

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of rosuvastatin combined with berberine hydrochloride on related indexes in patients with acute cerebral infarction. **METHODS:** Medical information of 120 patients diagnosed as acute ischemic cerebral infarction were analyzed retrospectively, and they divided into observation group (65 cases) and control group (55 cases) according to route of administration. Both groups were given routine treatment; control group was additionally given Rosuvastatin calcium tablets 10 mg orally before bedtime, once a day; observation group was additionally given Berberine hydrochloride tablets 0.3 g orally, 3 times a day, on the basis of control group. Treatment courses of 2 groups lasted for 14 d. The levels of TC, TG, LDL-C, HDL-C, hs-CRP, ox-LDL, NIHSS score, ADL score, TPA, IMT, Crouse score, the number of unstable plaque and ADR were observed and compared between 2 groups before and after treatment. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in above indexes between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the serum levels of TC, TG, LDL-C, hs-CRP and ox-LDL in 2 groups were significantly lower than before, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, NIHSS score of 2 groups were significantly lower than before, and ADL score, HDL-C levels were significantly higher than before, with statistical significance ($P<0.05$); there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, there was no statistical significance in IMT, Crouse score and the number of unstable plaque in control group compared to before treatment ($P>0.05$), but in observation group were significantly lower than before treatment, and also lower than control group at corresponding period, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in TPA between 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups during treatment ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Based on routine treatment, rosuvastatin combined with berberine hydrochloride could effectively reduce blood lipid levels in patients with acute cerebral infarction, stabilize or reverse atherosclerotic plaque, and reduce inflammation and oxidative stress with good safety.

KEYWORDS Rosuvastatin; Berberine hydrochloride; Atherosclerotic plaques; Cerebral infarction; Inflammatory factors; Blood lipid

缺血性脑梗死是临床上常见的脑血管疾病,动脉粥样硬化(AS)是缺血性脑梗死发生发展的重要病理基础与独立危险因素。他汀类药物是治疗缺血性脑梗死的重要药物之一。戴毅等^[1]研究发现,瑞舒伐他汀在降低脑梗死患者血清超敏C反应蛋白与血脂水平方面优于阿托伐他汀,具有很好的预防脑血管疾病的作用,而两者的安全性类似。然而,大剂量瑞舒伐他汀可产生横纹肌溶解、胃肠道反应、肝肾功能损伤等并发症^[2]。盐酸小檗碱是从黄连、黄檗、唐松草、三棵针等传统中药中提取的异喹啉类生物碱,已有较多研究证实其具有抗心律失常、抗心力衰竭等多种临床效果,且未发现药物相关的毒副作用^[3]。本研究观察了瑞舒伐他汀联合盐酸小

檗碱对急性脑梗死患者血脂水平和颈动脉粥样硬化斑块的影响,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2015年6月—2016年11月我院神经内科收治的120例急性缺血性脑梗死患者的病历资料,按照用药不同分为观察组(65例)和对照组(55例)。两组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压、高血脂、糖尿病、脑卒中史、美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分、发病至住院时间等基本资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性($P>0.05$),详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

表1 两组患者基本资料比较(例)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups(case)

| 组别 | n | 年龄,岁 | 男性/女性 | 吸烟史 | 饮酒史 | 脑卒中史 | 高血压 | 糖尿病 | NIHSS评分,分 | 发病至住院时间,h |
|-------------|----|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------|------------|
| 对照组 | 55 | 63.65±13.28 | 36/24 | 31 | 22 | 4 | 21 | 12 | 13.63±4.39 | 15.87±4.58 |
| 观察组 | 65 | 60.83±12.52 | 33/27 | 36 | 18 | 6 | 25 | 16 | 14.22±3.86 | 16.23±4.09 |
| t/ χ^2 | | 1.20 | 0.31 | 0.85 | 0.60 | 0.44 | 0.56 | 0.75 | 0.78 | 0.45 |
| P | | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合第4届脑血管病学术会议制定的《各类脑血管病诊断要点》^[4]中急性缺血性脑梗死的诊断标准;(2)发病时间<2 d,入组前2周内未服用降脂药物;(3)未使用溶栓及抗凝药物。**排除标准:**(1)出血性脑卒中、颅内有良/恶性肿瘤者;(2)非动脉粥样硬化性脑梗死、心源性脑梗死或不明原因者;(3)存在瑞舒伐他

汀、盐酸小檗碱服用禁忌证者;(4)妊娠及哺乳期妇女;(5)严重肝、肾功能不全者;(6)凝血功能障碍或出血性疾病者;(7)精神意识障碍或严重消化道疾病影响药物吸收者。

1.3 治疗方法

两组患者均给予戒烟戒酒,控制血压与血糖,必要时早期溶栓等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予

瑞舒伐他汀钙片(南京正大天晴制药有限公司,规格:10 mg/片,批准文号:国药准字H20080670)10 mg,睡前口服,每日1次;观察组患者在对照组治疗基础上加服盐酸小檗碱片(杭州民生药业有限公司,规格:0.1g/片,批准文号:国药准字H33021708)0.3 g,每日3次。两组疗程均为14 d。

1.4 观察指标

(1)治疗前后空腹取患者肘静脉血,检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL);(2)记录两组患者治疗前、后美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分及日常生活能力评定量表(ADL)评分;(3)采用LOGIQ E9全数字化多功能彩色多普勒超声仪(美国GE公司)测定颈动脉粥样硬化斑块总面积(TPA)、颈动脉内膜中层厚度(IMT)、颈动脉粥样硬化斑块最大厚度之和(Crouse积分)、不稳定斑块数目,其中

不稳定斑块彩超下为软斑、溃疡斑/或混合斑,稳定性斑块彩超下为硬斑、扁平斑;(4)治疗期间观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血脂水平比较

治疗前,两组患者血清TC、TG、LDL-C、HDL-C水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清TC、TG、LDL-C水平显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);两组患者血清HDL-C水平显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

2.2 两组患者治疗前后血清hs-CRP和ox-LDL水平

表2 两组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab 2 Comparison of blood lipid levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

| 组别 | n | TC | | TG | | LDL-C | | HDL-C | |
|-----|----|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 55 | 5.83 ± 0.86 | 4.23 ± 1.12* | 2.26 ± 0.75 | 1.87 ± 0.72* | 3.62 ± 0.89 | 2.39 ± 0.72* | 1.36 ± 0.65 | 1.95 ± 0.73* |
| 观察组 | 65 | 6.05 ± 0.75 | 3.63 ± 0.87** | 2.38 ± 0.83 | 1.35 ± 0.58** | 3.76 ± 0.72 | 1.87 ± 0.56** | 1.51 ± 0.75 | 2.15 ± 0.63* |

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

比较

治疗前,两组患者血清hs-CRP和ox-LDL水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清hs-CRP和ox-LDL水平显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血清hs-CRP及ox-LDL水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of serum hs-CRP and ox-LDL levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | hs-CRP, mg/L | | ox-LDL, μ mol/L | |
|-----|----|--------------|---------------|---------------------|-----------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 55 | 5.93 ± 2.25 | 3.31 ± 1.32* | 34.22 ± 12.62 | 29.32 ± 10.83* |
| 观察组 | 65 | 6.24 ± 2.16 | 2.24 ± 1.07** | 35.63 ± 10.75 | 24.85 ± 10.63** |

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后NIHSS评分和ADL评分比较

治疗前,两组患者NIHSS评分和ADL评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者NIHSS评分显著低于同组治疗前,ADL评分显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

2.4 两组患者治疗前后颈动脉粥样硬化斑块情况比较

治疗前,两组患者IMT、Crouse积分、不稳定斑块数

表4 两组患者治疗前后NIHSS评分及ADL评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 4 Comparison of NIHSS score and ADL score between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

| 组别 | n | NIHSS评分 | | ADL评分 | |
|-----|----|--------------|--------------|---------------|----------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 55 | 12.52 ± 4.38 | 9.85 ± 2.04* | 38.82 ± 11.33 | 59.87 ± 10.72* |
| 观察组 | 65 | 13.63 ± 4.54 | 9.16 ± 2.25* | 36.46 ± 13.28 | 63.35 ± 13.68* |

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

目比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,对照组患者IMT、Crouse积分、不稳定斑块数目与同组治疗前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),而观察组患者均显著低于同组治疗前,亦显著低于同期对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前后TPA比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

2.5 不良反应

两组患者治疗过程中均未出现严重药物相关的不良反应,复查血清肌酐水平、转氨酶、肌酸磷酸酶、血尿常规及凝血功能,均未见明显异常。观察组5例患者出现便秘,2例患者出现轻度恶心,1例患者出现轻度腹胀,1例患者出现轻度头晕,不良反应发生率为13.85%;对照组4例患者出现便秘,3例患者出现腹胀,3例患者出现轻度腹泻,2例患者出现皮疹,不良反应发生率为

表5 两组患者治疗前后颈动脉粥样斑块情况比较($\bar{x} \pm s$)Tab 5 Comparison of atherosclerotic plaques between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | TPA,mm ² | | IMT,mm | | Crouse积分,分 | | 不稳定斑块数目,个 | |
|-----|----|---------------------|-----------|-----------|-------------|------------|-------------|-----------|-------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 55 | 1.06±0.56 | 0.98±0.73 | 1.09±0.15 | 1.06±0.14 | 10.24±4.89 | 9.73±4.55 | 1.36±0.59 | 1.31±0.73 |
| 观察组 | 65 | 1.15±0.75 | 1.03±0.87 | 1.08±0.23 | 0.93±0.18** | 9.89±4.72 | 7.07±3.36** | 1.41±0.55 | 0.95±0.47** |

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$;vs. control group,** $P<0.05$

21.82%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有不良反应给予对症处理后均恢复正常。

3 讨论

长期患有高脂血症是动脉粥样硬化形成的重要因素,强化降脂治疗可延缓或逆转动脉粥样斑块进展,降低心脑血管疾病的发生率及病死率^[5]。瑞舒伐他汀作为一种新型他汀类药物,具有降脂效果明显、选择性高、肝脏代谢少等优点,长期应用可强化降脂效果、降低IMT、稳定粥样斑块。盐酸小檗碱为异喹啉类生物碱,具有抗心律失常、抗血小板聚集、抗炎、降脂降压等作用^[6]。

本研究结果显示,治疗后两组患者血清TC、TG、LDL-C水平显著低于治疗前,HDL-C水平显著高于治疗前,同时治疗过程中未发现肝、肾功能异常及其他严重药物相关不良反应,这说明瑞舒伐他汀有较强的降脂效果,且安全性亦较好。治疗后,观察组患者TC、TG、LDL-C水平显著低于对照组,这主要是由于盐酸小檗碱可通过细胞外信号通道稳定LDL受体mRNA,促进LDL-C受体表达,从而起到肝内降脂的作用^[6]。

动脉粥样硬化源性缺血性脑梗死的防治不仅强调控制血压、血糖、血脂、吸烟、饮酒等危险因素,关键在于粥样斑块的稳定及逆转^[7];而血清hs-CRP与ox-LDL水平与脑梗死病程进展密切相关,两者均参与了内皮细胞损伤、脂质沉积、泡沫细胞的形成、氧化应激、炎症反应、斑块破裂等病理过程^[8]。本研究结果显示,治疗后观察组患者IMT、Crouse积分、不稳定斑块数目、血清hs-CRP与ox-LDL水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义,这说明相较于单纯使用他汀类药物,联用盐酸小檗碱能显著改善患者炎症水平,抑制炎症与氧化应激损伤进展,稳定或逆转颈动脉粥样斑块,降低再梗死风险,改善预后。

NIHSS评分可有效评估急性缺血性脑梗死患者的神经功能缺损情况,而ADL评分亦是临床上常用的日常生活活动能力评定量表。本研究结果显示,两组患者治疗后NIHSS评分和ADL评分显著优于同组治疗前,但组间比较差异无统计学意义,这说明与瑞舒伐他汀单用相比,瑞舒伐他汀联合盐酸小檗碱对急性缺血性脑梗死患者短期内的神经功能缺损及日常生活活动能力并无

显著影响。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义,这说明瑞舒伐他汀联合盐酸小檗碱治疗急性缺血性脑梗死并未增加不良反应的发生,安全性较好。

综上所述,在常规治疗基础上,瑞舒伐他汀联合盐酸小檗碱治疗急性缺血性脑梗死可以有效降低患者血脂水平,稳定或逆转动脉粥样斑块,减轻患者氧化应激与炎症反应,同时安全性亦较好。由于本研究样本量较小、随访时间较短,所得结论仍有待于大样本、高质量随机对照试验加以证实。

参考文献

- [1] 戴毅,吴玉泉,胡金华.瑞舒伐他汀钙对急性脑梗死患者血脂和血清超敏C反应蛋白的影响[J].中华全科医学,2015,13(6):924-925,1036.
- [2] Matsuzono K, Manabe Y, Takahashi Y, et al. Combined ipsilateral oculomotor nerve palsy and contralateral down-beat nystagmus in a case of cerebral infarction[J]. *Case Rep Neurol*,2014,6(1):134-138.
- [3] 王雪丹,王培培,张勇,等.盐酸小檗碱对急性脑梗死患者血清中HIF-1 α 和Caspase-3水平影响的多中心研究[J].中国生化药物杂志,2014,34(7):90-92.
- [4] 全丰芝,谭兰,全凤玲.老年急性脑血管病患者早期血糖尿素氮改变的临床意义[J].中华老年医学杂志,2005,24(7):520.
- [5] 马璟曦,蔡敏.普罗布考联合阿托伐他汀对急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的影响[J].重庆医学,2013,42(16):1835-1840.
- [6] 陈略,朱飞奇,刘纯钢,等.盐酸小檗碱联合阿托伐他汀对脑梗死患者血脂水平和颈动脉粥样硬化斑块的影响[J].中国神经精神疾病杂志,2014,40(6):348-352.
- [7] 陈晓,杨敏,付睿,等.瑞舒伐他汀联合普罗布考治疗颈动脉易损粥样硬化斑块的疗效临床随机对照研究[J].中国全科医学,2013,16(8c):2799-2802.
- [8] 郑丽媛,赵晴,孔祥怡,等.阿托伐他汀钙与瑞舒伐他汀钙治疗颈动脉粥样硬化斑块的疗效及降脂作用观察[J].中国老年学杂志,2015,35(4):929-930.

(收稿日期:2016-06-26 修回日期:2017-06-07)

(编辑:申琳琳)