

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2014.01.010

瑞舒伐他汀对 LDL-C 轻度增高的高血压病患者 动脉硬化的疗效观察

仲 鹏^{1,2} 孙晓斐² 丛培玲² 徐勤成² 魏子秀²

(¹ 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250062; ² 济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011)

摘 要 **目的** 观察瑞舒伐他汀对低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)轻度增高的高血压病患者动脉硬化的疗效。**方法** 选取 LDL-C 轻度升高的高血压患者 189 例,随机分为瑞舒伐他汀组、阿托伐他汀组及对照组,每组 63 例,其中对照组仅给予降压治疗,其余 2 组在降压治疗的基础上给予相应他汀药物治疗,观察 3 组患者给药前 1 周,给药后 3 个月、6 个月颈动脉内-中膜厚度(Intima-media thickness,IMT)的变化。**结果** 给药后 3 个月 3 组患者的颈动脉 IMT 变化无明显差异($P>0.05$),给药后 6 个月各药物组颈动脉 IMT 明显低于对照组($P<0.05$),而药物治疗组之间颈动脉 IMT 无明显差异($P>0.05$)。**结论** 对 LDL-C 轻度升高的高血压患者应用瑞舒伐他汀及阿托伐他汀治疗均可显著改善颈动脉硬化的发生,两者他汀药物之间疗效无明显差异。

关键词 瑞舒伐他汀; LDL-C; 高血压病; 动脉硬化

中图分类号:R543.4 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2014)02-033-04

The Observation of rosuvastatin on occurrence of atherosclerosis in patients with essential hypertension accompanied slightly increased LDL-C

ZHONG Peng, SUN Xiao-fei, CONG Pei-ling, et al

(School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250200, China)

Abstract: Objective To observe the effect of rosuvastatin on the occurrence of atherosclerosis in patients with essential hypertension accompanied by slightly increased LDL-C. **Methods** 189 hypertensive patients were selected with slightly increased LDL-C, and randomly divided into rosuvastatin, atorvastatin group and the control group, 63 cases in each group. The control group was given only to antihypertensive treatment, and the remaining 2 two groups were given corresponding drug treatment on the basis of the antihypertensive treatment. The IMT of carotid artery was measured before 1 week, 3 months and 6 months after the group. **Results** After 3 months of follow-up, carotid artery IMT changes in three groups of patients had no significant difference ($P>0.05$). After 6 months the carotid artery IMT of the drug treatment group were significantly lower than the control group ($P<0.05$), but it was no significant difference between the drug treatment group ($P>0.05$). **Conclusion** Rosuvastatin treatment can significantly reduce the occurrence of atherosclerosis in hypertension patients with slightly increased LDL-C. The effect on the occurrence of atherosclerosis in patients is no significant difference between rosuvastatin and atorvastatin.

Key words: Rosuvastatin; LDL-C; Hypertension; Arteriosclerosis

动脉硬化(arteriosclerosis)又称动脉粥样硬化,是以动脉壁内脂质沉积、动脉粥样斑块形成病理基础,造成动脉管腔狭窄,血流受阻,导致供血器官缺血甚至血流中断,严重威胁人们健康和生命的一类重要疾病。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是导致动脉粥样硬化的根本原因^[1], LDL-C 水平的高低和动脉粥样硬化发生率呈正相关。ASCOT

研究证实,对合并多种危险因素的高血压患者,在降压治疗基础上,加用他汀显著降低心肌梗死、脑卒中等动脉硬化相关事件的发生^[2]。因此对于血脂代谢异常的高血压病病人,强化降脂、稳定斑块已成为他汀类临床应用的又一热点,但作为降脂新药的瑞舒伐他汀对高血压患者疗效和安全性如何,国内还未有报道。大量研究证实颈动脉内-中膜厚

度(intima-media thickness, IMT)是动脉粥样硬化的强预测因子^[3-4]。颈动脉 IMT 可随动脉硬化病情进展而增厚,因此精确测量颈动脉 IMT 可反映全身血管病变程度^[5]。本文应用瑞舒伐他汀、阿托伐他汀对研究对象进行干预,观察 LDL-C 轻度升高的高血压病患者颈动脉 IMT 的变化,探讨瑞舒伐他汀长期应用,能否改善相关人群的动脉粥样硬化的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2011 年 8 月至 2013 年 2 月在我院心内科接受治疗的确诊为高血压病同时合并 LDL-C 轻度升高的患者 189 例。入选标准:1)确诊为高血压病患者(在休息状态下,收缩压大于 140mmHg,或舒张压大于 90mmHg,在同一天的两次测量都到达以上标准);2)依照 2007 年中国成人血脂异常防治指南 LDL-C 水平在 3.37~4.12mmol/L。排除标准:1)肾血管病、嗜铬细胞瘤、原发性醛固酮综合征、肾动脉狭窄等病因所致继发性高血压病患者;2)药物不能控制的高血压患者;3)严重的肝功能损害(AST 或 ALT 大于或等于正常上限 1.5 倍);4)心力衰竭(NYHA 分级 3~4 级)、妊娠、恶性肿瘤、甲亢、糖尿病、结构性心脏病的患者。

1.2 方法

将 189 例 LDL-C 轻度升高的高血压病患者随

机分为 3 组,即瑞舒伐他汀组、阿托伐他汀组及对照组,两组他汀治疗组在常规降压药物治疗的基础上分别给予瑞舒伐他汀(可定)10mg,每晚 1 次,阿托伐他汀(立普妥)20mg,每晚 1 次,对照组仅给予常规降压药物治疗。实验前指导所有患者合理饮食、适量运动、控制体重、定期检测血压,实验过程中每月进行一次门诊或随访,随访时重复指导,监督服药。所有患者在给药前 1 周,给药后 3 个月、6 个月行颈动脉超声检查,测量颈动脉 IMT。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理。

2. 结果

2.1 观察对象基本特征

性别、年龄、体重指数、空腹血糖、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白相比较,3 组均无显著性差异($P>0.05$),见表 1。所有患者均选用一线降压药物(利尿药、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂),对于一种降压药不能控制的高血压病患者,采用 2 种以上降压药联合降压治疗,3 组患者的降压药物选择无显著性差异($P>0.05$),见表 2。在 6 个月随访期间内,共有 6 名患者因肝肾功能异常、皮疹等不良反应退出实验,其中阿托伐他汀组 3 人、瑞舒伐他汀组 2 人、对照组 1 人。

表 1 3 组基本情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	性别 男/女 (n)	年龄(岁)	体重指数(kg/m ²)	空腹血糖(mmol/L)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
瑞舒伐他汀组	37/24	62.2 $\pm$ 8.2	24.44 $\pm$ 1.86	5.70 $\pm$ 0.35	132.31 $\pm$ 14.64	77.46 $\pm$ 10.02
阿托伐他汀组	32/28	62.1 $\pm$ 8.6	24.47 $\pm$ 1.93	5.71 $\pm$ 0.33	132.24 $\pm$ 12.92	79.42 $\pm$ 8.80
对照组	35/27	63.4 $\pm$ 7.1	24.63 $\pm$ 1.76	5.72 $\pm$ 0.36	135.35 $\pm$ 13.01	78.95 $\pm$ 11.72
F/ χ^2	0.407*	0.631	0.778	0.253	1.326	0.234
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

组别	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	基础心率 (bpm)
瑞舒伐他汀组	4.80 $\pm$ 0.51	1.89 $\pm$ 0.28	1.14 $\pm$ 0.27	3.42 $\pm$ 0.28	72.43 $\pm$ 8.1
阿托伐他汀组	4.79 $\pm$ 0.46	1.90 $\pm$ 0.29	1.13 $\pm$ 0.28	3.45 $\pm$ 0.29	71.86 $\pm$ 8.7
对照组	4.81 $\pm$ 0.57	1.89 $\pm$ 0.29	1.15 $\pm$ 0.29	3.46 $\pm$ 0.28	72.72 $\pm$ 7.2
F 值	0.193	0.233	0.321	0.069	0.078
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:*为 χ^2 值

表 2 3 组应用降压药物情况比较(n,%)

组别	利尿剂	β受体阻滞剂	钙通道阻滞剂	血管紧张素转换酶抑制剂	血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂
瑞舒伐他汀组	9(15)	19(31)	12(20)	31(51)	17(28)
阿托伐他汀组	8(13)	21(35)	10(17)	33(55)	17(28)
对照组	11(18)	18(29)	14(23)	35(56)	18(29)

注:3 组降压药物应用,两两比较,差异无统计学意义

2.2 3 组患者颈动脉 IMT 变化的比较

在随访过程中,3 个月时颈动脉 IMT 变化各组差异无显著性($P>0.05$),6 个月时颈动脉 IMT 变化药物治疗组较对照组差异有显著性($P<0.05$),而瑞舒伐他汀组和阿托伐他汀组之间比较差异无显著性($P>0.05$),见表 3、表 4。

表 3 瑞舒伐他汀组与对照组患者
颈动脉 IMT 服药前后比较($\bar{x}\pm s$,mm)

组别	给药前	给药后 3 个月	给药后 6 个月
瑞舒伐他汀组	1.56±0.13	1.48±0.13	1.27±0.14
对照组	1.56±0.36	1.57±0.32	1.56±0.33
<i>t</i>	0.36	1.03	2.06
<i>P</i>	0.712	0.314	0.042

表 4 阿托伐他汀组与对照组患者
颈动脉 IMT 服药前后比较($\bar{x}\pm s$,mm)

组别	给药前	给药后 3 个月	给药后 6 个月
阿托伐他汀组	1.52±0.38	1.43±0.15	1.28±0.15
对照组	1.56±0.36	1.57±0.32	1.56±0.33
<i>t</i>	0.38	0.78	2.16
<i>P</i>	0.125	0.097	0.041

表 5 瑞舒伐他汀组与阿托伐他汀组患者
颈动脉 IMT 服药前后比较($\bar{x}\pm s$,mm)

组别	给药前	给药后 3 个月	给药后 6 个月
瑞舒伐他汀组	1.56±0.13	1.48±0.13	1.27±0.14
阿托伐他汀组	1.52±0.38	1.43±0.15	1.28±0.15
<i>t</i>	0.381	0.421	0.531
<i>P</i>	0.627	0.725	0.781

3 讨 论

在动脉硬化的发病基础中 LDL 通过血管内皮进入血管壁内,在内皮下滞留的 LDL 被修饰成氧化型 LDL(Ox-LDL),巨噬细胞吞噬 Ox-LDL 后形成泡沫细胞,后者不断地增多,融合,构成了动脉粥样硬化斑块的脂质核心,因此 LDL-C 增高是动脉粥样硬化发生、发展的主要脂质危险因素。因此通

过低脂饮食、合理运动降低血液中 LDL 含量的方法虽然简便经济,但患者长期依从性差。自 Pedersen 等^[6]研究首次证实他汀治疗可以显著降低冠心病患者的心血管终点事件发生率以来,他汀类药物已成为目前临床上应用最为广泛的调脂治疗药物,通过降低 LDL-C 水平、升高 HDL-C 水平等调脂作用,以及改善血管内皮功能、抗炎、抗氧化、抑制平滑肌细胞增殖和迁移、抑制血小板聚集和防血栓形成等调脂外作用,从而稳定动脉粥样硬化斑块、明显降低心肌梗死、脑卒中、猝死等事件发生的风险^[7]。

本试验经过 6 个月随访结果表明对于 LDL-C 轻度升高的高血压病患者常规剂量他汀的应用能显著改善动脉硬化发生,而两种他汀的对比未见明显的统计学差异。因此常规降压药物治疗的基础上,对于轻度升高的 LDL-C 给予常规剂量他汀的干预,能明显减低患者心肌梗死、脑卒中、猝死等事件的发生率,使患者在治疗过程中获得更大的收益。然而更小的剂量,更可靠的效果以及更安全的治疗模式,已成为他汀类药物临床应用的新挑战。通过本试验观察瑞舒伐他汀作为一种强效的调脂新药,在动脉硬化类疾病治疗中有着良好的治疗效果,但如何进一步规范的使用,提高长远的临床效果和用药安全性,仍需我们扩大样本量,延长随访时间,以期获得更有价值的数据库。

参考文献:

[1] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(5):390-419.
[2] Sever PS,Dahlöf B,Poulter NR,et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm(ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet,2003,361(9364):1149-1158.
[3] Salonen JT,Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression[J]. Circulation,1993,87(suppl 3):1156-1165.
[4] Doobay AV, Anand SS. Sensibility and specificity of the an-

kle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: systematic review[J]. *Am J Hypertens*, 2013, 26(1):13-19.

- [5] Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16(2):310-316.
- [6] Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, et al. Follow-up

study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study(4S) of cholesterol lowering[J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(3):257-262.

- [7] Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2001, 104(3):365-372.

(收稿日期 2013-12-01)

(上接第 29 页)

然而对早期患者则非常困难;其次,作为前瞻性研究,对临床特征评价不够精确地;再次,收集的病例数偏少,分离组织中的 DNA 也是不完美,特别是存放已久的组织标本。因此,我们的数据的确认需要进一步验证,通过的多中心、大样本的测试方法。

通过检测 p14ARF 基因启动子甲基化在非小细胞肺癌肿瘤及癌旁组织中的表达情况,研究 p14ARF 启动子区甲基化在肺癌发生发展中的机制,我们认为检测 p14ARF 基因甲基化状态可作为肺癌早期诊断或判断预后的一个有价值的生物学标志。在将来的研究中,我们有可能寻找合适的去甲基化试剂,恢复抑癌基因的活性,为抗肿瘤治疗及基因干扰治疗提供一种思路和理论基础。

参考文献

- [1] Gatta G, Ciampichini R, Bisanti L, et al. Estimates of cancer burden in Lombardy[J]. *Tumori*, 2013, 99(3):277-284.
- [2] Wilson IM, Vucic EA, Enfield KS, et al. EYA4 is inactivated biallelically at a high frequency in sporadic lung cancer and is associated with familial lung cancer risk[J]. *Oncogene*, 2013, 10(7):1038.
- [3] Watanabe T, Nakamura M, Yonekawa Y, et al. Promoter hypermethylation and homozygous deletion of the p14ARF and p16INK4a genes in oligo dendroghomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2001, 101(3):185-189.
- [4] Griffiths EA, Gore SD, Hooker CM, et al. Epigenetic differences in cytogenetically normal versus abnormal acute mye-

loid leukemia[J]. *Epigenetics*, 2010, 5(7):590-600.

- [5] Tam KW, Zhang W, Soh J, et al. CDKN2A/p16 Inactivation Mechanisms and Their Relationship to Smoke Exposure and Molecular Features in Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *Thorac Oncol*, 2013, 8(11):1378-1388.
- [6] Esteller M, Tortola S, Toyota M, et al. Hypermethylation-associated inactivation of p14 (ARF) is independent of p16 (INK4a) methylation and p53 mutational status[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(1):129-133.
- [7] Watanabe T, Katayama Y, Yoshino A, et al. Aberrant hypermethylation of p14ARF and O6-methylguanine-DNA methyltransferase genes in astrocytoma progression [J]. *Brain Pathol*, 2007, 17(1):5-10.
- [8] Kim HJ, Kim MH, Song MH, Song DE, Yu E. Immunohistochemical study of p53 mutation and p16, p14 alterations encoded by INK4a-ARF in mucin-hypersecreting bile duct tumor [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2005, 45(3):189-194.
- [9] Takayama K, Inoue K, Tokunaga S, et al. A Phase II study of concurrent thoracic radiotherapy in combination with weekly paclitaxel plus carboplatin in locally advanced non-small cell lung cancer: LOGIK0401[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(6):1353-1359.
- [10] Sanchez-Cespedes M, Reed AL, Buta M, et al. Inactivation of the INK4A/ARF locus frequently coexists with TP53 mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 1999, 18(43):5843-5849.
- [11] Deng D, Liu Z, Du Y. Epigenetic alterations as cancer diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers[J]. *Adv Genet*, 2010, 71:125-176.

(收稿日期 2013-12-11)

(上接第 32 页)

- [8] Cadigan KM, Nusse R. Wnt signaling: a common theme in animal development[J]. *Genes Dev*, 1997, 11(24):3286-3305.
- [9] Wodarz A, Nusse R. Mechanisms of Wnt signaling in development[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1998, 14:59-88.
- [10] Callahan R. MMTV-induced mutations in mouse mammary tumors: their potential relevance to human breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1996, 39(1):33-44.
- [11] Wend P, Runke S, Wend K, et al. WNT10B/ β -catenin signaling induces HMGA2 and proliferation in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(2):264-

279.

- [12] Steg A, Wang W, Blanquicett C, et al. Multiple gene expression analyses in paraffin-embedded tissues by TaqMan low-density array: Application to hedgehog and Wnt pathway analysis in ovarian endometrioid adenocarcinoma[J]. *J Mol Diagn*, 2006, 8(1):76-83.
- [13] Aprelikova O, Palla J, Hibler B, et al. Silencing of miR-148a in cancer-associated fibroblasts results in WNT10B-mediated stimulation of tumor cell motility [J]. *Oncogene*, 2013, 32(27):3246-3253.

(收稿日期 2013-11-14)