

• 论 著 •

不同剂量阿托伐他汀对亚急性硬膜下血肿的疗效及对 hs-CRP 水平的影响

赵英歌¹, 李 斐²

(中国人民解放军总医院药学部; 1. 药品供应保障中心; 2. 临床药学中心, 北京 100853)

摘要:目的 研究不同剂量阿托伐他汀对亚急性硬膜下血肿的疗效及对血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平的影响。方法 选取 2014 年 2 月至 2016 年 3 月于该院接受微创穿刺的亚急性硬膜下血肿患者 82 例,采用随机数字表法随机分为对照组与观察组,各 41 例。对照组与观察组分别行 10、20 mg 阿托伐他汀辅助治疗。观察 2 组患者治疗后反映头疼程度的视觉模拟评分(VAS 评分),血肿量,不良反应,反映神经功能缺损程度的中国卒中患者神经功能缺损评分(CSS 评分),反映日常生活能力的 Barthel 指数(BI 指数),临床疗效及术后 1、2、7 d 的 hs-CRP 水平。结果 治疗后,观察组 VAS 评分为(1.05±0.55)分,明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组血肿量为(8.45±6.10)mL,明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组 CSS 评分、BI 指数分别为(15.47±3.12)、(65.23±3.74)分,明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组总显效率为 73.18%,明显高于对照组的 51.22%,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后 1、2、7 d 观察组的 hs-CRP 水平均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 采用 20 mg/d 阿托伐他汀辅助治疗行微创穿刺的亚急性硬膜下血肿患者,能进一步提高临床疗效,降低 hs-CRP 水平。

关键词:阿托伐他汀; 剂量; 亚急性硬膜下血肿; 超敏 C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.21.016 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)21-3175-03

Effects of different doses of atorvastatin on subacute subdural hematoma and the effect of serum high-sensitive C reactive protein

ZHAO Yingge¹, LI Fei²

(1. Department of Drug Assurance Center; 2. Department of Clinical Pharmacy Center, Faculty of Pharmaceutical Sciences, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

Abstract: Objective To explore the effects of different doses of atorvastatin on the clinical efficacy and serum high-sensitivity C reactive protein(hs-CRP) in patients with subacute subdural hematoma after minimally invasive puncture. **Methods** The patients underwent minimally invasive puncture in the hospital of subacute subdural hematoma of 82 cases were selected from February 2014 to March 2016, according to the random number table method, they were randomly divided into control group and observation group, 41 cases of each. The control group and the observation group were treated with 10 mg, 20 mg atorvastatin adjuvant therapy. VAS score, hematoma volume, adverse reactions, headache degree of reaction degree of neural function defect score of CSS and the ability of daily life of reaction of two groups of patients with postoperative BI index, clinical efficacy and postoperative 1, 2, 7 days of serum hs-CRP level was observed. **Results** After treatment, the VAS score of the observation group was (1.05±0.55), evidently lower than that of the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$); the amount of hematoma was (8.45±6.10)mL, evidently less than that of the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). The CSS score and BI index of the observation group were (15.47±3.12) and (65.23±3.74), which was evidently better than that of the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). The healing rate of observation group was 73.18%, which was evidently higher than control group with 51.22%, the difference was statistically significant($P<0.05$). After 1 day, 2 days and 7 days, the serum levels of hs-CRP in the observation group were evidently lower than those in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** Using 20 mg/d atorvastatin adjuvant therapy in patients with subacute subdural hematoma can further improve the clinical efficacy, reduce the level of serum hs-CRP.

Key words: atorvastatin; doses; subacute subdural hematoma; hs-CRP

亚急性硬膜下血肿是由脑挫裂伤导致皮质血管破裂而形成的。由于血肿体积的变化,患者常表现为伤后 7 d 内症状改善,第 8、9 天头痛加重,同时意识和活动逐渐受到影响^[1]。该病在临床中不常见,约占硬膜下血肿中的 5%,患者多为老年人。钻孔引流是治疗该疾病的首选方法^[2],但因血肿残留、颅内积气发生率高、引流过度,致使积液发生,导致临床疗效有限。因此,临床即开展部分辅助或保守治疗。目前,普遍认可采用阿托伐他汀进行辅助治疗,其能够有效降低复发率,改善预后^[3],但对不同剂量阿托伐他汀在亚急性硬膜下血肿患者的

疗效研究较少。因此,本研究旨在探究不同剂量阿托伐他汀对行微创穿刺的亚急性硬膜下血肿患者疗效及对血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的影响,以期指导阿托伐他汀的临床应用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 2 月至 2016 年 3 月于本院接受微创穿刺的亚急性硬膜下血肿患者 82 例,所有患者均有明确头部创伤史,其中打击伤 2 例,车祸伤 12 例,跌伤 13 例,头部轻微碰撞伤 55 例。患者临床表现为头痛、头晕 72 例,精神症

状 13 例,大小便失禁 11 例,意识障碍 26 例,肢体肌力下降 37 例。采用随机数表法将患者随机分为对照组与观察组,各 41 例。对照组男 29 例,女 12 例;年龄 32~81 岁,平均(57.52±3.41)岁;病程 7~21 d,平均(13.51±1.25)d;单侧 35 例,双侧 6 例。观察组男 27 例,女 14 例;年龄 32~82 岁,平均(58.31±2.11)岁;病程 7~21 d,平均病程(14.21±1.50)d;单侧 33 例,双侧 8 例。2 组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均符合以下标准:(1)具有典型的亚急性硬膜下血肿临床表现与体征,并经电子计算机断层扫描(CT)与磁共振成像(MRI)扫描确诊。(2)出血量大于 40 mL,中线结构移位大于 1 cm。(3)创伤距钻孔引流术时间 1~3 周。(4)无严重的心肝肾功能障碍。(5)无手术禁忌证,无对阿托伐他汀过敏者。(6)患者及其家属均同意参与研究并签署知情同意书。本研究已获得医学伦理委员会的批准。

1.2 方法 所有患者入院时行血脂全套、凝血功能、肝肾功能检查。在严格无菌状态下行微创穿刺。根据 CT 或 MRI,将血肿最厚的层面中心稍偏后且避开血管及功能区的位置定为穿刺点。进行常规消毒、局部麻醉,采用北京万特福公司生产的 YL-1 型一次性颅内血肿穿刺针,将穿刺针固定于电钻上穿刺进针,到达硬膜下血肿位置拔出针芯,连接引流袋,用 0.9%氯化钠溶液反复冲洗,尽可能引出暗红色絮状血凝块,至流出液清明。术毕,患者取平卧位,同时进行脱水治疗,避免脑组织水肿和颅内压升高。于术后第 1 天开始,对照组给予 10 mg/d 阿托伐他汀,观察组给予 20 mg/d 阿托伐他汀,每晚口服,进行 28 d(1 个疗程)的治疗。定期复查 CT 或 MRI。观察 2 组患者血脂全套、凝血功能、肝肾功能,观察患者是否有不良反应。

1.3 观察指标 观察 2 组患者治疗后反映头疼程度的视觉模拟评分(VAS 评分),血肿量,不良反应,反映神经功能缺损程度的中国卒中患者神经功能缺损评分(CSS 评分),反映日常生活能力的 Barthel 指数(BI 指数),临床疗效及术后 1、2、7 d 的 hs-CRP 水平。VAS 评分标准^[4],总分 10 分,得分与头痛程度呈正比。CSS 评分标准^[5],总分 45 分,得分与神经功能缺损严重程度呈正比。BI 指数评分标准,总分 100 分,得分与日常生活能力呈正比。临床疗效的判定:治愈,即各项临床症状、体征完全消失,CT 显示血肿、腔内积液消失;显效,即各项临床症状、体征大幅改善,CT 显示血肿消失、腔内积液减少;有效,即各项症状、体征有所改善,CT 显示血肿消失、腔内积液减少;无效,即各项临床症状、体征未见明显好转或加重,CT 显示血肿未消失或复发,腔内积液未明显减少。总显效率=治愈率+显效率。hs-CRP 水平的测定:抽取清晨患者 5 mL 肘静脉血,置于抗凝管中,离心后取血清,根据试剂盒提供的步骤,采用双抗夹心酶联免疫试验测定患者 hs-CRP 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,2 组间比较采用独立样本 t 检验;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者治疗后的 VAS、血肿量 治疗后观察组患者 VAS 评分明显低于对照组,血肿量明显少于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者治疗后的 CSS 评分及 BI 指数 治疗后,观察组 CSS 评分明显低于对照组,BI 指数明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗后的临床疗效 观察组患者总显效率

(73.18%)明显高于对照组(51.22%),差异有统计学意义($\chi^2=7.832, P<0.05$)。见表 3。

表 1 2 组治疗后的 VAS、血肿量($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	VAS 评分(分)		血肿量(mL)	
		术前	治疗后	术前	治疗后
观察组	41	7.31±0.47	1.05±0.55	115.80±6.31	8.45±2.10
对照组	41	7.28±0.65	3.17±0.38	114.94±9.17	19.55±7.92
<i>t</i>		1.771	1.974	1.623	1.990
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 2 2 组治疗后的 CSS 评分及 BI 指数($\bar{x}\pm s$,分)					
组别	<i>n</i>	CSS 评分		BI 指数	
		术前	治疗后	术前	治疗后
观察组	41	28.82±4.15	15.47±3.12	48.82±4.77	65.23±3.74
对照组	41	28.71±4.06	20.96±3.37	48.97±4.90	73.90±4.19
<i>t</i>		1.782	2.441	1.822	2.246
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 3 2 组治疗后临床疗效比较[<i>n</i> (%)]						
组别	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	总显效
观察组	41	17(41.46)	13(31.71)	8(19.51)	3(7.32)	30(73.18)
对照组	41	11(26.83)	10(24.39)	12(29.27)	8(19.51)	21(51.22)

2.4 2 组患者治疗后的 hs-CRP 水平 术后 1、2、7 d,观察组 hs-CRP 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者治疗后的 hs-CRP 水平($\bar{x}\pm s$,mg/L)					
组别	<i>n</i>	术前	术后 1 d	术后 2 d	术后 7 d
观察组	41	3.28±0.37	2.27±0.46	1.88±0.28	1.50±0.29
对照组	41	3.25±0.40	2.80±0.25	2.20±0.38	1.99±0.31
<i>t</i>		1.335	2.027	2.113	2.346
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.5 2 组患者不良反应比较 2 组患者均未出现严重不良反应。对照组有 1 例(2.43%)出现腹胀、消化不良,治疗后症状消失,无肝毒性、肌毒性事件发生。观察组有 1 例(2.43%)出现失眠,阿托伐他汀由晚间改为日间服用后,症状消失;有 1 例(2.43%)肝毒性事件发生,无肌毒性事件发生。2 组不良反应情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

亚急性硬膜下血肿的发病机制尚无统一论。陶志强等^[6]对其发病机制进行探讨,推断急性硬膜下血肿亚急性化是一种时间规律性极强的炎症反应过程,其机制类似于过敏反应。在临床治疗中,多采用慢性硬膜下血肿的治疗方案。阿托伐他汀是临床常用的他汀类药物之一,其因抗炎性、抗氧化、改善血管内皮功能良好而受到广泛关注。因此,本研究旨在探讨不同剂量阿托伐他汀对行微创穿刺的亚急性硬膜下血肿患者疗效及对 hs-CRP 水平的影响。

其中,观察组患者临床疗效明显高于对照组,且 VAS 评分低,血肿量少,神经受损缺损程度轻,日常生活能力高。阿托伐他汀可能通过提升血脑屏障的交换,促进血液流动,降低炎症反应,有效促进血肿吸收,使血肿量下降。患者头部神经所受压迫减轻,从而使头疼症状减缓,VAS 评分降低。他汀类药物能够促进神经、新生血管和突触再生,从而保护神经,改善脑卒

中功能终点,增加脑的可塑性。因此,2 组使用阿托伐他汀均能使患者的神经缺损程度有所改善。阿托伐他汀能维持血管收缩和舒张平衡,从而改善血管内皮功能,起到抑制亚急性硬膜下血肿新生的作用,可对血肿进行根治,提高患者日常生活自理能力和生命质量。此外,阿托伐他汀能降低动脉壁炎性反应,清除血肿腔中炎性物质,避免炎性因子对血肿包膜新生血管的刺激^[7]。亚急性硬膜下血肿形成过程可能与抗炎与促炎反应的竞争有关。当患者体内抗炎作用更强时,包膜新生血管趋于成熟,渗出减少,血肿逐渐吸收;当患者体内促炎作用更强时,包膜新生血管趋于不成熟,渗出增加,血肿逐渐扩大。阿托伐他汀能有效增强患者体内的抗炎效果,阻止炎性反应,从而达到辅助治疗的效果。

由结果可见,观察组 hs-CRP 水平明显低于对照组。hs-CRP 水平能够反映体内炎性反应的严重程度,是观察炎性反应的重要敏感度指标之一。亚急性硬膜下血肿的产生与炎性反应密切相关。阿托伐他汀能促进血管、新的静脉回流生成,减少促炎因子的生成。通过减少脂质在血管内的沉积,减轻巨噬细胞内膜的浸润和吞噬作用,从而减少 hs-CRP 的释放^[8]。

观察组患者临床效果明显高于对照组,表明 20 mg/d 顿服较 10 mg/d 顿服作用更强,在一定程度内用药,有明显的量效关系,临床可参考给药。该药不良反应小,用药安全性高。

综上所述,20 mg/d 阿托伐他汀顿服能够明显降低患者头疼程度,减少血肿量、颅内积气、神经缺损程度,提高日常生活能力,提高临床疗效,降低 hs-CRP 水平。之后可进行多中心、大规模临床试验,纳入更多亚急性硬膜下血肿患者,进一步细分阿托伐他汀剂量,这将有助于指导阿托伐他汀的临床应用。

(上接第 3174 页)

水平最高,且明显高于正常水平,表明血清 AMH 水平升高能为多囊卵巢综合征的诊断提供良好的参考依据。虽然 AMH 在卵巢储备功能的评估中有良好表现,但作为单一指标无法在卵巢储备功能的评估中取得较为理想的效果。因此,建议主要采用多项指标联合检查的方式对卵巢储备功能进行评估。本研究中,AMH 水平与 AFC、E2、T 间呈明显正相关,而与 FSH、LH 间呈明显负相关,提示在临床应用中,可以将 AMH 联合 AFC、E2、T、FSH、LH 对卵巢储备功能进行评估,以提高评估的准确性、可靠性。

综上所述,AMH 可作为卵巢储备功能评估中有价值的指标,且与 AFC、E2、T、FSH、LH 指标间密切相关,可以将 AMH 与 AFC、E2、T、FSH、LH 联合用于卵巢储备功能的评估,提高整体的准确性、可靠性。

参考文献

- [1] 毛书霞,强也,张玫玫,等.经阴道三维超声评价卵巢储备功能的临床价值[J].山东医药,2016,56(36):56-58.
- [2] 何淑明,梁丽霞.育龄期妇女阴道彩色多普勒参数与卵巢储备功能的关系[J].广东医学,2013,34(10):1578-1580.
- [3] Henry NL, Xia R, Schott AF, et al. Prediction of postchemotherapy ovarian function using markers of ovarian reserve[J]. Oncologist, 2013, 19(1):68-74.
- [4] 叶璐,刘宏伟.超声检查对卵巢储备功能的评价及临床意义[J].实用妇产科杂志,2013,29(9):645-646.
- [5] 赵越,阮祥燕,崔亚美,等.不同亚型的多囊卵巢综合征患者临床及实验室指标特征的研究[J].首都医科大学学

参考文献

- [1] 吐尔地阿力木,阿不来提·艾则孜,乃比江·亚力坤,等.穿刺引流治疗慢性亚急性硬膜下血肿[J].中华神经外科杂志,2013,29(9):942-943.
- [2] 房文峰,陆华,朱爱华,等.亚急性硬膜下血肿保守治疗的临床分析[J].江苏医药,2013,39(21):2639-2640.
- [3] 曹德茂,武永康,王友伟,等.微创穿刺联合口服阿托伐他汀治疗慢性硬膜下血肿的疗效分析[J/CD].中华神经创伤外科(电子版),2016,2(2):83-85.
- [4] 卢峰,林世水,魏德.阿托伐他汀钙片配合负压密闭钻孔引流治疗慢性硬膜下血肿的效果分析[J].中国当代医药,2016,23(9):51-53.
- [5] 江晖,段隆喜,占志强,等.阿托伐他汀联合中药治疗老年慢性硬膜下血肿的效果观察[J].江西医药,2016,51(7):676-678.
- [6] 陶志强,高国一,冯军峰,等.亚急性硬膜下血肿病理机制的再探讨[J].医学研究杂志,2015,43(7):117-121.
- [7] 傅楚华,陈波,王宁,等.阿托伐他汀治疗后复发慢性硬膜下血肿的疗效观察[J/CD].中华神经创伤外科(电子版),2016,2(3):136-139.
- [8] 王湘茗,胡涛,安立萍.瑞舒伐他汀药理分析及其抗动脉粥样硬化探讨[J].现代养生,2016,31(7):97-98.

(收稿日期:2017-05-12 修回日期:2017-07-23)

报,2015,36(4):567-572.

- [6] 杨青萍.卵巢储备功能与生育力减退影响因素的研究进展[J].医学综述,2016,22(11):2158-2161.
- [7] 袁种英.影响卵巢早衰及卵巢储备功能下降的临床相关因素[J].中外女性健康研究,2016(8):209-210.
- [8] 杨泽星,朱琼媛,赵富鲜,等.早卵泡期血清抗苗勒管激素水平在预测卵巢低反应中的价值探讨[J].实用妇产科杂志,2016,32(8):593-596.
- [9] Guevara ALD, Crisosto N, Echiburua B, et al. Evaluation of ovarian function in 35-40-year-old women with polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 170(1):165-170.
- [10] 董莉,张保平,冯新平,等.血清雄性激素、AMH 检测在女性不孕诊断中的应用价值[J].现代检验医学杂志,2016,31(3):77-80.
- [11] 赵丽,吕时铭.抗苗勒管激素的研究与应用进展[J].中华检验医学杂志,2014,37(7):509-512.
- [12] 高姗,赵冬妮,谭季春,等.抗苗勒氏管激素评估卵巢储备功能的临床应用现状[J].生殖与避孕,2016,36(8):648-652.
- [13] Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, et al. Pretreatment anti-mullerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(16):3404-3411.

(收稿日期:2017-04-27 修回日期:2017-07-08)