论著

文章编号:1000-5404(2009)24-2478-04

血脂康、普伐他汀对高血压病患者血清中NO、ET、hs-CRP、IL-1和TNF-α水平的干预效应

邹凡文[1],鲁 力[2],周建中[3],王 丽[4] ([1]重庆医科大学附属永川医院老年科,重庆 402160;[2]重庆市急救医疗中心重症病房,重庆 400014;[3]重庆医科大学附属第一医院心内科,重庆 400016;[4]重庆市九龙坡区第一人民医院心内科,重庆 400000)

摘 要:目的 探讨血脂康或普伐他汀联合常规降压药物治疗对血脂正常的单纯原发性高血压患者内皮功能的血清学指标一氧化氮(NO)、内皮素(ET)以及炎性因子高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的干预作用。**方法** 纳入150例血脂正常的单纯原发性高血压患者,按完全随机设计分入常规降压药物治疗组(50例)、降压药物+普伐他汀治疗组(50例)和降压药物+血脂康胶囊治疗组(50例),进行为期8周的药物干预试验;并以30例健康体检人员作为正常对照。观测各组间、干预前后患者NO、ET以及hs-CRP、IL-1、TNF-α的差异和变化。**结果** 原发性高血压患者较健康成人,NO水平明显降低($P<0.01$),ET、hs-CRP、IL-1、TNF-α显著升高($P<0.01$)。原发性高血压患者共有130例完成药物干预试验,其中常规治疗组42例,普伐他汀组43例,血脂康组45例。联合他汀类药物干预8周后,血脂康组和普伐他汀组ET、hs-CRP、IL-1、TNF-α较常规治疗组明显降低($P<0.01$),NO显著升高($P<0.01$),普伐他汀治疗组和血脂康治疗组间无显著差异($P>0.05$)。**结论** 原发性高血压患者在规则服用降压药物控制血压达标的基础上,联合应用血脂康或普伐他汀能够进一步改善内皮功能、抑制异常炎性激活,可能使原发性高血压患者从中获取降压外的效益。

关键词: 高血压;一氧化氮;内皮素;C反应蛋白质;白介素-1;肿瘤坏死因子-α;普伐他汀;血脂康

中图法分类号: R446.11;R544.102;R972.6 **文献标识码:** A

Interventional effects of natural or chemosynthesis statin on serum NO, ET, hs-CRP, IL-1 and TNF-α in simple essential hypertensive patients

ZOU Fan-wen[1], LU Li[2], ZHOU Jian-zhong[3], WANG Li[4] ([1]Department of Geriatrics, Affiliated Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 402160; [2]ICU of Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014; [3]Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016; [4]Department of Cardiology, First People's Hospital of Jiulongpo District of Chongqing, Chongqing 400000, China)

Abstract: Objective To investigate effect of Xuezhikang capsule (a statin product from Chinese Herbs) or pravastatin (a chemosynthesis statin) combined with antihypertensive drugs on the serum levels of NO, ET, hs-CRP, IL-1 and TNF-α in essential hypertensive (EH) patients. **Methods** Thirty healthy individuals were enrolled as normal control. One hundred and fifty EH patients admitted in our departments from Dec. 2006 to Jun. 2008 were enrolled and randomly divided into 3 groups, the antihypertensive drugs treatment group (ATH group, $n=50$), the pravastatin treatment group (PRA group, $n=50$) and the Xuezhikang treatment group (XZK group, $n=50$). Patients in the 3 groups were treated with routine antihypertensive drugs, in addition, pravastatin (20 mg every night) and Xuezhikang (0.6 g/time, twice a day) were given to PRA group and XZK group respectively. Serum NO, ET, hs-CRP, IL-1 and TNF-α were detected before and after eight-week treatment. **Results** Compared with healthy individuals, serum NO was decreased ($P<0.01$), and ET, hs-CRP, IL-1 and TNF-α were increased significantly in EH patients ($P<0.01$). There were only 130 EH patients who finished this study, including 42 cases in ATH group, 43 cases in PRA group and 45 cases in XZK group. After the treatment, serum NO in PRA group and XZK group was significantly higher than in the ATH group ($P<0.01$). Serum ET, hs-CRP, IL-1 and TNF-α in PRA group and XZK group were obviously superior to that in

作者简介: 邹凡文,女,重庆市人,硕士研究生,副主任医师,主要从事老年医学临床方面的研究,发表论文6篇。电话:(023)85381663, E-mail:zfw1663@yahoo.com.cn

通信作者: 周建中,E-mail: zhou_jianzhong27@yahoo.com.cn

收稿日期: 2009-07-01;**修回日期:** 2009-09-26

the ATH group ($P < 0.01$). No significant difference was found between the pravastatin group and the XZK group. **Conclusion** Xuezhikang or pravastatin combined with the blood pressure controlled by antihypertensive drugs can improve endothelial function and inhibit inflammatory response in EH patients.

Key words: hypertension; nitric oxide; endothelin; C-reactive protein; IL-1; statin

原发性高血压作为一种循环代谢的紊乱状态,除血压异常升高外,往往伴有血脂、血糖代谢异常,以及氧化应激、炎症激活和血管内皮功能损伤。诸多有害因素相互促进,形成恶性循环,最终导致原发性高血压的靶器官损害[1,2]。研究表明,原发性高血压患者即使血压得到有效控制,仍然存在全身炎症的异常激活和内皮功能障碍[2]。提示原发性高血压降压治疗外,联合抗炎和内皮保护等治疗的必要性。

他汀类药物应用于血脂增高或原发性高血压合并有冠心病的患者,可以显示出调脂以外的抗炎和血管内皮保护作用。但是,对于血脂正常且没有靶器官损害的单纯原发性高血压患者应用他汀类药物是否仍然可以抑制异常的炎症激活和促进内皮功能的修复,从而有利于靶器官保护,使患者进一步获益,值得进一步探讨。本研究旨在评价化学合成他汀(普伐他汀)和天然中药他汀(血脂康)对血脂正常的单纯原发性高血压患者内皮功能的血清学指标一氧化氮(NO)、内皮素(ET)以及炎性因子高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的干预作用。

1　资料与方法

1.1　研究对象

共纳入研究对象 180 例,选取 2006 年 12 月至 2008 年 6 月重庆医科大学附属第一医院心内科门诊及病房、重庆医科大学附属永川医院门诊及老年病房的原发性高血压患者 150 例以及健康体检人员 30 例,均签署知情同意书。

1.2　纳入和排除标准

所有原发性高血压患者符合《中国高血压防治指南》(2005 年修订版)的原发性高血压诊断标准[3],且病程均超过 6 个月,长期规则服用降压药物(包括利尿剂、钙拮抗剂、β 受体阻滞剂、ACEI 或 ARB 类药物),血压长期稳定控制在 140/90 mmHg 范围以内。年龄 45 ~ 75 岁,体质量指数、血糖、血脂水平在正常范围(BMI < 24, FPG < 6.1 mmol/L, TG < 1.70 mmol/L, TC < 5.20 mmol/L, LDL < 3.40 mmol/L, HDL > 1.04 mmol/L。无心脏、肾脏等靶器官损害的证据。排除继发性高血压、冠心病、脑卒中以及感染、炎症、肿瘤及其他严重系统性疾病;排除严重肝、肾功能不全患者。

1.3　研究方法

1.3.1　随机分组　　30 例健康体检人员作为正常对照组。150 例原发性高血压患者采用完全随机设计,按随机数字表法分为 3 组:常规治疗组、血脂康治疗组和普伐他汀治疗组,每组 50 例。

1.3.2　干预方法　　常规治疗组使用常规降压药物联合降压;普伐他汀治疗组在常规治疗组基础上加用普伐他汀 20 mg 每晚 1 次;血脂康治疗组在常规治疗组基础上加用血脂康胶囊 0.6 g ,2 次/d。干预 8 周。

1.3.3　NO、ET、hs-CRP、IL-1、TNF-α 的检测　　空腹抽取健康人和患者用药前及用药 8 周后静脉血 6 ~ 8 ml,分装为 3 个试管。1 个试管内加入 10% 乙二胺四乙酸(EDTA)30 μl 和抑肽酶 40 μl 混匀,4 ℃ 3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆, -70 ℃ 保存,放免法测定 ET 含量,试剂盒由北京福瑞生物工程公司提供。另一试管直接 3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆, -20 ℃ 保存,硝酸还原法测定 NO 含量,试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供。最后一试管加入抑肽酶(20 ~ 30 U/ml)混匀,4 ℃ 3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆, -20 ℃ 保存,hs-CRP 采用乳胶免疫增强比浊法测定,IL-1、TNF-α 采用放免法测定,试剂盒由北京北方生物技术研究所提供。

1.4　统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK 法。

2　结果

2.1　各组一般临床资料及 NO、ET、hs-CRP、IL-1、TNF-α 水平比较

常规治疗组 42 例完成试验,失访率 16%;普伐他汀组 43 例完成试验,失访率 14%;血脂康组 45 例完成试验,失访率 10%;失访原因包括患者更换或中断试验药物,病情加重血压不易控制以及患者拒绝随访。正常对照组以及各试验组完成试验的患者,其年龄、性别、体质量指数、血压、空腹血糖和血脂等基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1 ~ 3),具有可比性。

原发性高血压患者 3 个干预组均较正常对照组 NO 水平明显降低($P < 0.05$),ET、hs-CRP、IL-1、TNF-α 显著升高($P < 0.05$)。具体见表 4。

表 1　各组一般临床资料及空腹血糖水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	性别(男/女)	体质量指数(kg/m^2)	空腹血糖(mmol/L)
正常组	30	59.40 ± 7.29	13/17	22.70 ± 1.42	4.98 ± 0.43
常规治疗组	42	61.33 ± 7.70	17/25	22.63 ± 1.23	5.12 ± 0.46
普伐他汀组	43	61.05 ± 8.45	24/19	22.51 ± 1.41	5.02 ± 0.54
血脂康组	45	60.69 ± 7.22	17/28	22.92 ± 1.25	5.09 ± 0.63

表 2　各组干预前后血压水平比较(mmHg,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	收缩压		舒张压	
		干预前	干预后	干预前	干预后
正常对照组	30	124.97 ± 6.49	-	77.53 ± 6.22	-
常规治疗组	42	125.86 ± 6.93	126.17 ± 5.99	76.29 ± 5.80	76.21 ± 5.05
普伐他汀组	43	125.88 ± 7.85	127.42 ± 7.13	78.19 ± 6.08	76.63 ± 5.77
血脂康组	45	128.02 ± 8.62	127.29 ± 7.54	76.44 ± 7.22	76.87 ± 5.70

表3 各组干预前后血脂水平比较（mmol/L，$\bar{x} \pm s$）

组别	n	TC		TG		LDL		HDL	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
正常对照组	30	4.40 ±0.79	–	1.32 ±0.30	–	2.50 ±0.58	–	1.21 ±0.21	–
常规治疗组	42	4.41 ±0.69	4.37 ±0.64	1.23 ±0.34	1.23 ±0.41	2.46 ±0.57	2.40 ±0.57	1.26 ±0.30	1.27 ±0.24
普伐他汀组	43	4.38 ±0.67	4.44 ±0.65	1.27 ±0.35	1.22 ±0.39	2.41 ±0.61	2.39 ±0.58	1.22 ±0.23	1.22 ±0.24
血脂康组	45	4.56 ±0.53	4.45 ±0.54	1.36 ±0.32	1.17 ±0.33[a]	2.51 ±0.53	2.39 ±0.48	1.21 ±0.19	1.20 ±0.19

a：$P<0.01$，与干预前比较

表4 各组干预前后 NO、ET、hs-CRP、IL-1、TNF-α 比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	NO（μmol/L）		ET（ng/L）		hs-CRP（mg/L）		IL-1（ng/L）		TNF-α（pmol/L）	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
正常对照组	30	70.31 ±10.33	–	51.22 ±12.11	–	1.23 ±0.60	–	152.09 ±28.40	–	18.76 ±4.28	–
常规治疗组	42	51.44 ±10.60[a]	53.88 ±8.79	64.57 ±15.87[a]	65.21 ±14.34	2.54 ±0.67[a]	2.48 ±0.60	184.24 ±29.68[a]	184.17 ±30.50	28.79 ±4.33[a]	28.63 ±4.52
普伐他汀组	43	50.83 ±10.54[a]	67.32 ±12.52[bc]	64.22 ±13.95[a]	57.90 ±12.85[bc]	2.55 ±0.56[a]	2.01 ±0.62[bc]	182.75 ±30.05[a]	155.72 ±31.96[bc]	28.61 ±4.53[a]	21.18 ±6.68[bc]
血脂康组	45	52.04 ±9.74[a]	68.98 ±10.51[bc]	64.64 ±15.03[a]	58.61 ±11.43[bc]	2.57 ±0.58[a]	2.07 ±0.66[bc]	186.11 ±30.37[a]	156.47 ±28.02[bc]	28.63 ±4.21[a]	21.09 ±5.65[bc]

a：$P<0.01$，与正常对照组比较；b：$P<0.01$，与常规治疗组比较；c：$P<0.01$，与干预疗前比较

2.2 各治疗组干预前后血压水平比较

各治疗组干预前后肱动脉血压水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表2。

2.3 各治疗组干预前后血脂水平比较

血脂康组干预后 TG 降低 13.97%，差异有统计学意义（$P<0.01$），其余血脂指标各组干预前后差异无统计学意义（$P>0.05$），见表3。

2.4 各治疗组 NO、ET、hs-CRP、IL-1、TNF-α 比较

用药前，3 组间 NO、ET、hs-CRP、IL-1、TNF-α 水平无统计学差异（$P>0.05$）。用药后，血脂康组和普伐他汀组 ET、hs-CRP、IL-1、TNF-α 较常规治疗组明显降低（$P<0.01$），NO 显著升高（$P<0.01$）；血脂康组和普伐他汀组间 NO、ET、hs-CRP、IL-1、TNF-α 差异无统计学意义（$P>0.05$，表4）。

3 讨论

原发性高血压降压治疗的重要性毋庸置疑，降压达标是首要的治疗目标。但是，许多研究者也注意到，即使血压控制达标，血脂正常的原发性高血压患者仍存在血管内皮功能障碍、慢性炎性激活，同样对心、脑、肾等靶器官有不利的影响。NO 是内皮细胞分泌的主要舒张因子之一，具有扩张血管、抑制黏附分子对炎性细胞的黏附作用；ET 具有强大的缩血管作用，并能促进血管平滑肌细胞的增殖；NO、ET 的紊乱反映了血管内皮功能的障碍。hs-CRP、IL-1 和 TNF-α 是重要的炎性介质，它们的异常激活可以加剧内皮功能紊乱，并且与大动脉弹性、肾脏、脑组织损伤以及心室重构密切相关[4-6]。

本研究结果显示，与健康成人比较，原发性高血压患者即使血压控制达标，其 NO 水平仍明显降低，ET、hs-CRP、IL-1 和 TNF-α 水平显著升高。这与相关研究的报道相符，再次表明在原发性高血压中，高血压状态、内皮障碍（NO 降低，ET 增加）和持续异常炎症激活（hs-CRP、IL-1 和 TNF-α 高血浆水平）是即独立又相互联系、相互促进的病理因素。这也可能正是单纯降压只能使原发性高血压患者心脑血管事件仅仅降低30%的重要原因。因此，对于高血压患者，在降压治疗基础上，进行保护内皮，消除炎症应激的治疗可能会进一步改善患者预后。

他汀类药物，包括化学合成他汀和天然红曲中药他汀，其调脂外心血管保护作用早已受到广泛关注。比如，他汀类药物能够抗炎、抗氧化，增加 NO 合成，抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移，下调血管紧张素Ⅱ1型受体的表达等[7-9]。在 ASCOT-ALL（Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial——Lipid Lowering Arm）研究[10]中，无明显血脂异（TC <6.5 mmol/L），同时伴有 3 个或 3 个以上危险因素的高血压患者在降压基础上加用阿托伐他汀（研究预计 5 年，因观察到事件发生有统计学差异而于 3.3 年提前结束）。其结果显示不但血压控制达标，而且降低致命性冠心病和非致命性心肌梗死发生率达 36%，降低致命性和非致命性脑卒中的发生率达 27%。目前，国内外相关临床指南逐渐重视调脂药物使用的个体化，强调心血管疾病的危险分层，部分血脂水平正常但具较高心血管疾病危险性的人群也被推荐使用他汀类药物[11]。然而，血脂水平在目标范围且没有靶器官损害的单纯原发性高血压患者是否也应使用他汀类药物尚无定论。而基于以上的基础研究和临床试验的证据，我们有理由推测，他汀类药物对于单纯原发性高血压患者同样具有上述积极作用，能够使其获益。

因此，本研究在常规降压药物基础上，加用普伐他

汀或血脂康胶囊干预血脂达标的原发性高血压患者(TC < 5.20 mmol/L, LDL < 3.40 mmol/L,没有或仅伴有 3 个以内的危险因素)。在干预前后,血压水平的差异无统计学意义,均控制在目标范围。研究表明在高脂血症的降脂治疗中,每天服用 1.2 g 血脂康和每天服用 20 mg 普伐他汀对于降 TC、LDL-c 有相似效力,同时血脂康具有比普伐他汀更显著的降低 TG 作用[12,13]。在本研究血脂达标的单纯原发性高血压患者中,尽管血脂康仍然体现出较普伐他汀更强的降低 TG 的作用(13.97% *vs* 4.09%),但是血脂康和普伐他汀均未进一步降低患者 TC 和 LDL-c 水平。因此,本研究总体血脂水平的变化趋势提示他汀类调脂药物对血脂达标的高血压患者的血脂水平并不会降得过低。从另一方面看,参与本研究的患者血脂水平均在目标值以内,可能在这种血脂状态下他汀类药物表现出来的是调脂作用而不是单纯的降脂效果,所以普伐他汀或血脂康干预前后血脂水平并无明显差异。然而,正是在血压、血脂水平无明显波动的前提下,血浆 NO、ET、hs-CRP、IL-1、TNF-α 水平的变化,说明普伐他汀或血脂康对它们的作用是独立于血压、血脂水平的,也正是这两种他汀调脂外作用的体现。

本研究结果显示,无论是普伐他汀,还是天然中药他汀(血脂康胶囊),均能使血脂达标的高血压患者 ET、hs-CRP、IL-1 和 TNF-α 水平进一步降低,同时升高 NO 水平。血脂康和普伐他汀分别使患者 NO 升高 32.6% 和 32.4%,ET 降低 9.3% 和 9.8%,hs-CRP 降低 19.5% 和 21.2%,IL-1 降低 15.9% 和 14.8%,TNF-α 降低 26.3% 和 30%。这与其他研究者将他汀应用于冠心病、心力衰竭、高脂血症、糖尿病等领域所表现出的内皮保护、抗炎效力相一致[8,9]。因此,本研究结果支持血脂水平在目标范围的单纯原发性高血压患者联合使用他汀类药物治疗,特别是那些全身炎症水平异常升高明显、内皮功能严重紊乱的患者将从他汀治疗中获取更显著收益。同时,本研究也表明每天 20 mg 普伐他汀和每天 1.2 g 血脂康胶囊改善原发性高血压患者内皮功能、抑制全身炎症激活的效力是相似的。

参考文献:

[1] Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction [J]. Basic Res Cardiol, 2008, 103(5): 398 - 406.

[2] Hirsch A T. Vascular disease, hypertension, and prevention: "from endothelium to clinical events" [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(2): 377 - 379.

[3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南[M]. 2005 年修订版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 14.

[4] Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension[J]. Hypertension, 2005, 46(5): 1118 - 1122.

[5] Bautista L E, Vera L M, Arenas I A, *et al*. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension[J]. J Hum Hypertens, 2005, 19(2): 149 - 154.

[6] Sironi L, Gelosa P, Guerrini U, *et al*. Anti-inflammatory effects of AT1 receptor blockade provide end-organ protection in stroke-prone rats independently from blood pressure fall[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 311(3): 989 - 995.

[7] Feldstein C A. Statins as antihypertensives[J]. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov, 2008, 3(2): 92 - 97.

[8] Alber H F, Frick M, Sussenbacher A, *et al*. Effect of atorvastatin on peripheral endothelial function and systemic inflammatory markers in patients with stable coronary artery disease[J]. Wien Med Wochenschr, 2007, 157(3 - 4): 73 - 78.

[9] Economides P A, Caselli A, Tiani E, *et al*. The effects of atorvastatin on endothelial function in diabetic patients and subjects at risk for type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(2): 740 - 747.

[10] Sever P S, Dahlof B, Poulter N R, *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.

[11] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel Ⅲ). Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel Ⅲ) final report[J]. Circulation, 2002, 106(25): 3143 - 3421.

[12] 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.

[13] 彭　艳, 覃　数, 刘　剑. 血脂康对心力衰竭患者炎症因子和血管内皮功能的影响[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(7): 636 - 638.

(编辑　栾　嘉)

我刊编辑部人员喜获 2009 年全国高校科技期刊优秀编辑工作者等奖项

由中国高等学校自然科学学报研究会组织的 2009 年全国高校科技期刊优秀编辑质量奖、优秀编辑工作者及优秀编辑学论著奖(简称"三优")评比活动近日圆满结束。《第三军医大学学报》编辑部汪勤俭、郭建秀、王红编辑被评为优秀编辑工作者;汪勤俭副编审撰写的《退修稿件超期未回的原因及其对策》和郭建秀编辑撰写的《科技期刊编辑在论文评审中的作用》2 篇编辑学论著被评为优秀编辑学论著二等奖。

本刊编辑部