

依达拉奉联合阿托伐他汀钙片对 急性脑梗死患者颅内动脉血流动力学的影响

贺琦, 米晓斌, 王发荣

(长庆油田职工医院 神经内科, 陕西 西安, 710201)

摘要:目的 观察依达拉奉联合阿托伐他汀钙片治疗对急性脑梗死(ACI)患者颅内动脉血流动力学的影响。方法 将本院神经内科172例ACI患者以单双号法随机分为对照组、观察组,各86例。2组在常规对症治疗基础上给予药物治疗,对照组给予依达拉奉,观察组给予依达拉奉联合阿托伐他汀钙片,比较2组临床疗效、治疗前后颅内动脉血流动力学指标、氧化应激反应指标、炎症指标及不良反应情况。结果 治疗后,2组神经功能缺损评分(NIHSS)显著降低($P < 0.05$);日常生活活动(ADL)评分显著升高($P < 0.05$),且观察组变化程度大于对照组($P < 0.05$);治疗后,2组颅内动脉血流动力学指标(动脉最大峰值流速、双侧大脑中舒张末流速、血管搏动指数、血管阻力指数)水平显著升高($P < 0.05$),且观察组升高程度大于对照组($P < 0.05$);2组氧化应激反应[超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)]水平均显著升高($P < 0.05$),丙二醛(MDA)水平显著降低($P < 0.05$),且观察组变化程度大于对照组($P < 0.05$);2组炎症指标[白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与超敏C反应蛋白(hs-CRP)]水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组降低程度显著大于对照组($P < 0.05$);治疗期间,2组患者均未见严重不良反应,2组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 依达拉奉与阿托伐他汀钙片联合治疗ACI能够有效促进患者神经功能与日常生活能力,改善患者机体颅内动脉血流动力学与氧化应激反应、炎症反应微环境。

关键词: 依达拉奉;阿托伐他汀钙片;急性脑梗死;血流动力学

中图分类号: R 743 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2019)01-044-04 **DOI:** 10.7619/jcmp.201901012

Effects of edaravone combined with atorvastatin calcium tablets on intracranial arterial hemodynamics in patients with acute cerebral infarction

HE Qi, MI Xiaobin, WANG Farong

(Department of Neurology, Changqing Oilfield Staff Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710201)

ABSTRACT: Objective To observe the effects of edaravone combined with atorvastatin calcium tablets on intracranial arterial hemodynamics in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 172 ACI patients admitted to our department were randomly divided into control group and observation group by odd and even number method, with 86 cases in each group. The patients of two groups were given drug therapy on the basis of conventional symptomatic treatment. The control group was given edaravone, and observation group was given edaravone combined with atorvastatin calcium tablets. The clinical efficacy and intracranial arterial hemodynamic parameters, oxidative stress response indicators, inflammatory indexes and adverse reactions before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the NIHSS score in the two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), while the ADL score was significantly increased ($P < 0.05$), and the changes in observation group were greater than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of intracranial arterial hemodynamic parameters (maximal arterial peak velocity, bilateral end-diastolic flow velocity, vascular pulsation index, vascular resistance index) in the two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). The levels of oxidative stress response indicators [superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px)] were significantly increased ($P < 0.05$), while the level

收稿日期: 2018-08-11 录用日期: 2018-10-09

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究项目(2014JQ2-8036)

通信作者: 米晓斌, E-mail: 71007195@qq.com

of malondialdehyde (MDA) was significantly decreased ($P < 0.05$), and the observation group showed better outcomes than the control group ($P < 0.05$). The levels of inflammatory indexes [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP)] in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the reduction in observation group was significantly greater than that in control group ($P < 0.05$). During treatment, there was no serious adverse reactions in the two groups, and the incidence of adverse reactions of two groups showed no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination of edaravone and atorvastatin calcium tablets for ACI can effectively promote the neurological function and daily living ability, and improve the intracranial arterial hemodynamics, oxidative stress response and the microenvironment of inflammatory reaction.

KEY WORDS: edaravone; atorvastatin; acute cerebral infarction; hemodynamics

急性脑梗死(ACI)属于脑血管疾病,其病理机制较为复杂,可由多种原因引起脑部血液循环障碍,使脑内组织因缺血、缺氧而坏死、软化形成梗死而致病,多发于中老年人群^[1]。目前该患病率约占脑血管疾病的70%^[2],发病率仍在逐年上升,严重威胁人类健康与生命安全。依达拉奉作为脑保护剂,已被广泛应用于脑梗死的临床治疗中,而阿托伐他汀钙片为调脂药,对改善血流动力学、抑制炎症反应均有较好效果,可有效降低心脑血管事件的发生^[3]。本研究探讨ACI患者应用依达拉奉与阿托伐他汀钙片联合治疗的效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2018年3月收治的172例急性脑梗死患者,其中合并高血压52例,高血脂43例,糖尿病24例,冠心病12例。纳入标准:生命体征稳定者;符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》^[4]中脑梗死诊断标准,经头颅CT与MRI检查确诊者;首次发病;无手术指征者;发病时间 < 72 h者;有他汀类药物治疗指征者;入组前3个月内未应用研究所用药物或同类药物者;已签署知情同意书者。排除标准:脑梗死具有出血倾向者;入组前接受溶栓治疗者;入组前3个月内有严重创伤或大手术者;重要器官严重器质性病变者;恶性肿瘤者;意识障碍者;研究所用药物禁忌证者。根据单双号法将172例患者均分为对照组与观察组。对照组男47例,女39例;年龄42~73岁,平均 (58.17 ± 4.59) 岁;发病至用药时间为8~52 h,平均 (25.04 ± 5.68) h。观察组男49例,女37例;年

龄43~75岁,平均 (58.34 ± 4.86) 岁;发病至用药时间为7~57 h,平均 (25.29 ± 5.76) h。2组基线资料具有均衡性、可比性。

1.2 方法

所有患者均根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》应用常规治疗,包括吸氧与呼吸支持、心脏监测、控制体温、调节血压及血糖水平,并给予营养支持,以溶栓、抗凝药物改善脑血循环,降低颅内压等措施。在此基础上,对照组应用依达拉奉治疗,以100 mL的0.9%氯化钠注射液稀释30 mg依达拉奉注射液(昆明积大制药有限公司,国药准字H20080495,20 mL:30 mg),随后给予患者静脉滴注,2次/d,治疗2周后评估疗效。观察组应用依达拉奉联合阿托伐他汀钙片治疗,依达拉奉用药方法及规格与对照组相同,此外加服阿托伐他汀钙片(商品名:立普妥,辉瑞制药有限公司,国药准字H20051408,20 mg/片),每天1次,每次1片,治疗2周后评估疗效。

1.3 观察指标

① 临床疗效:使用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[5]与日常生活能力评定量表(ADL)^[6]评价患者治疗前后神经功能与日常生活能力以评估临床疗效。NIHSS量表内容包括意识水平、凝视、肢体运动、感觉、语言等方面,共42分,分数越高说明神经损害越严重。ADL量表包括进食、洗漱、如厕、穿衣、功能型移动等内容,分数越高表明日常生活能力越好。② 颅内动脉血流动力学指标:治疗前后使用经颅多普勒测定患者颅内动脉血流情况,包括动脉最大峰值流速、双侧大脑中舒张末流速、血管搏动指数、血管阻力指数。③ 氧化应激水平:治疗前后取患者清晨空腹静脉血5 mL,处理后,测定超氧化物歧化酶

(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)与丙二醛(MDA)水平, SOD、MDA 水平采用双抗夹心酶联免疫吸附法测定, GSH-Px 水平采用硫代巴比妥酸比色法测定。④ 炎症指标: 取患者治疗前后清晨空腹静脉血 5 mL, 处理后, 测定白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与超敏 C 反应蛋白水平(hs-CRP), 测定方法为酶联免疫吸附实验。⑤ 不良反应情况: 记录治疗期间患者出现的不良反应情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件分析数据, NIHSS 评分、

ADL 评分、颅内动脉血流动力学指标、氧化应激水平、炎症指标等计量资料均以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 *t* 检验; 不良反应以 [*n*(%)] 表示, 采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较

治疗后, 2 组 NIHSS 评分均显著降低 (*P* < 0.05), ADL 评分均显著升高 (*P* < 0.05), 且观察组变化程度显著大于对照组 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	神经功能缺损评分		日常生活活动评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	86	18.84 ± 3.52	11.73 ± 2.35*	23.62 ± 5.79	41.28 ± 10.93*
观察组	86	18.91 ± 3.64	8.87 ± 1.49**	24.94 ± 5.86	57.12 ± 12.13**

与治疗前比较, **P* < 0.05; 与对照组比较, #*P* < 0.05。

2.2 2 组颅内动脉血流动力学指标比较

治疗后, 2 组颅内动脉血流动力学各项指标均显著升高 (*P* < 0.05), 且观察组升高程度显著大于对照组 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后颅内动脉血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标		对照组 (n=86)	观察组 (n=86)
最大峰值流速/(cm/s)	治疗前	36.32 ± 4.54	36.48 ± 4.62
	治疗后	41.93 ± 5.21*	53.02 ± 5.98**
舒张末流速/(cm/s)	治疗前	22.03 ± 2.89	21.95 ± 2.66
	治疗后	23.62 ± 2.95*	27.58 ± 3.13**
血管搏动指数	治疗前	0.58 ± 0.11	0.60 ± 0.12
	治疗后	0.72 ± 0.17*	0.83 ± 0.23**
血管阻力指数	治疗前	0.53 ± 0.21	0.54 ± 0.20
	治疗后	0.59 ± 0.18*	0.68 ± 0.13**

与治疗前比较, **P* < 0.05; 与对照组比较, #*P* < 0.05。

2.3 2 组氧化应激水平比较

治疗后, 2 组 SOD、GSH-Px 水平均显著升高 (*P* < 0.05), MDA 水平显著降低 (*P* < 0.05), 且观察组变化程度显著大于对照组 (*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 2 组炎症指标比较

治疗后, 2 组 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平均显著降低 (*P* < 0.05), 且观察组降低程度显著大于对照组 (*P* < 0.05)。见表 4。

2.5 2 组不良反应情况

治疗期间, 2 组均未见严重不良反应, 对照组出现 3 例胃肠道反应、2 例皮疹、2 例头晕头痛, 不良反应发生率为 8.14% (7/86); 观察组出现

表 3 2 组治疗前后氧化应激水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD/(kU/L)		GSH-Px/(mg/L)		MDA/(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	86	86.85 ± 13.36	95.23 ± 15.38*	87.38 ± 13.26	98.43 ± 14.64*	8.15 ± 0.83	7.32 ± 0.79*
观察组	86	87.14 ± 13.72	118.59 ± 14.26**	86.54 ± 13.47	121.37 ± 12.13**	7.96 ± 0.77	5.34 ± 0.73**

SOD: 超氧化物歧化酶; GSH-Px: 谷胱甘肽过氧化物酶; MDA: 丙二醛。与治疗前比较, **P* < 0.05; 与对照组比较, #*P* < 0.05。

表 4 2 组治疗前后炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6/(pg/L)		TNF- α /(pg/L)		hs-CRP/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	86	16.85 ± 8.36	10.23 ± 3.38*	9.38 ± 2.42	5.24 ± 1.64*	7.61 ± 3.37	5.45 ± 2.23*
观察组	86	17.14 ± 8.23	6.59 ± 2.46**	9.21 ± 2.35	3.37 ± 1.13**	7.82 ± 3.28	3.88 ± 1.97**

IL-6: 白细胞介素-6; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白。

与治疗前比较, **P* < 0.05; 与对照组比较, #*P* < 0.05。

4例胃肠道反应、1例皮疹、3例头晕头痛、2例发热,不良反应发生率为11.63%(10/86)。2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

ACI具有起病急、病情发展迅速、致死致残率高等特点,其病灶位于脑部,首选静脉给药进行溶栓,使血管再通,恢复脑部供血,达到治疗效果^[7]。研究^[8]显示,ACI患病后所产生的大量超氧化物自由基是造成脑损伤的主要原因之一,其对神经细胞、细胞膜均有损伤作用,影响着脑部缺血、缺氧状态与神经元活性。同时,超氧化物自由基作为炎症反应的启动因子,可促进炎症因子的释放,加重患者炎症反应^[9]。因此,ACI的临床治疗重点为溶栓使血管再通与神经清除自由基保护神经。

本研究应用依达拉奉联合阿托伐他汀钙片治疗ACI,结果显示联合用药对患者神经功能、日常生活能力具有显著恢复效果,对患者血流动力学、氧化应激水平、炎症因子水平均具有显著改善效果。依达拉奉治疗ACI的作用机制在于可有效清除自由基,抑制机体脂质过氧化过程,进而减少对脑细胞、血管内皮细胞、神经细胞等的氧化损伤,最终达到延迟神经细胞凋亡,改变脑部血流动力学,保护脑组织的目的^[10]。阿托伐他汀钙片为3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂,降脂效果十分显著,可应用于ACI常规调节血脂治疗中,而翟继红等^[11]研究发现,此药还具有消炎、抗氧化等作用,可通过降脂、抗炎等作用改善血管内皮细胞功能,应用于ACI治疗中能够有效促进脑部血供与神经功能的恢复。

本研究显示,治疗后观察组较对照组NIHSS评分显著降低,ADL评分显著提高,颅内动脉血流动力学各项指标与氧化应激水平、炎症因子水平均得到显著改善,且改善程度优于对照组。此外,2组不良反应发生率差异无统计学意义,说明依达拉奉与阿托伐他汀钙片联合用药治疗

ACI,有助于患者神经功能、日常生活能力的恢复与颅内血流动力学、氧化应激水平、炎症因子水平的改善,安全有效。

综上所述,依达拉奉联合阿托伐他汀钙片治疗ACI具有恢复患者神经功能与日常生活能力,改善患者颅内动脉血流动力学,减少患者氧化应激反应与炎症反应的效果。

参考文献

- [1] 田欣. 超早期静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效研究[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(8): 1172-1173.
- [2] 李艳琴, 刘斌, 李世英. 急性脑梗死病因分型及进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(7): 1247-1252.
- [3] 和青松, 杨来福, 马以勇. 依达拉奉注射液联合阿托伐他汀钙片治疗脑梗死疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(13): 1415-1417.
- [4] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [5] 胡雪峰, 李娜, 张世璇, 等. 急性脑梗死NIHSS评分与血管闭塞及预后相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(4): 649-651.
- [6] 刘俊平, 刘苏丽, 龙治华. 阿托伐他汀钙片联合小牛血清去蛋白注射液治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2358-2362.
- [7] 尤一萍, 何曼. 辛伐他汀或阿托伐他汀钙片联合依达拉奉对急性脑梗死颈动脉斑块及踝肱指数影响[J]. 医学临床研究, 2018, 35(1): 145-147.
- [8] 黄学峰, 潘家兴, 吴勇. 依达拉奉联合吡格列酮和阿托伐他汀钙片治疗老年性急性脑梗死98例疗效观察[J]. 海南医学, 2015, 26(18): 2736-2737.
- [9] 李平, 汪波. 依达拉奉联合溶栓治疗急性脑梗死的疗效及对氧自由基清除效果的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(28): 49-52.
- [10] 贾成奎. 依达拉奉注射液对急性脑梗死患者颅内动脉血流动力学的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(21): 111-112.
- [11] 翟继红, 吴永辉, 王拥军. 短期强化他汀联合依达拉奉治疗急性脑梗死的近期疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(9): 1120-1121.