

· 论著 ·

CT灌注成像在不同剂量阿托伐他汀治疗症状性颅内动脉狭窄临床疗效评估中的应用研究*

刘明珠* 田恩照 薛文俊 王红旭 陈少武
平顶山市第一人民医院(河南 平顶山 467000)

【摘要】目的 探究CT灌注成像(CTP)在不同剂量阿托伐他汀治疗症状性颅内动脉狭窄(sICAS)临床疗效评估中的应用价值。**方法** 选取2021年12月至2023年8月平顶山市第一人民医院收治的sICAS患者129例,依据阿托伐他汀治疗剂量将其分为低剂量组(10mg/d)、标准剂量组(20mg/d)以及强化组(40mg/d),各43例,三组均接受阿托伐他汀治疗并持续3个月,评价三组的治疗效果及治疗前、后CTP参数[脑血流量(CBF)、脑血容量(CBV)、平均通过时间(MTT)、残余功能达峰时间(TMax)]的差异。依据3个月后的治疗效果将129例患者分为症状改善组(显效+有效)与无改善(无效)组,比较两组患者CTP参数的差异性,绘制ROC曲线分析CTP相关参数预测阿托伐他汀治疗后sICAS患者症状改善的价值。**结果** 三组的治疗有效率分别为69.77%(30/43)、72.09%(31/43)和93.02%(40/43),强化组治疗有效率均较低剂量组与标准剂量组更高($P<0.05$)。3个月后,强化组患者的CBF、CBV均高于剂量组与标准剂量组,其MTT、TMax均较低剂量组与标准剂量组($P<0.05$)。本研究纳入129例患者,经3个月治疗后症状改善101例,无改善28例,症状改善组患者其CBF、CBV均高于无改善组,MTT、TMax均低于无改善组($P<0.05$)。CTP各参数联合预测阿托伐他汀治疗后sICAS患者症状改善情况的AUC为0.917,95%CI为0.855~0.958,其预测效能均较CBF、CBV、MTT、TMax单一指标预测效能更高($Z=4.152, 3.204, 2.680, 3.042, P<0.05$)。**结论** 40mg/d阿托伐他汀治疗sICAS效果显著,可显著改善患者脑血管的血流灌注情况,通过CTP检查能够有效评估阿托伐他汀治疗sICAS的临床效果,促进患者的预后。

【关键词】 症状性颅内动脉狭窄;阿托伐他汀;CT灌注成像;治疗效果

【中图分类号】 R74

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20191262)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.2.014

Application of CT Perfusion Imaging in Clinical Efficacy Evaluation of Different Doses of Atorvastatin for Symptomatic Intracranial Artery Stenosis*

LIU Ming-zhu*, TIAN En-zhao, XUE Wen-jun, WANG Hong-xu, CHEN Shao-wu.
Pingdingshan First People's Hospital, Pingdingshan 467000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the application value of CT perfusion imaging (CTP) in evaluating the clinical efficacy of different doses of atorvastatin in the treatment of symptomatic intracranial artery stenosis (sICAS). **Methods** A total of 129 sICAS patients admitted to the First People's Hospital of Pingdingshan City from December 2021 to August 2023 were selected and divided into low-dose group (10mg/d), standard-dose group (20mg/d) and intensive group (40mg/d) according to the therapeutic dose of atorvastatin, with 43 cases in each group. All three groups received atorvastatin treatment for 3 months. The therapeutic effect and the differences of CTP parameters(cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), mean time to transit (MTT), and time to peak in brain tissue (TMax)) before and after treatment among the three groups were evaluated. According to the treatment effect after 3 months, 129 patients were divided into symptom improvement group (significant + effective) and no improvement group (ineffective). The difference of CTP parameters between the two groups was compared, and ROC curve was drawn to analyze the value of CTP related parameters in predicting symptom improvement of sICAS patients after atorvastatin treatment. **Results** The effective rates of the three groups were 69.77% (30/43), 72.09% (31/43) and 93.02% (40/43). The effective rates of the intensive group were higher than those of the low dose group and the standard dose group ($P<0.05$). After 3 months, the CBF and CBV of the intensive group were higher than those of the dose and standard dose groups, and the MTT and TMax of the intensive group were lower than those of the dose and standard dose groups ($P<0.05$). In this study, 129 patients were included. After 3 months of treatment, 101 patients had improved symptoms and 28 patients had no improvement. The CBF and CBV of patients in symptom improvement group were higher than those in no improvement group, and MTT and TMax were lower than those in no improvement group ($P<0.05$). The combined prediction of CTP parameters for symptom improvement in sICAS patients after atorvastatin treatment was 0.917 AUC and 95%CI was 0.855-0.958. The prediction efficiency was higher than that of CBF, CBV, MTT and TMax ($Z=4.152, 3.204, 2.680, 3.042, P<0.05$). **Conclusion** 40mg/d atorvastatin is effective in the treatment of sICAS, which can significantly improve the cerebrovascular blood perfusion of patients. CTP examination can effectively evaluate the clinical effect of atorvastatin in the treatment of sICAS, and promote the prognosis of patients.

Keywords: Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis; Atorvastatin; CT Perfusion Imaging; Therapeutic Effect

颅内动脉狭窄(ICAS)为缺血性脑卒中最常见的原因,具有较高的致残率^[1]。症状性颅内动脉狭窄(sICAS)由动脉粥样硬化引起,据统计,其在中国缺血性脑卒中患者中占比33%~50%^[2],同时其也会造成缺血性脑卒中的复发^[3]。现阶段,临床针对sICAS的治疗主要包括抗血小板以及动脉粥样硬化相关危险因素的管控,必要时采取腔内血管成形术、支架置入或者是二者的结合^[4-5]。在积极控制可控危险因素的基础上,有研究发现强化药物治疗sICAS效果优于血管内支架置入治疗,并且能够有效降低不良事件的发生率^[6]。他汀类药物是一种还原酶抑制剂,其能够有效延

缓动脉粥样硬化的进展与程度^[7-8],但现阶段他汀类药物仅局限于脑卒中患者颅外动脉的应用中,在颅内动脉中的应用报道鲜少见到,关于其治疗sICAS的具体剂量也存在一定的临床争议。CT灌注成像(CTP)是一种血流动力学评价技术^[9],其能够发现颈动脉狭窄病变导致的脑血流动力学异常情况^[10]。通过CTP检查来评价相关药物在血管病变患者中的疗效已被诸多的研究所认可^[11-12]。基于此,本研究特对sICAS患者予以不同剂量阿托伐他汀治疗,借助CTP检查来评价不同剂量的治疗效果,指导患者临床诊疗方案的制定。

【第一作者】 刘明珠,女,主治医师,主要研究方向:医学影像。E-mail: 13629813333@163.com

【通讯作者】 刘明珠

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年12月至2023年8月平顶山市第一人民医院收治的sICAS患者129例。

纳入标准：经影像学检查确诊为sICAS；临床及影像学资料完整；配合度与依从性较高，能够按时完成随访；均知情同意。排除标准：对研究涉及药物过敏；合并严重的免疫系统疾患；急危重症；智力或精神失常。依据阿托伐他汀治疗剂量将其分为低剂量组、标准剂量组以及强化组，各43例。低剂量组男29例，女14例，年龄36~68(58.36±7.25)岁，病程0.5~8(5.23±1.26)h，体质指数(BMI)为18.25~25.63(23.68±1.98)kg/m²，高血压25例，糖尿病18例。标准剂量组男30例，女13例，年龄36~65(58.47±7.10)岁，病程0.5~8(5.36±1.15)h，BMI为18.00~25.15(23.50±2.00)kg/m²，高血压22例，糖尿病20例。强化组男27例，女16例，年龄36~65(58.66±7.06)岁，病程0.5~8(5.60±1.00)h，BMI为18.75~25.00(23.69±1.95)kg/m²，高血压21例，糖尿病19例。三组上述资料均衡可比(P>0.05)。本研究已经平顶山市第一人民医院伦理委员会审批。

1.2 方法 所有患者均口服阿托伐他汀(辉瑞制药，H20051407，10mg*7片)，低剂量组为10mg/d，标准剂量组为20mg/d，强化组为40mg/d。所有患者在用药前4周内行双抗治疗，阿司匹林(沈阳康芝制药，H10960331，50mg*100片)0.1g/d，氯吡格雷(湖南迪诺制药，H20203609，75mg*6片)75mg/d，用药4周，4周后继续服用阿司匹林0.1g/d。合并基础疾病的予以对症处置。三组均治疗3个月。

1.3 CTP检查 仪器为美国GE公司生产的Revolution 256排螺旋CT，检查前患者禁食水6h。设置扫描层厚5mm，扫描间隔3mm，管电压80kV，管电流150mA。高压注射器经肘静脉以5mL/s的速度先注射生理盐水20mL，随后注入对比剂碘帕醇50mL，对比剂注射完毕后注射生理盐水40mL冲管。注射对比剂同时以听眦线为基线扫描至颅顶，连续动态扫描26次，每次32幅图像，采集连续容积数据，共产生832幅图像。随后将数据传至AW Server47工作站，选择CT Perfusion头颅灌注脑卒

中软件进行灌注分析。取基底动脉设置ROI 1为输入动脉，乙状窦内设置ROI 2为输出动脉，分别取得ROI 1和ROI 2的时间密度曲线，计算动静脉峰值时间。设置以基底动脉核平面旋转对称轴，中心位置将颅脑分为对称左右两份，生成头颅灌注轴位的脑血流量(CBF)、脑血容量(CBV)、平均通过时间(MTT)以及残余功能达峰时间(TMax)。

1.4 疗效 于治疗3个月后判定，神经症状及肢体均恢复，生活完全自理为有效；各项症状改善，肌力提高至2~4级，生活基本自理为有效；未达到上述任一标准为无效。

1.5 统计学处理 使用SPSS 20.0软件分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较行方差分析；计数资料以(%)表示，行 χ^2 检验；绘制ROC曲线计算曲线下面积(AUC)评估阿托伐他汀治疗后ICAS患者症状改善情况的价值。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效 三组的治疗有效率分别为69.77%(30/43)、72.09%(31/43)和93.02%(40/43)，强化组治疗有效率均较低剂量组与标准剂量组更高(P<0.05)。见表1。

2.2 不同剂量阿托伐他汀治疗sICAS患者CTP参数比较 与治疗前比，3个月后三组患者的CBF、CBV均升高，MTT、TMax均下降(P<0.05)，且强化组患者的CBF、CBV均高于低剂量组与标准剂量组，其MTT、TMax均低于低剂量组与标准剂量组(P<0.05)。见表2。

2.3 不同治疗效果sICAS患者CTP参数比较 本研究纳入129例患者，经3个月治疗后症状改善组(显效+有效)101例，无改善组(无效)28例。症状改善组患者其CBF、CBV均高于无改善组，MTT、TMax均低于无改善组(P<0.05)。见表3。

2.4 CTP各参数预测sICAS患者阿托伐他汀治疗后症状改善情况的效能分析 CTP各参数联合预测阿托伐他汀治疗后sICAS患者症状改善情况的AUC为0.917，95%CI为0.855-0.958，灵敏度与特异度分别为92.08%和82.14%，其预测效能均较CBF、CBV、MTT、TMax单一指标预测效能更高(Z=4.152、3.204、2.680、3.042，P<0.05)。见表4及图1。

表1 三组疗效比较[n/(%)]

组别	显效	有效	无效	有效率
低剂量组(n=43)	10(23.26)	20(46.51)	13(30.23)	30(69.77)
标准剂量组(n=43)	12(27.91)	19(44.18)	12(27.91)	31(72.09)
强化组(n=43)	15(34.88)	25(28.14)	3(6.98)	40(93.02)①②
F值				8.302
P值				0.016

注：与低剂量组比，①P<0.05；与标准剂量组比，②P<0.05。

表2 三组患者治疗前后各CTP参数水平比较

组别	CBF(mL/100g·min)		CBV(mL/100g)		MTT(s)		TMax(s)	
	治疗前	3个月后	治疗前	3个月后	治疗前	3个月后	治疗前	3个月后
低剂量组(n=43)	42.83±9.15	45.06±10.08	3.79±0.82	4.12±0.55	12.33±2.10	11.25±1.06	7.96±0.58	6.48±0.41
标准剂量组(n=43)	43.00±9.00	45.71±10.25	3.80±0.91	4.10±0.60	12.20±2.12	11.56±1.07	7.90±0.64	6.45±0.35
强化组(n=43)	42.92±9.06	54.65±12.10 ^{①②}	3.82±0.93	4.75±0.79 ^{①②}	12.31±2.20	9.20±1.30 ^{①②}	7.91±0.63	5.13±0.25 ^{①②}
F值	0.004	10.493	0.013	13.699	0.046	53.598	0.117	217.119
P值	0.996	<0.001	0.987	<0.001	0.955	<0.001	0.890	<0.001

注：与低剂量组比，^①P<0.05；与标准剂量组比，^②P<0.05。

表3 不同治疗效果sICAS患者各CTP参数水平比较

组别	CBF(mL/100g·min)	CBV(mL/100g)	MTT(s)	TMax(s)
症状改善组(n=101)	55.16±13.02	5.87±1.10	8.96±1.34	4.45±0.50
无改善组(n=28)	42.97±8.36	3.80±0.85	11.13±2.00	7.48±0.79
t值	4.686	9.214	6.752	24.714
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 CTP各参数预测sICAS患者阿托伐他汀治疗后症状改善情况的效能分析

指标	AUC	截断值	约登指数	灵敏度	特异度	95%CI	P值
CBF	0.710	53.31 mL/100g·min	0.392	85.71	53.47	0.634-0.795	<0.001
CBV	0.773	4.53 mL/100g	0.499	78.57	71.29	0.691-0.842	<0.001
MTT	0.810	10.58 s	0.530	67.86	85.15	0.731-0.873	<0.001
TMax	0.757	6.85 s	0.423	57.14	85.15	0.674-0.828	<0.001
联合	0.917	/	0.742	92.08	82.14	0.855-0.958	<0.001

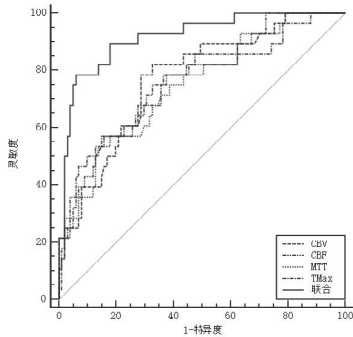


图1 CTP各参数预测sICAS患者阿托伐他汀治疗后症状改善情况的ROC图。

3 讨论

sICAS的发病机理是供血动脉结构和功能障碍，导致管腔狭窄，脑血流灌注不足，引起缺血缺氧性损害^[13]。该疾病患者发生缺血性脑卒中的概率高于正常人群，且患者多预后不良，残留后遗症，极大地影响着患者的生活质量^[14]，因此临床主张尽早予以干预治疗。研究指出，血胆固醇与缺血性脑卒中存在着一种剂量效应的关系，因此降低血浆胆固醇的水平一定程度上能够降低sICAS的发生概率。阿托伐他汀属于还原酶抑制剂，用药后可抑制肝脏合成胆固醇的限速酶，阻断细胞中羟甲基戊酸的代谢途径，减少细胞内胆固醇的合成^[15]；另外其可通过反馈性刺激细胞膜表面，使得低密度脂蛋白受体数量与受体活性不断增加，继而降低血清胆固醇的水平。此外，该药物还具有抗炎、抗血栓及保护神经的功效^[16]。本研究特对sICAS患者予以不同剂量阿托伐他汀治疗，发现强化组治疗有效率均较低剂量组与标准剂量组更高($P<0.05$)，而低剂量组与标准剂量组二者的治疗有效率未见明显的差异($P>0.05$)，说明40mg/d阿托伐他汀治疗sICAS效果显著。

当前临床上评估颅内动脉狭窄的检查方法有数字减影血管造影(DSA)、CT血管造影(CTA)以及CTP等，不同的检查方法其原理与优缺点也不一。CTP依据放射性示踪剂稀释原理和中心容积定律，对颅内目标层面进行连续多次同层扫描^[17]，能够对脑血流改变情况以及缺血脑组织的灌注情况予以显示。CTP具有多个灌注参数，其中CBF代表局部脑组织的血液流量，其严重降低时提示出现不可逆的脑梗死^[18]；CBV代表局部脑组织中血液的充盈容量，其降低则提示局部微循环障碍^[19]；MTT反映血液一次通过某一区域脑组织所用的时间，其能够较为敏感地区分出TIA引起的异常低灌注区^[20]；TMax主要反映大血管特征，但严重的TMax延长可能反映了侧支循环的微血管特征，引发血管调节障碍，使得侧支循环的功能受到影响^[21]。当脑供血动脉出现狭窄或者闭塞时，CTP参数也会随之出现改变。本研究中，阿托伐他汀不同剂量治疗3个月后，强化组患者的CBF、CBV均高于剂量组与标准剂量组，其MTT、TMax均较低于剂量组与标准剂量组($P<0.05$)，说明40mg/d阿托伐他汀用药剂量改善sICAS患者脑组织缺血情况更为显著，治疗效果突出。另外，本研究还依据治疗的效果将sICAS患者划分成了症状改善组与无改善组，发现CTP相关参数也存在明显的差异($P<0.05$)。为进一步分析CTP各参数预测sICAS患者阿托伐他汀治疗后症状改善情况的效能，本研究绘制ROC曲线发现，当CBF为53.31mL/100g·min、CBV为4.53mL/100g、MTT为10.58s、TMax为6.85s时，上述各CTP参数诊断sICAS患者

阿托伐他汀治疗后症状改善情况的效能最高，AUC分别为0.710、0.773、0.810、0.757，但CTP各参数联合预测最佳($P<0.05$)，AUC为0.917，提示CTP各参数联合在sICAS患者阿托伐他汀治疗后症状改善情况中具有较好的预测效能，有益于临床个体化治疗，促进其预后。

综上所述，40mg/d阿托伐他汀治疗sICAS效果显著，临床可通过CTP检查各参数的变化情况来看评估阿托伐他汀治疗的效果，以及及时帮助患者调整治疗方案与用药剂量，保障用药的有效性，提升用药安全系数。

参考文献

- [1] 中国卒中学会神经介入分会. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗中国专家共识2022[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(8): 863-888.
- [2] 吴燕敏, 陈文伙, 易婷玉, 等. 低美国国立卫生研究院卒中量表评分前循环大血管闭塞患者急诊血管内治疗效果分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(1): 11-17.
- [3] 刘国伟, 曹洁, 杨伯骥, 等. 血管内治疗症状性颅内动脉狭窄的安全性及有效性研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2023, 45(2): 171-175.
- [4] 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗中国专家共识2018[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(6): 594-604.
- [5] 高鹏, 焦力群. 中国血管成形及支架置入术治疗症状性重度颅内动脉狭窄(CASSISS)试验: 十年心路和历程[J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(8): 582-584.
- [6] Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 313(12): 1240-1248.
- [7] 张杰, 王晓娜, 肖文凯, 等. 高龄动脉粥样硬化性心血管疾病患者他汀疗效分析[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(5): 440-445.
- [8] 谷依檬, 汤紫薇, 吴艳艳, 等. 他汀联合曲美他嗪对冠状动脉粥样硬化性心脏病炎症因子水平调控及改善心室重构的Meta分析[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(3): 222-228, 234.
- [9] Ichikawa S, Yamamoto H, Morita T. Comparison of a Bayesian estimation algorithm and singular value decomposition algorithms for 80-detector row CT perfusion in patients with acute ischemic stroke[J]. Radiol Med, 2021, 126(6): 795-803.
- [10] 李萌, 鲍海华. 早期和多期CT血管造影评估缺血性脑卒中患者侧支状态与CT灌注参数的对比性研究[J]. 临床放射学杂志, 2022, 41(1): 29-34.
- [11] 刘冬, 张慎和, 郭菲. 重度颈动脉狭窄经咀嚼芬芬与阿托伐他汀治疗后的CTP成像评价[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2023, 26(9): 1113-1117.
- [12] 张清清, 傅晓, 傅新民, 等. 基于颅脑CT灌注成像筛选的急性基底动脉闭塞性脑梗死的血管内再通治疗临床研究[J]. 生物医学工程与临床, 2021, 25(2): 155-159.
- [13] 龙发青, 苏庆杰, 王德生, 等. 药物治疗联合支架置入对症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄的疗效及短期预后评价[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(17): 27-30, 47.
- [14] Ghuman M, Tsang ACQ, Klostranec JM, et al. Sentinel angiographic signs of cerebral hyperperfusion after angioplasty and stenting of intracranial atherosclerotic stenosis: a technical note[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2019, 40(9): 1523-1525.
- [15] 张静, 王毅, 王羽. 阿司匹林联合阿托伐他汀治疗症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄患者的疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(6): 33-35.
- [16] 周思远, 宋鑫, 胡梦, 等. 两种他汀类药物对不同细胞色素P450酶2C19基因型患者氯吡格雷抗血小板作用的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(2): 145-148.
- [17] 吴磊, 胡东, 高续, 等. CT灌注成像联合CT血管造影对急性前循环脑梗死患者发生早期神经功能恶化的预测价值[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(12): 106-109.
- [18] 曹红举, 贾兆刚, 孙丽娜. 不同CT灌注参数对急性脑梗死诊断及预后判断[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(12): 9-11.
- [19] 王绘锋, 王俊杰, 闫静. CTA联合CTP对急性脑梗死患者康复的预测临床价值[J]. 医学影像学杂志, 2023, 33(3): 516-519.
- [20] 付秀鑫, 郑艳华, 庄甲军, 等. 急性脑梗死CT灌注成像分期与大脑中动脉狭窄程度及临床预后的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(9): 916-919.
- [21] 陈聚惠, 付晓, 张琼, 等. 4D-CTA评估急性缺血性脑卒中患者侧支循环与CTP灌注参数的相关性[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(2): 270-275.

(收稿日期: 2023-12-25)

(校对编辑: 韩敏求)