

阿托伐他汀强化治疗对颈动脉粥样硬化的影响及用药安全性研究

何文钦, 阮志芳, 傅懋林, 戴为正 (中国人民解放军第一八〇医院神经内科, 福建泉州 362000)

【摘要】 目的 探讨阿托伐他汀强化治疗对颈动脉粥样硬化的影响及用药安全性。**方法** 选择 2011 年 10 月至 2013 年 1 月该院收治的 98 例颈动脉粥样硬化患者为研究对象。随机分为对照组 46 例和观察组 52 例, 对照组采用阿托伐他汀 20 mg/d 常规剂量治疗, 观察组采用 40 mg/d 阿托伐他汀强化治疗。比较两组血脂、超敏 C 反应蛋白水平、颈动脉内膜中膜厚度(IMT)、斑块面积、用药安全性差异。**结果** 观察组患者血清胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、超敏 C 反应蛋白、IMT、斑块面积 $[(3.62 \pm 0.73)$ 、 (1.51 ± 0.43) 、 (1.57 ± 0.42) mmol/L、 (1.83 ± 0.33) mg/L、 (1.28 ± 0.67) mm、 (20.12 ± 0.47) mm²]明显低于对照组 $[(4.27 \pm 0.69)$ 、 (1.69 ± 0.45) 、 (2.18 ± 0.43) mmol/L、 (3.29 ± 0.31) mg/L、 (1.65 ± 0.65) mm、 (22.17 ± 0.49) mm²]。观察组患者高密度脂蛋白胆固醇 (1.59 ± 0.33) mmol/L 高于对照组的 (1.46 ± 0.31) mmol/L, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。但两组不良反应比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 阿托伐他汀强化治疗的降脂效果更为显著, 可遏制颈动脉粥样硬化进展, 用药安全性可以控制, 值得临床推广。

【关键词】 颈动脉粥样硬化; 阿托伐他汀; 强化治疗; 安全性
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.19.039 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)19-2734-02

颈动脉粥样硬化是一种受多因素影响, 病程发展缓慢的不可逆病变, 是心脑血管疾病发病的病理学基础之一。动脉粥样硬化斑块是由于机体代谢类脂质的能力受到影响或发生降低时, 使得类脂质在血管内膜不断沉积, 进而引起血管内膜局限性增厚、隆起, 最终形成斑块^[1]。临床已有研究证明, 他汀类药物有较好的调脂、稳定斑块作用, 可有效减少不良心脑血管事件的发生概率, 广泛应用于临床心脑血管的一、二级预防中^[2-3]。本文对阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化的疗效及用药安全性进行了观察, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 10 月至 2013 年 1 月本院收治的 98 例颈动脉粥样硬化患者为研究对象。入选者均经颈动脉超声检查示颈动脉内膜中层厚度(IMT)大于 1.2 mm, 均排除继发性高血压、先天性心脏病、肺肝肾功能不全、多发性大动脉炎、血管畸形以及合并糖尿病者, 排除他汀类药物过敏者, 入选患者 2 个月内均未服用过其他降脂药, 排除近 1 个月内出现严重感染、手术以及外伤史者^[4]。所有研究对象随机分为对照组 46 例和观察组 52 例。对照组中男 26 例, 女 20 例, 年龄 45~73 岁, 平均年龄 (64.59 ± 6.27) 岁; 单侧 29 例, 双侧 17 例; 其中合并冠心病 25 例, 合并脑梗死 15 例; 合并血脂异常者 36 例。观察组中男 26 例, 女 26 例, 年龄 45~75 岁, 平均年龄 (64.63 ± 6.33) 岁; 单侧 31 例, 双侧 21 例; 合并冠心病 27 例、合并脑梗死 18 例, 合并血脂异常 42 例。两组患者在性别、原发病、年龄、血脂病情等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 组间具有可比性。

1.2 方法 对照组采用常规治疗, 予以阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司生产, 国药准字 J20030047; 每片 20 mg)剂量 20 mg, 睡前服用。观察组采用阿托伐他汀 40 mg/d 强化治疗, 睡前服用。两组患者均连续治疗 9 个月, 在治疗期间生活方式、饮食习惯及并发症所用药物均保持与治疗前一致。

1.3 观察指标 两组患者每月进行一次肝、肾功能检查, 以了解缺血性脑卒中事件发生情况和不良反应状况。采用美国 GE 公司 LOGIQ9 型多功能彩超诊断仪检测 IMT, IMT 值取左右两侧平均值^[5], 计算斑块数目和面积。采用罗氏 MODULAR 全自动生化仪酶法对血清胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等血脂指标进行测定, 按 Friedewald 公式计算低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。采用酶联免疫吸附法对两组患者超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平进行定量测定^[6]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件对数据进行统计学分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血脂及 hs-CRP 水平的比较 治疗前观察组与对照组血脂及 hs-CRP 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组血脂及 hs-CRP 水平均较治疗前有明显改变, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。且观察组 TC、TG、LDL-C、hs-CRP 水平明显低于对照组; HDL-C 明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 观察组与对照组治疗前后血脂及 hs-CRP 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别		TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	hs-CRP(mg/L)
观察组	治疗前	1.84±0.51	5.71±0.62	2.53±0.46	1.34±0.22	5.41±0.62
	治疗后	1.51±0.43 ^{ab}	3.62±0.73 ^{ab}	1.57±0.42 ^{ab}	1.59±0.33 ^{ab}	1.83±0.33 ^{ab}
对照组	治疗前	1.84±0.53	5.75±0.65	2.55±0.43	1.35±0.19	5.39±0.58
	治疗后	1.69±0.45 ^a	4.27±0.69 ^a	2.18±0.43 ^a	1.46±0.31 ^a	3.29±0.31 ^a

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后 IMT、斑块面积比较 对照组 IMT、斑块面积治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后 IMT、斑块面积治疗后明显下降且低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗前后 IMT、斑块面积比较($\bar{x}\pm s$)

组别	IMT(mm)		斑块面积(mm ²)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.67±0.25	1.28±0.67 ^{ab}	22.41±0.62	20.12±0.47 ^{ab}
对照组	1.68±0.26	1.65±0.65	22.45±0.59	22.17±0.49

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 两组用药安全性比较 观察组发生 ALT 升高 2 例,肌酸激酶 1 例,胃肠反应 3 例,肌痛 2 例;对照组发生 ALT 升高 1 例,胃肠反应 1 例,肌痛 1 例,但经过统计学分析,差异并无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应均为轻度,停药后症状消失,见表 3。

表 3 两组用药安全性的比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	ALT 升高	肌酸激酶升高	胃肠反应	肌痛	合计
观察组	52	2(3.85)	1(1.92)	3(5.77)	2(3.85)	8(15.38)
对照组	46	1(2.17)	0(0.00)	1(2.17)	1(2.17)	3(6.52)

3 讨 论

高血压血脂以及糖尿病等是引起动脉粥样硬化的主要原因,而颈动脉粥样硬化则是全身动脉粥样硬化的最早反应,能够有效预测和评价早期全身动脉粥样硬化^[6-7]。动脉粥样硬化从产生到发展为心脑血管事件要经过数十年时间,因此在临床前期采取相应措施并全面控制危险因素,可延缓动脉粥样硬化进展乃至逆转病情^[8],可获得更大的治疗收益。

阿托伐他汀是人工合成的一种 HMG-CoA 还原酶抑制剂,能够降低 HMG-CoA 还原酶活性,从而减少胆固醇合成。同时药理研究表明,HMG-CoA 还原酶还具有增加 mRNA 表达、抑制 VLDL-C 合成的作用。mRNA 能产生肝细胞表面 LDL 受体,增加 LDL 受体数量,并显著增强其活性,从而使得血浆 LDL-C 清除率明显增加^[9]。抑制 VLDL-C 合成可降低 LDL-C 生成,从而使血浆 LDL-C 浓度降低,进而可使 TG 降低。另外阿托伐他汀还可抑制胆固醇酯转运蛋白(CFTP)的活性,将 HDL-C 中的胆固醇向 TG 脂蛋白中大量转运,含胆固醇的 TG 脂蛋白再通过肝脏受体介导转入肝脏。因此阿托伐他汀通过降低 CETP 活性还能够引起 HDL -C 升高^[10]。本研究采用阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化,发现无论是阿托伐他汀 40 mg 剂量还是 20 mg,治疗 9 个月后,两组患者 TC、TG、LDL 降低及 HDL 升高等血脂指标变化差异均具有统计学意义($P<0.05$)。说明阿托伐他汀不同剂量都可以明显减轻颈动脉粥样硬化患者的血脂指标。

已有研究表明,血压是 IMT 的主要决定因素之一,而 IMT 是评价颈动脉粥样硬化的有效方法^[11],同时也是全身动脉硬化的早期反映指标,再加上颈动脉表浅,以此来检测颈动脉粥样硬化更为方便^[12]。本研究结果显示,观察组患者 IMT、斑块面积治疗后明显下降($P<0.05$),而对照组患者 IMT、斑块面积治疗前后变化差异无统计学意义($P>0.05$),说明应用大剂量阿托伐他汀治疗可遏制颈动脉粥样硬化斑块进展,疗效更为可靠。

动脉粥样硬化是一种慢性炎性反应疾病。有研究表明,在动脉粥样硬化斑块早期便可出现 hs-CRP 沉积,对病灶内细胞进行染色,可出现 hs-CRP 阳性泡沫细胞,同时可见大量 C5b-9 沉积^[13]。他汀类药物可通过阻止白细胞与内皮相互作用,抑制炎性反应。本研究中两组患者 hs-CRP 水平治疗后均有显著降低,但大剂量阿托伐他汀降低效果更显著。由此推测大剂量阿托伐他汀有效减少了白细胞尤其是中性粒细胞的炎症浸润,从而减轻组织损伤程度^[14]。

本研究结果显示,观察组患者发生 ALT 升高、肌酸激酶 CK 升高、胃肠反应、肌痛等症状者高于对照组,但经过统计学分析,差异并无统计学意义($P>0.05$)。说明大剂量阿托伐他汀导致 ALT 升高的概率高于小剂量组,但所引起的 ALT 升高均为轻度,小于正常值上限 3 倍。因此不能认为是药物剂量依赖性的肝脏毒性,在密切观察患者肝功能变化的基础上可继续治疗^[15],如 ALT 升高大于正常值上限 3 倍,则考虑减量或停用药物。由此可推测大剂量阿托伐他汀对颈动脉粥样硬化临床用药是可靠额。

综上所述,阿托伐他汀强化治疗的降脂效果更为显著,可遏制颈动脉粥样硬化进展,用药安全性可以控制,值得临床推广。

参考文献

[1] 薛雪峰.阿托伐他汀钙治疗颈动脉粥样硬化临床疗效观察[J].中国伤残医学,2013,21(8):217-218.

[2] 赵旭,郑英姿,朱虹.阿托伐他汀钙对血脂异常高血压患者血脂及颈动脉内膜-中膜厚度的影响[J].中国药业,2013,22(12):30-31.

[3] Tawakol A,Fayad ZA,Mogg R,et al. Intensification of statin therapy results in a rapid reduction in atherosclerotic inflammation; results of a multicenter fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography feasibility study[J]. J Am Coll Cardiol,2013,62(10):909-917.

[4] Zhang W,Li J,Liu J,et al. Tanshinone IIA-loaded reconstituted high density lipoproteins; Atherosclerotic plaque targeting mechanism in a foam cell model and pharmacokinetics in rabbits[J]. Pharmazie,2012,67(4):324-330.

[5] 智光.冠心病超声诊断学[M].北京:人民军医出版社,2000:131-132.

[6] 李进,王革,徐琦.阿托伐他汀钙对颈动脉粥样硬化的疗效观察[J].中国现代医生,2012,50(5):70.

[7] 徐丽倩,杨云梅.老年高血压患者超敏 C 反应蛋白及尿酸与颈动脉斑块相关性研究[J].检验医学与临床,2012,9(17):2135-2136.

[8] Lee SW,Hau WK,Kong SL,et al. Virtual histology findings and effects of varying doses of atorvastatin on coronary plaquer volume and composition in statin-naïve patients[J]. Circ J,2012,76(11):2662-2672.

[9] Van Wissen S,Smilde TJ,De Groot E,et al. The significance of femoral intima-media thickness and plaque scoring in the Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP) study[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil,2003,10(6):451-455.

[10] 何玉清.阿托伐他汀钙治疗颈动脉粥样(下转第 2737 页)

意义($P>0.05$),MCV 与全血铁相关性不具有统计学意义。红细胞指数除 RBC 与 VitA 的相关性不具有统计学意义,其余 Hb、MCV, MCH, MCHC 都与 VitA 呈正相关关系($P<0.05$)。VitA 与全血铁、血清铁之间相关性具有统计学意义,呈正相关关系($P<0.05$)。见表 2。

表 2 红细胞指数与全血铁、血清铁、VitA 相关性分析(r)			
红细胞指数	全血铁	血清铁	VitA
Hb	0.752 ^a	0.302 ^a	0.213 ^a
RBC	0.511 ^a	0.041	0.009
MCV	0.023	0.301 ^a	0.219 ^a
MCH	0.199 ^a	0.387 ^a	0.310 ^a
MCHC	0.301 ^a	0.083	0.157 ^a
全血铁	—	0.388 ^a	0.244 ^a
血清铁	—	—	0.321 ^a

注:—表示无数据;与相应指标相关性比较,^a $P<0.01$ 。

3 讨 论

铁是人体必需的微量元素,是参与 Hb 合成的主要物质,与儿童的生长发育有密切关系。婴幼儿期儿童生长发育迅速,对铁的需要量增加,当外源或内源铁吸收不足时,早期可引起铁减少,既而形成无贫血缺铁,最后导致缺铁性贫血^[5]。缺铁性贫血是危害幼儿健康的世界性营养疾病,可影响儿童生长发育和智力发展,以及运动、免疫功能的形成。在发展中国家,幼儿缺铁与血清 VitA 减少常同时存在,有相当一部分的缺铁性贫血幼儿处于亚临床 VitA 缺乏状态^[6]。目前对缺铁性贫血的诊断主要依据病史、血清铁、铁蛋白和铁染色或治疗反应等^[7]。据国内外研究报道,对贫血的儿童补充 VitA 和铁剂后,升高 Hb、血清铁效果非常明显,贫血得到显著改善^[8]。所以早发现铁减少,早防治,可以减少贫血的发生。

对幼儿铁水平的检查采用原子吸收血清铁或全血铁,其反映的情况有所不同,本研究结果显示,317 名幼儿中轻度贫血只占 5.68%,但 MCV, MCH, MCHC 均低于正常水平的占 15.14%。通过分析可以看出 Hb 与血清铁、全血铁水平呈正相关性,血清铁和全血铁在影响红细胞指数方面有所差异。MCV 与血清铁水平明显相关,全血铁与 MCV 无相关意义但与其他红细胞指数相关明显。

VitA 具有改善机体铁的吸收、运转和分布,促进造血功能的作用^[9],可作为一种辅助因子或转录的激活剂,参与运铁蛋白糖基的合成,以改善铁营养状况。对 VitA 营养状况与贫血

患病风险分析发现,VitA 缺乏儿童更易发生贫血,对贫血儿童补充 VitA 后,Hb 水平升高,表明 VitA 缺乏是导致贫血的一个独立因素。本研究结果显示,随着 Hb 水平和红细胞指数的降低,血清 VitA 水平下降,说明缺铁性贫血与 VitA 缺乏有相互伴存的关系。与 VitA 正常比较,VitA 缺乏时 MCV、MCH、MCHC 均明显减小,说明红细胞指数间接反映了 VitA 营养缺乏。

综上所述,儿童红细胞指数不同程度地反映了儿童铁、VitA 的营养情况,临床可依据红细胞指数初步评估儿童的健康情况并及时补充铁剂和 VitA。

参考文献

[1] 孙宝岑,王洛平,马丽娟,等. 门诊就诊 141 331 例婴幼儿贫血患病情况分析[J]. 中国儿童保健杂志,2012,20(9): 857-859.

[2] WHO. Irondeficiency anemia,assessment. prevention and control[M]. A guide for programma managers. 2001.

[3] 瞿平,李廷玉,黎海芪,等. 维生素 A 缺乏大鼠红细胞的扫描电镜观察[J]. 重庆医科大学学报,1996,21(2): 115-116.

[4] 中华医学会儿科学分会血液组,中华医学会儿科学分会保健学组. 儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议 [J]. 中华儿科杂志,2008,46(7):502-504.

[5] Bloem MW. Iron metabolism and vitamin A deficiency in children innortheast[J]. Amer J Clin Nutr,1989,50:332-338.

[6] 常玉荣,葛庆峰,刘培光. 血清铁、铁蛋白和铁染色对缺铁性贫血的诊断价值[J]. 华北煤炭医学院学报,2007,9(4):500-501.

[7] 林晓明,唐仪,龙珠,等. 补充维生素 A 与铁对改善学龄前儿童贫血和免疫功能的影响[J]. 中华预防医学杂志,2001,35(6):374-377.

[8] 施凤兰,陆珊. 0~6 岁 4 524 名儿童维生素 A 缺乏与缺铁性贫血关系分析[J]. 中国儿童保健杂志,2005,13(4): 355-356.

[9] 林良明,宋小芳. 中国儿童维生素 A 缺乏与贫血的关系分析[J]. 中国儿童保健杂志,2003,11(4):242-244.

(收稿日期:2014-04-29 修回日期:2014-06-22)

(上接第 2735 页)

硬化 86 例疗效观察[J]. 中国实用医药,2010,5(33):162-163.

[11] 贺朝雄. 当飞利肝宁胶囊治疗颈动脉粥样硬化 32 例临床观察[J]. 检验医学与临床,2012,9(12):1468-1470.

[12] Mackay JW, Fenech ME, Myint KS. Acute rhabdomyolysis is caused by combination therapy with atorvastatin and warfarin[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2012, 73(2): 106-107.

[13] 周锐. 阿托伐他汀钙治疗颈动脉粥样硬化疗效观察[J].

中国实用神经疾病杂志,2010,13(2):9-11.

[14] Lee K, Santibanez-Koref M, Polvikoski T, et al. Increased expression of fatty acid binding protein 4 and leptin in resident macrophages characterises atherosclerotic plaque rupture[J]. Atherosclerosis, 2013, 226(1): 74-81.

[15] 袁英,常富业,黄曼维,等. 多重危险因素干预与老年颈动脉粥样硬化斑块关系的研究[J]. 中华老年医学杂志, 2013, 32(10):1051-1054.

(收稿日期:2014-01-06 修回日期:2014-06-10)