

## 不同剂量阿托伐他汀对颈动脉斑块患者氧化应激指标的影响

周华<sup>1</sup>,朱浩<sup>1</sup>,赵中<sup>1</sup>,郑凯<sup>2</sup>,许中<sup>3</sup>

(南京医科大学附属苏州医院神经内科<sup>1</sup>、超声科<sup>2</sup>、检验科<sup>3</sup>,江苏 苏州 215000)

**【摘要】** 目的 探讨不同剂量阿托伐他汀对颈动脉斑块患者氧化应激相关指标的影响。方法 选取2014年3月至2016年2月在南京医科大学附属苏州医院就诊的颈动脉斑块患者120例,采用随机数表法将其分为A、B两组,每组60例。A组患者给予阿托伐他汀20 mg/d持续治疗24周,B组患者则给予阿托伐他汀40 mg/d持续治疗4周,再改为阿托伐他汀20 mg/d治疗20周。分别检测患者入组时、治疗4周后、24周后的血清中氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、丙二醛(MDA)水平及颈动脉斑块Crouse积分。结果 两组患者入院时检测血清中ox-LDL及MDA水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗4周、24周后,A组患者中的ox-LDL水平分别为(110.55±17.91) μg/L、(89.91±20.00) μg/L,B组则分别为(101.78±14.53) μg/L、(81.78±13.13) μg/L,差异有显著统计学意义( $P<0.01$ );A组患者中的MDA水平分别为(6.57±1.29) nmol/L、(5.17±1.42) nmol/L,B组中则分别为(5.87±1.34) nmol/L、(4.42±1.31) nmol/L,差异有显著统计学意义( $P<0.01$ )。两组患者入院时检测颈动脉粥样硬化斑块Crouse积分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗24周后A、B两组斑块均明显减小,分别为(2.58±1.32)分、(2.07±1.31)分,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 阿托伐他汀能够减轻颈动脉粥样硬化斑块的氧化应激损伤,还可减缓动脉粥样硬化的发展,减轻动脉内膜增厚,且较大剂量阿托伐他汀效果更佳。

**【关键词】** 阿托伐他汀;氧化应激;颈动脉斑块;疗效

**【中图分类号】** R543.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2017)16—2593—03

**Influence of different initial doses of atorvastatin on oxidative stress indexes in patients with carotid arterial plaques.** ZHOU Hua<sup>1</sup>, ZHU Hao<sup>1</sup>, ZHAO Zhong<sup>1</sup>, ZHENG Kai<sup>2</sup>, XU Zhong<sup>3</sup>. Department of Neurology<sup>1</sup>, Department of Ultrasound<sup>2</sup>, Department of Clinical Laboratory<sup>3</sup>, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou 215000, Jiangsu, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the influence of different initial doses of atorvastatin on oxidative stress indexes in patients with carotid arterial plaques. **Methods** A total of 120 patients with carotid arterial plaques, who admitted to our hospital from March 2014 to February 2016, were selected and randomly divided into two groups (A group,  $n=60$ ; B group,  $n=60$ ). A group was gave atorvastatin 20 mg/d for 24 weeks, but B group was treated for the initial atorvastatin doses of 40 mg/d before 4 weeks, then 20 mg/d for 20 weeks. Two oxidative products: oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) and malondialdehyde (MDA), and Crouse score of carotid plaques were detected at admission, 4 weeks and 24 weeks after treatment. **Results** All items had no statistical difference at admission to hospital between two groups ( $P>0.05$ ). After therapy for 4 weeks and 24 weeks, the levels of ox-LDL in A group were (110.55±17.91) μg/L, (89.91±20.00) μg/L, and the levels of MDA were (6.57±1.29) nmol/L, (5.17±1.42) nmol/L; while in B group, the levels of ox-LDL were (101.78±14.53) μg/L, (81.78±13.13) μg/L, and the levels of MDA was (5.87±1.34) nmol/L, (4.42±1.31) nmol/L ( $P<0.01$ ); oxidative stress indexes reduced after 4 weeks and 24 weeks' treatment in two groups, and the extent of decline in B group was significantly higher than that in A group ( $P<0.01$ ). There was no significant difference in Crouse score between the two groups at admission. After 24 weeks of treatment, Crouse score in A group was (2.58±1.32), while that in B group was (2.07±1.31). The treatment evaluation of B group was also better than that of A group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Atorvastatin calcium Atorvastatin can reduce oxidative stress in patients with acute atherosclerotic plaques, and also slow down the development of atherosclerosis and attenuate intimal thickening. The higher doses of atorvastatin have better effect.

**【Key words】** Atorvastatin; Oxidative stress; Carotid arterial plaques; Influence

颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)的发病机制复杂,其中氧化学说被认为是颈动脉粥样硬化发生、发展的重要机制。机体在血管危险因素作用下,可引起大量活性氧族(reactive oxygen species,

ROS)过度激活,导致氧自由基呈“瀑布式”释放,而机体抗氧化系统代偿能力有限,这样就会出现组织蛋白、核酸变性损害,脂质过氧化增加,CAS进程加快,从而导致心脑血管病发病率增加<sup>[1-2]</sup>。多项研究表明:

基金项目:江苏省苏州市科技发展项目(编号:SYSD2012110)

通讯作者:赵中。E-mail:756002923@qq.com

阿托伐他汀不仅具有调脂作用<sup>[3]</sup>,而且还有抗氧化应激、抗炎、抗动脉粥样硬化、改善内皮功能、稳定斑块等多效作用<sup>[4-5]</sup>。因此,本研究选取了氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)这两种有代表性的氧化应激指标来观察阿托伐他汀对颈动脉斑块及氧化应激相关指标的影响。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年3月至2016年2月在南京医科大学附属苏州医院就诊经彩超证实存在颈动脉斑块患者120例。纳入标准:①年龄50~75岁;②临床排除脑部出血性病变,接受过头部CT或MRI检查;③低密度脂蛋白(LDL)≥3.12 mmol/L。排除标准:①急性肝、肾功能损害;②肌酸激酶异常升高;③酗酒及滥用药物;④对3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶过敏者;⑤仍在服用其他调脂药物;⑥恶性肿瘤患者。将120例患者采用随机数表法分为A、B两组,每组60例,分别给予不同剂量阿托伐他汀(选用美国辉瑞公司立普妥)治疗。

1.2 治疗方法 A患者给予阿托伐他汀20 mg/d口服,持续治疗24周;B组患者给予阿托伐他汀40 mg/d口服,持续治疗4周,再改为阿托伐他汀20 mg/d口服,治疗20周。

1.3 血液标本的采集和测定 患者入组后,分别于入组时、治疗4周后、治疗24周后清晨抽取空腹静脉血2 mL,肝素抗凝,1 500 r/min离心10 min,完全分离血浆,保存于-80℃冰箱待测。ox-LDL及MDA测

定采用美国Adlitteram daignostic Laboratories提供的双抗夹心酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒。检测方法严格按照实验设计步骤。两组患者血糖、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、总蛋白、白蛋白等基本生化指标均经我院检验科检测。

1.4 颈动脉超声 所有患者于入组24 h内、治疗4周、治疗24周后行颈部血管超声检查。颈动脉超声检查采用美国HDI5000型彩色多普勒超声诊断仪,周围血管探头频率为5~15 Hz。患者呈仰卧位探查双侧颈总动脉、颈总动脉分叉(以及颈内动脉起始处2 cm,测定颈动脉内中膜厚度(intimal medial thickness, IMT),将局部IMT值>1.33 mm或>邻近IMT值的1.55倍定义为动脉粥样硬化斑块,并根据其计算Crouse总积分<sup>[6]</sup>,计算方法为:不考虑单个斑块的长度,分别将同侧颈动脉各个动脉粥样硬化斑块的最大厚度进行相加,从而计算该侧颈动脉的斑块的积分,双侧求和为双侧斑块Crouse总积分。以上操作均由同一名技师完成。

1.5 统计学方法 应用SPSS17.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用成组t检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义, $P<0.01$ 为差异有显著统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的一般临床资料比较 两组患者在年龄、性别、吸烟、酗酒、高血压病、糖尿病、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白等方面比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表1。

表1 两组患者的一般临床资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	年龄 (岁)	男性 [例(%)]	吸烟 [例(%)]	酗酒 [例(%)]	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)
A组	60	66.60±5.94	28 (46.67)	26 (43.33)	0 (0)	34 (56.67)	28 (46.67)	5.05±0.79	2.71±1.03	4.48±0.82
B组	60	68.00±5.58	27 (45.00)	27 (45.00)	0 (0)	36 (60.00)	29 (48.33)	5.25±0.85	2.90±1.10	4.58±0.84
t/ $\chi^2$ 值		1.33	0.03	0.03	-	0.14	0.03	1.57	0.98	0.7
P值		0.186	0.855	0.85	-	0.711	0.855	0.115	0.33	0.486

2.2 两组患者治疗前后的ox-LDL水平比较 治疗4周、24周后,两组患者的ox-LDL水平均逐步下降,但B组下降更明显,差异有显著统计学意义( $P<0.01$ ),见表2。

表2 两组患者治疗前后的ox-LDL水平比较( $\mu\text{g/L}$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	入组时	治疗4周后	治疗24周后
A组	60	118.0±16.58	110.55±17.91 <sup>a</sup>	89.91±20.00 <sup>b</sup>
B组	60	119.2±18.59	101.78±14.53 <sup>a</sup>	81.78±13.13 <sup>b</sup>
t值		0.389	2.94	2.855
P值		0.698	0.04	0.005

注:与入组时比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与治疗4周后比较,<sup>b</sup> $P<0.01$ 。

2.3 两组患者治疗前后的MDA水平比较 两组患者治疗前MDA水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗4周、24周后,两组患者MDA水平均逐步下降,但B组下降更明显,差异均有显著统计学意义( $P<0.01$ ),见表3。

2.4 两组患者治疗前后的颈动脉斑块Crouse积分比较 两组患者治疗前Crouse积分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗4周、24周后,两组患者Crouse积分均逐步下降,但B组下降更明显,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。

表3 两组患者治疗前后的MDA水平比较(nmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	入组时	治疗4周后	治疗24周后
A组	60	7.57±1.22	6.57±1.29 <sup>a</sup>	5.17±1.42 <sup>b</sup>
B组	60	7.72±1.23	5.87±1.34 <sup>a</sup>	4.42±1.31 <sup>b</sup>
t值		0.659	2.91	3.00
P值		0.511	0.004	0.003

注:与入组时比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与治疗4周后比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

表4 两组患者治疗前后的颈动脉斑块Crouse积分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	入组时	治疗4周后	治疗24周后
A组	60	3.62±1.52	3.25±1.42	2.58±1.32 <sup>a</sup>
B组	60	3.70±1.30	2.93±1.31	2.07±1.31 <sup>a</sup>
t值		0.323	1.29	2.13
P值		0.747	0.020	0.036

注:与入组时比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

活性氧族(ROS)在动脉粥样硬化致病过程中起着重要作用<sup>[7]</sup>。高血压、糖尿病等血管危险因素可破坏血管内皮,使血浆中的LDL-C进入损伤的血管内皮下,在ROS作用下被氧化成ox-LDL;ox-LDL可诱导炎症因子表达的增加,并能够促进血管平滑肌细胞的增殖,导致动脉粥样硬化及动脉粥样斑块的形成,从而引起心脑血管疾病发生<sup>[6,8]</sup>。Mitra等<sup>[9]</sup>研究显示:ox-LDL的水平与IMT厚度和CAS严重程度呈正相关,且ox-LDL水平的高低可作为判断颈动脉粥样斑块易损性的敏感指标。另有研究表明,ox-LDL每升高1 ng/mL,急性脑梗死患者IMT增厚风险提高1倍,而不稳定斑块形成风险增加1.5倍<sup>[10-12]</sup>。MDA是自由基作用于磷脂膜不饱和脂肪酸的链反应产物,因此可间接反映体内自由基水平,代表损伤涉及脂质过氧化反应的程度。上述研究说明,ox-LDL及MDA在颈动脉粥样硬化发生、发展过程中具有重要作用,因此,本研究选择ox-LDL及MDA作为观测指标,可比较直观地了解CAS进程及氧化损伤的程度,为临床预测CAS的发展及治疗方案的制定提供依据。

他汀类药物是羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,它不仅可以降低胆固醇,长期使用还可以抑制巨噬细胞的活化及血管内膜的新生,减少炎症介质和炎症细胞因子,减少ox-LDL的产生,从而减轻ox-LDL的致动脉粥样硬化作用,达到保护血管的目的。本研究结果表明,颈动脉斑块患者使用阿托伐他汀干预治疗后,血ox-LDL、MDA水平均逐步下降,且使用较大剂量阿托伐他汀治疗组的上述指标下降更加明显,差异具有统计学意义,提示阿托伐他汀在CAS病程中发挥了抑制氧化应激的作用,可有效减轻氧化应激对血管的损伤,从而发挥血管保护作用。本研究中,治疗6

个月后两组患者的颈动脉斑块的Crouse积分均有改善( $P < 0.05$ );使用较大剂量阿托伐他汀患者,颈动脉斑块的Crouse积分改善更加明显,这提示长期应用阿托伐他汀可以发挥保护血管、逆转颈动脉斑块的作用,而使用较大剂量的阿托伐他汀效果更佳,在这一过程中,阿托伐他汀的调脂、抗炎、抗氧化应激等均起到重要作用。

综上所述,阿托伐他汀有较强的抗炎、抗氧化的非调脂作用,中、长期使用可以延缓动脉粥样硬化的发生、发展,且较大的剂量的阿托伐他汀效果更佳。在今后的研究中,可进一步扩大样本量,延长随访时间,监测长期使用不同剂量阿托伐他汀的不良反应,为临床合理使用阿托伐他汀提供更多依据。

### 参考文献

- [1] Rozalski R, Migdalski A, Gackowski D, et al. Does morphology of carotid plaque depend on patient's oxidative stress [J]. Clin Biochem, 2013, 46(12): 1030-1035.
- [2] Li H, Horke S, Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2014, 237(1): 208-219.
- [3] Mason RP, Walter MF, Day CA, et al. Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions [J]. Am J Cardiol, 2005, 96(5A): 11F-23F.
- [4] Sadowitz B, Maier KG, Gahtan V. Basic science review: Statin therapy- Part I: The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease [J]. Vasc Endovascular Surg, 2010, 44(4): 241-251.
- [5] Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy [J]. Curr Pharm Des, 2009, 15(5): 467-478.
- [6] 傅阳, 李拥军, 李涛, 等. 颈动脉超声Crouse积分法评价颈动脉斑块与血压、血脂及尿酸的关系[J]. 临床荟萃, 2014, 29(4): 405-409.
- [7] 杨越, 赵轲, 顾大东. 老年无症状性脑梗死患者颈动脉粥样硬化及其血清Hcy、hs-CRP水平的改变[J]. 中华全科医学, 2015, 13(10): 1635-1637.
- [8] Yokoyama M. Oxidant stress and atherosclerosis [J]. Curr Opin Pharmacol, 2004, 4(2): 110-115.
- [9] Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, et al. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy [J]. Am J Med Sci, 2011, 342(2): 135-142.
- [10] Klima L, Kawecka Jaszcz K, Stolarz Skrzypek K, et al. Structure and function of large arteries in hypertension in relation to oxidative stress markers [J]. Kardiol Pol, 2013, 71(9): 917-923.
- [11] 何苏, 黄莺莺, 隆世宇. 阿托伐他汀联合拜阿司匹林对缺血性脑血管病患者颈部动脉斑块及血清OxLDL、hs-CRP的影响[J]. 海南医学, 2016, 27(1): 30-31.
- [12] 罗尚好. 动脉粥样硬化性脑梗死患者CIMT与血浆ox-LDL的相关性研究[D]. 长沙: 中南大学, 2014, 31.

(收稿日期:2016-11-08)