

不同剂量的阿托伐他汀钙对血脂正常的高血压患者血管内皮功能的影响

耿全胜*,樊超强,李卫平,朱艳,张惠明*(第三军医大学新桥医院,重庆 400037)

中图分类号 R544.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)04-0348-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.04.19

摘要 目的:观察不同剂量的阿托伐他汀钙对血脂正常的高血压患者血管内皮功能的影响。方法:将98例血脂正常的高血压患者按随机数字表法均分为A、B组,另设健康对照组30例。A、B组患者均按入组前的降压治疗方案继续用药,在此基础上,A组患者给予阿托伐他汀钙10 mg,qd;B组患者给予阿托伐他汀钙20 mg,qd。两组患者均用药4周。观察治疗前后两组患者的血脂水平、内皮依赖性血管舒张功能(FMD)、内皮非依赖性血管舒张功能(EID)和不良反应发生情况,与健康对照组比较。结果:两组患者的血脂水平治疗前、后同组及组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者的FMD和EID水平均显著低于健康对照组。治疗后,两组患者的FMD水平均显著高于本组治疗前,且B组患者的FMD改善程度优于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者的EID水平与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后的FMD和EID水平仍显著低于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的不良反应均少见且轻微。结论:阿托伐他汀钙具有改善血脂正常的高血压患者血管内皮功能的作用,且效果可能呈剂量依赖性。

关键词 阿托伐他汀;不同剂量;高血压;内皮依赖性血管舒张功能;内皮非依赖性血管舒张功能

Effects of Different Doses of Atorvastatin Calcium on Endothelial Function in Hypertension Patients with Normal Blood Lipid

GENG Quan-sheng, FAN Chao-qiang, LI Wei-ping, ZHU Yan, ZHANG Hui-ming (Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of different doses of atorvastatin calcium on endothelial function in hypertension patients with normal blood lipid. **METHODS:** 98 hypertension patients with normal blood lipids were randomly divided into group A and group B. Other 30 patients were included in healthy control group. 2 groups were give medicines according to previous anti-hypertension plan. Group A was given atorvastatin calcium 10 mg, and group B was treated with atorvastatin calcium 20 mg. Treatment course of both groups lasted for 4 weeks. The blood fat vasodilation (FMD) and endothelium non-dependent vasodilation (EID) were observed in 2 groups before and after treatment, and compared with the healthy control group. **RESULTS:** There was no statistical significance in the level of blood fat of 2 groups in same group, and the level between 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). Before treatment, FMD and EID of both groups were significantly lower than those of healthy control group. After treatment, FMD of both groups were significantly higher than before, and the improvement of FMD in group B was better than in group A; there were statistical significance ($P<0.05$); there was no statistical significance in EID of 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). FMD and EID of 2 groups were significantly lower than those of healthy control group after treatment; there was statistical significance ($P<0.05$). Adverse drug reactions were mild in two groups. **CONCLUSIONS:** Atorvastatin calcium has improved endothelial function in hypertension patients with normal blood lipid may be related to measurement.

KEYWORDS Atorvastatin; Different dose; Hypertension; Endothelium dependent vasodilation; Endothelium non-dependent vasodilation

著,且安全性较好。由于纳入观察的样本较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

- [1] 陈美毅.米非司酮依沙吡啶用于中晚期妊娠引产的观察[J].现代医药卫生,2008,24(13):1 966.
- [2] 朱爽芝.依沙吡啶中期妊娠引产术前应用米非司酮90例[J].中国药业,2009,18(17):66.
- [3] 刘索青,张晓玲.米非司酮在羊膜腔内利凡诺尔注射引产

术前的应用[J].中华实用医学杂志,2003,12(6):1 126.

- [4] 王永珍,朱贝利,李茱,等.不同剂量米索前列醇用于晚期妊娠促宫颈成熟及引产的临床观察[J].安徽医学,2000,21(2):23.
- [5] 王莉辉.米索前列醇预防产后出血的临床观察[J].重庆医学,2000,29(5):465.
- [6] 王海云,吴学哲,王晨一,等.米非司酮对依沙吡啶中期妊娠引产影响的临床研究[J].中国计划生育学杂志,2004(2):102.

* 药师。研究方向:临床药学。电话:023-68763048。E-mail: gengqs409@163.com

(收稿日期:2013-09-27 修回日期:2013-11-20)

通信作者:主管药师。研究方向:中药学。电话:023-68763048

目前,有不少研究表明,高血压患者在发病早期即存在内皮功能障碍,内皮功能障碍是发生动脉粥样硬化的启动因素,对高血压及其并发症的发生均有重要影响^[1]。因此,改善高血压患者的血管内皮功能可降低高血压患者临床心血管事件的发生率。阿托伐他汀钙作为新一代的他汀类药物,因其所具有的强效降脂作用及降脂同时产生的抗炎、抗氧化、稳定斑块、逆转动脉粥样硬化进展等众多获益而备受关注。有研究表明,阿托伐他汀钙可能有血管内皮功能保护作用^[2],但目前的研究多集中于血脂异常的高血压患者^[3]。为此,本研究选择了血脂正常的高血压患者98例,观察其服用不同剂量的阿托伐他汀钙对其血管内皮功能的影响,并与健康志愿者作比较。

1 资料与方法

1.1 入选标准

选择2011年11月—2012年11月在我院门诊就诊的血脂正常的高血压患者98例,高血压诊断依据1999年世界卫生组织的高血压治疗指南:收缩压 ≥ 140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和/或舒张压 ≥ 90 mm Hg。血脂正常标准:总胆固醇(TC) ≤ 5.2 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ≤ 3.1 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) ≥ 1.0 mmol/L,甘油三酯(TG) ≤ 1.7 mmol/L。将入选患者按随机数字表法均分为A、B组。另选30例健康志愿者作为健康对照组。本研究方案经医院伦理委员会批准,所有受试者均知情同意并签署了知情同意书。

1.2 排除标准

在入选本研究的前3个月内新发生的心、脑血管病患者;已知对羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂有过敏史或严重不良反应史者;活动性肝脏和肾脏疾病患者;正在进行放疗、化疗和其他抗肿瘤治疗的肿瘤患者;妊娠及哺乳期妇女;有严重的其他内科疾病者;使用其他严重影响脂类代谢药物者。

1.3 给药方法

A、B组患者均按照入组前的降压治疗方案继续给予降压药物,包括 β 受体阻滞药、钙通道阻滞药、血管紧张素转换酶抑制剂等,并在此基础上于每晚入睡或晚饭后3 h服用阿托伐他汀钙(辉瑞制药有限公司):A组患者给予10 mg剂量,B组患者给予20 mg剂量。两组患者均治疗8周。研究期间如果患者当日漏服,嘱患者于次日晨补服相同剂量;如果次日晨未服,不予补服;如果漏服2 d,则该患者排除本研究。在整个研究期间所有患者禁用红霉素、抗真菌药等增加他汀类药物血药浓度的药物,所有患者均按照《中国成人血脂异常防治指南》的膳食调整要求饮食。

1.4 不良反应观察

出现肌肉毒性或丙氨酸氨基转移酶(ALT)超过正常值的3倍,发生其中之一即视为不良反应^[4]。肌肉毒性的判断依据美国心脏病学会/美国心脏协会/美国国家心、肺、血研究所(ACC/AHA/NHLBI)关于他汀类药物使用及其安全性的临床建议中肌肉毒性的判断标准:(1)肌痛,肌肉疼痛或无力,不伴肌酸激酶(CK)升高;(2)肌炎,有肌肉症状,伴CK升高;(3)肌溶解,出现肌肉症状并伴CK显著升高(升高10倍以上)和肌酐

(Cr)升高(≥ 221 $\mu\text{mol/L}$),并伴有褐色尿或肌红蛋白尿^[5]。

1.5 观察指标及检测方法

所有患者的血脂指标都采用标准方法收集血样:取血前患者空腹12 h,静坐5 min后采集静脉血标本,送我院检验科统一测定。TC采用胆固醇氧化酶法测定,HDL-C采用聚乙二醇(PEG)修饰酶法测定,TG采用甘油磷酸氧化酶-过氧化酶法测定,LDL-C采用均相酶显色法直接测定。ALT和天冬氨酸氨基转移酶(AST)采用全自动生化仪进行测定。试剂盒由维日康生物科技有限公司提供。

血管内皮功能测定由对试验不知情的研究者操作,使用HP Sones 5500彩色超声系统(美国惠普公司),探头频率为10 MHz,同步记录心电图。患者取仰卧位,选肘窝上2~15 cm范围内的肱动脉为靶动脉,探测深度4 cm,获得肱动脉长轴图像,在心电图R波顶端处测量心室舒张末期肱动脉内径,取3个心动周期的平均值作为肱动脉内径(D_0)。用袖带式血压计缚于右上肢前臂并充气,使血压计读书达300 mm Hg,维持5 min后迅速放气,90 s内在原测量部位再次测量肱动脉内径(D_1)。患者休息10 min后,给予舌下含服硝酸甘油0.5 mg,于5 min后测量肱动脉内径(D_2)。内皮依赖性血管舒张功能(FMD) $= (D_1 - D_0) / D_0 \times 100\%$,内皮非依赖性血管舒张功能(EID) $= (D_2 - D_0) / D_0 \times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前、后数据采用配对 t 检验,组间比较采用 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 3组受试者的一般资料比较

3组受试者的年龄、性别、体质量、吸烟者比例和饮酒者比例等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 3组受试者的一般资料($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 The general information of subjects among 3 groups (case)

组别	n	年龄,岁	性别,例		体质量,kg	吸烟者,例(%)	饮酒者,例(%)
			男性	女性			
A组	49	45.74 \pm 10.14	25	24	64.72 \pm 10.22	8(16.33)	9(18.37)
B组	49	46.48 \pm 12.56	27	22	62.45 \pm 9.41	8(16.33)	10(20.41)
健康对照组	30	40.54 \pm 9.48	16	14	63.04 \pm 9.67	6(20.00)	7(23.33)

2.2 3组受试者的各项观察指标变化比较

3组受试者的各项观察指标变化比较见表2。

2.3 不良反应

治疗期间,B组有1例患者出现胃肠道反应,但未影响患者继续服药且症状逐渐消失,两组各有1例患者出现ALT升高,但未超过正常的3倍上限。入选患者的血糖、CK、尿常规、Cr等均在正常范围,所有患者均未发生严重不良反应,未见横纹肌溶解发生。所有患者的治疗依从性良好,研究期间未发生病例脱落事件。

3 讨论

高血压患者由于血管壁的切应力及搏动性血流增强,以

表2 3组受试者的各项观察指标变化($\bar{x} \pm s$)Tab 2 Comparison of the index of subjects among 3 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	TC,mmol/L	TG,mmol/L	HDL-C,mmol/L	LDL-C,mmol/L	ALT,U/L	AST,U/L	FMD,%	EID,%
A组	49	治疗前	4.5±0.50	1.4±0.66	1.1±0.62	2.8±0.71	26.2±0.64	26.7±0.77	7.2±4.91 [#]	16.6±2.61 [#]
		治疗后	4.3±0.74	1.2±0.76	1.2±0.19	2.5±0.68	27.3±0.47	27.4±0.63	11.4±4.25 ^{##A}	17.2±3.62 [#]
B组	49	治疗前	4.6±1.08	1.4±0.51	1.1±0.74	2.7±0.49	25.1±0.79	24.8±0.66	7.3±6.32 [#]	17.7±5.62 [#]
		治疗后	4.4±0.94	1.2±0.83	1.2±0.41	2.4±0.78	27.3±0.58	26.5±0.55	14.6±4.54 ^{##A}	18.2±6.07 [#]
健康对照组	30		4.2±0.71	1.2±0.46	1.3±0.53	2.3±0.55	27.5±0.29	25.2±0.95	17.1±3.75	20.5±4.32

与治疗前比较: * $P < 0.05$; 与健康对照组比较: [#] $P < 0.05$; 与B组治疗后比较: ^A $P < 0.05$

vs. before treatment: * $P < 0.05$; vs. healthy control group: [#] $P < 0.05$; vs. group B after treatment: ^A $P < 0.05$

及血管痉挛收缩所引起的缺血、缺氧,都加重了血管内皮的损害,导致一氧化氮生成、释放减少或活性降低,早期即表现为以内皮依赖性血管舒张反应减弱为特征的内皮功能失调^[6]。目前,以高分辨率超声测定肱动脉的FMD和EID这种无创性评价血管内皮功能的方法应用于早期预测动脉粥样硬化的临床价值已经得到肯定^[7-8]。本研究发现,血脂正常的高血压患者应用降压药物治疗后的血管内皮功能低于健康志愿者,表明仅靠降压治疗不能完全改善高血压患者的内皮功能障碍。

阿托伐他汀钙是一种新型强力HMG-CoA还原酶抑制剂,其调脂作用较目前现有的其他他汀类药物更强,其被认为是一种新型、安全、高效的最具成本-效益比的剂量依赖性的他汀类降脂药物。多个临床研究显示,强化降脂治疗可更多地减少冠心病及其他心血管事件的发生,他汀类药物良好的调脂作用和预防心血管病作用得到广泛认可^[9]。也有研究证实,他汀类药物具有上调一氧化氮合酶及抑制内皮细胞和巨噬细胞释放黏附分子、炎症相关化学因子和增殖因子等作用,对于血脂增高的患者,他汀类药物对其内皮功能有改善作用^[6]。而对于血脂正常的高血压患者他汀类药物是否有改善血管内皮功能的作用目前研究还比较少。本研究在降压治疗的基础上,加用不同剂量的阿托伐他汀钙,比较其对血管内皮功能的影响,结果发现,两组患者的血脂水平下降均不明显,但FMD却较治疗前显著升高,且高剂量的B组患者升高更为显著,表明阿托伐他汀钙对血脂正常的高血压患者的血管内皮功能也有改善作用,且效果可能呈剂量依赖性。

本研究的不足之处在于纳入病例较少,且阿托伐他汀钙长期使用的临床效果和安全性均需要进一步探讨。因此,有必要扩大样本量,延长治疗和随访时间,以期获取更有临床指导价值的临床数据。

参考文献

- [1] Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, *et al.* Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT)[J]. *Lancet*, 2000, 356(9 227): 366.
- [2] Oscar A, Melissa B, Julio A. Transient hypertension directly impairs endothelium-dependent vasodilation of the human microvasculature[J]. *Hypertension*, 2000, 36 (6) : 941.
- [3] 王林华,陈明.原发性高血压与内皮功能研究进展[J].心血管病学进展,2006,27(1):60.
- [4] 徐盛开,伏静媛,宁金民,等.阿托伐他汀对高血压患者血管内皮功能的影响[J].高血压杂志,2005,13(7):403.
- [5] Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, *et al.* Prevention of coronary and stroke events atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial lipid lowering arm (ASCOT- LIA) : a multi-centre randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 361 (9 364): 1 149.
- [6] 陈晶,刘宁,张毅杰.血管内皮细胞功能障碍与原发高血压[J].中国实用医药,2009,14(23):247.
- [7] 周永列,刘建栋,胡庆丰,等.高血压患者血管内皮标志物与内皮依赖性血管舒张功能的关系[J].浙江检验医学,2007,5(2):27.
- [8] 罗晓佳,陈晓平.血管内皮细胞损伤与高血压[J].心血管病学进展,2010,31(4):89.

(收稿日期:2013-01-28 修回日期:2013-12-10)

国家中医药管理局副局长于文明会见香港大学中医药学院院长劳力行一行

本刊讯 2013年12月18日,国家中医药管理局副局长于文明会见了来访的香港大学中医药学院院长劳力行一行。

于文明首先对劳力行履任香港大学中医药学院院长一职表示祝贺,对他率团访问国家中医药管理局表示欢迎。于文明指出,近年来内地与香港中医药交流与合作越来越紧密,尤其是2013年10月国家中医药管理局与香港食物及卫生局签署了新一轮中医药合作协议,为两地中医药合作创造了前所未有的发展机遇。希望以港大中医药学院为代表的香港中医药教育科研机构,充分发挥香港优势,与内地中医药界同仁密

切合作,优势互补,进一步推动两地中医药交流与合作。

劳力行对国家中医药管理局长期以来对香港中医药教育事业的大力支持表示感谢,并简要介绍了港大中医药学院的发展现状,重点介绍了港大中医药学院近期发展举措。劳力行表示,港大中医药学院要加强与国家中医药管理局的沟通联系,希望内地对港大中医药学院发展给予更多的支持。

会谈中,双方还就中医学生培养模式、港大中医专业学生临床实习基地建设和加强两地中医药科研合作等问题交换了意见与看法。