

阿托伐他汀对 H 型高血压患者血浆同型半胱氨酸及颈动脉粥样硬化程度的影响

高磊, 李卫华, 谢强, 姜毅

(厦门大学附属第一医院心内科, 福建省厦门市 361003)

[关键词] 阿托伐他汀; H 型高血压; 同型半胱氨酸; 颈动脉内膜中膜厚度

[摘要] 目的 探讨阿托伐他汀对 H 型高血压患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)及颈动脉粥样硬化程度的影响。方法 入选 50~79 岁 H 型高血压伴颈动脉硬化患者 180 例,随机分为治疗组($n=92$)及对照组($n=88$),治疗组在常规降压基础上加用阿托伐他汀每天 20 mg,对照组给予常规降压治疗。治疗 6 个月,观察两组研究对象治疗前后血压、血脂、Hcy、高敏 C 反应蛋白、颈动脉内膜中膜厚度的变化。结果 治疗 6 个月后,治疗组低密度脂蛋白胆固醇从治疗前的 2.69 ± 0.44 mmol/L 降至 1.95 ± 0.37 mmol/L, Hcy 从治疗前的 15.86 ± 3.37 μ mol/L 降至 9.96 ± 3.35 μ mol/L,高敏 C 反应蛋白从治疗前的 5.88 ± 2.82 mg/L 降至 3.75 ± 2.37 mg/L,颈动脉内膜中膜厚度从治疗前的 1.97 ± 0.76 mm 降至 1.47 ± 0.68 mm(均 $P < 0.05$)。对照组治疗前后上述指标无明显变化。结论 对于 H 型高血压患者,在常规降压基础上加用阿托伐他汀能明显降低血浆同型半胱氨酸水平,抑制炎症反应,减缓动脉粥样硬化斑块的形成。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effect of Atorvastatin on Homocysteine and Carotid Artery Atherosclerosis in Patients with H Type Hypertension

GAO Lei, LI Wei-Hua, XIE Qiang, and JIANG Yi

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361003, China)

[KEY WORDS] Atorvastatin; H Type Hypertension; Homocysteine; Carotid Intima-medial Thickness

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of atorvastatin calcium on plasma homocysteine (Hcy) and carotid artery atherosclerosis in patients with H type hypertension. **Methods** 180 cases of H type hypertensive patients (50~79 years old) were randomly divided into atorvastatin (10 mg/d) treatment group ($n=92$) and conventional treatment group i. e. control group ($n=88$). Blood pressure, blood lipids, Hcy, high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP), and intima-media thickness (IMT) were determined before and after 6 months treatment in all patients. **Results** In atorvastatin treatment group, after 6 months treatment, the level of low density lipoprotein cholesterol was significantly decreased from 2.69 ± 0.44 mmol/L to 1.95 ± 0.37 mmol/L; the level of Hcy was significantly decreased from 15.86 ± 3.37 μ mol/L to 9.96 ± 3.35 μ mol/L; the level of hs-CRP was significantly decreased from 5.88 ± 2.82 mg/L to 3.75 ± 2.37 mg/L; the IMT was significantly decreased from 1.97 ± 0.76 mm to 1.47 ± 0.68 mm (all $P < 0.05$). No significant change was observed in control group. **Conclusion** On the basis of conventional antihypertension, atorvastatin can significantly decrease the level of plasma Hcy, inhibit inflammatory reaction, and slow down the formation of atherosclerotic plaque in patients with H type hypertension.

H 型高血压为伴有高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症($Hcy \geq 10$ μ mol/L)的原发性高血压。有研究表明, H 型高血压患者发生脑卒中、缺血性心脏病的风险明显增加^[1-2]。高 Hcy 可以促使动

脉粥样硬化的形成, 导致血管内动脉粥样硬化斑块不稳定, 从而促使心脑血管事件的发生。他汀类降脂药物除了调脂作用外, 还有调脂以外的抑制炎症反应、改善内皮功能、抗氧化、抗血小板聚集和稳定

[收稿日期] 2014-10-19

[修回日期] 2015-01-12

[作者简介] 高磊, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病基础和介入治疗, E-mail 为 gaoleidoctor@126.com。李卫华, 硕士, 主任医师, 研究方向为冠心病的介入治疗。谢强, 博士, 主任医师, 研究方向为冠心病和心律失常的介入治疗。

斑块等保护作用。本研究在常规降压药物基础上加用阿托伐他汀,观察 H 型高血压患者 Hcy、高敏 C 反应蛋白 (high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 和内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT) 的变化,探讨他汀类药物阿托伐他汀对 H 型高血压患者炎症反应及动脉粥样硬化的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选 2014 年 2 月至 2014 年 7 月就诊于厦门大学附属第一医院的高血压病患者,筛选其中血浆 Hcy 水平在 $10 \mu\text{mol/L}$ 以上即 H 型高血压,同时伴有颈动脉硬化患者为研究对象,共 180 例,年龄 50 ~ 79 岁。根据随机数表法将符合纳入标准的连续入选病例随机分为治疗组和对照组。治疗组在常规降压基础上加用阿托伐他汀 (辉瑞公司),每天 20 mg,共 92 例,其中男 50 例,女 42 例,年龄 54.8 ± 3.7 岁;对照组给予常规降压治疗,共 88 例,其中男 47 例,女 41 例,年龄 55.2 ± 4.1 岁。所有患者均签署知情同意书。入选标准:高血压患者入选和分级标准符合 2010 年《中国高血压防治指南》的原发性高血压诊断标准,并除外继发性高血压。所有入选患者均未服用叶酸和 B 族维生素类药物,前 4 周内未服用任何调脂药。排除标准:各种急慢性炎症、肿瘤、自身免疫性疾病、肝肾功能不全、近期手术或创伤。

1.2 降压方案

入选患者初始药均为氨氯地平 (辉瑞公司),每天 5 mg,若血压达标,则随访;血压未达标,加用缬沙坦 (诺华公司),每天 80 mg,若血压达标,则随访;血压未达标,加用氢氯噻嗪 (常州制药有限公司),每天 12.5 mg,至血压达标并随访。所有患者在随访期内,血压控制满意,无失访病例。

1.3 观察指标

两组患者均测定血压、血脂、Hcy、hs-CRP。按《抗高血压药临床试验和评价方法的建议》每两周检测血压。观察两组治疗前后各指标的变化。

1.4 标本收集和检测

入选患者均在入选时及治疗后 6 个月空腹 12 h 后于清晨采集肘前静脉血 8 mL 备检。采用日立 7170A 型全自动生物化学分析仪测定总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、hs-CRP;采用荧光

偏振免疫法测定血浆 Hcy。

1.5 颈动脉超声检查

使用彩色多普勒超声显像仪 (Power Vision 6000 型;日本东芝公司),探头频率为 7.5 MHz。检查部位包括双侧颈总动脉、颈动脉分叉处、颈内动脉起始处、颈外动脉。检查时患者取仰卧位,颈后垫枕,头后仰,充分暴露颈前部,并偏向检查者的对侧。分别从纵向及横向探查颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉、颈内动脉起始处 2 cm 处,观察 IMT。将局限的血管腔突出的 $\text{IMT} \geq 1.3 \text{ mm}$ 定义为斑块。颈动脉 IMT 定义为超声扫描图像中两条分别代表颈动脉内腔内膜表面与中外膜分界之回声线前缘之间的距离。

1.6 统计学分析

所有资料采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析。定性资料采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组治疗前比较用两独立样本 t 检验,两组治疗后及治疗前后差值比较分别使用协方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组研究对象年龄、性别、吸烟、血压、血脂等治疗前基线资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 1),两样本均衡,有可比性。

表 1. 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of general data in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

项 目	对照组	治疗组
年龄 (岁)	55.2 ± 4.1	54.8 ± 3.7
男/女 (例)	50/42	47/41
吸烟	43%	45%
收缩压 (mmHg)	160.8 ± 4.6	161.4 ± 4.2
舒张压 (mmHg)	97.2 ± 5.6	97.6 ± 5.2
总胆固醇 (mmol/L)	4.32 ± 0.48	4.38 ± 0.52
甘油三酯 (mmol/L)	1.30 ± 0.32	1.27 ± 0.37
LDLC (mmol/L)	2.67 ± 0.40	2.69 ± 0.44
HDLC (mmol/L)	1.22 ± 0.35	1.26 ± 0.30

2.2 降压疗效

治疗前两组患者收缩压、舒张压差异无统计学意义,治疗后两组的降压疗效有显著差异 ($P < 0.05$; 表 2)。

表 2. 两组治疗前后血压的变化($\bar{x} \pm s$)Table 2. Change of blood pressure before and after treatment in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

分 组	例数	收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	92	160.8 ± 4.6	138.2 ± 5.3 ^a	97.2 ± 5.6	78.4 ± 4.7 ^a
治疗组	88	161.4 ± 4.2	127.6 ± 5.6 ^{ab}	97.6 ± 5.2	73.2 ± 4.2 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

2.3 两组血脂、Hcy、hs-CRP、IMT 的变化

无统计学意义, 治疗后差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 3)。

两组患者血脂、Hcy、hs-CRP、IMT 治疗前差异

表 3. 两组治疗前后血脂、Hcy、hs-CRP、IMT 的变化($\bar{x} \pm s$)Table 3. Changes of blood lipids, Hcy, hs-CRP, and IMT before and after treatment in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

项 目	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
总胆固醇 (mmol/L)	4.32 ± 0.48	4.31 ± 0.53	4.38 ± 0.52	3.48 ± 0.37 ^a
甘油三酯 (mmol/L)	1.30 ± 0.32	1.32 ± 0.26	1.27 ± 0.37	1.13 ± 0.42 ^a
LDLC (mmol/L)	2.67 ± 0.40	2.68 ± 0.22	2.69 ± 0.44	1.95 ± 0.37 ^a
HDLC (mmol/L)	1.22 ± 0.35	1.20 ± 0.32	1.26 ± 0.30	1.28 ± 0.25 ^a
Hcy (μmol/L)	15.82 ± 3.31	15.80 ± 3.32	15.86 ± 3.37	9.96 ± 3.35 ^{ab}
hs-CRP (mg/L)	5.87 ± 2.79	5.72 ± 2.68	5.88 ± 2.82	3.75 ± 2.37 ^{ab}
IMT (mm)	1.98 ± 0.73	1.86 ± 0.77	1.97 ± 0.76	1.47 ± 0.68 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

3 讨 论

同型半胱氨酸是一种含硫氨基酸, 为体内甲硫氨酸(俗称蛋氨酸)的一个重要中间代谢产物。合并高同型半胱氨酸血症的原发性高血压被定义为 H 型高血压^[3]。近年来基础与临床研究均将高水平 Hcy 作为高血压的重要危险因素。Hcy 参与了动脉粥样硬化斑块形成的各个阶段^[4-6]。Hcy 对血管内皮细胞产生毒性作用, 引起一氧化氮代谢障碍, 血管内皮功能紊乱, 脂质过氧化, 并增高血液中血小板的黏附性, 从而导致动脉硬化斑块的形成; Hcy 刺激动脉平滑肌细胞过度增长, 干扰血管平滑肌的正常功能, 促进平滑肌老化、组织纤维化及变硬, 导致动脉粥样硬化。由于其损伤血管内皮细胞的作用, 加重凝血过程, 导致血栓形成, 从而引发心脑血管事件的发生。

他汀类药物是目前被循证医学证实的具有抗动脉粥样硬化作用的药物^[7-9]。他汀类药物可以通

过调节免疫而抑制炎症; 下调可溶性 CD40 配体发挥抗炎作用; 增加单核细胞过氧化物酶体增殖物激活受体表达而改善炎症反应; 干预环氧化酶 2 及前列腺素的合成而发挥抗炎作用; 下调 hs-CRP 的合成并拮抗 hs-CRP 的作用而发挥抗炎作用。他汀类药物能保护内皮细胞并改善 Hcy 损伤的内皮细胞功能, 从而发挥预防动脉粥样硬化的发生、稳定斑块、减少血管事件的作用。本研究在常规降压基础上加用阿托伐他汀, 结果表明, 治疗组与对照组相比降压疗效更优, 原因可能为他汀类药物通过改善血管内皮功能、改善血管的弹性和结构、抑制肾素-血管紧张素系统等而发挥了更好的降压作用。

阿托伐他汀作为目前临床上广泛使用的他汀类药物, 其非调脂作用的多效性被人们日益重视, 包括提高一氧化氮利用度、修复受损的内皮、抗炎、抗氧化、促进新生血管形成、稳定动脉粥样硬化斑块、抑制心肌肥厚等。阿托伐他汀作为经典的他汀类药物, 通过其多效性作用可以抑制炎症反应, 降

低血浆同型半胱氨酸的水平。本研究证实,在血压达标的基础上,阿托伐他汀治疗6个月后,既能降低总胆固醇、LDLC的水平,也使Hcy、hs-CRP、IMT明显下降(均 $P < 0.05$);提示阿托伐他汀可以通过降低Hcy、hs-CRP、IMT等作用发挥他汀类药物的多效性,进而减少心脑血管事件的发生。

综上所述,H型高血压是形成血栓、发生心脑血管事件的一个重要危险因素。他汀类药物通过调脂、抗炎、抗氧化、降低Hcy等作用可以预防动脉粥样硬化甚至逆转其进展。对于H型高血压患者,在常规降压基础上加用阿托伐他汀能明显降低血浆同型半胱氨酸水平,抑制炎症反应,减缓动脉粥样硬化斑块的形成。

[参考文献]

- [1] Igland J, Vollset SE, Nygard OK, et al. Relative importance of risk factors for coronary heart disease-The Hordaland Homocysteine Study[J]. Scand Cardiovasc J, 2012, 46(6): 316-323.
- [2] Wu XQ, Ding J, Ge AY, et al. Acute phase homocysteine related to severity and outcome of atherothrombotic stroke [J]. Eur J Intern Med, 2013, 24(4): 362-367.
- [3] 胡大一, 徐希平. 有效控制“H型”高血压-预防卒中的新思路[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(12): 976-977.

- [4] Bogdanski P, Miller-Kasprzak E, Pupek-Musialik D, et al. Plasma total homocysteine is a determinant of carotid intima-media thickness and circulating endothelial progenitor cells in patients with newly diagnosed hypertension[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(6): 1107-1113.
- [5] Monfared A, Azimi SZ, Kazemnezhad E, et al. Hyperhomocysteinemia and assessment of its associated factors in renal transplant recipients: a single-center study in northern Iran[J]. Transplantation, 2014, 98(1): 66-71.
- [6] Peña-Duque MA, Baños-González MA, Valente-Acosta B, et al. Homocysteine is related to aortic mineralization in patients with ischemic heart disease [J]. J Atheroscler Thromb, 2012, 19(3): 292-297.
- [7] Babelova A, Sedding DG, Brandes RP. Anti-atherosclerotic mechanisms of statin therapy[J]. Curr Opin Pharmacol, 2013, 13(2): 260-264.
- [8] Högberg D, Kragsterman B, Björck M, et al. Carotid artery atherosclerosis among 65-year-old Swedish men: a population-based screening study[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2014, 48(1): 5-10.
- [9] Antonopoulos AS, Margaritis M, Lee R, et al. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials[J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(11): 1519-530.

(此文编辑 曾学清)

· 医学信息 ·

2014年诺贝尔生理学或医学奖得主简介

2014年诺贝尔生理学或医学奖得主为:John O'Keefe(美国)、May Britt Moser(挪威)、Edvard Moser(挪威)。获奖理由:发现构建大脑定位系统的细胞——“GPS”细胞。

我们在哪儿?我们如何从一个地方找到另一个地方?我们如何存储此类信息,以便下次能迅速找到同一条道路?上述3位杰出科学家回答了这些疑问,他们发现了一种大脑定位系统——内部“GPS”,可以指导我们进行空间定位,为更高级的认知功能提供了细胞基础。

John O'Keefe教授1939年生于美国纽约,生理心理学博士,拥有美国、英国双重国籍,现为伦敦大学学院认知神经学教授、“Sainsbury Wellcome Centre”神经回路和行为主任。他以发现海马体中的位置细胞而闻名。2013年与Edvard Moser、May Britt Moser同获霍维茨奖(Louisa Gross Horwitz Prize)。

May Britt Moser教授1963年生于挪威,神经生理学博士,现为挪威大学教授、“Neural Computing Center of Trondheim”主任。Edvard Moser教授1962年生于挪威,神经科学博士,现为挪威大学教授、“Kavli Institute for Systems Neuroscience in Trondheim”主任。May Britt Moser教授(女)、Edvard Moser教授为一对夫妻。夫妻二人在过去数十年中领导了一系列脑机理的前沿研究。2013年同获霍维茨奖。