

· 临床研究 ·

阿托伐他汀对单纯收缩期高血压患者血管内皮功能的影响

王 骄, 梅 霞[△]

(重庆市中山医院心内科 400013)

摘要:目的 探讨阿托伐他汀对单纯收缩期高血压患者血管内皮功能的影响。方法 入选合并高脂血症的单纯收缩期高血压(ISH)患者 60 例,随机分为阿托伐他汀 10 mg 组(A 组)和 20 mg 组(B 组),另入选不合并高脂血症的对照 ISH 患者(C 组)30 例,分别于治疗 12 周前、后测量血压、血脂、NO、ET-1 和 FMD。结果 治疗前 A 组和 B 组血脂、FMD、NO 和 ET-1 等方面差异无统计学意义,但与 C 组比较差异有统计学意义。治疗 12 周后,3 组 LDL-C 和 TG 均显著降低;NO 和 FMD 水平均显著升高;ET-1 水平显著降低($P < 0.05$)。单因素相关分析 A 组和 B 组肱动脉 FMD、NO 和 ET-1 的改善程度与患者血 TC、LDL-C 的基础值和降低值均不相关($P > 0.05$),FMD 的改善程度与患者血 ET-1 和 NO 改善水平密切相关($P < 0.05$)。结论 阿托伐他汀治疗 ISH 患者,其改善血管内皮功能的作用独立于其降脂作用,并呈剂量依赖性。

关键词: 高血压;他汀;内皮功能

中图分类号:R544.1;R972.6

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)13-1695-03

Effects of atorvastatin administration on vascular endothelial function in patients of isolated systolic hypertension

WANG Jiao, MEI Xia[△]

(Department of Cardiology, Chongqing Zhongshan Hospital, Chongqing 400013, China)

Abstract: Objective To investigate effects of atorvastatin administration on vascular endothelial function in patients of isolated systolic hypertension(ISH) with hyperlipidemia or without. **Methods** Sixty patients with ISH and hyperlipidemia were randomly divided into the atorvastatin 10mg group (Group A) and the 20mg group (Group B), and the other 30 ISH patients without hyperlipidemia were served as control. Blood pressure, LDL-C, TC, ET-1, nitric oxide (NO) and FMD level were measured before and 12 weeks after the treatment. **Results** LDL-C, TC, FMD, NO and ET1 had no significant difference between the two groups Group A and B before treatment, but compared with Group C they were significantly different. After 12 weeks, LDL-C and TG were significantly reduced in all three groups; NO and FMD were significantly increased; And ET-1 levels were significantly lower ($P < 0.05$). Univariate analysis suggested that the improvement of FMD, NO and ET-1 level were not correlated with the baseline of TC, LDL-C level and the decrease ($P > 0.05$), but the improvement of FMD had a close relation with the improvement of the serum ET-1 and NO level ($P < 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin obviously improves vascular endothelial function of patients with ISH complicated with hyperlipidemia or without, and is independent of their lipid-lowering effect and in dose-dependent manner.

Key words: hyperlipidemia; atorvastatin; endothelial function

老年单纯收缩期高血压(isolated systolic hypertension, ISH)占老年高血压人群半数以上,是人群中最常见的高血压亚型,以收缩压增高和舒张压降低伴随脉压差增大为特征^[1]。目前,ISH的发生机制尚不十分清楚,多数人认为其与大动脉结构本身有关,即管壁硬化和弹性降低;而是否与血管内皮功能相关目前尚不清楚^[2]。高血压患者多伴随各种血脂代谢异常,并证实高脂血症可加重高血压患者的内皮功能障碍,参与动脉粥样硬化发生、发展。他汀类药物除具有调脂作用外,还有抗炎等作用。本研究通过对 ISH 患者服用阿托伐他汀的疗效观察,探讨他汀类调脂药对 ISH 患者血压和血管内皮功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入选患者来源于 2007 年 9 月至 2009 年 12 月期间本院门诊或住院的 ISH 患者,所有病例均符合 JNC7 和 2005 年中国高血压防治指南的标准,ISH 定义为收缩压(SBP) ≥ 140 mm Hg,且舒张压(DBP) < 90 mm Hg。高血脂诊断标准:总胆固醇(TC) ≥ 5.2 mmol/L,和(或)低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ≥ 3.1 mmol/L。排除标准:继发性高血压、急性感染、炎症性疾病、糖尿病、结缔组织病、射血分数小于 40% 的心

力衰竭患者、恶性肿瘤等疾病,以及最近 2 周服用过降血脂药物、肾功能衰竭的患者,近期有急性心肌梗死和使用影响免疫活性药物的患者。共入选 ISH 合并高脂血症患者 60 例,平均年龄(66.9 ± 6.4)岁,随机分为阿托伐他汀 10 mg 组(A 组)和 20 mg 组(B 组)(商品名阿乐,由北京嘉林药业股份有限公司生产),各 30 例。另外入选 ISH 患者(即 C 组,血脂正常)30 例,按照性别、年龄及血压水平与阿托伐他汀 10 mg 组匹配,使两组在体质量指数、吸烟等方面差异无统计学意义。所有参加者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 各组患者睡前服用阿托伐他汀(A 组 10 mg, B 组 20 mg, C 组 10 mg),1 次/晚,治疗 12 周。3 组均给予培哚普利加氨氯地平作为降压基础治疗,必要时加用噻嗪类利尿剂。

1.3 指标检测

1.3.1 标本采集及生化指标检测 所有血液样本均在患者治疗前第 1 天和治疗后 12 周采集,采血前 24 h 禁酒及高脂饮食,不做剧烈运动。血液样本在清晨空腹状态下抽取,离心 5 min 分离出血清,放 -50 °C 保存,分批测定。ET-1 采用放射免疫法测定,试剂盒由北京东亚免疫技术研究所提供;NO 采用

[△] 通讯作者,电话:13508322668;E-mail:meixia129@sina.com。

硝酸还原法测定(试剂盒购自上海晶美生物工程有限公司);血脂浓度采用全自动生化分析仪测定,根据 Friedewald 公式求出 LDL-C。

1.3.2 肱动脉血管内皮功能检测 检查在安静的温控条件下进行。采用 PHILIPS iE33 型彩色频谱多普勒超声诊断仪,探头频率为 8~10 MHz,参照 Celermajer 等^[3]研究方法分别测定基础肱动脉内径(D_0)和血流速度(V_0),及反应性充血后的肱动脉内径(D_1)和血流速度(V_1)。以上操作均由固定人员实施,且对患者的临床状况及用药情况皆不知情。反应性充血时肱动脉内径变化率(FMD)=[($D_1 - D_0$)/ D_0] $\times 100\%$,该参数代表肱动脉内皮依赖性舒张功能,FMD 越大舒张功能越好。

1.4 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,配对和非配对资料 t 检验,两组以上数据比较采用 ANOVA 方法,各因素间相关分析采用线性相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 入选患者的临床特征如表 1,各组患者在性别、年龄、体质量指数、吸烟、血压等方面差异均无统计学意义;各组患者降压药物的使用差异无统计学意义(包括钙拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂等),且所有入选患者在检查前后均未服用硝酸酯类药物。合并高脂血症的 A 组和 B 组血压、血脂、基础 FMD、NO 和 ET-1 等方面差异无统计学意义。

2.2 治疗前、后患者的血脂和血压变化 治疗 12 周后,各组患者的 LDL-C 和 TG 水平均明显降低,A 组和 B 组 LDL-C 分别降低 18.7%和 22.4%;TG 分别降低 14.8%和 19.2%($P < 0.05$)。治疗 12 周后各组患者收缩压和舒张压均显著性降低,且与 A 组相比,B 组和 C 组脉压差改善更明显($P < 0.05$)。C 组与 A 组和 B 组相比,基础值 FMD、ET-1 和 NO 水平差异有统计学意义;而给予他汀治疗后血脂水平可进一步降低外($P < 0.05$),FMD、ET-1 和 NO 水平亦可获得进一步改善。治疗前各组收缩压、舒张压与脉压差比较差异无统计学意义;治疗 12 周后,各组收缩压、舒张压与脉压差均显著性降低;但 B 组与 A 组相比,收缩压有进一步降低趋势($P = 0.08$),而脉压差和舒张压两组之间差异均无统计学意义(表 2)。

2.3 他汀对血管内皮功能的影响 治疗前 C 组与 A 组和 B 组相比,FMD、ET-1 和 NO 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前 A 组与 B 组的 FMD、ET-1 和 NO 水平差异均无统计学意义,治疗 12 周后 FMD 分别增加 114.7%和 142.6%;ET-1 分别降低 16.7%和 32.9%;NO 分别增加 86.3%和 121.6%($P < 0.05$)。此外,C 组 FMD、ET-1 和 NO 水平于治疗后均显著性改善。

2.4 相关性分析

2.4.1 血脂水平与血管内皮功能 单因素相关分析显示 A 组和 B 组肱动脉 FMD 的改善程度与患者血 TC、LDL-C 的基础值无相关关系(r 分别为 0.08,0.29; -0.22,0.08, $P > 0.05$);与 TC 和 LDL-C 的降低程度无关(r 分别为 -0.18,0.21; -0.29,0.35,均有 $P > 0.05$)。A 组和 B 组 NO 改善水平与患者 TC、LDL-C 的基础值无相关关系(r 分别为 0.02,0.17; -0.05,0.01, $P > 0.05$);与 TC 和 LDL-C 的降低程度无关(r 分别为 -0.18,0.21; 0.11,0.18, $P > 0.05$)。此外,ET-1 的改善程度亦与 TC、LDL-C 的基础值和降低程度不相关。

2.4.2 FMD 与 ET-1 和 NO 单因素相关分析提示 A 组和 B 组肱动脉 FMD 的改善程度与 NO 增高和 ET-1 降低水平密切相关(r 分别为 0.495, -0.495; 0.575, -0.475, $P < 0.05$)。

表 1 各组患者基线特征比较

项目	A 组	B 组	C 组
年龄(岁)	67.00 \pm 6.2	66.70 \pm 6.8	66.90 \pm 5.5
男(n)	18	20	17
吸烟(n)	16	17	14
体质量指数	24.80 \pm 1.1	24.90 \pm 0.9	24.50 \pm 1.1
高血压病程(年)	6.80 \pm 3.9	6.30 \pm 3.6	6.90 \pm 4.5
收缩压(mm Hg)	157.40 \pm 11.7	158.00 \pm 12.7	156.90 \pm 12.6
舒张压(mm Hg)	73.90 \pm 11.2	74.90 \pm 14.5	74.50 \pm 12.3
脉压差(mm Hg)	83.50 \pm 6.9	83.00 \pm 8.4	82.40 \pm 7.2
血脂 TC(mmol/L)	6.15 \pm 0.49	6.16 \pm 0.47	4.40 \pm 0.45*
LDL-C(mmol/L)	3.86 \pm 0.27	3.84 \pm 0.27	2.47 \pm 0.33*

C 组与 A 组、B 两组比较,TC、LDL-C 更低,* : $P < 0.001$ 。

表 2 3 组治疗前、后血压的变化(mm Hg, $\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

组别	SBP		DBP		PP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	157.4 \pm 11.7	141.2 \pm 13.3	73.9 \pm 11.2	69.0 \pm 9.7	83.5 \pm 6.9	72.2 \pm 10.1
B 组	158.0 \pm 12.7	136.8 \pm 14.3*	74.9 \pm 14.5	69.8 \pm 13.8	83.0 \pm 8.4	67.9 \pm 12.4
C 组	156.9 \pm 12.6	134.3 \pm 15.7 [#]	74.5 \pm 12.3	69.7 \pm 9.7	82.4 \pm 7.2	65.6 \pm 13.7 Δ

各组治疗前后 SBP、DBP 和 PP 均显著性降低, $P < 0.05$; 治疗后 A、B 两组 SBP 比较,* : $P = 0.08$; 治疗后 A、C 两组 SBP 比较,[#] : $P = 0.003$; 治疗后 A、C 两组 PP 比较, Δ : $P = 0.042$ 。

3 讨论

高血压和高脂血症是动脉粥样硬化的重要危险因素,二者均可导致血管内皮功能失调,而后者本身可导致动脉弹性降低和血压进展。基础研究提示,他汀类药物除了调脂作用外,还具有抗氧化、抗炎和改善血管内皮功能等作用^[4]。

NO 由内皮细胞的一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)调节,是最重要的舒血管活性物质之一;ET-1 则是由内皮细胞分泌的最重要缩血管活性物质之一^[5];他汀类药物的多效性不仅体现在抑制 HMG-CoA 还原酶而降低 LDL-C 和 TC,

还可增强 NOS 活性和 mRNA NOS 转录而增高内皮细胞 NO 水平,也可能通过抑制类异戊二烯的生成而阻断 Rho/Rho 激酶信号通路(Rho、Ras 等小 G 蛋白分子其功能发挥依赖类异戊二烯的生成),导致 NO 合成增加^[6-7]。本研究表明阿托伐他汀能够显著降低 LDL-C 和 TC 水平,并且呈剂量依赖性,对血脂正常的 ISH 患者仍可进一步降低。更为重要的是,阿托伐他汀呈剂量依赖性的显著升高 NO 水平,并降低 ET-1 水平,显著改善血管内皮功能。FMD 是目前检测内皮功能稳定性和重复性最好的指标之一,FMD 也是重要的心血管危险因素和

心血管事件发生的重要标志^[8],与莫新玲等^[9]的研究一致。研究表明,阿托伐他汀呈剂量依赖性的显著增高 FMD 水平,相关分析提示 FMD 的改善程度与 NO 水平增高正相关,而与 ET-1 水平的降低负相关,提示 FMD 作为反应血管内皮的功能指标,可能与他汀类药物升高 NO 和降低 ET-1 水平相关。与国内王伟华等^[10]的研究不同,本研究相关分析提示,FMD 的改善程度与患者血 TC、LDL-C 的基础值不相关;与 TC 和 LDL-C 的降低程度也不相关;而且 NO 和 ET-1 水平的改善程度与血 TC、LDL-C 的基础值和 TC、LDL-C 的降低程度均不相关,从另一个侧面证明了阿托伐他汀改善血管内皮功能独立于其降脂作用,体现了他汀类药物多效性的特点。

高血压和高脂血症均可致其内皮功能失调,本研究证实 ISH 患者中,合并高脂血症的 ISH 患者其 NO 和 FMD 水平更低,而 ET-1 水平增高。尽管目前一些研究认为他汀类药物具有一定的降压作用^[11]。研究表明 ISH 合并高脂血症患者给予大剂量阿托伐他汀治疗 12 周后收缩压有降低趋势 ($P=0.08$),但脉压差和舒张压两组之间差异均无统计学意义,需要进一步大样本的严格对照研究探索。

内皮功能失调是动脉粥样硬化的重要表现,也是重要的心血管危险因素。虽然本研究样本量较小,但研究表明阿托伐他汀类降脂效果确切,其改善血管内皮功能的作用与其降脂作用不相关,对血脂正常的患者仍有进一步改善的作用,为临床上 ISH 合并或不合并高脂血症的患者他汀类药物治疗提供了依据。

参考文献:

- [1] 华琦. 老年人单纯收缩期高血压的治疗:循证与困境[J]. 中国心血管病杂志,2009,16(3):168.
- [2] Stiefel PJS, Garcia Morillo, Villar J. Clinical characteristics cellular and molecular basis of hypertension in elderly [J]. Med Clin (Barc),2008,131(10):387.

(上接第 1694 页)

优越性,需以后进一步研究。

参考文献:

- [1] Oberg E, Jacobsen B, Rosenberg J, et al. Chronic pain and recurrence after laparoscopic inguinal herniorrhaphy[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech,2005,15:267.
- [2] McCormack K, Wake BL, Fraser C, et al. Transabdominal pre-peritoneal (TAPP) Versus totally extraperitoneal (TEP) laparoscopic techniques for inguinal hernia repair: a systematic review[J]. Hernia,2005,9(2):109.
- [3] 中华医学会外科学分会疝和腹壁外科学组. 成人腹股沟疝手术治疗方案(修订稿)[J]. 腹部外科,2004,17(1):63.
- [4] Choy C, Shapiro K, Patel S, et al. Investigating a possible cause of mesh migration during totally extraperitoneal (TEP) repair[J]. Surg Endosc,2004,18(3):523.
- [5] Lal P, Kajla RK, Chander J, et al. Laparoscopic total extraperitoneal (TEP) inguinal hernia repair: overcoming the learning curve[J]. Surg Endosc,2004,18(4):642.
- [6] Edwards CC, Bailey RW. Laparoscopic hernia repair: the learning curve[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech,

- [3] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. Lancet,1992,340:1111.
- [4] Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis [J]. Atherosclerosis,2009,203(2):325.
- [5] Stauffer BL, Westby CM, DeSouza CA. Endothelin-1, aging and hypertension[J]. Curr Opin Cardiol,2008,23(4):350.
- [6] Liu PY. Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation[J]. Circulation,2009,119(1):131.
- [7] Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, statins, and nitric oxide[J]. Circ Res,2005,97(12):1232.
- [8] Muiesan ML. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients[J]. J Hypertens,2008,26(8):1612.
- [9] 莫新玲,赵水平,唐建华,等. 辛伐他汀对原发性高血压并高胆固醇血症患者血管内皮依赖性舒张功能的影响[J]. 临床心血管病杂志,2003,19(10):591.
- [10] 王伟华,陈月云,薛成,等. 大剂量阿托伐他汀对高血压病患者血管活性物质水平的影响[J]. 高血压杂志,2005,13(12):762.
- [11] Feldstein CA. Statins as antihypertensives[J]. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov,2008,3(2):92.

(收稿日期:2010-03-10 修回日期:2010-05-10)

2000,10(3):149.

- [7] 黄子团,凌幸发,江泽宇,等. 免钉合改良完全腹膜外腹腔镜疝修补术 61 例次报告[J]. 腹腔镜外科杂志,2009,14(7):503.
- [8] 黄桂晓,李伟东,黄树声,等. 老年人前列腺电切术同期腹腔镜腹股沟疝修补术的临床效果观察[J]. 广西医学,2008,30(7):1006.
- [9] Eberhard S, Thomas AC, Dirk A, et al. Carbon dioxide absorption during extraperitoneal and transperitoneal endoscopic hernioplasty[J]. Anesth Analg,2000,9(1):589.
- [10] 戎祯祥,陆光生,陈小伍,等. 腹腔镜完全腹膜外补片植入不钉合固定术治疗腹股沟疝前瞻性随机临床研究[J/CD]. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版),2009,3(2):162.
- [11] Lal P, Philips P, Saxena KN, et al. Laparoscopic total extraperitoneal(TEP) inguinal hernia repair under epidural anesthesia;a detailed evaluation[J]. Surg Endosc,2007,21(4):595.
- [12] 李健文,郑民华. 腹腔镜治疗腹股沟疝的合理选择[J]. 中国实用外科杂志,2006,26(11):824.

(收稿日期:2009-09-27 修回日期:2009-11-16)