论著

文章编号:1000-5404(2006)15-1616-03

阿托伐他汀与硝苯地平控释片的协同降压作用及对血管内皮功能的影响

薛 红[1],张 晔[2],王旭升[2],杨成明[2],王红勇[2],傅春江[2] ([1]重庆市公安消防总队医院内科,重庆 400013;[2]第三军医大学大坪医院野战外科研究所心血管内科,重庆 400042)

提 要:目的 评价硝苯地平控释片联用阿托伐他汀对原发性1、2级高血压患者血压及血管内皮功能的影响。**方法** 将82例原发性1、2级高血压患者分为对照组(40例)和联用组(42例)。采用随机双盲对照试验给药,对照组给予硝苯地平控释片30 mg/d,联用组给予:硝苯地平控释片30 mg/d,阿托伐他汀10 mg/d。另设30例正常血压者为正常血压组。12周后观察2组血压及血浆内皮素-1、一氧化氮水平的变化,评价联用阿托伐他汀对原发性1、2级高血压患者血压及血管内皮功能的影响。**结果** 2组的收缩压和舒张压均有显著降低,但联用组较对照组有显著下降($P<0.05$, $P<0.01$)。联用组血浆内皮素-1水平较治疗前降低35.9%($P<0.01$),较对照组治疗后降低20.6%($P<0.05$);一氧化氮水平较治疗前升高100.3%($P<0.01$),较对照组治疗后升高62.9%($P<0.01$)。**结论** 阿托伐他汀与硝苯地平控释片联用有明显的协同降压作用,并伴随有血管内皮功能的改善,这可能是他汀类药物发挥协同降压作用的机制之一。

关键词:原发性高血压;阿托伐他汀;硝苯地平控释片;血管内皮;内皮素-1;一氧化氮

中图法分类号:R544.105;R969;R972.4 **文献标识码**:A

Effect of atrovastin and nifedipine controlled released tablet on blood pressure and vascular endothelial function

XUE Hong[1], ZHANG Ye[2], WANG Xu-kai[2], YANG Cheng-ming[2], WANG Hong-yong[2], FU Chun-jiang[2] ([1]Department of Internal Medicine, Chongqing Public Security Fire Corps Hospital, Chongqing 400013, [2]Department of Cardiology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To evaluate the effects on blood pressure and vascular endothelial-1 function of combined therapy of atrovastin and nifedipine controlled released tablet in essential hypertension. Methods A randomized, double-blind, controlled trial was performed. Eighty-two patients with essential hypertension were randomly divided into two groups, receiving nifedipine controlled released tablet 30 mg once daily, or atrovastin 10 mg once daily and nifedipine controlled released tablet 30 mg once daily for 12 weeks. Another 30 subjects with normal blood pressure served as normal blood pressure control. Antihypertensive efficiency was observed during the whole study period. The concentration of plasma endothelin-1 (ET-1) nitric oxide (NO) were measured before and after treatment. Results Blood pressure decreased significantly in both groups, but more significant in combined therapy group. In the combined therapy group, atrovastin resulted in a significant reduction of plasma ET-1 and a rise of nitric oxide (NO) ($P<0.05$, $P<0.01$ respectively). Conclusion Combined therapy of atrovastin and nifedipine controlled released tablet has more significant hypotensive efficiency. The mechanism of atrovastin responsible for the hypotensive effect may be related to the improvement of endothelial function.

Key words: essential hypertension; atrovastin; nifedipine controlled released tablet; vascular endothelial cells; endothelin-1; nitric oxide

高血压是目前具有较高发病率的疾病,它的危害性在于引起心、脑、肾等多个重要靶器官的损害。即便血压得到有效的控制,靶器官损害的几率仍远远高于正常人群。降压治疗的目标不仅仅是简单的降低血压,更应该着眼于靶器官的保护。血管内皮功能损害是高血压造成的最直接的不良后果之一,也是器官损

作者简介:薛 红(1966-),女,重庆市人,副主任医师,主要从事血脂及冠心病方面的研究。电话:(023)66726885

通讯作者:张 晔,电话:(023)68757246

收稿日期:2006-01-05;修回日期:2006-04-20

害的最重要的始动及加重因素，内皮功能失调反过来可以加速高血压的发展进程。他汀类药物为内源性胆固醇合成的限速酶羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂，它通过阻断羟甲基戊酸化途径，抑制胆固醇的合成，还可以加强血液中低密度脂蛋白及其前体的清除，降低甘油三酯水平，升高高密度脂蛋白[1]。随着研究的深入，他汀类药物的非降脂作用日益受到重视，包括其改善血管内皮功能、抑制血管重塑、改善胰岛素抵抗等。有研究表明他汀类药物可以降低高血压患者血压，保护动脉系统[2]。本研究采用随机对照双盲试验对 82 例原发性高血压患者进行了对比观察，以了解阿托伐他汀与硝苯地平控释片是否存在协同降压作用，并从血浆内皮素、一氧化氮水平了解阿托伐他汀对血管内皮功能的影响，进一步探讨其可能的降压机制。

1　资料与方法

1.1　一般资料

30 例正常血压者设为正常血压组，其中男性 19 例，女性 11 例，年龄（50 ± 11）岁。选取 2002 - 2004 年在我院住院或门诊诊断的原发性 1、2 级高血压患者 82 例。诊断和分级参照 1999 年世界卫生组织和国际高血压协会标准。将高血压患者分为对照组 40 例，其中男性 28 例，女性 12 例，平均年龄（48 ± 12）岁，联用组 42 例，其中男性 27 例，女性 15 例，平均年龄（50 ± 10）岁。排除继发性高血压患者，伴有严重肝肾功能不全者不入选。3 组在年龄、性别、血压分级、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、吸烟史及需要药物治疗的糖尿病等各方面无统计学差异（$P>0.05$）。

1.2　观察方法

所有受试者在受试前 1 周均停用对血压有影响的药物，进行病史询问、测量血压、心率等体检，并进行胸部 X 线片、心电图、血常规、大小便常规、肝肾功、血糖、血脂检查。疗程为 12 周。每周定期专科随访至少 1 次，测量血压。每月复查血常规、肝肾功、血糖、血脂 1 次。所有受试者均于实验开始前及结束时测定血浆内皮素、一氧化氮水平。

1.3　给药方法

对照组：硝苯地平控释片（商品名：拜新同，德国拜耳）30 mg/d，联用组：硝苯地平控释片 30 mg/d，阿托伐他汀（商品名：立普妥，美国辉瑞）10 mg/d。采用随机双盲对照试验。

1.4　血浆内皮素-1、一氧化氮的检测

血浆内皮素-1 检测采用内皮素-1 放射性免疫试剂盒（北京中山生物科技有限公司提供）直接测定，一氧化氮水平采用还原酶法（北京博士得生物技术公司提供试剂药盒）。实验标本由我科心血管实验室专业技术人员进行批处理检验。

1.5　统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 10.0 统计软件进行 t 检验和方差分析。

2　结果

2.1　对照组和联用组血压、血脂的变化

12 周后，对照组收缩压和舒张压在治疗后均有显著降低（$P<0.05$），联用组治疗后收缩压显著降低（$P<0.05$），舒张压则有更明显的下降（$P<0.01$）。与对照组相比，联用组治疗后收缩压与舒张压均有明显的下降（$P<0.05$，$P<0.01$），而舒张压的下降更为显著（$P<0.01$）。与治疗前相比，联用组在治疗后总胆固醇明显下降（$P<0.05$），低密度脂蛋白明显下降（$P<0.05$），与对照组相比总胆固醇明显下降，有显著性差异（$P<0.01$），低密度脂蛋白下降，有显著性差异（$P<0.05$），各组之间及治疗前后心率无统计学差异（$P>0.05$）。

表 1　2 组治疗前后血压、血脂的变化（$\bar{x} \pm s$）

组别	收缩压（mmHg）	舒张压（mmHg）	总胆固醇	甘油三酯	高密度脂蛋白（mg/ml）	低密度脂蛋白（mg/ml）
对照组（$n=40$）						
治疗前	154 ± 15	82 ± 19	6.20 ± 1.82	2.98 ± 1.08	1.40 ± 0.98	4.02 ± 1.63
治疗后	142 ± 18[a]	68 ± 15[a]	6.16 ± 1.95	2.81 ± 0.98	1.43 ± 0.93	3.89 ± 1.27
联用组（$n=42$）						
治疗前	158 ± 20	80 ± 16	6.45 ± 1.61	3.19 ± 1.01	1.35 ± 0.78	3.84 ± 1.85
治疗后	130 ± 16[ac]	51 ± 12[bd]	5.08 ± 1.12[ad]	2.80 ± 0.93	1.43 ± 0.65	3.55 ± 1.53[ac]

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与治疗前比较；c：$P<0.05$，d：$P<0.01$，与对照组治疗后比较

2.2　对照组和联用组血浆内皮素-1、一氧化氮的变化

对照组和联用组在治疗前血浆内皮素-1 水平均较正常血压组高（$P<0.01$）；2 组血浆 NO 水平则较正常血压组低（$P<0.01$）。治疗后对照组血浆内皮素-1 水平较治疗前降低，有显著性差异（$P<0.05$）；联用组治疗后内皮素-1 水平较治疗前降低 35.9%（$P<0.01$），较对照组治疗后降低 20.6%（$P<0.05$）；治疗后对照组血浆 NO 水平较治疗前升高，有显著性差异（$P<0.05$）；联用组血浆 NO 水平较治疗前升高 100.3%（$P<0.01$），联用组治疗后较对照组治疗后升高 62.9%（$P<0.01$）。

表 2　治疗前后血浆内皮素-1、一氧化氮的变化（$\bar{x} \pm s$）

组别	血浆内皮素-1（pg/ml）	血浆 NO（μmol/ml）
正常组（$n=30$）	38.9 ± 6.5	7.25 ± 2.18
对照组（$n=40$）		
治疗前	67.5 ± 11.6[e]	3.63 ± 1.71[e]
治疗后	56.8 ± 7.2[a]	4.28 ± 1.60[a]
联用组（$n=42$）		
治疗前	70.4 ± 15.3[e]	3.48 ± 1.69[e]
治疗后	45.1 ± 10.5[bc]	6.97 ± 1.98[bd]

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与治疗前比较；c：$P<0.05$，d：$P<0.01$，与对照组治疗后比较；e：$P<0.01$，与正常血压组比较

2.3 不良反应

对照组1例,联用组2例出现轻度面部潮红,踝部轻度水肿;联用组出现1例轻度上腹部不适,未予特殊处理,继续服药后自行缓解。两组均未出现严重不良反应,无中途退出试验组。观察对象在用药前后比较胸部X线片、血常规、大小便常规、血糖、肝肾功无明显改变。

3 讨论

他汀类药物是临床治疗高胆固醇血症的首选药物,其竞争性抑制胆固醇合成的同时,抑制了甲羟戊酸及其衍生物的形成,因而具有多效性。多项大规模临床研究已证实该类药物除可有效降低血脂外,还可明显减少心血管疾病的发病率及病死率,其所带来的临床益处已远远超过调脂作用。近年来,他汀类药物的非调脂作用日益受到重视。近期的临床研究表明,他汀类药物可有效降低高血压患者的血压,对血管系统具有保护作用[2-4]。

血管内皮是一个重要的自分泌及旁分泌器官,可以调节血管壁的收缩状态及内环境的稳定。一氧化氮和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)是血管内皮合成、分泌的2种重要物质,NO由其前体L-精氨酸在一氧化氮合酶的作用下水解产生,介导血管舒张。ET-1则是目前已知的最强烈的血管收缩因子,并参与血管平滑肌的增殖。正常情况下,两者相互平衡,是维持正常血压的重要机制。血管内皮是高血压的重要靶器官,持续血压异常增高可以直接损害内皮功能,导致NO合成减少、ET-1合成增加,破坏两者的平衡,而NO/ET-1比例的失衡将进一步破坏血管的舒缩状态,促进血管平滑肌的增殖,降低血管顺应性,更进一步促进血压的升高。本实验观察到原发性高血压患者伴随有血浆NO水平显著降低及ET-1水平显著升高,提示高血压患者存在血管内皮功能损害。内皮功能障碍与高血压相互联系,互为因果,形成恶性循环。他汀类药物对血压的影响机制目前还不完全明了,改善血管内皮功能可能是其重要机制之一。众多实验表明他汀类药物可以通过多种途径改善血管内皮功能:促进血管内皮细胞一氧化氮合酶的表达,防止一氧化氮合酶的下调,增加一氧化氮合酶的活性和稳定性,增加血管内皮NO的合成;降低内皮素的合成等[5-8]。血管内皮功能的改善使得NO/ET-1恢复平衡,促进血管舒张,降低血管紧张度,从而降低血压[9]。

本研究显示高血压患者,血浆ET-1水平明显增高,NO水平明显降低,这表明高血压患者常合并血管内皮功能的损伤。应用硝苯地平控释片后,ET-1及NO水平改善,血压亦得到控制,而在联用他汀类药物后,ET-1及NO水平改善更加明显,尤其是显著升高血浆NO水平,血压亦随之得到更进一步的控制,这提示他汀类药物具有良好的协同降压作用,而这种作用可能建立在改善血管内皮功能的基础上,这可能是他汀类药物发挥降压作用的重要机制之一。

他汀类药物调节血压的还可能包括:抑制血管重塑,改善胰岛素抵抗,降低血管紧张素转换酶活性,调节血管紧张素受体表达,减轻氧化应激等[10]。详细的机制仍待进一步探讨。

ASCOT亚组的试验结果表明,以钙拮抗剂为基础的降压治疗方案联合阿托伐他汀对心血管预后的改善具有协同作用[11]。本研究的观察提示联用他汀类药物可以改善血管内皮功能,进一步降低血压,这可能是其改善预后的机制之一。这将为我们在临床如何选择一个更加优化的降压方案产生更多的思考。

参考文献:

[1] BROWN M S, GOLDSTEIN J L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis[J]. Science, 1986, 232(4746): 34-37.

[2] SANCHEZ O, FERNANDEZ E, MONGE B, *et al*. Hypertensive patients under statin treatment are less hypertensive and their vascular system is less damaged? [J]. Am J Hypertens, 2005, 18(5 Suppl 1): A193.

[3] IKEDA T, YAMAMOTO K, OKADA J, *et al*. Additive depressor effect of pravastatin beyond its effect on cholesterol in hypertensive patients treated with antihypertensives [J]. Am J Hypertens, 2002, 15(4 Suppl 1): A38.

[4] TERZOLI L, MIRCOLI L, RACO R, *et al*. Lowering of elevated ambulatory blood pressure by HMG-CoA reductase inhibitors[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2005, 46(3): 310-315.

[5] DI-NAPOLI P, TACCARDI A A, GRILLI A, *et al*. Chronic treatment with rosuvastatin modulates nitric oxide synthase expression and reduces ischemia-reperfusion injury in rat hearts[J]. Cardiovasc Res, 2005, 66(3): 462-471.

[6] LAUFS U, LA-FATA V, PLUTZKY J, *et al*. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors[J]. Circulation, 1998, 97(12): 1129-1135.

[7] RIKITAKE Y, LIAO J K. Rho GTPases, statins, and nitric oxide[J]. Circ Res, 2005, 97(12): 1232-1235.

[8] HERNANDEZ-PERERA O, PEREZ-SALA D, NAVARRO-ANTOLIN J, *et al*. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells[J]. J Clin Invest, 1998, 101(12): 2711-2719.

[9] SUSIC D, VARAGIC J, AHN J, *et al*. Beneficial pleiotropic vascular effects of rosuvastatin in two hypertensive models[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(6): 1091-1097.

[10] SICARD P, LAUZIER B, OUDOT A, *et al*. A treatment with rosuvastatin induced a reduction of arterial pressure and a decrease of oxidative stress in spontaneously hypertensive rats[J]. Arch Mal Coeur Vaiss, 2005, 98(7-8): 804-808.

[11] KRZESINSKI J M. First evidence of greater cardiovascular protective effects of newer as compared to old antihypertensive drugs treatments: the ASCOT-BPLA results[J]. Rev Med Liege, 2005, 60(10): 820-826.

(编辑 陈聪连)