

大剂量阿托伐他汀对高血压患者颈动脉内膜中层厚度的影响

李旭东, 杨云, 苏志强

作者单位: 523899 广东, 东莞市虎门医院心血管内科
作者简介: 李旭东(1971-), 男, 大学本科, 硕士学位, 副主任医师, 研究方向: 心血管内科疾病的诊治。E-mail: caohuimei77@163.com

[摘要] **目的** 探讨大剂量阿托伐他汀辅助治疗对高血压患者颈动脉内膜中层厚度(IMT)的影响。**方法** 将并发有颈动脉斑块的原发性高血压患者 125 例随机分为两组。治疗组 62 例, 对患者实施常规降压治疗, 并辅助给予大剂量阿托伐他汀 40 mg/d。对照组 63 例进行常规降压治疗, 并予阿托伐他汀 10 mg/d。在治疗前、治疗 6 个月后进行动态监测, 并观察舒张压(DBP)、收缩压(SBP)、三酰甘油(TG)、血总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、颈动脉 IMT 以及颈动脉斑块的变化。**结果** 经治疗后, 治疗组和对照组 LDL-C、TC、TG 和颈动脉 IMT 值均下降, 但治疗组下降的幅度较对照组更大($P<0.01$)。两组经治疗后, 斑块的厚度和长径都有所减小, 但治疗组较对照组更为明显($P<0.01$)。**结论** 大剂量阿托伐他汀对高血压患者颈动脉 IMT 有减退作用, 能使高血压患者的血脂降低, 抑制高血压患者的动脉粥样硬化。

[关键词] 阿托伐他汀; 高血压; 颈动脉内膜中层厚度
[中图分类号] R 544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)02-0141-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.02.10

Effect of high-dose atorvastatin on carotid intima-media thickness in hypertensive patients LI Xu-dong, YANG Yun, SU Zhi-qiang. Department of Cardiology, Humen Hospital of Dongguan City, Guangdong 523899, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of high-dose atorvastatin on carotid intima-media thickness (IMT) in hypertensive patients. **Methods** 125 patients with primary hypertension complicated with carotid plaques were randomly divided into the treatment group and the control group. The treatment group ($n=62$) received routine antihypertensive therapy plus high dose of atorvastatin 40 mg/d, and the control group ($n=63$) received routine anti-hypertensive therapy plus atorvastatin 10 mg/d. The patients were dynamically monitored before and 6 months after treatment. The changes of diastolic blood pressure, systolic blood pressure, triglyceride (TG), serum total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and carotid IMT were observed. **Results** After treatment, the levels of LDL-C, TC and TG in the treatment group and the control group decreased, but the rate of decline in the treatment group was greater than that in the control group ($P<0.01$). After treatment, the thickness and length of carotid IMT were reduced in both of the two groups, however the reduced values in the treatment group was greater than those in the control group ($P<0.01$). **Conclusion** Large doses of atorvastatin have a significant effect on reducing carotid IMT and blood lipids, and inhibiting atherosclerosis in hypertensive patients.

[Key words] Atorvastatin; Hypertension; Carotid intima-media thickness

高血压是常见的心血管疾病之一, 它的主要表现是动脉血压升高, 是诱发心血管意外的危险因素。动脉粥样硬化是一种重要的病理改变, 其治疗包括持续地控制血压, 使血管结构异常尽早逆转, 使心血管疾病的发病率以及病死率降低。动脉硬化是大部分缺血性血管病的根本病因, 是增生性病变和动脉

管壁变硬、变厚, 弹性减退和管腔狭窄的退行性的总称, 通常有动脉中层钙化、动脉粥样硬化、小动脉硬化。最常见的动脉硬化类型是动脉粥样硬化, 其是脑梗死和心肌梗死的主要病因。高血压可导致大中型动脉出现粥样硬化, 发生心血管并发症。高血压患者大部分会出现动脉粥样硬化斑块, 而且往往出

现于颈动脉^[1]。在以前研究中都认为动脉粥样硬化是不可逆转的,但随着现今医疗技术的不断进步,通过超声波可以发现阿托伐他汀对动脉粥样硬化有一定的逆转作用^[2~4]。颈动脉内膜中层厚度(IMT)增大以及斑块的形成是动脉粥样硬化发生的典型标志,动脉粥样硬化是常见的高血压并发症,二者有互相影响的作用,主要表现是心肾等功能性或器质性受损,且体循环动脉血压升高。采用适当的药物治疗使IMT降低以及阻止斑块的扩大对心血管疾病治疗有重要价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院 2015-02 ~ 2016-03 期间门诊及住院高血压病患者,通过颈动脉彩色多普勒超声检查(广州索诺星信息科技有限公司,型号 C8),从测定IMT≥0.9 mm的患者中选取125例,均符合中国老年学学会心脑血管病专业委员会制定的《老年高血压的诊断与治疗中国专家共识(2011年版)》^[5]相关标准。排除肝、肾功能不全患者,有动脉硬化并发症患者,糖尿病患者,正在使用他汀类药物患者。按随机数字表法分为两组。治疗组62例,其中男30例,女32例,年龄57~74(62.45±8.62)岁,病程3~15(7.56±2.97)年。对照组63例,其中男31例,女32例,年龄58~74(63.45±8.53)岁,病程3~16(7.81±2.84)年。两组患者性别、年龄、病程、收缩压、舒张压水平等比较差异均无统计学意义(P 均>0.05),具有可比性。见表1。

表1 两组一般资料比较 $[n,(\bar{x}\pm s)]$

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(年)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
		男	女				
治疗组	62	30	32	62.45±8.62	7.56±2.97	165.81±8.43	98.26±6.53
对照组	63	31	32	63.45±8.53	7.81±2.84	165.42±8.54	98.42±6.01
χ^2/t	-	0.008		0.652	0.481	0.257	0.143
P	-	0.930		0.516	0.631	0.798	0.887

1.2 治疗方法 治疗组实施常规降压治疗,并辅助给予大剂量阿托伐他汀(商品名阿乐,北京红惠制药有限公司生产),40 mg/d。对照组进行常规降压治

疗,并予阿托伐他汀 10 mg/d。两组患者在治疗过程中要一直使用降压药苯磺酸氨氯地平片(络活喜,辉瑞制药有限公司,国药准字 H10950224,2010-09-20),1次/d,5 mg/次。同时要注意在饮食、运动等方面没有较大的差异。

1.3 观察指标 在用药前、用药后6个月,分别对两组高血压患者进行测量。(1)测定治疗前后的血压水平,患者坐下安静休息15 min后,用水银血压计测3次右手血压,测量的间隔为2 min,柯氏音第I相和第V相为收缩压(SBP)和舒张压(DBP),取3次测量结果的平均值。(2)在治疗前、治疗6个月后空腹抽取静脉血5 ml检测,并测三酰甘油(TG)、血总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。(3)治疗前后使用多普勒超声波仪器(广州索诺星信息科技有限公司,型号 C8)进行检测,测颈动脉IMT,患者平躺后需使颈部侧伸45°,保持颈部充分暴露,探头的频率为10.0 MHz。测量双侧颈动脉的颈总动脉1.0 cm、颈动脉窦部1.0 cm和颈总动脉近端1.0 cm共3个位置的血管后壁,将双侧颈动脉的这6个位置分别测量3次,并取其平均值作为颈动脉IMT,将IMT≥1.2 mm并且突向管内作为斑块,测量斑块的厚度和长径,如果斑块出现多个,取平均值。

1.4 统计学方法 应用SPSS17.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用配对 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血脂水平比较 治疗前,治疗组与对照组患者的血TG、TC、LDL-C水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。经6个月治疗后,两组患者血TG、TC、LDL-C降低,但治疗组较对照组显著,差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗后两组患者IMT与治疗前比较均有明显下降,但治疗组比对照组降低显著,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

表2 两组治疗前后血脂水平比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	例数	TG (mmol/L)		TC (mmol/L)		LDL-C (mmol/L)		HDL-C (mmol/L)		IMT (mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	62	2.46±0.47	1.74±0.46*	5.28±1.12	4.03±0.67*	2.98±1.03	1.54±0.56*	1.25±0.31	1.22±0.32	0.98±0.12	0.75±0.07*
对照组	63	2.51±0.41	2.29±0.41*	5.33±1.09	4.79±1.08*	2.84±0.96	2.54±0.67*	1.24±0.33	1.22±0.30	0.96±0.11	0.85±0.08*
t	-	0.634	7.059	0.253	4.719	0.786	9.047	0.175	0.000	0.972	7.433
P	-	0.527	0.000	0.801	0.000	0.433	0.000	0.862	1.000	0.332	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

2.2 两组治疗前后颈动脉斑块变化比较 治疗组经治疗后颈动脉斑块变化与治疗前比较有明显减退,斑块厚度和长径明显变小,有显著的趋势性变化,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而对照组在治疗后颈动脉斑块的厚度和长径稍有减小,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组治疗后动脉斑块的厚度和长径较对照组减退更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后颈动脉斑块变化比较[($\bar{x} \pm s$), mm]					
组 别	例数	斑块厚度		斑块长径	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	62	2.12 $\pm$ 0.56	1.57 $\pm$ 0.51 *	6.85 $\pm$ 4.13	4.16 $\pm$ 2.12 *
对照组	63	2.06 $\pm$ 0.67	1.85 $\pm$ 0.54	6.89 $\pm$ 4.16	6.42 $\pm$ 4.16
<i>t</i>	-	0.543	0.979	0.054	3.817
<i>P</i>	-	0.588	0.004	0.957	0.002

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

3 讨论

3.1 高血压是一种很常见的心血管疾病,随着老龄化趋势日益严重,近年来发生率逐年升高,发病率为 25% ~ 30%,采取行之有效的治疗措施是控制高血压疾病的重点。高血压患者由于被诸多刺激因素影响,会引起血管的弹力退化,造成血管内皮舒张因子释放减少,导致动脉粥样硬化加剧^[6~9]。并且高血压患者经常处于高血压状态,可能会使动脉血管壁受到压迫和损害,进一步引发血管内皮被 LDL-C 浸润,从而造成脂质沉着。动脉粥样硬化是一种慢性疾病,肢体的大中动脉内膜会受到损害,其早期主要表现为颈动脉 IMT 变厚。同时,颈动脉 IMT 还是心血管疾病发生和导致死亡的独立危险因素^[10]。动脉粥样硬化的重要标志是斑块形成,其晚期的表现主要为管腔狭小。颈动脉 IMT 是能够早期反映出动脉硬化的指标,也是临床上通常用来评估动脉粥样硬化的指标,其使用方式简单方便、准确度高,而且患者容易接受^[11~15]。测定动脉粥样硬化广泛认同的指标是利用超声技术检查颈动脉 IMT 和斑块的形成。超声技术通常用于评估动脉粥样硬化的程度和对干预措施的成效评价,近年来,利用超声技术检测颈动脉 IMT 已是心脑血管疾病临床中最常采取的方式之一。

3.2 阿托伐他汀是一类 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,能够控制血脂水平、延缓炎症,从而抑制动脉粥样硬化,具有直接或间接地控制高血压的作用。他汀类药物是治疗心血管疾病的基石性

药物。阿托伐他汀能使细胞表面低密度脂蛋白(LDL)受体数目增加,从而促进了分解代谢血清中的 LDL 和由受体介导的 LDL。阿托伐他汀还可以降低内源性 TC 合成,减少甲基戊二酰辅酶 A 还原酶,进一步使血 TC 水平下降^[16,17]。同时,阿托伐他汀具备抗氧化、抗炎、使高密度脂蛋白(HDL)水平升高等作用^[18]。阿托伐他汀对颈动脉 IMT 有改善作用,可以使斑块减退,对治疗心血管疾病具有良好的效果,这为治疗心血管疾病明确了方向,解决了医学界的一大难题。在治疗过程中还未发现阿托伐他汀有明显的副作用,发生不良反应的情况少,说明此药相对安全有效^[19]。阿托伐他汀能有效减少胆固醇成分,将动脉粥样硬化的损伤范围缩小,但相同剂量的普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀都不能起到同等的效果。在采用阿托伐他汀治疗高血压时,需要先分析患者的心血管危险因素、心血管疾病、血脂水平,然后再判定是否要实施降脂治疗,如果需要给予药物,应当先确定治疗的目标值。依据患者血中 TC 或 LDL-C 水平与目标值之间的差异,考虑仅用一种他汀类药物是否可以实现治疗需求,根据不同他汀药物的安全性、作用强度、药物间相互作用以及患者的个体条件选择最符合需求的他汀类药物^[20~22]。例如血 TC 或 LDL-C 水平较高,仅使用一种他汀类药物可能实现不了治疗需求,则可以使用其他降脂药与他汀类药物联合治疗^[23,24]。

3.3 在本研究中,通过对高血压患者进行 6 个月的阿托伐他汀辅助治疗后,治疗的成效非常明显。治疗后两组患者的血 TG、TC、LDL-C 水平与治疗前比较均有所降低,并且治疗组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后治疗组颈动脉斑块与治疗前比较有明显减退,斑块厚度和长径明显变小,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而对照组在治疗后颈动脉斑块的厚度和长径稍有减小,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前,治疗组与对照组患者的颈动脉 IMT 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。经治疗后,治疗组在 6 个月时的 IMT 均有明显的降低,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

综上所述,建议高血压患者进行超声波检查 IMT,依据检查结果来判定是否需采取辅助给予大剂量阿托伐他汀的治疗,这对减少个人医疗费用负担、降低心脑血管病致残率都能起到有力作用^[25]。大剂量的阿托伐他汀对高血压患者颈动脉 IMT 有良好的治疗效果,值得临床进一步推广应用。

参考文献

- 1 黄伟琼,黄志强.左旋氨氯地平片与阿托伐他汀钙片在治疗高血压病中的临床价值[J].中国医学创新,2015,12(11):148-149.
- 2 袁夏英,何翊鹏,张仲叶,等.苯磺酸左旋氨氯地平联合阿托伐他汀治疗老年性高血压的疗效以及对颈动脉内膜中层厚度的影响[J].中国医学创新,2016,13(2):126-128.
- 3 张永佳.氨氯地平片联合阿托伐他汀钙片治疗高血压合并高血脂168例分析[J].中国医学创新,2015,12(31):20-22.
- 4 刘志群.氨氯地平联合阿托伐他汀钙治疗高血压合并冠心病的疗效及预后[J].中国医学创新,2016,13(34):37-40.
- 5 中国老年学学会心脑血管病专业委员会.老年高血压的诊断与治疗中国专家共识(2011年版)[J].中国全科医学,2011,14(9):14-36.
- 6 吴 岚,揭 珏,周 琛.阿托伐他汀联合降压药对高血压患者颈动脉内中膜厚度和斑块的影响[J].中国医学创新,2016,13(36):32-35.
- 7 张西亭.苯磺酸左旋氨氯地平联合阿托伐他汀对高血压患者颈动脉内膜中层厚度的影响[J].实用临床医药杂志,2014,18(19):20-22,37.
- 8 秦 娟,冯秋婷.阿托伐他汀联合卡托普利对高血压患者颈动脉内膜中层厚度及高敏C反应蛋白的影响[J].江苏医药,2016,42(9):1007-1009.
- 9 黄晓燕,余维巍,李彩萍.前列地尔联合阿托伐他汀对老年糖尿病合并高血压患者颈动脉内膜厚度的影响[J].中国医药导报,2012,9(36):101-102,105.
- 10 陈 洁,赵 蓉,谢 延,等.阿托伐他汀强化降脂对高血压合并糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度及血管内皮功能的影响[J].北方药学,2015,12(5):137-138.
- 11 王雪敏,蔡文花,李丽敏,等.阿托伐他汀钙、苯磺酸氨氯地平联合护理干预对原发性高血压颈动脉硬化化的影响[J].海南医学院学报,2016,22(12):1300-1302,1306.
- 12 毛俊嫒,孙常青,郭丽蓉,等.他汀类药物对老年高血压患者颈动脉内膜中层厚度及血清ⅡA型分泌型磷脂酶A2的影响[J].中国医药,2016,11(4):493-497.
- 13 郭 欣,卜 颖,夏瑞丰,等.氨氯地平阿托伐他汀钙片对原发性高血压患者颈动脉硬化病变的影响[J].实用医药杂志,2014,31(1):16-17.
- 14 Sarath TS, Waghe P, Gupta P, et al. Atorvastatin ameliorates arsenic-induced hypertension and enhancement of vascular redox signaling in rats[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 280(3):443-454.
- 15 Belcaro G, Cornelli U, Finco A. The carotid intima-media thickness modification following atorvastatin is bound to the modification of the oxidative balance[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2014, 19(5):446-450.
- 16 Mose FH, Larsen T, Jensen JM, et al. Effect of atorvastatin on renal NO availability and tubular function in patients with stage II-III chronic kidney disease and type 2 diabetes[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2014, 74(1):8-19.
- 17 Mason RP, Corbalan JJ, Jacob RF, et al. Atorvastatin enhanced nitric oxide release and reduced blood pressure, nitroxidative stress and rantes levels in hypertensive rats with diabetes[J]. J Physiol Pharmacol, 2015, 66(1):65-72.
- 18 Guimaraes D, Rizzi E, Ceron C, et al. Atorvastatin and sildenafil improve endothelial dysfunction, inhibit pro-fibrotic factors, and increase nitrite concentrations in hypertension [J]. Nitric Oxide, 2014, 42:124.
- 19 Akahori H, Tsujino T, Naito Y, et al. Atorvastatin ameliorates cardiac fibrosis and improves left ventricular diastolic function in hypertensive diastolic heart failure model rats[J]. J Hypertens, 2014, 32(7):1534-1541.
- 20 Wang H, Xu CY, Hu JB, et al. A complex network analysis of hypertension-related genes[J]. Physica A Statistical Mechanics & Its Applications, 2014, 394(394):166-176.
- 21 Forleo M, Dasi LP. Effect of hypertension on the closing dynamics and lagrangian blood damage index measure of the B-datum regurgitant jet in a bileaflet mechanical heart valve[J]. Ann Biomed Eng, 2014, 42(1):110-122.
- 22 Bono P, Rautiola J, Utriainen T, et al. Hypertension as predictor of sunitinib treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma[J]. Acta Oncol, 2011, 50(4):569-573.
- 23 Niiranen TJ, Rissanen H, Johansson JK, et al. Overall cardiovascular prognosis of isolated systolic hypertension, isolated diastolic hypertension and pulse pressure defined with home measurements: the Finn-home study[J]. J Hypertens, 2014, 32(3):518-524.
- 24 Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome [J]. Hypertension, 2014, 63(4):675-682.
- 25 Smith SM, Gong Y, Handberg E, et al. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension[J]. J Hypertens, 2014, 32(3):635-643.

[收稿日期 2017-06-03] [本文编辑 刘京虹]