

阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作的临床研究

高鹏举, 王 恺

榆林市星元医院神经内一科, 陕西 榆林 719000

摘要: **目的** 分析阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效。**方法** 以2013年1月—2015年8月榆林市星元医院收治的短暂性脑缺血发作患者92例为研究对象,根据就诊病历号顺序分为观察组和对照组,每组46例,对照组给予氯吡格雷,观察组在对照组的用药基础上加用阿托伐他汀,比较两组的临床疗效、血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)和脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)水平变化等近期疗效指标,以及血脂水平、凝血功能、暂时性脑缺血发作和脑梗死发生率等远期疗效及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后,观察组的总有效率为91.3%,显著高于对照组的73.9%;治疗后1个月,观察组和对照组的hs-CRP和Lp-PLA2水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);治疗1年后,观察组的总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白(LDL)水平均显著低于治疗前及对照组($P < 0.05$),观察组和对照组的血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)比较,差异均无统计学意义;随访1年中,观察组短暂性脑缺血发作再发率和脑梗死发生率均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗期间,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义。**结论** 与单用氯吡格雷相比,阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作的近期疗效及远期疗效显著,且不增加不良反应。

关键词: 短暂性脑缺血发作; 阿托伐他汀; 氯吡格雷; 疗效; 血清超敏C反应蛋白; 脂蛋白相关磷脂酶A2

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)03-0361-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.03.014

Clinical effect of atorvastatin combined with lopidogrel in patients with transient ischemic attack

GAO Peng-ju, WANG Kai

Neurology Department, Xing yuan hospital of yulin city, Yulin 719000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of atorvastatin combined with lopidogrel in patients with transient ischemic attack. **Methods** Totally 92 cases of patients with transient ischemic attack in Xingyuan Hospital of Yulin City from January 2013 to August 2015 were divided into observation group and control group, 46 cases in each group. Patients in observation group were treated with atorvastatin combined with lopidogrel, and patients in control group were treated with lopidogrel. The differences in short term effect, long-term effect, and adverse reaction between two groups were compared. **Results** The total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$); After treatment, the levels of hs-CRP, Lp-PLA2, TC, TG, and LDL, the recurrence rate of transient ischemic attack and the incidence of cerebral infarction of the observation group were significantly lower than that of the control group and before treatment ($P < 0.05$), but the differences in PLT, PT, and APTT between two groups before and after treatment were not significant. **Conclusion** The clinical effect of atorvastatin combined with lopidogrel in patients with transient ischemic attack were remarkable, and the incidence of adverse events do not increase.

Key words: transient ischemic attack; atorvastatin; lopidogrel; effect; hs-CRP; Lp-PLA2

短暂性脑缺血发作是指由脑、脊髓、视网膜局灶性缺血所导致的短暂性、可逆性的神经功能障碍,且未伴发急性脑梗死^[1],是常见的脑血管病类型,也是需紧急干预的脑卒中的预警时间及二级预防的

最佳时间^[2],据统计,短暂性脑缺血发作患者若得到及时有效的干预,发病后90d的卒中风险可降低1%~3%^[3]。短暂性脑缺血发作多被认为与动脉粥样硬化基础上的微血管栓塞有关,同时高血压、糖尿

收稿日期: 2016-09-19

作者简介: 高鹏举(1975—),男,本科,主治医师,研究方向为神经内科。Tel: 13772944699 E-mail: gaopengju_197504@medicinepaper.cn

病、糖代谢及脂代谢异常均为其发病的危险因素。临床治疗以稳定粥样斑块、抗血小板聚集为主^[4]。阿托伐他汀为一种新型的他汀类调血脂药,还具有显著的预防心血管事件的作用,氯吡格雷为临床常用的抗血小板药。本研究拟研究阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2013年1月—2015年8月榆林市星元医院收治的短暂性脑缺血发作患者92例为研究对象,所有患者均符合暂时性脑缺血发作的相关诊断标准^[5],且经CT和MRI影像检查确诊,发病时间均在72 h以内且为初次发作,排除合并心、肝、肾等器官严重功能障碍,凝血功能异常者,排除对治疗药物过敏者,排除脑梗死、脑出血等其他脑血管病患者,排除不能获得随访者,所有患者均签署知情同意书。将92例患者根据就诊病历号顺序分为观察组和对照组,每组46例,其中观察组男25例,女21例,年龄49~78岁,平均年龄(59.95±8.02)岁,合并高血压17例,合并糖尿病16例,合并高脂血症13例;对照组中男24例,女22例,年龄48~78岁,平均年龄(60.33±7.52)岁,合并高血压16例,合并糖尿病18例,合并高脂血症12例。两组一般资料比较,差异无统计学意义,可进行组间对照研究。本研究获得本院伦理委员会批准。

1.2 方法

两组患者入院后均给予戒烟、限酒、注意休息、降压、降糖、调脂等对症及病因治疗,对照组给予硫酸氢氯吡格雷片(赛诺菲制药有限公司,批号121205,规格75 mg/片)1片/d。观察组在对照组的用药基础上加用阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,批号122105,规格10 mg/片)2片/d。两组均用药4周。

1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效 (1)临床疗效标准:基本痊愈为患者接受治疗后3 d内病情控制;有效为治疗后2

周内病情控制;无效为患者接受治疗后2周以上病情仍未控制;进展为患者发展为脑梗死恶化^[6]。总有效率=(基本痊愈+有效)/总例数。(2)血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)和脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2):治疗前及治疗1月后来院复诊时,采集患者清晨空腹外周静脉血5 mL,采用酶联免疫吸附法检测血浆中hs-CRP和Lp-PLA2水平,试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

1.3.2 远期疗效 (1)血脂水平及凝血功能:治疗前及治疗后1年患者来院复诊时,采用全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白(LDL)水平变化情况,以及凝血功能指标:血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT);(2)患者每月来院定期复诊时对患者进行随访1年,记录1年内患者短暂性脑缺血发作以及脑梗死的发生情况。

1.4 不良反应

治疗期间定期检测患者血尿常规及肝肾等功能指标,观察并记录治疗期间发生的与用药相关的严重不良反应。

1.5 统计学方法

采用SPSS17.0进行统计分析,计数资料以%表示,采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 近期疗效

2.1.1 两组临床疗效比较 治疗后,观察组的总有效率为91.3%,显著高于对照组的73.9%,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.1.2 血清hs-CRP和Lp-PLA2水平比较 治疗前,两组的hs-CRP和Lp-PLA2水平比较,差异无统计学意义;治疗1个月后,观察组和对照组的hs-CRP和Lp-PLA2水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.2 远期疗效

2.2.1 两组治疗前后血脂水平及凝血功能 治疗

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	有效/例	无效/例	进展/例	总有效率/%
对照	46	21	13	7	5	73.9
观察	46	33	9	3	1	91.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组治疗前后血清hs-CRP和Lp-PLA2水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on serum hs-CRP and Lp-PLA2 levels before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)		Lp-PLA ₂ /(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	46	8.01±1.80	5.67±1.22 [#]	73.07±18.92	52.35±16.03 [#]
观察	46	7.96±1.88	3.12±0.69 ^{*#}	72.56±18.34	35.61±11.68 ^{*#}

与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$; 与同组治疗前比较: [#] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group after treatment; [#] $P < 0.05$ vs same group before treatment

前, 观察组和对照组的血脂及凝血功能指标比较, 差异均无统计学意义; 治疗后1年, 观察组的TC、TG和LDL水平均显著低于治疗前及对照组($P < 0.05$), 观察组和对照组的PLT、PT和APTT比较, 差异均无统计学意义, 见表3。

2.2.2 两组随访期间暂时性脑缺血发作以及脑梗死的发生情况比较 随访1年中, 观察组短暂性脑缺血发作再发率和脑梗死发生率均显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

表3 两组治疗前后血脂水平及凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on blood lipid and blood coagulation before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL/(mmol·L ⁻¹)	PLT/($\times 10^9$)	PT/s	APTT/s
对照	46	治疗前	6.11±1.25	1.83±0.61	3.65±0.98	178.4±59.0	12.36±2.23	35.08±5.15
		治疗后	5.71±1.12	1.61±0.52	3.01±1.07	170.3±58.3	12.10±2.24	33.13±4.61
观察	46	治疗前	6.02±1.22	1.81±0.55	3.61±0.99	175.5±56.2	12.30±2.11	35.82±5.01
		治疗后	4.82±1.01 ^{*#}	1.01±0.43 ^{*#}	2.41±1.14 ^{*#}	169.3±53.6	12.05±2.06	31.06±4.47

与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$; 与同组治疗前比较: [#] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group after treatment; [#] $P < 0.05$ vs same group before treatment

表4 两组随访期间暂时性脑缺血发作以及脑梗死的发生情况比较

Table 4 Comparison on transient ischemic attack and cerebral infarction between two groups

组别	n/例	短暂性脑缺血发作再发率/%	脑梗死发生率/%
对照	46	19.56	10.87
观察	46	6.52 [*]	4.35 [*]

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组治疗期间不良反应发生率比较

治疗期间, 观察组2例出现胃肠道不适, 3例发生轻度谷氨酸转氨酶和门冬氨酸转氨酶升高, 不良反应发生率为11.1%; 对照组1例出现胃肠道不适, 3例发生轻度谷氨酸转氨酶和门冬氨酸转氨酶升高, 不良反应发生率为8.69%, 均给予护肝药和护胃药治疗后好转, 未予停药; 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

短暂性脑缺血发作是神经内科常见的脑血管病, 因其具有一过性, 而且对神经系统损伤为短暂可逆性的, 因此常被患者及临床医生轻视^[7], 但研

究显示, 短暂性脑缺血发作后7d内的脑梗死发生率可达8%, 如能给予及时有效的干预, 可显著降低其脑梗死的发生率^[8]。短暂性脑缺血发作的发病机制目前临床尚无统一定论, 但动脉粥样硬化性血栓形成及微栓子学说被大多数学者接受, 认为与短暂性脑缺血发作的发病关系密切^[9]。血脂异常与动脉粥样硬化的发生与发展密切相关, 而血小板的异常聚集在微栓子的形成中有重要作用^[10]。因此抗血小板以及调血脂是近年来临床治疗短暂性脑缺血发作, 预防脑梗死发作的主要治疗方向^[11]。

氯吡格雷是我国短暂性脑缺血发作二级预防指南中的推荐用药, 为噻吩并吡啶衍生物类血小板抑制剂, 其与血小板表面的P2Y₁₂受体选择性不可逆结合, 进而阻断由二磷酸腺苷介导的血小板膜糖蛋白的激活, 抑制血小板的聚集^[12]。研究还显示, 氯吡格雷还具有降低CD40配体、血清CPR、血小板衍生生长因子、白细胞介素、肿瘤坏死因子、P选择素等炎症因子水平的作用, 从而降低炎症反应^[13]。阿托伐他汀为选择性羟甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂, 其除了具有显著的降低胆固醇水平的作用外, 还具有降低炎症介质水平、抗氧自由基、抗

血小板、稳定和逆转斑块以及改善内皮功能的作用^[14]。氯吡格雷联合阿托伐他汀是近年来发现的治疗短暂性脑缺血发作的有效治疗方法,氯吡格雷具有协同阿托伐他汀抗粥样斑块形成的活性。李碧峰等^[15]研究显示,与单用氯吡格雷相比,氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗短暂性脑缺血发作具有显著提高近期疗效,降低患者治疗后1年的血脂水平的作用。本研究结果同样显示,治疗后,观察组的总有效率为91.3%,显著高于对照组的73.9%;治疗后1年,观察组的TC、TG和LDL水平均显著低于治疗前及对照组($P<0.05$)。炎症反应与脑缺血的生理病理过程关系密切,研究显示hs-CRP和Lp-PLA2是短暂性脑缺血发作后脑卒中风险的有价值生物标志物,短暂性脑缺血发作后患者血清hs-CRP和Lp-PLA2水平升高^[16]。本研究中,治疗1个月后,观察组和对照组的hs-CRP和Lp-PLA2水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$),进一步从生物标志物水平证实了氯吡格雷联合阿托伐他汀治疗短暂性脑缺血发作的显著近期疗效。

本研结果还显示,随访1年,观察组短暂性脑缺血发作再发率和脑梗死发生率均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗期间,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义。提示氯吡格雷联合阿托伐他汀钙可有效降低短暂性脑缺血发作后的复发及脑梗死发生率,且不增加不良反应。但本研究中,观察组和对照组治疗后的PLT、PT和APTT比较,差异均无统计学意义,提示两组的凝血功能变化相当。

综上所述,与单用氯吡格雷相比,阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作的近期疗效及远期疗效显著,且不增加不良反应。

参考文献

- [1] 杨晓平,牛争平.以短暂性脑缺血发作为主要表现的颅内血肿1例分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(12):1469-1470.
- [2] 刘政,刘红勇,张京芬,等.强化干预管理在缺血性脑卒中二级预防中的意义[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(2):171-174.
- [3] 黄维,毕齐.短暂性脑缺血发作新进展[J].中国卒中杂志,2014,9(10):874-879.
- [4] 中华医学会神经病学分会.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):68-74.
- [5] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血疾病诊断要点[J].中华神经外科杂志,1996,29(6):379.
- [6] 张立,艾妮.氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗短暂性脑缺血发作疗效观察[J].新乡医学院学报,2015,32(2):175-177.
- [7] Kernan W N, Ovbiagele B, Black H R, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2014, 45(7): 2160-2236.
- [8] Bangalore S, Schwamm L, Smith E E, et al. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack [J]. am j med, 2014, 127(8): 728-738.
- [9] Merwick, Albers G W, Arsava E M. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment [J]. J Vasc Surg, 2014, 59(2): 2814-2820.
- [10] 李利,肖兴军.短暂性脑缺血发作概念及其内涵的研究进展[J].卒中与神经疾病,2014,21(5):312-314.
- [11] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组.短暂性脑缺血发作与轻型卒中抗血小板治疗中国专家共识(2014年)[J].中华医学杂志,2014,94(27):33.
- [12] Ramadan R, Dhawan S S, Syed H, et al. Effects of clopidogrel therapy on oxidative stress, inflammation, vascular function, and progenitor cells in stable coronary artery disease [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2014, 63(4): 369-374.
- [13] 徐吉淋,杨人强.氯吡格雷抗动脉粥样硬化的研究进展[J].广东医学,2015,36(21):3406-3408.
- [14] Haque T, Khan B V. Atorvastatin: a review of its pharmacological properties and use in familial hypercholesterolemia [J]. Clin Lipidol, 2016, 5(5): 615-625.
- [15] 李碧峰,李文勇,梁小宝.氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗短暂性脑缺血发作的疗效观察[J].辽宁医学院学报,2015,36(6):25-27.
- [16] 裴璐璐,方慧,赵璐,等.短暂性脑缺血发作生物学标志物研究进展[J].中国卒中杂志,2015,10(5):442-446.