

低剂量阿托伐他汀联合依折麦布 治疗缺血性卒中病人高脂血症的效果

何 春¹, 邵迎东¹, 吴 翔²

[摘要] 目的:探讨缺血性卒中病人应用低剂量阿托伐他汀联合依折麦布降低血脂的疗效和安全性,并分析联合用药在脑卒中二级预防中的作用。**方法:**回顾性总结 128 例缺血性卒中合并高脂血症病人的临床资料,根据其用药情况将病人分为 3 组,未规律服用降脂药超过 6 个月的病人纳入对照组,阿托伐他汀组(40 mg)和合剂组(阿托伐他汀 20 mg 联合依折麦布),对比各组病人治疗前和治疗 6 个月的血脂变化情况,统计各组 2 年内缺血性卒中终点事件、心血管意外、周围血管闭塞和其他不良反应的发生情况。**结果:**3 组病人治疗 6 个月后三酰甘油、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平均低于治疗前($P < 0.05 \sim P < 0.01$),而高密度脂蛋白胆固醇差异无统计学意义($P > 0.05$);阿托伐他汀组和合剂组治疗后三酰甘油、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇显著高于对照组($P < 0.01$),而阿托伐他汀组和合剂组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。阿托伐他汀组和合剂组因缺血性卒中再次发作而住院治疗者均少于对照组($P < 0.05$),而合剂组和阿托伐他汀组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。阿托伐他汀组和合剂组心血管意外的发生率低于对照组($P < 0.05$)。阿托伐他汀组和合剂组病人不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**缺血性卒中合并高脂血症,尤其合并混合型高脂血症病人应用低剂量阿托伐他汀联合依折麦布,可安全有效地达到更佳的降脂效果,且在脑卒中二级预防及减少心血管意外事件方面提供相似的保护作用。

[关键词] 缺血性卒中;阿托伐他汀;依折麦布;高脂血症

[中图分类号] R 743

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.10.016

Effect of low-dose of atorvastatin combined with ezetimibe in the treatment of hyperlipidemia in patients with ischemic stroke

HE Chun¹, TAI Ying-dong¹, WU Xiang²

(1. Department of Neurology, The Fourth People's Hospital of Linfen, Linfen Shanxi 041000; 2. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710061, China)

[Abstract] Objective: To investigate the efficacy and safety of low dose of atorvastatin combined with ezetimibe in the treatment of hyperlipidemia in patients with ischemic stroke, and analyze its effect in the secondary prevention of stroke. **Methods:** The clinical data of 128 patients with ischemic stroke complicated with hyperlipidemia were divided into the control group (treatment with taking lipid-lowering drugs for more than 6 months), atorvastatin group (treatment with 40 mg of atorvastatin) and combination group (20 mg of atorvastatin combined with ezetimibe). The levels of blood lipid before and after 6 months of treatment, and occurrence rates of ischemic stroke end event, cardiovascular event, peripheral vascular occlusion and other adverse reactions after 2 years of treatment were compared among three groups. **Results:** After 6 months of treatment, the levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in three groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$ to $P < 0.01$), and the differences of the level of high-density lipoprotein cholesterol among three groups were not statistically significant ($P > 0.05$). After treatment, the levels of TG, TC and LDL-C in atorvastatin group and combination group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$), and the differences of those between atorvastatin group and combination group were not statistically significant ($P > 0.05$). The patients with hospitalization for recurrent ischemic stroke in atorvastatin group and combination group were significantly lower than that in control group ($P < 0.05$), and the difference of which between atorvastatin group and combination group was not statistical significance ($P > 0.05$). The occurrence rates of cardiovascular event in atorvastatin group and combination group were significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). There was no statistical significance of the incidence rate of adverse reaction between atorvastatin group and combination group ($P > 0.05$). **Conclusions:** The low-dose of atorvastatin combined with ezetimibe can effectively and safely reduce the blood lipid level of the patients with ischemic stroke complicated with hyperlipidemia, especially complicated with hybrid hyperlipidemia, and provide a similar protective effect in the secondary prevention of stroke and reducing cardiovascular events.

[收稿日期] 2015-12-01 [修回日期] 2019-03-11

[作者单位] 1. 山西省临汾市第四人民医院 神经内科, 041000; 2. 西安交通大学第一附属医院 神经外科, 陕西 西安 710061

[作者简介] 何 春(1979-), 男, 主治医师。

[Key words] ischemic stroke; atorvastatin; ezetimibe; hyperlipidemia

高脂血症是指由于机体脂质代谢障碍导致的血液中三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)异常。目前,高脂血症在我国仍处于高发态势,作为心脑血管意外事件发生的重要可控因素,人们对高脂血症及其危害的认知度虽在不断加深,我国居民血脂控制情况仍不容乐观^[1]。缺血性卒中是一种复发率高的疾病,对于已发生缺血性卒中的人群,良好控制血脂水平对预防缺血性卒中再次发作尤为关键^[2-4]。他汀类药物已经广泛应用于临床高脂血症病人,并取得良好疗效,但部分病人单药使用阿托伐他汀仍不能将血脂指标降至满意水平,而且由于其疗效主要在于降低血液中 LDL-C 的浓度,对于混合型高脂血症病人,往往阿托伐他汀单药治疗不能有效控制各项血脂指标^[5-7]。本研究分析缺血性卒中合并高脂血症病人应用低剂量阿托伐他汀联合依折麦布的降血脂的疗效和安全性,探讨其在卒中二级预防的保护作用。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 1 月至 2013 年 2 月在山西省临汾市第四人民医院神经内科治疗的缺血

性卒中病人。入组标准:(1)经过头颅 CT 和/或 MRI 确诊为缺血性卒中;(2)根据 2007 年中国成人血脂异常防治指南,符合高脂血症诊断^[8];(3)随访超过 2 年。排除标准:(1)使用研究药物以外的血脂调节药包括具有调脂作用的食物补充剂和添加剂等保健品;(2)严重肝肾功能障碍;(3)凝血功能异常;(4)出血性脑梗死;(5)颅内占位性病变;(6)甲状腺功能异常者;(7)有精神疾病及酒精或药物依赖者;(8)妊娠期女性;(9)已知对他汀类药物或依折麦布有过敏史或严重不良反应病史者;(10)不符合进一步分组要求的病人。研究共纳入 128 例病人,其中男 78 例,女 50 例,年龄(56.38 ± 11.86)岁。根据病人服用降脂药物情况分为 3 组,未规律服用降脂药超过 6 个月的病人纳入对照组,单独服用阿托伐他汀钙片(40 mg,口服,每天一次)超过 6 个月的病人纳入阿托伐他汀组,联合服用阿托伐他汀钙片(20 mg,口服,每天一次)和依折麦布(10 mg,口服,每天一次)超过 6 个月的病人纳入合剂组。3 组病人在各项血脂指标、年龄、性别、高血压和糖尿病患病率等临床资料方面差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1),具有可比性。

1.2 研究方法 (1)回顾性总结每例病人治疗前

表 1 3 组病人一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	年龄/岁	男	女	高血压 [<i>n</i> ;百分率(%)]	糖尿病 [<i>n</i> ;百分率(%)]	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)
对照组	52	55.69 ± 10.85	28	24	16(30.77)	14(26.92)	2.98 ± 0.75	6.12 ± 0.97	4.22 ± 0.81	1.18 ± 0.31
阿托伐他汀组	42	57.23 ± 12.96	29	13	18(42.76)	10(23.81)	3.14 ± 0.93	6.23 ± 0.90	4.15 ± 0.84	1.08 ± 0.27
合剂组	34	57.76 ± 10.19	21	13	13(38.23)	6(17.65)	3.11 ± 0.87	6.21 ± 0.94	4.33 ± 0.82	1.13 ± 0.29
<i>F</i>	—	0.39	2.27 ^Δ	1.51 ^Δ	1.00 ^Δ	0.48	0.18	0.45	1.37	
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
<i>MS</i> _{组内}	—	130.530	—	—	—	—	0.713	0.883	0.677	0.085

Δ 示 χ^2 值

各项血脂指标及高血压、糖尿病病史等基线资料,比较组间差异。(2)通过比较治疗后 6 个月各项血脂指标,分析治疗效果。(3)根据治疗后 2 年内的随访资料,以死亡、脑血管介入治疗(包括支架内血栓形成)及因短暂性脑缺血发作或缺血性卒中引起的住院作为终点事件,比较各组在预防缺血性脑血管事件方面的效果,其中明确由心源性栓子或其他部位栓子引起的终点事件除外。(4)比较 3 组病人心血管意外事件和周围血管闭塞的发生率。(5)比较各组不良反应的发生情况,包括肌肉痛,腹痛、恶心,肝酶升高等。

1.3 统计学方法 采用 *t* 检验、方差分析、*q* 检验和

χ^2 检验。

2 结果

2.1 3 组病人治疗后的血脂水平的变化情况 3 组病人治疗 6 个月后 TG、TC 和 LDL-C 水平均低于治疗前($P < 0.05 \sim P < 0.01$),而 HDL-C 差异无统计学意义($P > 0.05$);阿托伐他汀组和合剂组治疗后 TG、TC 和 LDL-C 显著高于对照组($P < 0.01$),而阿托伐他汀组和合剂组间差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 2)。

2.2 3 组病人缺血性卒中终点事件发生情况的比较 3 组病人因缺血性卒中再发作导致的死亡和介

表2 3组病人治疗后血脂水平的比较(mmol/L; $\bar{x} \pm s$)

分组	n	TG	TC	LDL-C	HDL-C
对照组	52	0.25 ± 0.81	0.33 ± 1.13	0.36 ± 1.45	-0.02 ± 0.33
阿托伐他汀组	42	1.09 ± 1.10 ^{###}	2.35 ± 1.27 ^{###}	1.65 ± 0.95 ^{###}	-0.05 ± 0.31
合剂组	34	1.44 ± 1.03 ^{###}	2.78 ± 1.41 ^{###}	2.01 ± 1.13 ^{###}	-0.06 ± 0.28
F	—	17.45	49.08	22.62	0.20
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05
MS _{组内}	—	0.945	1.575	1.491	0.097

配对t检验;与对照组比较^{###} $P < 0.01$

入手术治疗的例数分别为2例和8例,1例和5例,0例和3例,3组两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);3组因缺血性卒中再次发作而住院治疗的例数分别为25例(48.08%)、11例(26.19%)和8例(23.53%),阿托伐他汀组和合剂组均少于对照组($P < 0.05$),而合剂组和阿托伐他汀组间差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表3)。

表3 3组病人缺血性卒中终点事件发生情况比较[n;百分率(%)]

分组	n	死亡	介入手术治疗	住院治疗
对照组	52	2(3.85)	8(15.38)	25(48.08)
阿托伐他汀组	42	1(2.38)	5(11.90)	11(26.19)*
合剂组	34	0(0.00)	3(8.82)	8(23.53)*
χ^2	—	1.14 ^Δ	0.83	7.35
P	—	> 0.05	> 0.05	< 0.05

Δ示Fisher确切概率法;与对照组比较* $P < 0.05$

2.3 3组病人心血管意外事件和周围血管闭塞发生率比较 阿托伐他汀组和合剂组心血管意外的发生率低于对照组($P < 0.05$),而3组周围血管闭塞的发生率差异无统计学意义($P > 0.05$);阿托伐他汀组和合剂组心血管意外和周围血管闭塞的发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表4)。

表4 3组病人发生心血管意外事件和周围血管闭塞的比较[n;百分率(%)]

分组	n	心血管意外	周围血管闭塞
对照组	52	20(38.46)	11(21.15)
阿托伐他汀组	42	8(19.05)*	5(11.90)
合剂组	34	6(17.65)*	5(14.71)
χ^2	—	6.38	1.55
P	—	<0.05	> 0.05

与对照组比较* $P < 0.05$

2.4 阿托伐他汀组和合剂组病人不良反应发生率比较 2组共发生不良发应事件7人次,阿托伐他汀组出现腹痛3人次,恶心1人次,肌酶升高1人

次;合剂组出现头痛1人次,乏力1人次;所有不良反应均症状较轻,降低剂量或暂时停用后,症状均消失;2组间不良反应发生差异无统计学意义($\chi^2 = 0.82, P > 0.05$)。

3 讨论

对于缺血性卒中病人,他汀类药物治疗可有效降低卒中复发的概率,且同时降低心血管意外事件的发生,大剂量他汀强化治疗,预防率中的效果更佳,国内外多项临床指南^[6,9-10]也推荐对于缺血性卒中及短暂性脑缺血发作病人使用强化他汀治疗,降低LDL-C的水平。但有临床研究^[11-12]发现,部分病人给予强化他汀治疗,其LDL-C水平仍不能降至满意水平,且随着他汀剂量的增加,相关不良反事件的发生率也随之增加。另外,部分病人强化他汀治疗后,尽管LDL-C水平明显降低且达标,但仍然再发缺血性卒中事件,提示对于缺血性卒中病人的降脂治疗,不仅仅要关注LDL-C水平,其他血脂指标如三酰甘油也不容忽视^[13]。

近年来,依折麦布作为一种新型的调脂药物在临床开始广泛应用,其作用机制主要是通过选择性抑制小肠胆固醇转运蛋白,以减少肠道内胆固醇吸收量,降低血浆胆固醇水平和肝脏胆固醇储量^[14]。对于冠心病病人,与加大他汀剂量相比,联合应用依折麦布和他汀类药物更容易降低病人LDL-C水平,且安全性良好^[15-16]。本研究结果再次印证该结论,阿托伐他汀组和合剂组各项血脂水平均较对照组显著降低,且合剂组降脂效果明显优于单用阿托伐他汀,尤其对于混合型高脂血症病人,合剂组不仅显著降低病人胆固醇水平,而且显著降低三酰甘油的血液水平,同时2组不良反应发生率差异无统计学意义。

另外,本研究尝试探讨使用低剂量阿托伐他汀联合依折麦布预防缺血性卒中复发的作用,结果提示阿托伐他汀组和合剂组与对照组相比,2年内缺血性卒中事件的复发率均降低,但合剂组同阿托伐他汀组相比较差异无统计学意义,有待进一步前瞻性大样本临床研究的证实。同时本研究发现合剂组和阿托伐他汀组均能降低心血管事件的发生,与以往研究符合,但对于周围血管闭塞,药物组与对照组差异均无统计学意义,可能与本研究纳入样较少相关。

综上所述,本研究发现使用低剂量阿托伐他汀联合依折麦布可更为有效地降低病人各项血脂水

平,且安全性和耐受性良好。对于缺血性卒中病人,低剂量阿托伐他汀联合依折麦布降低脑卒中复发的作用与单纯阿托伐他汀加倍应用的效果相似,是缺血性卒中二级预防的有效手段,值得临床推广。

[参 考 文 献]

- [1] WANG Z, SHI Y, WANG A, *et al.* An analysis of risk factors and their prognostic effects on Chinese women's outcomes after ischemic stroke[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2014, 53(9):706.
- [2] WEI JW, WANG J G, HUANG Y, *et al.* Secondary prevention of ischemic stroke in urban China[J]. *Stroke*, 2010, 41(5):967.
- [3] 王洪礼, 宁莉. 老年高脂血症的临床诊断及治疗进展[J]. *医学综述*, 2010, 16(4):582.
- [4] TSAI CF, THOMAS B, SUDLOW CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations; a systematic review[J]. *Neurology*, 2013, 81(3):264.
- [5] MIN L, SHAO S, WU X, *et al.* Anti-inflammatory and anti-thrombogenic effects of atorvastatin in acute ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(23):2144.
- [6] VAN DE STEEG E, KLEEMANN R, JANSEN HT, *et al.* Combined analysis of pharmacokinetic and efficacy data of preclinical studies with statins markedly improves translation of drug efficacy to human trials[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 347(3):635.
- [7] 丁小蓉, 常晓琪. 阿托伐他汀治疗高脂血症的疗效及安全性观察[J]. *医学综述*, 2012, 18(17):2932.
- [8] 许海燕, 项志敏, 陆宗良. 中国成人血脂异常防治指南(2007) 概要解读[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2008, 10(3):238.

- [9] AMARENCO P, CALLAHAN A, CAMPESE VM, *et al.* Effect of high-dose atorvastatin on renal function in subjects with stroke or transient ischemic attack in the SPARCL trial[J]. *Stroke*, 2014, 45(10):2974.
- [10] AMARENCO P, BOGOUSLAVSKY J, CALLAHAN A 3rd, *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6):549.
- [11] BARTER PJ, RYE K A, BELTANGADY MS, *et al.* Relationship between atorvastatin dose and the harm caused by torcetrapib[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(11):2436.
- [12] ALBERTON M, WU P, DRUYTS E, *et al.* Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease; an indirect comparison meta-analysis[J]. *QJM*, 2012, 105(2):145.
- [13] SELIM MH, MOLINA CA. High-dose statin for every stroke the good, the bad, and the unknown[J]. *Stroke*, 2012, 43(7):1996.
- [14] 徐艳玲, 张静, 周琳. 调脂药物-依折麦布的研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(2):168.
- [15] BAYS HE, AVERNA M, MAJUL C, *et al.* Efficacy and safety of ezetimibe added to atorvastatin versus atorvastatin uptitration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(12):1885.
- [16] FOODY JM, TOTH PP, TOMASSINI JE, *et al.* Changes in LDL-C levels and goal attainment associated with addition of ezetimibe to simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin compared with titrating statin monotherapy[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2013, 9:719.

(本文编辑 刘梦楠)

(上接第 1351 页)

- [5] HSIEH CT, SU IC, HSU SK, *et al.* Chronic subdural hematoma: Differences between unilateral and bilateral occurrence [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 34:252.
- [6] RUST T, KIEMER N, ERASMUS A. Chronic subdural haematomas and anticoagulation or anti-thrombotic therapy [J]. *J Clin Neurosci*, 2006, 13(8):823.
- [7] LEE J, PARK JH. Clinical Characteristics of Bilateral versus Unilateral Chronic Subdural Hematoma [J]. *Korean J Neurotrauma*, 2014, 10(2):49.
- [8] PARK HS, PARK ES, PARK JB, *et al.* Chronic Subdural Hematomas: Comparison between Unilateral and Bilateral Involvement[J]. *Korean J Neurotrauma*, 2014, 10(2):55.
- [9] SCHALLER B, RADZIWIŁL AJ, WASNER M, *et al.* Intermittent paraparesis as manifestation of a bilateral chronic subdural hematoma[J]. *Schweiz Med Wochenschr*, 1999, 129(29/30):1067.
- [10] TSAI TH, LIEU AS, HWANG SL, *et al.* A comparative study of

the patients with bilateral or unilateral chronic subdural hematoma: precipitating factors and postoperative outcomes[J]. *J Trauma*, 2010, 68(3):571.

- [11] OYAMA H, IKEDA A, INOUE S, *et al.* The relationship between coagulation time and bilateral occurrence in chronic subdural hematoma[J]. *No To Shinkei*, 1999, 51(4):325.
- [12] KUROKAWA Y, ISHIZAKI E, INABA KI. Bilateral chronic subdural hematoma cases showing rapid and progressive aggravation[J]. *Surg Neurol*, 2005, 64(5):444.
- [13] 刘宝江, 王守臣, 杨宝礼, 等. 老年双侧慢性硬膜下血肿误诊 20 例分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(5):1012.
- [14] 仲晓军, 杨欣刚. 同步钻孔引流治疗双侧慢性硬膜下血肿[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2016, 21(5):215.
- [15] JIANG R, ZHAO S, WANG R, *et al.* Safety and efficacy of atorvastatin for chronic subdural hematoma in Chinese patients [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 5(11):1338.

(本文编辑 刘璐)