatment in each group with different doses of atorvastatin calcium ($P < 0.05$). (2) The change of CVR is $(2.89 \pm 4.0)\%$ in low-dose group and $(7.74 \pm 6.7)\%$ in high dose group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin calcium can improve the cerebrovascular reserve capacity of patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis with the most significant effects found in the high dose treated group.

Key words: Atorvastatin; Cerebral vascular reserve; Cerebral artery stenosis; Ischemic stroke

脑血管储备能力(cerebrovascular reserve, CVR)是指人体在面对生理或病理的刺激时,自行通过颅内小动脉和毛细血管的代偿性收缩或扩张来调节控制脑血流流量以适应大脑需求的能力^[1]。CVR作为缺血性卒中的独立危险因素^[2],对缺血性脑血管病的早期诊断、临床治疗以及预后和疗效的评价都具有重要的意义,可有助于辨别出缺血性脑卒中的高危人群。颅内外动脉血管功能受损是缺血性脑卒中的常见原因,在我国尤其好发于颅内大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)。在临床中,对于症状性大脑中动脉狭窄患者,需对CVR进行密切关注,

如出现CVR受损,则需及时采取有效措施,防止CVR继续下降导致缺血性卒中复发的严重后果。本研究主要探讨阿托伐他汀钙对症状性大脑中动脉狭窄患者CVR的影响,为临床应用提供依据。

收稿日期:2019-06-04;修订日期:2019-07-30

基金项目:广东省科技厅计划项目(No. 2014A020212688);广州市荔湾区科信局科研立项(No. 20150074, No. 2016080050)

作者单位:(广州医科大学附属第三医院荔湾医院神经内科,广东 广州 510170)

通讯作者:祁风, E-mail: qifeng2808@126.com

1 资料与方法

1.1 研究对象 连续纳入2015年9月-2017年4月在广州医科大学附属第三医院荔湾医院神经内科住院就诊的症状性MCA狭窄患者(包括单侧和双侧狭窄)。纳入标准:(1)年龄50~80岁,性别不限;(2)有清晰的颞部超声窗口,可清晰探及颅内血流动力学变化;(3)梗死灶或缺血区位于MCA供血区域,并经头部MRI或头部CT确认;(4)同意并签署同意书。排除标准:(1)合并有其他的颅内或颅外血管狭窄;(2)有严重肝肾功能损害、心房纤颤、心脏瓣膜病等严重心脏病及恶性肿瘤者;(3)有甲亢、颅内动静脉畸形等影响TCD检测结果疾病者;(4)mRS评分 ≥ 3 分者;(5)颈动脉彩超提示颈动脉狭窄 $\geq 50\%$ 者;(6)不能配合CO₂试验。

1.2 研究方法

1.2.1 一般情况调查及辅助检查 详细记录入选患者的年龄、性别、疾病史、吸烟史、饮酒史及内科检查。辅助检查包括:血常规、尿常规、肝肾功能、肌酸激酶、血脂、血糖、颈动脉超声等。

1.2.2 MCA狭窄TCD检查及判定 我院经颅多普勒超声诊断仪是由德国DWL公司生产的Multi-Dop $\times 2$ TCD仪,利用QL 3.0软件记录,所有入组患者均由具有5y或以上TCD检测经验的神经内科医生操作。受试者安静平躺于检查床上,操作者利用2MHz探头经颞窗处检查双侧MCA,并记录MCA收缩期血流速度(V_s)、舒张期血流速度(V_d)、平均血流速度(V_m)、血流方向、频谱形态及搏动指数(PI)等参数进行脑血流动力学判定。MCA狭窄诊断标准^[3]:(1)收缩峰速度(V_s) ≥ 140 cm/s,或平均血流速度(V_m) ≥ 120 cm/s;(2)低频成分增加;(3)可有涡流和血管杂音出现;(4)可有狭窄处的远端和近端血流速度减低;(5)可有侧支循环。血管狭窄分级标准:140 \leq V_s \leq 180 cm/s为轻度狭窄;180 \leq V_s \leq 220 cm/s为中度狭窄;V_s $>$ 220 cm/s为高度狭窄。

1.2.3 CVR检测方法 应用TCD CO₂试验评价患者CVR。采用德国DWL公司的Multi-Dop $\times 2$ TCD检测仪,用QL 3.0软件监测CVR。将2个2MHz探头用Spencer支架固定于双颞窗,监测血管取双侧MCA,取样门深(55~65 mm),调整增益等参数使血流背景活动清晰,待受检者双侧MCA血流速度基线平稳后,记录静息状态MCA平均血流速度,随后使患者吸入5% CO₂和95% O₂混合气体1 min,诱发高碳酸血症,记录吸入气体后双侧MCA血流速度,取狭窄侧血流速度变化计算CVR,如果

双侧MCA狭窄,则取两侧血流速度平均值作为该患者记录血流速度计算CVR。CVR计算方法^[4]:吸气后流速增加率=(吸气后流速-吸气前流速)/吸气前流速 $\times 100\%$ 。

1.2.4 他汀类药物干预 入组的症状性MCA狭窄患者,按随机表随机分为两组,在常规抗血小板药物,及高血压、糖尿病等基础疾病治疗基础上,分别予阿托伐他汀钙(辉瑞公司)10 mg/d(低剂量组)及40 mg/d(高剂量组),每晚口服,共3 m。

1.2.5 病例随访 对研究对象每月随访一次,观察患者服药情况及药物副作用,随访的形式包括电话随访和定期来院回访,在治疗3 m后对所有入组对象复查CVR。

1.2.6 统计学分析 所有数据采用SPSS 16.0软件包进行分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,计量资料组间比较采用独立样本 t 检验或校正 t 检验,计数资料用百分比描述,计数资料组间比较采用 χ^2 检验分析或Fisher确切检验。

2 结果

2.1 研究对象基本资料 本研究经TCD筛选入组的症状性MCA狭窄受检者共224例(男性122例,女性102例),随机分成低剂量组和高剂量组,每组112例;结束时完成随访208例,其中低剂量组102例,高剂量组106例。共失访16例(低剂量组10例,高剂量组6例),其中10例药物依从性差,4例死亡(2例死亡原因肺部感染,1例死亡原因为胃出血,1例死亡原因为肺癌),2例离开广州失访。失访的16例患者数据均剔除出本次研究。完成随访的208例受检者中,其中男性112例,女性96例,年龄50~80岁,平均(64.60 \pm 7.72)岁;低剂量组102例(男59例,女43例,平均年龄63.94 \pm 7.23);高剂量组106例(男53例,女53例,平均年龄65.24 \pm 8.14),两组入选病例在年龄、性别、糖尿病史、高血压病史、吸烟史、饮酒史、高脂血症史、冠心病史、肝肾功能、肌酸激酶、MCA狭窄程度差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表1、表2)。

2.2 不同剂量组阿托伐他汀钙治疗前后CVR的比较 低剂量组治疗前CVR为(18.13 \pm 4.8)%,治疗后为(21.01 \pm 3.9)%;高剂量组治疗前CVR为(17.88 \pm 4.9)%,治疗后为(25.62 \pm 5.5)%。对不同剂量组阿托伐他汀钙治疗前后CVR进行配对 t 检验,结果显示低剂量组及高剂量组治疗前后CVR差异均有统计学意义($P < 0.05$)(见表3)。

2.3 不同剂量组阿托伐他汀钙治疗前后CVR变化值比较 低剂量组治疗前后CVR差值(2.89 \pm

4.0)% ;高剂量组治疗前后 CVR 差值 (7.74 ± 6.7)% ,对不同剂量组阿托伐他汀治疗前后 CVR 变化值进行 Levene 法方差齐性检验, $P < 0.05$ 方差不

齐,对其进行两独立样本校正 t 检验,结果显示两者差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 4)。

表 1 208 例症状性 MCA 狭窄患者的基线资料的比较[例(%)]

基线资料	低剂量组($n=102$)	高剂量组($n=106$)	检验值	P 值
性别(男)	59(57.8)	53(50.0)	1.287 [△]	0.257
年龄(岁)	63.94 ± 7.23	65.24 ± 8.14	-1.211*	0.227
吸烟史	27(26.5)	25(23.6)	0.231 [△]	0.631
饮酒史	24(23.5)	22(20.8)	0.232 [△]	0.630
高血压病	53(52.0)	55(51.9)	0.000 [△]	0.991
高血脂	39(38.2)	45(42.5)	0.384 [△]	0.535
糖尿病	34(33.3)	28(26.4)	1.189 [△]	0.276
脑卒中病史	18(17.6)	24(22.6)	0.805 [△]	0.370
冠心病	14(13.7)	12(11.3)	0.275 [△]	0.600
ALT	20.14 ± 5.00	20.81 ± 5.92	-0.886*	0.377
AST	20.21 ± 4.82	20.45 ± 5.26	-0.352*	0.725
CR	78.72 ± 9.59	80.42 ± 9.74	-1.261*	0.209
CK	78.25 ± 19.96	79.13 ± 20.71	-0.311*	0.756

注:△为 χ^2 值,*为 t 值;低剂量组与高剂量组基线资料比较 $P > 0.05$

表 2 208 例症状性 MCA 狭窄患者血管狭窄程度比较[例(%)]

MCA 狭窄程度	低剂量组($n=102$ 例)	高剂量组($n=106$ 例)	χ^2	P 值
轻度	50(49.0)	48(45.3)		
中度	30(29.4)	32(30.2)		
重度	22(21.6)	26(24.5)	0.362	0.834

低剂量组和高剂量组 MCA 狭窄程度比较 $P > 0.05$

表 3 不同剂量组阿托伐他汀钙治疗前后 CVR 比较

	治疗前	治疗后	t 值	P 值
低剂量组($n=102$)	18.13 ± 4.8%	21.01 ± 3.9%	-7.202	0.000 [#]
高剂量组($n=106$)	17.88 ± 4.9%	25.62 ± 5.5%	-11.82	0.000*

低剂量组治疗前后 CVR 比较 $\#P < 0.05$;高剂量组治疗前后 CVR 比较* $P < 0.05$

表 4 不同剂量组治疗前后 CVR 变化值比较

	低剂量组($n=102$)	高剂量组($n=106$)	校正 t 值	P 值
治疗前后 CVR 差值(%)	2.89 ± 4.0	7.74 ± 6.7	-6.325	0.000 [#]

低剂量组与高剂量组治疗前后 CVR 差值比较 $\#P < 0.05$

2.4 不同剂量组阿托伐他汀钙治疗后不良事件情况 所有入组患者在服用不同剂量阿托伐他汀钙随访期间,6例(4例高剂量组,2例低剂量组)出现 AST、ALT 轻度升高;3例(2例高剂量组,1例低剂量组)出现 CK 升高,但均未超过正常上限的两倍,未行停药处理。继续治疗后复查上述指标均恢复正常。

3 讨论

CVR 是一种内源性抗缺血能力,如果 CVR 受损,那么出现缺血性脑卒中的几率就较 CVR 正常的人群高^[5]。目前,临床上较常用的 CVR 测定法为 TCD 结合激发试验,通过测量激发试验前后脑血流动力学参数的改变来间接反映 CVR 功能。目前临床上应用最广泛的激发试验有:屏气试验、静脉注射

乙酰唑胺试验和 CO₂ 试验。而这 3 种方法各有优缺点。CO₂ 试验与其余相比具有重复性及安全性好的特点,普遍得到认可^[6]。本研究采用 TCD 结合 CO₂ 试验的方法,患者容易接受和配合,依从性及耐受性较好,能较为准确地评价 CVR。

CVR 受损的患者,其脑小动脉和毛细血管对 CO₂ 浓度的改变失去了敏感性,即便 CO₂ 浓度增高, MCA 的 CVR 变化仍不明显。CVR 的受损使处于低灌注的脑血管更易发生堵塞,增加了发生缺血性脑卒中机会, CVR 的检测对缺血性脑血管病的诊断、预后、治疗等都具有十分重要意义。Gupta 等^[7]对 991 例颈动脉狭窄患者的 CVR 与卒中风险进行了 Meta 分析,结果显示颈动脉 CVR 的下降与脑卒中风险呈明显正相关关系($OR = 3.86 > 1$)。Kuroda 等^[8]运用 Spect 结合乙酰唑胺试验对 77 例缺血性脑血管病患者的 CVR 进行研究,随访跟踪平均约 15 个月,所有患者在随访期间均进行脑血管病二级预防用药,结果显示 CVR 下降者较 CVR 正常者脑卒中复发率高。

CVR 的下降使缺血性卒中的发生及复发率升高,是缺血性脑卒中的独立危险因素。据报道^[9], CVR 低下者发生缺血性卒中的危险性是正常者的 4 ~ 5 倍。临床治疗中防止甚至逆转 CVR 的下降就显得尤为重要。他汀类药物作为一种强降脂药物,它的作用是能够延缓动脉粥样硬化斑块的形成,减小斑块,此外,还有改善内皮细胞功能、对抗或减轻炎症、减轻血栓形成反应和增加内皮细胞数量等^[10]。近年来,国内外多项研究表明,他汀类药物能够改善缺血性卒中患者 CVR。这可能是由于他汀类药物能够调节血管功能进而改善 CVR。有学者认为他汀类药物能改善缺血性卒中患者的 CVR,且高剂量他汀类药物效果较低剂量显著。王永杰^[11]等比较不同剂量辛伐他汀对缺血性脑卒中患者血脂水平及 CRV 的影响,通过 TCD 结合屏气试验评价了 98 例缺血性脑卒中患者的 CVR,随机分为两组各 49 例,治疗组给予大剂量辛伐他汀(40 mg/d)治疗;对照组给予小剂量辛伐他汀(20 mg/d),结果提示辛伐他汀治疗缺血性脑卒中患者可改善其 CVR,且大剂量效果更佳。陈镇涛等^[12]采用大剂量辛伐他汀强化治疗缺血性脑血管病,结果提示大剂量辛伐他汀强化治疗缺血性脑血管病的效果显著,可明显改善患者的血脂水平及脑血管储备能力。但是仍有学者认为虽然他汀类药物能改善患者 CVR,但是高剂量与低剂量相比无明显差别。本研究对入组的 208 例症状性 MCA 狭窄患者分成两组,予以不同剂量阿托伐他汀钙治疗 3 个月,比较其 CVR 的变化。结果显示不同剂量组阿托伐

他汀钙治疗前后, CVR 均有改善,且高剂量组改善较低剂量组明显,提示阿托伐他汀钙能改善 MCA 狭窄患者 CVR,而且强化剂量治疗疗效更佳。

他汀类药物使用的剂量范围较大,10 ~ 80 mg/d,许多研究表明高剂量(80 mg/d)他汀类药物与低剂量(10 mg/d)他汀类药物的安全性无显著差异^[13]。本研究中所有入组患者在服用阿托伐他汀钙随访期间,6 例(4 例高剂量组,2 例低剂量组)出现 AST、ALT 轻度升高;3 人(2 人高剂量组,1 人低剂量组)出现 CK 轻度升高,但均未超过正常上限的两倍,未行停药处理,继续治疗后复查上述指标均恢复正常。提示阿托伐他汀钙具有良好的安全性。综上所述,他汀类药物能改善症状性 MCA 狭窄患者的脑血管储备能力,强化剂量疗效更佳,且临床应用的安全性好。

[参考文献]

- [1] 王拥军. 重视非致残性高危缺血性脑血管事件[J]. 中华内科杂志, 2015, 54: 745-746.
- [2] 余科, 祁风, 韩玉乐, 等. 经颅多普勒彩超对大脑中动脉狭窄患者脑血管储备功能的临床评估[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(11): 999-1001.
- [3] 祁风, 崔香丽, 余科, 等. 他汀类药物对脑梗死合并大脑中动脉狭窄患者转归影响的研究[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(11): 108-110.
- [4] 黄忠卫, 陈刚, 倪海鑫, 等. 症状性大脑中动脉缺血患者脑血管储备能力的变化及其相关因素[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(1): 25-27.
- [5] 郭杰, 周璇, 陈延, 等. 单侧大脑中动脉狭窄患者脑灌注与脑血管储备力的相关性[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(3): 210-212.
- [6] 丁笑笑, 石进, 陈予东. 二氧化碳吸入负荷试验对脑动脉重度狭窄或闭塞患者脑血管储备能力的评估[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(8): 845-848.
- [7] Gupta A, Chazen JL. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: A systematic review and meta-analysis[J]. Stroke, 2012, 43(11): 2884-2891.
- [8] Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, et al. Longterm prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it[J]. Stroke, 2001, 32: 2110-2116.
- [9] 黄红莉, 郑华, 李京刚, 等. 大脑中动脉狭窄患者的脑血管反应性与脑梗死相关性研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2011, 19(1): 54-56.
- [10] 张艳丛. 阿托伐他汀的临床应用及研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(16): 2616-2618.
- [11] 王永杰, 刘丙阳, 马小珂, 等. 不同剂量辛伐他汀对缺血性脑血管病患者血脂水平及脑血管储备能力的影响的比较[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 8(22): 67-68.
- [12] 陈镇涛, 钟冬梅, 胡英, 等. 大剂量辛伐他汀强化治疗对缺血性脑血管病患者血脂水平及脑血管储备能力的临床价值[J]. 中国医药科学, 2015, 5(21): 92-94.
- [13] Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, et al. Atorvastatin: safety and tolerability[J]. Expert Opin Drug Saf, 2010, 9(4): 667-674.