

· 药物与临床 ·

阿托伐他汀对脑小血管病并认知功能损伤患者的影响

黄海峰¹, 秦波²

【摘要】 目的 探讨阿托伐他汀对脑小血管病并认知功能损伤患者的影响。**方法** 选取2016年4月—2017年5月枣庄市峰城区人民医院收治的脑小血管病并认知功能损伤患者90例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组45例。对照组患者进行常规治疗+阿司匹林、尼莫地平治疗,观察组患者在对照组基础上给予阿托伐他汀治疗;两组患者均治疗6个月。比较两组患者临床疗效,治疗前后血脂指标{包括三酰甘油(TG)、脂蛋白(a)[Lp(a)]、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及游离脂肪酸(FFA)}、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、日常生活活动能力量表(ADL)评分,观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** (1)观察组患者临床疗效优于对照组($P<0.05$)。(2)治疗前两组患者TG、Lp(a)、LDL-C、FFA水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者TG、Lp(a)、LDL-C、FFA水平均低于对照组($P<0.05$)。(3)治疗前两组患者MoCA评分、ADL评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者MoCA评分、ADL评分高于对照组($P<0.05$)。(4)两组患者治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 阿托伐他汀治疗脑小血管病并认知功能损伤患者的临床疗效确切,能有效降低患者血脂指标,减轻患者认知功能损伤,提高患者日常生活能力,且安全性较高。

【关键词】 脑小血管病; 认知障碍; 阿托伐他汀; 治疗结果

【中图分类号】 R 743 R 741 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.02.023

黄海峰, 秦波. 阿托伐他汀对脑小血管病并认知功能损伤患者的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(2): 97-100. [www.syxnf.net]

HUANG H F, QIN B. Impact of atorvastatin on cerebral small vessel disease patients complicated with cognitive impairment [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(2): 97-100.

Impact of Atorvastatin on Cerebral Small Vessel Disease Patients Complicated with Cognitive Impairment HUANG Haifeng¹, QIN Bo²

1. Department of Neurology, the People's Hospital of Yicheng District, Zaozhuang, Zaozhuang 277300, China

2. Department of Pharmacy, the People's Hospital of Yicheng District, Zaozhuang, Zaozhuang 277300, China

【Abstract】 Objective To investigate the impact of atorvastatin on cerebral small vessel disease patients complicated with cognitive impairment. **Methods** From April 2016 to May 2017, 90 cerebral small vessel disease patients complicated with cognitive impairment were selected in the People's Hospital of Yicheng District, Zaozhuang, and they were divided into control group and observation group according to random number table method, each with 45 cases. Patients in control group received aspirin combined with nimodipine based on conventional treatment, while patients in observation group received atorvastatin based on that of control group; both groups continuously treated for 6 months. Clinical effect, blood lipids(TG, Lp(a), LDL-C, FFA), MoCA score and ADL score before and after treatment were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions was observed during treatment. **Results** (1) Clinical effect in observation group was statistically significantly better than that in control group ($P<0.05$). (2) No statistically significant difference of levels of TG, Lp(a), LDL-C or FFA was found between the two groups before treatment ($P>0.05$), while levels of TG, Lp(a), LDL-C and FFA in observation group were statistically significantly lower than those in control group after treatment ($P<0.05$). (3) No statistically significant difference of MoCA score or ADL score was found between the two groups before treatment ($P>0.05$), while MoCA score and ADL score in observation group were statistically significantly higher than those in control group ($P<0.05$). (4) No statistically significant difference of incidence of adverse reactions was found between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Atorvastatin has certain clinical effect in treating cerebral small vessel disease patients complicated with cognitive impairment, can effectively reduce the blood lipid index, relieve the cognitive impairment and improve the activity of daily living, with relatively high safety.

【Key words】 Cerebral small vessel disease; Cognition disorders; Atorvastatin; Treatment outcome

1.277300 山东省枣庄市峰城区人民医院神经内科

2.277300 山东省枣庄市峰城区人民医院药剂科

脑小血管病指脑动脉血栓、脑动脉炎、脑动脉粥样硬化及颅内血管畸形等各类脑部小血管疾病,主要表现为认知障碍^[1]。研究表明,50%以上的脑小血管病患者最终可由认知障碍逐渐发展为血管性痴呆,丧失正常自主神经功能与生活自理能力,生存质量严重影响^[2]。高血压、长期胆固醇与低密度脂蛋白过高及血管内淀粉样物质沉积是脑小血管病的主要病因,患者常由于脑部血管破裂或脑组织缺血而导致致残或死亡^[3]。近年来随着肿瘤发病率增加、人口老龄化加剧,我国脑小血管病患者数量呈不断增加趋势^[4]。目前,临床治疗脑小血管病主要采用多奈哌齐、阿司匹林等常规治疗方案,虽降低血小板凝聚率,改善患者脑部血流情况,但在调节血脂方面无明显作用,也无法减轻外周血管功能损伤。有研究显示,阿托伐他汀治疗高血压、高脂血症具有较好的临床疗效^[5]。但国内关于阿托伐他汀治疗脑小血管病临床疗效的研究报道较少。本研究旨在分析阿托伐他汀对脑小血管病并认知功能损伤患者的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年4月—2017年5月枣庄市峰城区人民医院收治的脑小血管病并认知功能损伤患者90例,均符合2015年《中国脑小血管病诊治共识》^[6]中脑小血管病的诊断标准及《血管性认知障碍诊治指南》^[7]中认知功能的诊断标准。排除标准^[8]:(1)合并系统性红斑狼疮、脉管炎等免疫系统疾病者;(2)合并慢性肾炎、急性肾损伤等肾脏疾病者;(3)合并脑水肿、闭合性颅脑损伤、大面积脑梗死者;(4)合并低血压、心源性休克者;(5)伴有意识不清或精神疾病者;(6)合并病毒性肝炎、肝硬化等肝脏疾病者;(7)合并甲状腺肿大、库欣综合征等内分泌疾病者。采用随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组,每组45例。对照组患者中男22例,女23例;年龄41~78岁,平均年龄(57.9±6.5)岁;疾病类型:动脉粥样硬化15例,脑动脉血栓15例,脑动脉炎15例。观察组患者中男23例,女22例;年龄40~79岁,平均年龄(58.1±6.4)岁;疾病类型:动脉粥样硬化14例,脑动脉血栓15例,脑动脉炎16例。两组患者性别($\chi^2=0.04$)、年龄($t=0.15$)、疾病类型($\chi^2=0.07$)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经枣庄市峰城区人民医院医学伦理委员会审核批准,所有患者自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.2 方法 两组患者入院后均给予脑血管病相关治疗与护理干预,包括健康知识讲解、饮食指导、心理疏导、控制血压、控制血糖及预防并发症等,对照组患者给予阿司匹林(四川升和泸医制药有限公司生产,国药准字H51021384)口服,1片/次,1次/d;同时给予尼莫地平(广东华南药业集团有限公司生产,国药准字H44025019)口服,2片/次,3次/d。观察组患者在对照组基础上加用阿托伐他汀钙(武汉中有药业有限公司生产,国药准字H20123064)口服,1片/次,1次/d。两组患者均治疗6个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 比较两组患者临床疗效。以治疗后日常生活活动能力量表(ADL)评分 ≥ 70 分,蒙特利尔认知评估量

表(MoCA)评分 ≥ 26 分,生活自理能力明显提高,认知功能改善明显为显效;治疗后ADL评分 ≥ 60 分,MoCA评分 ≥ 20 分,生活自理能力有所提高,认知功能有所改善为有效;治疗后ADL评分 <60 分,MoCA评分 <20 分,生活自理能力未提高,认知功能未改善为无效^[9]。

1.3.2 血脂指标 分别于治疗前1d与治疗1d清晨抽取两组患者空腹外周静脉血5ml,静置10min,3000r/min离心10min(离心半径4cm),取上清液,采用吉林省维尔医疗器械有限公司生产的全自动生化分析仪检测血清三酰甘油(TG)、脂蛋白a[Lp(a)]、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及游离脂肪酸(FFA)水平。

1.3.3 认知功能及日常生活能力 采用MoCA评价两组患者治疗前后认知功能,总分30分,评分越高提示患者语言、抽象思维、定向力等认知功能越好。采用ADL评价两组患者治疗前后日常生活能力,该量表包括10个日常基础活动项目,总分100分,评分越高提示患者日常生活能力越好。

1.3.4 不良反应 观察两组患者治疗期间不良反应发生情况,主要包括皮疹、头晕头痛、肝功能损伤[包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血肌酐(Scr)异常]、肾功能损伤。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组患者临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($u=-2.19$, $P=0.03$,见表1)。

表1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	45	18 (40.0)	14 (31.1)	13 (28.9)
观察组	45	26 (57.8)	15 (33.3)	4 (8.9)

2.2 血脂指标 治疗前两组患者TG、Lp(a)、LDL-C、FFA水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者TG、Lp(a)、LDL-C、FFA水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表2)。

2.3 MoCA评分、ADL评分 治疗前两组患者MoCA评分、ADL评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者MoCA评分、ADL评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表3)。

2.4 不良反应 治疗期间,对照组患者出现皮疹2例、头痛头晕1例,无一例患者出现肝肾功能损伤,不良反应发生率为6.7%;观察组患者出现皮疹2例、头痛头晕2例、ALT异常升高(ALT为53U/L)1例,停用阿托伐他汀2周后复查ALT恢复正常,不良反应发生率为11.1%。两组患者治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.137$, $P=0.711$)。

表2 两组患者治疗前后血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
Table 2 Comparison of blood lipids index between the two groups before and after treatment

组别	例数	TG		Lp (a)		LDL-C		FFA	
		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	45	2.63 ± 0.52	2.41 ± 0.43	353.3 ± 58.3	323.4 ± 51.7	3.43 ± 0.78	3.26 ± 0.67	1.07 ± 0.26	0.92 ± 0.20
观察组	45	2.67 ± 0.50	1.93 ± 0.20	351.9 ± 59.3	281.5 ± 42.7	3.38 ± 0.75	2.30 ± 0.42	1.02 ± 0.23	0.34 ± 0.10
t 值		0.37	6.78	0.13	4.19	0.31	8.14	0.96	17.40
P 值		0.71	<0.01	0.89	<0.01	0.75	<0.01	0.33	<0.01

注: TG= 三酰甘油, Lp (a) = 脂蛋白 a, LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇, FFA= 游离脂肪酸

表3 两组患者治疗前后 MoCA 评分、ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of MoCA score and ADL score between the two groups before and after treatment

组别	例数	MoCA 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	17.2 ± 3.1	19.5 ± 3.8	55.1 ± 12.4	58.5 ± 14.2
观察组	45	17.3 ± 3.1	26.2 ± 3.9	55.2 ± 12.4	71.4 ± 16.5
t 值		0.10	8.11	0.02	3.96
P 值		0.91	<0.01	0.97	<0.01

注: MoCA= 蒙特利尔认知评估量表, ADL= 日常生活活动能力量表

3 讨论

脑小血管病是发病率较高的神经系统疾病之一,我国每年收治的脑小血管病患者达200万左右,其中30%~40%患者存在不同程度认知障碍^[10],而轻度认知障碍是血管性痴呆的早期表现。脑小血管病的发病机制目前尚不明确,但TG与LDL-C水平过高可损伤脑部小血管壁,导致血管腔狭窄、硬化甚至破裂,进而增加血管性认知障碍的发生风险^[11]。王向明等^[12]研究结果显示,较高水平的FFA和Lp(a)可导致神经纤维受损,加速轻度认知障碍发展为血管性痴呆的进程。目前,常规药物如阿司匹林、尼莫地平对脑小血管病患者的认知功能损伤无明显治疗作用,故患者综合治疗效果欠佳^[13]。

既往研究表明,血脂异常与脑小血管病患者认知功能下降有关^[14]。TG水平长期处于升高状态,可使患者体内血液黏度增加,血流速度减慢,导致脑部血液供应不足,使大量代谢废物沉积于血管壁而造成血管堵塞甚至形成血栓,进而影响患者正常脑部血液供应与自主神经功能。LDL-C是一种运载胆固醇的脂蛋白颗粒,过量LDL-C携带大量胆固醇进入脑部小血管后沉积于血管壁,损伤血管并导致动脉粥样硬化。Lp(a)和FFA与LDL-C相似,水平过高均可增加患者心脑血管疾病发生风险,损伤正常神经功能。阿托伐他汀具有高度亲脂性,能通过一系列反应竞争性抑制胆固醇合成体系中的各类还原酶生成,中断各类脂质的合成过程,从而有效降低患者体内TG、LDL-C、Lp(a)及FFA水平,改善脑部血液供应,减轻血管与神经纤维损伤,提高神经元细胞因子活性,进而达到改善患者认知功能的目的^[15]。本研究结果显示,治疗后观察组患者临床疗效优于对照组,TG、Lp(a)、LDL-C、FFA水平均低于对照组,表明阿托伐他汀治疗脑小血管病并认知功能损伤患者的临床疗效确切,能有效降低患

者血脂指标。

阿托伐他汀还具有抗炎、抗氧化等作用,能够减少肿瘤坏死因子 α 、白介素6等炎症因子的生成,保护血管内皮功能,抑制血小板活性,减轻脑小血管由于长期脂质物质堆积而引发的脑动脉炎,加速神经冲动传导,有利于巩固记忆功能,在一定程度上改善患者认知功能^[16]。认知功能会随年龄增长而出现明显的衰退,可从轻度认知障碍发展为痴呆。阿托伐他汀可减少血管病变的发生,有效防止患者认知功能下降,分析其原因可能与阿托伐他汀直接通过阻断类戊二烯中间体的合成和阻止 β 淀粉样蛋白的形成及减少载脂蛋白E分泌有关。本研究结果显示,治疗后观察组患者MoCA评分与ADL评分均高于对照组,表明阿托伐他汀可有效减轻脑小血管病并认知功能损伤患者认知功能损伤,提高患者日常生活能力,与武建朝等^[17]研究结果一致。本研究结果还显示,两组患者治疗期间不良反应发生率间无统计学意义,提示阿托伐他汀未增加不良反应的发生。

综上所述,阿托伐他汀治疗脑小血管病并认知功能损伤患者的临床疗效确切,能有效降低患者血脂指标,减轻患者认知功能损伤,提高患者日常生活能力,且未增加不良反应发生,安全性较高,值得在临床实践推广。但本研究为单中心研究,样本量较小,可能导致结果存在偏倚,今后将扩大样本量、联合多中心、延长随访时间进一步观察阿托伐他汀对脑小血管并认知功能损伤患者的影响。

参考文献

- [1] 龙建庭, 游咏. 尼莫地平联合阿托伐他汀治疗对血管性认知障碍患者的MDA和MMP-9影响的研究[J]. 卒中与神经疾病, 2015, 22(6): 357-359. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2015.06.011.
- [2] 马勋龙, 刘洋贝, 刘荣雁, 等. 依达拉奉联合阿托伐他汀钙对老年血管性痴呆患者血液流变学及颈动脉硬化斑块的影响[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(7): 77-81. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2017.07.021.
- [3] 卓伟东, 李伟仕. 阿托伐他汀联合多奈哌齐对血管性认知功能障碍患者脑血管及认知功能的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(8): 32-35. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.08.008.
- [4] 谭兵, 陈元媛, 张铭, 等. 阿托伐他汀钙治疗脑血管动脉粥样硬化患者的效果及作用机制[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(5): 449-452. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.05.005.
- [5] 彭富, 黄载文, 梁耀武. 阿托伐他汀对不同阶段血管性认知功

· 药物与临床 ·

小牛血去蛋白提取物注射液治疗缺血性脑卒中的临床疗效及其对同型半胱氨酸、C 反应蛋白、D- 二聚体水平的影响

王敏¹, 李玉华², 王宝英³, 余大莲¹, 余小龙¹

【摘要】 目的 探讨小牛血去蛋白提取物注射液治疗缺血性脑卒中的临床疗效及其对同型半胱氨酸(Hcy)、C 反应蛋白(CRP)、D- 二聚体水平的影响。**方法** 选取2016年1月—2017年2月青海省中医院收治的缺血性脑卒中患者102例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组51例。对照组患者采取常规治疗,观察组患者在对照组基础上给予小牛血去蛋白提取物注射液治疗;两组患者均连续治疗2周。比较两组患者临床疗效,治疗前及治疗2周后Hcy、CRP及D- 二聚体水平,治疗前及治疗3d局部造影剂平均通过时间(rMTT)>145%的面积,治疗前及治疗1周血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,治疗前及治疗2周后简易智力状态检查量表(MMSE)评分和Barthel指数评分,并观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** (1)观察组患者临床疗效优于对照组($P<0.05$)。(2)治疗前两组患者Hcy、CRP、D- 二聚体水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗2周后观察组患者Hcy、CRP、D- 二聚体水平低于对照组($P<0.05$)。(3)治疗前两组患者rMTT>145%的面积、血清NSE水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者治疗3d rMTT>145%的面积小于对照组,治疗1周血清NSE水平低于对照组($P<0.05$)。(4)治疗前两组患者MMSE评分、Barthel指数评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗2周后观察组患者MMSE评分、Barthel指数评分高于对照组($P<0.05$)。(5)两组患者治疗期间均未发生明显不良反应。**结论** 小牛血去蛋白提取物注射液治疗缺血性脑卒中的疗效确切,可有效降低Hcy、CRP、D- 二聚体水平,挽救缺血半暗带脑组织,改善认知功能,提高日常生活活动能力,且安全性较高。

【关键词】 卒中;小牛血去蛋白提取物注射液;同型半胱氨酸;C 反应蛋白;D- 二聚体**【中图分类号】** R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.02.024

1.810000 青海省西宁市,青海省中医院检验科 2.810000 青海省西宁市,青海省中医院脑病科 3.810000 青海省西宁市,青海红十字医院检验科

通信作者:王敏, E-mail: wm32578@163.com

- 能障碍患者血脂和认知功能的影响[J].实用临床医药杂志, 2016, 20(9): 29-31.DOI: 10.7619/jcmp.201609008.
- [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.中国脑小血管病诊治共识[J].中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.004.
- [7] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组.血管性认知障碍诊治指南[J].中华神经科杂志, 2011, 44(2): 142-147.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.02.017.
- [8] 蔡令仲,谢朝金.降脂排毒胶囊联合阿托伐他汀治疗脑梗死合并血脂异常43例[J].武警医学, 2015, 26(9): 946-948. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2015.09.027.
- [9] 俞波,吕望强,章群,等.美金刚、阿托伐他汀联合多奈哌齐治疗老年血管性痴呆疗效观察[J].药物流行病学杂志, 2017, 25(6): 382-385.
- [10] 韩晶,成娜,徐海,等.康复训练联合阿托伐他汀对SIVD患者认知功能及日常行为能力的影响[J].现代生物医学进展, 2017, 17(17): 3282-3284.DOI: CNKI: SUN: SWCX.0.2017-17-021.
- [11] 谭宝慧,刘健鹏.阿托伐他汀联合肠溶阿司匹林对短暂性脑缺血发作患者血压和血脂的影响[J].中国实验诊断学, 2016, 19(2): 206-208.
- [12] 王向明,陆学胜,许敏,等.脑血管病与血管性认知障碍的相关性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(20): 2448-2449.DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2016.20.039.
- [13] 彭玲,孙华,罗迦,等.阿托伐他汀对高血压伴血脂异常患者凝血及内皮功能的改善[J].血栓与止血学, 2017, 23(2): 240-242.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2017.02.019.
- [14] 黄斌,秦怀洲.脑小血管病引发脑白质疏松与患者认知功能障碍的关系[J].河北医学, 2018, 24(1): 174-176.DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2018.01.046.
- [15] 王潇,郭宗君,季晓云,等.血管性认知障碍发病危险因素预测模型研究[J].青岛大学医学院学报, 2017, 5(3): 253-256.DOI: 10.13361/j.qdyxy.201703001.
- [16] 周爱红.血管性认知功能障碍防治[J].中国实用内科杂志, 2016, 36(11): 942-946.DOI: 10.7504/nk2016100203.
- [17] 武建朝,张娜,陈晓虹.阿托伐他汀治疗脑小血管病伴发认知功能损害的效果观察[J].广西医科大学学报, 2018, 35(1): 84-87.DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2018.01.023.

(收稿日期:2018-10-26;修回日期:2019-01-10)

(本文编辑:刘新蒙)