论著

文章编号:1000-5404(2006)13-1440-03

阿托伐他汀对高胆固醇血症患者的血脂和血管内皮功能的影响

薛 红[1],傅春江[2],王旭开[2],杨成明[2],王红勇[2],张 晔[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 研究阿托伐他汀对高胆固醇血症血脂和血管内皮功能的影响。**方法** 将高脂血症患者128例随机分为阿托伐他汀组($n=64$)和辛伐他汀组($n=64$),服药前及服药后4、8周测定血脂,并应用高频超声测定反应性充血时和含服硝酸甘油后肱动脉内径。**结果** 服药4周后两组总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及甘油三酯(TG)均明显降低($P<0.01$),两组作用相似。治疗后两组反应性充血时和含服硝酸甘油后肱动脉内径均高于治疗前,两组比较无明显差异。含服硝酸甘油后肱动脉内径的扩张程度阿托伐他汀组强于辛伐他汀组。**结论** 阿托伐他汀能显著降低高胆固醇血症患者血清TC、LDL-C及TG和改善血管内皮功能,并且其作用与辛伐他汀相似。

关键词:阿托伐他汀;血脂;内皮功能

中图法分类号:R322.12;R589.205;R972.6 **文献标识码**:A

Effects of atorvastatin on lipid profile modification and brachial artery endothelial function in hypercholesterolemic patients

XUE Hong[1], FU Chun-jiang[2], WANG Xu-kai[2], YANG Cheng-ming[2], WANG Hong-yong[2], ZHANG Ye[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 study the effect of atorvastatin on lipid profile modification and brachial artery endothelial function in hypercholestrolemic patients. **Methods** Totally 128 hypercholestrolemic patients were randomized to receive atorvastatin(10 mg/d, qn, $n=64$) or simvastatin as control (20 mg/d, qn, $n=64$). Blood lipid levels were determined prior to lipid lowering treatment and at the end of 4- and 8-week treatment respectively. The changes of brachial artery internal diameter under reactive hyperemia situation or after taking nitroglycerin (500 μg) were respectively evaluated by B-mode ultrasonography. **Results** The effects of atorvastatin in lowering serum total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglyceride (TG) levels were the same as simvastatin. The changes of brachial artery internal diameter under reactive hyperemia situation and after taking nitroglycerin (500 μg) in hypercholestrolemic patients were significantly increased after treatment. **Conclusion** Atorvastatin could decrease the serum level of TC, LDL-C and TG and improve the brachial artery endothelial function, and its effects were similar to simvastatin.

Key words: atorvastatin; serum lipid; endothelial function

高胆固醇血症是冠心病的一个重要危险因素,斯堪的纳维亚辛伐他汀生存研究(Scandinavia Simvastatin Survival Study,4s)证实了辛伐他汀能有效降低高脂血症患者总胆固醇(total cholesterol, TC),低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及甘油三酯(triglyceride, TG)水平的作用[1]。有研究表明他汀类药物有改善内皮细胞功能的作用[2],阿托伐他汀与辛伐他汀属于同一类药物,本研究旨在探讨阿托伐他汀调脂作用与血管内皮功能的关系,并与辛伐他汀做比较。

1 对象与方法

1.1 病例选择

选择1999年2月至2004年8月在我院门诊或住院的未经治疗或曾用其他调脂药物治疗的高脂血症患者128例(TC>5.9 mmol/L和/或伴有TG>2.26 mmol/L),停用其他药物6~8周后复查血脂仍高于上述标准的患者入选。其中男性79例,女性49例,平均年龄56.3岁(27~82岁)。入选条件为无严重心、肝、肾、脑功能损害,无严重高血压、心瓣膜疾病、严重心律失常、内分泌疾患、心肌炎及恶性肿瘤患者。

1.2 分组及服药方法

将128例高脂血症患者随机分为两组:① 阿托伐他汀组

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,发表论文5篇。电话:(023)66726885

通讯作者:傅春江,电话:(023)68757246

收稿日期:2006-03-22;修回日期:2006-04-03

64 例，服用阿托伐他汀（由美国辉瑞公司提供）10 mg，每日晚餐后顿服；② 辛伐他汀组 64 例，服用辛伐他汀（由美国默沙东公司提供）20 mg，每日晚餐后顿服。治疗前两组各项血脂水平及肱动脉基础内径无明显差异（$P>0.05$）。于服药前及服药后 4、8 周分别禁食 12 h 后肘静脉采血。血清标本 -20℃保存，标本采集完成后成批测定。同时测定血糖、尿素氮、肌酐、谷草转氨酶、谷丙转氨酶和磷酸肌酸激酶。服药期间患者饮食习惯和生活方式基本不变，合并冠心病或高血压的患者继续服用不影响脂质代谢的药物。

1.3　血清学检查

采用美国 BECKMAN 公司提供的全自动生化分析仪进行测定，TC、TG 采用比色法，试剂由美国 BECKMAN 公司提供，LDL-C、HDL-C、ApoB 采用直接免疫比色法，LDL-C 和 HDL-C 试剂由北京中生公司提供，ApoB 试剂由英国 RANDOX 公司提供。

1.4　内皮功能的测定

根据 Celermajer 等的方法，患者 24 h 内未服用硝酸甘油及硝酸酯类药物，卧床休息 10 min。采用美国 HP5500 彩色多普勒超声诊断仪，探头频率为 7.5 MHz，探测深度 4 cm，同步记录心电图。探头置右上臂肘上 2 cm 肱动脉处，取其纵切面，测量舒张末期前后内膜之间的距离作为血管内径，测得基础状态下肱动脉内径，然后行反应性充血试验：将血压计袖带加压充气至 300 mmHg，维持 4 min 后放气，于放气后 60 ~ 90 s 测得肱动脉内径。再休息 10 min 以上，待血管内径恢复至试验前状态后，舌下含服硝酸甘油 500 μg，5 min 后测得肱动脉内径。以上数据均取 3 个心动周期所测内径平均值，最后计算反应性充血后及含服硝酸甘油后血管内径变化值与基础值的百分比（%），以其作为舒张反应性。

1.5　统计学处理

采用 SPSS 4.0 统计软件进行 t 检验。

2　结果

2.1　治疗前后血脂水平的变化

治疗 4 周及 8 周后 TC、LDL-C、TG 及 ApoB 均有明显的下降（$P<0.05$）。而 HDL-C 在两组均无明显的变化。各项指标两者作用相近（$P>0.05$）（表 1）。

表 1　治疗前后两组血脂水平的变化（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)	ApoB (g/L)
阿托伐他汀组	64					
治疗前		6.96 ± 1.17	4.73 ± 0.86	1.73 ± 0.32	1.87 ± 0.59	1.24 ± 0.43
4 周		5.48 ± 1.06	3.37 ± 0.84	1.64 ± 0.58	1.07 ± 0.46	0.71 ± 0.49
8 周		5.17 ± 0.96[a]	3.11 ± 0.80[a]	1.78 ± 0.56[a]	1.01 ± 0.42[a]	0.67 ± 0.24[a]
辛伐他汀组	64					
治疗前		6.78 ± 1.09	4.59 ± 0.97	1.58 ± 0.42	1.99 ± 0.68	1.48 ± 0.62
4 周		5.23 ± 0.92	3.12 ± 0.72	1.65 ± 0.39	1.09 ± 0.47	0.86 ± 0.43
8 周		5.04 ± 0.97[a]	3.07 ± 0.84[a]	1.72 ± 0.51[a]	1.16 ± 0.56[a]	0.72 ± 0.33[a]

a：$P<0.05$，与治疗前比较

2.2　肱动脉舒张反应性

治疗前后两组肱动脉基础内径无明显差异（$P>0.05$），治疗后反应性充血及硝酸甘油介导的血管舒张反应两组均明显改善。两组在反应性充血的改善上无明显差异（$P>0.05$），对硝酸甘油介导的血管舒张反应阿托伐他汀强于辛伐他汀（$P<0.05$）（表 2）。

表 2　两组肱动脉内径的变化（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	基础值(mm)	反应性充血(%)	含服硝酸甘油后(%)
阿托伐他汀组	64			
治疗前		3.95 ± 0.67	4.12 ± 1.08	14.68 ± 6.13
治疗后		3.84 ± 0.52	13.65 ± 4.32[a]	25.87 ± 6.89[ab]
辛伐他汀组	64			
治疗前		3.79 ± 0.71	3.65 ± 1.82	15.01 ± 7.23
治疗后		3.77 ± 0.64	12.36 ± 3.52[a]	21.45 ± 7.03[a]

a：$P<0.05$，与治疗前比较；b：$P<0.05$，与辛伐他汀组比较

2.3　不良反应分析

阿托伐他汀组有 1 例出现服药后肌肉酸痛，另有 1 例出现上腹部不适，辛伐他汀组有 1 例出现上腹部不适，均未影响继续服药。化验检查血糖、尿素氮、肌酐、谷草转氨酶、谷丙转氨酶和磷酸肌酸激酶等均无明显变化。

3　讨论

他汀类药物是一种选择性、竞争性 HMG-CoA 还原酶抑制剂。通过抑制 HMG-CoA 还原酶和胆固醇在肝脏的生物合成而降低血浆胆固醇和脂蛋白水平，并能通过增加肝细胞表面 LDL 受体而增加 LDL 的摄取和分解代谢。现已公认，血清 TC 水平升高是冠心病的主要危险因素之一，因此，降 TC 治疗已成为冠心病的基础防治措施[3]。许多临床研究证实辛伐他汀能够有效的降低 TC 及 LDL-C，并且还有升高 HDL-C 的作用。本实验结果显示阿托伐他汀能够有效降低血清 TC、LDL-C，其作用和辛伐他汀组相比较无明显差异（$P>0.05$）。有文献报道他汀类药物有升高 HDL-C 的作用，但本实验结果显示两组对 HDL-C 无明显影响，这可能和本实验样本量较少有关。

血管内皮细胞具有控制凝血和纤溶，调节血管张力和血管生长的功能。这些功能通过血管内皮细胞分泌血管活性物质实现[4]。在动脉粥样硬化或高脂血症患者，血管内皮依赖性舒张功能的异常，不但累及冠状动脉，还累及周围动脉（如肱动脉和股动脉）[5]。血管内皮功能的异常是动脉粥样硬化的早期表现。Sakabe 等[6]发现短期及长期应用阿托伐他汀，高脂血症患者的脂型及血管内皮功能均有明显改善。Malik 等[7]也发现阿托伐他汀可以改善混合型高脂血症患者的血管反应性。关于他汀类药物改善血管内皮功能的机制，很多学者做了相关研究，实验证实他汀类药物可以抑制 NO 合酶Ⅱ基因的表达，增加内皮细胞 NO 合成，抑制超氧阴离子形成。抑制内膜巨噬细胞浸润、单核细胞诱导物蛋白-1 的生成、减少内膜损害[8,9]。Boodhwani 等[10]发现阿托伐他汀可以抑制血管内皮生

长因子的表达。阿托伐他汀可以减少炎症介质如白介素-6、肿瘤坏死因子-α、细胞黏附分子-1，从而减轻血管内皮损伤，改善血管内皮功能。血管的舒张有两种形式：①血管内皮依赖性舒张功能，是指血管内皮细胞在一定的刺激下释放内皮衍生性舒张因子，引起血管舒张。②血管非内皮依赖性舒张功能，指某些药物不依赖于血管内皮直接释放出 NO 引起血管舒张，其主要作用环节在于血管平滑肌[11]。从本实验结果上看，阿托伐他汀和辛伐他汀均能改善肱动脉的舒张功能，对硝酸甘油介导的舒张功能阿托伐他汀强于辛伐他汀。提示对血管平滑肌，阿托伐他汀比辛伐他汀可能存在更强的舒张作用。综上所述，阿托伐他汀和辛伐他汀一样，不单具有良好的调脂作用，还具有血管内皮细胞的保护作用，在临床上的益处会越来越多的显示出来。

参考文献：

[1] The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S)[J]. Lancet, 1994, 334(8934): 1383 - 1389.

[2] JOHN S, SCHNEIDER MP, DELLES C, *et al*. Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients[J]. Am Heart J, 2005, 149(3): 473.

[3] SHEPHERD J, COBBE S M, FORD I, *et al*. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Provention Study Group[J]. N Engl J Med, 1995, 333(20): 1301 - 1307.

[4] HARRISON D G, OHARA Y. Physiologic consequences of increased vascular oxidant stresses in hypercholesterolemia and atherosclerosis: implications of impaired vasomotion[J]. Am J Cardiol, 1995, 75(6): 75B - 81B.

[5] CELERMAJER D S, SORENSEN K E, BULL C, *et al*. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction[J]. J Am Coll Cardiol, 1994, 24(6): 1468 - 1474.

[6] SAKABE K, FUKUDA N, WAKAYAMA K, *et al*. Lipid-altering changes and pleiotropic effects of atorvastatin in patients with hypercholesterolemia[J]. Am J Cardiol, 2004, 94(4): 497 - 500.

[7] MALIK J, MELENOVSKY V, WICHTERLE D, *et al*. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidaemia (fenofibrate versus atorvastatin trial--FAT)[J]. Cardiovasc Res, 2001, 52(2): 290 - 298.

[8] ALFON J, GUASCH J F, BERROZPE M, *et al*. Nitric oxide synthase II (NOS II) gene expression correlates with atherosclerotic intimal thickening. Preventive effects of HMG-CoA reductase inhibitors[J]. Atherosclerosis, 1999, 145(2): 325 - 331.

[9] WAGNER A H, KOHLER T, RUCKSCHLOSS U, *et al*. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(1): 61 - 69.

[10] BOODHWANI M, NAKAI Y, VOISINE P, *et al*. Atorvastatin alters myocardial expression of VEGF and endostatin in hypercholesterolemic swine: implications for angiogenesis[J]. J Am Coll Surg, 2005, 201(3): S26 - S27.

[11] 李 江，赵水平，李向平，等. 辛伐他汀降脂治疗对血管内皮依赖性舒张功能的影响[J]. 中华心血管病杂志, 1998, 26(4): 278 - 281.

（编辑 栾 嘉）

（上接 1434 页）

检查报告：精子密度 60×10^6/ml，活率 68%，精子总数 30×10^7/次，异种精子中头膨大 6/HP、小头 2/HP、颈部弯曲 2/HP、带状尖 2/HP、短尾 2/HP。根据患者病史，诊断精液过敏症。嘱患者同房时使用避孕套，以后未再发生畏寒、发热症状。

2 讨论

精液过敏症是一种由 IgE 介导的对精液里的特殊成分发生的Ⅰ型变态反应。Reunala 等[1]学者用放射性过敏原吸附实验证明患者血清中存在对精液过敏的特异性抗体。首例报道见于 1958 年，目前全世界大约有 80 例报道。多见于 40 岁以内的年轻妇女，并且多数有特异性家族病史，对精液成分的过敏与不孕无直接关系。临床表现一般在接触精液后立即或 1 h 内发生，多数表现为外阴和其他精液接触部位瘙痒、灼热、红斑和局部水肿，全身反应为呼吸困难、吞咽困难、胃肠道症状、鼻黏膜不适、全身性荨麻疹、血管性水肿、加重原有的特应性皮炎、外阴前庭炎综合征，甚至过敏性休克。这些临床表现可以在第 1 次性交过程中即发生。一些研究结果表明抗原主要来源于前列腺，一种与临床相关的前列腺特异性抗原，通过内烯酰胺凝胶电泳检测大多数抗原活性来源于一种糖蛋白[1]。人精液过敏症的诊断依据于病史、血清中特异性 IgE 抗体的检测和精液皮肤实验[2]。治疗方法为使用避孕套避免直接接触，临床证明使用脱敏治疗也有效[3]。此例精液过敏症的特殊性在于临床表现为畏寒、寒颤、高热，而目前在国内外文献上少见此种临床表现的报道。患者发生精液过敏症与男友精液检查异常，抗精子抗体阳性是否有关联，有待于进一步探讨。

关键词：精液过敏症；前列腺特异性抗原；抗精子抗体
中图法分类号：R593.1 文献标识码：B

参考文献：

[1] REUNALA T, KOSKIMIES A I, BJORKSTEN F, *et al*. Immunoglobulin e - mediated severe allergy to human seminal plasma[J]. Fertil Steril, 1977, 28(8): 832 - 835.

[2] WEIDINGER S, RING J, KOHN F M. IgE-mediated allergy against human seminal plasma[J]. Chem Immunol Allergy, 2005, 88: 128 - 138.

[3] BANGARD C, ROSENER I, MERK H F, *et al*. Type I sensitization to seminal fluid. Urticaria and angioedema[J]. Hautarzt, 2004, 55(1): 79 - 81.

[4] DIJKSTRA A T, BRUIJNZEEL-KOOMEN C A. Allergy to human semen[J]. Ned Tijdschr Geneeskd, 1997, 141(14): 690 - 692.

（编辑 陈聪连）