

· 论 著 ·

坎地沙坦联合辛伐他汀对高胆固醇血症高血压患者血管内皮功能的影响

石伟彬,傅春江,方玉强,杨成明

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所心血管内科,重庆 400042)

摘要:目的 观察他汀类调脂药物辛伐他汀联合使用血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 坎地沙坦对伴有高胆固醇血症的高血压患者血管内皮功能和炎症因子的影响。方法 采用自身对照研究,给予 46 例伴有高胆固醇血症的高血压患者坎地沙坦 4mg/d 结合膳食治疗,8 周后加服辛伐他汀每晚 20mg。服药治疗前、8 周以及 16 周结束时采用高分辨率超声系统检测肱动脉血流介导的血管舒张反应 (FMD) 评价血管内皮功能,并抽血比较血胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白 (LDL)、高密度脂蛋白 (HDL)、血糖、胰岛素、高敏 C 反应蛋白水平变化。结果 坎地沙坦可以显著降低血压,加服辛伐他汀后血脂明显下降,血压没有进一步下降。联合治疗较单用坎地沙坦能进一步改善内皮依赖的血管舒张功能。结论 辛伐他汀联合应用血管紧张素 II 受体拮抗剂坎地沙坦可以进一步改善伴有高胆固醇血症的高血压患者的内皮功能。

关键词:辛伐他汀;坎地沙坦;高血压;高胆固醇血症;血管舒张

中图分类号:R544.1;R972.6

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)02-0180-03

Effects of combined therapy with simvastatin and candesartan on vasodilatation function in patients with hypertension and hypercholesterol

SHI Wei-bin, FU Chun-jiang, FANG Yu-qiang, et al.

(Department of Cardiology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To observe the effect of combined therapy with simvastatin and candesartan on endothelium function and inflammation factor and the blood pressure control in the patients with hypertension and hypercholesterol. **Methods** Forty-six cases with hypertension and hypercholesterol were received candesartan 4mg per day and dietary therapy in a self-controlled study, then simvastatin 20mg per night was added as combined therapy after 8 weeks. The noninvasive ultrasonic examination was used to observe the changes of brachial artery diameter during baseline, reactive hyperemia and sublingual nitroglycerin administration, flow mediated vasodilatation (FMD) and nitroglycerin mediated vasodilatation (NMD). Blood pressure, plasma cholesterol, plasma triglyceride, insulin, blood glucose and C-reaction protein were also measured at 0, 8, 16 weeks. **Results** The levels of blood pressure were decreased significantly at 8 week after using candesartan ($P < 0.01$), combined therapy could not decrease the levels of blood pressure further. But combined therapy significantly improved flow-mediated dilator response to hyperemia compared with candesartan alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The use of simvastatin in combination with candesartan improves endothelial function in hypercholesterolemic and hypertensive patients.

Key words: simvastatin; candesartan; hypertension; hypercholesterol; vasodilatation

高血压是严重危害人类健康的常见病、多发病,与高胆固醇血症均是冠心病发病的独立危险因素,均存在内皮功能障碍,同时这也是引起动脉硬化和中风的危险因素^[1]。他汀类药物是目前临床常用调脂药,可以降低低密度脂蛋白 (LDL) 和通过促进 NO 合成酶活性改善内皮功能;血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂 (ARB) 是目前常用的降压药物,还具有抑制 LDL 氧化、超氧阴离子生成改善内皮功能的作用。此外,两种药物还都具有改善胰岛素抵抗的作用。有资料表明高胆固醇血症中高血压的伴发率约为 34%。为此,本研究观察了调脂药物辛伐他汀和血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂坎地沙坦联合使用对高血压高胆固醇血症患者的内皮功能和血压等的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2007 年 6 月至 2008 年 9 月在本院心血管内科门诊就诊的原发性高血压患者 46 (男 27, 女 19) 例,年龄 45~72 岁,平均 (56±9) 岁,所有患者均符合中国高血压指南建议的标准^[2],血压水平分级均在 I 或 II 级。除外继发性高血压、严重左心功能不全 (左室射血分数 (LVEF) 小于 45%)、严重肝肾疾病、感染性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病、近 6 个月内

有脑卒中史、急性冠脉综合征史、药物 (如吩噻嗪类、肾上腺皮质类固醇及避孕药等) 引起的高脂血症及纯合子型家族性高胆固醇血症患者。另外已知对 ARB、他汀类药物过敏或能耐受者除外。

1.2 方法

1.2.1 服药方法 所有病例入选后停服降压药物 2 周后,之后给予坎地沙坦 4mg, 每天 1 次,晨起后空腹服用,4 周后如果收缩压 (SBP) 大于或等于 140mm Hg 或舒张压 (DBP) 大于或等于 90mm Hg, 则将坎地沙坦剂量增至 8mg, 每天 1 次,若仍不能有效控制血压,则加用噻嗪类利尿剂 12.5mg, 每天 1 次,治疗 8 周。服药前和 8 周后查血总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、LDL、高密度脂蛋白 (HDL)、血压、空腹血糖 (Glu)、胰岛素 (Ins)、高敏 C 反应蛋白 (Hs-CRP) 和血管内皮功能。之后加用辛伐他汀每晚 20mg (经过 8 周的膳食控制血脂仍高于正常者予以辛伐他汀每晚 10mg 治疗), 治疗 8 周。血压每 2 周测量 1 次。服辛伐他汀 4 周后加测肝功、凝血酶原时间, 试验结束时再次复查上述指标。所有患者均采用高脂血症的膳食治疗^[3], 并且整个研究期间均严格执行。

表 1 坎地沙坦单用以及联合辛伐他汀治疗对高胆固醇高血压患者的血压、血脂、血管功能和胰岛素敏感性的影响

项目	基础状态	坎地沙坦	坎地沙坦联合 辛伐他汀	P		
				坎地沙坦 vs 基础状态	联合治疗 vs 基础状态	联合治疗 vs 坎地沙坦
心率(次/分)	71.20±6.5	73.80±6.1	72.60±7.8	NS	NS	NS
血压(mm Hg)						
收缩压	152.10±7.2	135.20±6.8	133.20±8.2	P<0.05	P<0.05	NS
舒张压	91.50±6.7	78.50±5.3	77.10±6.6	P<0.05	P<0.05	NS
血脂						
总胆固醇	6.85±0.72	6.47±0.59	5.37±0.41	NS	P<0.05	P<0.05
三酰甘油	1.64±0.27	1.57±0.35	1.34±0.22	NS	NS	NS
LDL	4.73±0.58	4.34±0.46	3.37±0.35	NS	P<0.05	P<0.05
HDL	1.39±0.30	1.35±0.27	1.42±0.36	NS	NS	NS
血管功能						
FMD(%)	4.87±0.23	6.31±0.49	7.66±0.58	P<0.05	P<0.05	P<0.05
NMD(%)	12.87±0.91	13.22±0.85	12.09±0.94	NS	NS	NS
Hs-CRP(mg/L)	1.89±0.22	1.27±0.14	1.21±0.15	P<0.05	P<0.05	NS
胰岛素敏感性(ISI)	-4.83±0.36	-3.77±0.42	-3.61±0.34	P<0.05	P<0.05	NS

NS:统计学分析无差别。

1.2.2 测量方法 血压测定由专人负责,采用台式水银血压计,测定时坐位,上午 8:00~10:00 进行,放松休息 15min,重复测量 3 次,取其平均值作为结果。SBP 以出现柯氏第 I 音,DBP 以出现柯氏第 V 音为准。受试者上肢静脉取血。用酶法测定 TC、TG、HDL。放射免疫法测定血胰岛素,血糖采用氧化酶法,散射比浊法测量高敏 C 反应蛋白,体重指数(BMI)以体重(kg)/身高(m)² 计算,胰岛素敏感指数^[3](ISI)为 1/Glu×INs 的自然对数。

1.2.3 肱动脉血管舒张(FMD)超声检测功能 参照 Celer-majer 等^[4]推荐的方法进行。所用仪器为 HP5500 超声心动仪。测定前停用抗高血压和其他血管活性药物,禁烟、酒 12h。具体测定方法:测定前休息 15min,取仰卧位,左上臂充分暴露,同步记录心电图,于肘横纹上方 2~15cm 范围内探测肱动脉,在血管舒张末期测量肱动脉内径,重复 3 次,取其平均值即为基础肱动脉内径(D0),然后用带袖套式充气止血带在肘关节以上加压 300mm Hg,持续 4min 后快速放松血压带以增加血流量(即反应性充血)。在放气后 15s,于同样部位再测舒张末期的肱动脉内径(D1)。休息 10~15min 使血管恢复至基础状态后,予舌下含服硝酸甘油 0.5mg,于 4min 后再次测定肱动脉内径(D2)。用血流介导的血管扩张(flow-mediated dilation, FMD)代表内皮依赖性舒张功能,硝酸甘油介导的血管扩张(nitroglycerin-mediated dilation, NMD)代表非内皮依赖性舒张功能。FMD=(D1-D0)/D0×100%,NMD=(D2-D0)/D0×100%,FMD、NMD 均以百分数表示。

1.2.4 统计学方法 采用 Sigmaplot 8.0 软件包进行数据的统计学处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用数字或百分比表示。计量资料组间比较及治疗前后比较用 *t* 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 入选患者 3 例失访,肝功能血清转氨酶未见有明显异常(1 例略有升高,未停药后复查无继续升高),无明显肌痛、头痛、咳嗽等不良反应发生。实际有效观察 43 例。

2.2 治疗前、后血压变化 入选病例在服药前基础状态收缩压为(152.2±7.2)mm Hg,舒张压为(91.5±6.7)mm Hg,经过 8 周的坎地沙坦治疗,血压下降幅度为 17/13mm Hg,与基础状态相比较差异有统计学意义(P<0.05)。在联合服用辛伐他汀后,血压没有进一步明显变化(表 1)。

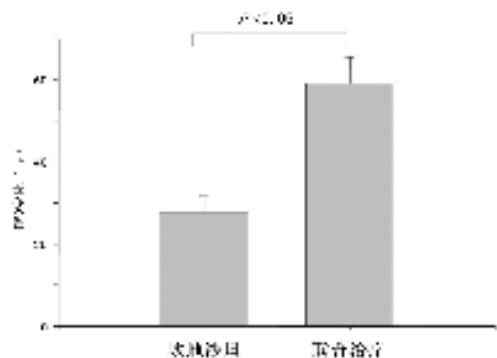


图 1 单纯坎地沙坦和联合治疗时 FMD 的变化值

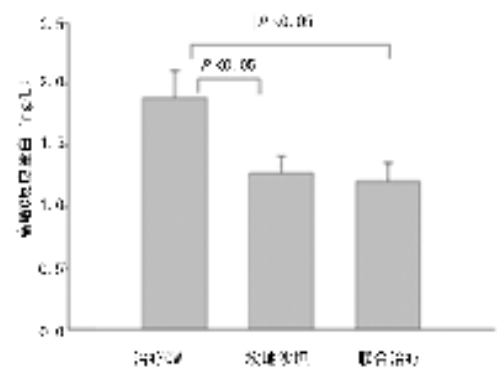


图 2 治疗前后高敏 C 反应蛋白的变化

2.3 治疗前、后血脂变化 单纯膳食治疗时对于高脂血症患者的总胆固醇、LDL 以及三酰甘油水平有下降趋势,但是差异

无统计学意义。在联合辛伐他汀治疗后显著降低了总胆固醇、LDL 的水平($P < 0.05$),见表 1。

2.4 治疗前、后血管舒张功能变化 单纯坎地沙坦、联合治疗时均显著改善了反应内皮依赖的血流介导的血管舒张功能,较基础状态时分别增加 29.5%和 57.3%,经统计学处理, $P < 0.01$;但是在联合治疗较单纯坎地沙坦治疗时血流介导的血管舒张功能进一步改善了 21.4%,经统计学分析, $P < 0.05$ (表 1 和图 1)。

2.5 治疗前、后 C 反应蛋白和胰岛素敏感性的变化 单纯坎地沙坦、联合治疗时均显著降低了高敏 C 反应蛋白的水平和改善了胰岛素敏感性,但是联合治疗与单纯坎地沙坦相比虽然略有改变,但是统计学处理二者之间差异无统计学意义(表 1 和图 2、3)。

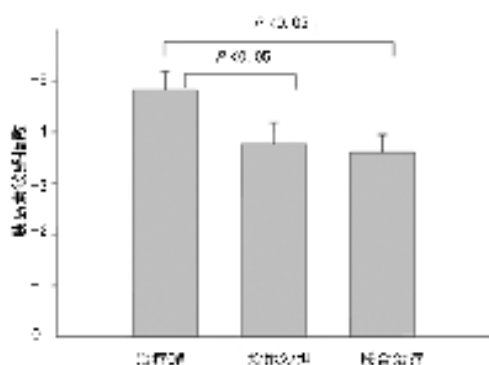


图 3 治疗前后胰岛素敏感性的变化

3 讨 论

血脂异常和高血压都是 AS 的独立危险因素。研究证明,LDL 能够在内皮聚集和氧化及诱导血管炎症反应,进而导致内皮依赖的舒张反应降低和单核内皮细胞黏附增加,促进 AS 的发生、发展;而高血压状态下血管内皮释放的舒张和收缩因子失衡,主要是 NO 的生成减少和(或)NO 灭活增加,也表现为血管内皮依赖性舒张功能受损^[5]。

本研究以伴有高胆固醇血症的高血压病患者为研究对象,发现坎地沙坦可以显著降低血压,同时可以降低高敏 C 反应蛋白的水平和改善胰岛素敏感性,改善血管内皮功能;加用辛伐他汀也表现出良好的降低总胆固醇和 LDL 的作用,这与既往的研究结果一致。本研究发现联合使用较单用坎地沙坦可以进一步改善内皮功能。

他汀类药物是临床上治疗高胆固醇血症的首选药物,而血管紧张素 II (AT1)受体拮抗剂是常用的降压药物。大规模的临床研究证实,两类药物者还具有血管内皮功能、改善胰岛素抵抗和降低心血管事件等作用。本研究发现联合使用较单用坎地沙坦取得更好的内皮保护作用。作者推测可能与以下机制有关:高血压状态下 NO 含量降低;高胆固醇血症的 LDL 可以介导血管 AT1 受体上调,密度增加^[6-7];炎症因子 CRP 也可以上调血管平滑肌细胞的 AT1 受体^[8]。他汀类药物可以增加 NO 合成酶的活性,增加 NO 的含量^[9];ARB 可以阻断血管紧张素 II 和 AT1 受体结合,从而抑制通过 AT1 受体对血管内皮功能的损害;两种药物均可以降低 CRP 的水平^[10-11],从而表现出更好的血管内皮保护作用。

当然,他汀类药物还具有抑制血管重塑、降低 ACE 活性、

减轻氧化应激等作用^[12],临床应用还有待进一步观察研究。综上所述,他汀类药物和 ARB 联合使用可以进一步改善血管内皮功能,提供更好的内皮保护作用,尤其是在高胆固醇血症的高血压患者。

参考文献:

- [1] Cosentino F, Volpe M. Hypertension, stroke, and endothelium[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2005, 7(1): 68.
- [2] 刘力生. 中国高血压防治指南(2005 年修订版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005.
- [3] 中国成人血脂异常防治指南 2007 制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 2007[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390.
- [4] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. *Lancet*, 1992, 340: 1111.
- [5] Perticone F, Sciacqua A, Maio R, et al. A symmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(3): 518.
- [6] Nickenig G, Sachinidis A, Michaelsen F, et al. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells[J]. *Circulation*, 1997, 95: 473.
- [7] Nickenig G, Jung O, Strehlow K, et al. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT1-receptor expression[J]. *Am J Physiol*, 1997, 272: H2701.
- [8] Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle[J]. *Circulation*, 2003, 107: 1783.
- [9] Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, et al. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(1): 234.
- [10] Hernandez TL, Capell WH, Wolfe P, et al. Time course of C-reactive protein reduction with simvastatin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(12): 1656.
- [11] Shargorodsky M, Hass E, Boaz M, et al. High dose treatment with angiotensin II receptor blocker in patients with hypertension: differential effect of tissue protection versus blood pressure lowering[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197(1): 303.
- [12] Sicard P, Lauzier B, Oudot A, et al. A treatment with rosuvastatin induced a reduction of arterial pressure and a decrease of oxidative stress in spontaneously hypertensive rats[J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2005, 98(7-8): 804.