

● 论 著 ●

非洛地平合普伐他汀治疗高血压颈动脉硬化斑块的临床研究

李晓君 柳丽萍 程淑华
(山东省平度市人民医院 平度 266700)

摘要:目的:探讨非洛地平联合普伐他汀治疗高血压合并颈动脉斑块的疗效。方法:90 例高血压合并颈动脉斑块患者随机分为两组:A 组:非洛地平+普伐他汀 45 例;B 组:贝那普利+普伐他汀 45 例,疗程 12 个月,控制血压及强化降脂。血压不达标加用氢氯噻嗪 25 mg,血浆低密度脂蛋白降至 2.1 mmol/L 后,普伐他汀改为 20 mg。应用彩色多普勒超声检测患者治疗前后颈动脉内膜-中层厚度(CIMT)、粥样硬化斑块以及血脂、血压水平。结果:两组患者治疗后 SBP、DBP 及血 TC、TG、LDL-C 较治疗前显著降低(P 均 <0.05),但治疗后两组间比较差异无显著性($P>0.05$);与治疗前相比,两组均能改善患者 CIMT 及颈动脉斑块(P 均 <0.05),A 组患者改善效果更加明显($P<0.05$)。结论:非洛地平联合普伐他汀对治疗高血压颈动脉斑块有确切疗效,值得临床应用。

关键词:高血压;颈动脉内膜-中层厚度;颈动脉斑块;非洛地平;普伐他汀

Abstract:Objective:To observe the effect of felodipine and prastatin combined on carotid artery intima-media thickness(CIMT)and carotid atherosclerotic plaques in patients with hypertension.Methods:Ninety hypertension patients with different extent of the CIMTs and plaques examined by cervical artery ultrasonic were divided into two groups.Group A of 45 patients received felodipine and prastatin , Group B of 45 patients received benazepril and prastatin.Hydrochlorthiazide 25 mg was added if blood pressures not controlled properly, and prastatin 20 mg was given when LDL-C below 2.1 mmol/L.Serum lipids were detected every three months and all the patients received the cervical artery ultrasonic to study the changes of CIMT and the grade of the plaques twelve months later.Results:SBP and DBP were significantly decrease after 6 weeks treatment,but there was no significant difference between the two groups.So do TC,TG, LDL-C,HDL-C.But CIMT were decreased more significantly in group A after treatment than in group B ($P<0.05$).Conclusion:Therapy of felodipine and prastatin intensive lipid-lowering combined can decrease CIMTs and reduce carotid atherosclerotic plaques significantly.

Key words: Hypertension;Carotid artery intima-media thickness;Carotid atherosclerotic plaque;Felodipine;Prastatin

中图分类号:R 544.1

文献标识码:B

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2012.04.001

高血压是心脑血管病的重要危险因素,也是影响颈动脉内膜-中层厚度(CIMT)的重要因素,CIMT 不仅能反映颈动脉粥样硬化(CAS)进展情况,也是全身的早期评价指标,研究表明 CAS 与冠状动脉造影所示的冠状动脉硬化严重程度明显相关。该研究通过应用 B 超检测颈动脉斑块及颈动脉内膜-中层厚度来评价非洛地平联合普伐他汀治疗高血压颈动脉硬化斑块,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择平度市人民医院心内科 2009 年 10 月~2010 年 4 月门诊和住院的高血压合并颈动脉斑块患者 90 例作为研究对象。符合 1999 年 WHO/ISH 指定的诊断标准:即收缩压 ≥ 140 mmHg 和 / 或舒张压 >90 mmHg。排除:(1)继发性高血压;(2)合并严重心脑血管疾病如急性心肌梗死、急性脑血管意外、充血性心力衰竭;(3)严重肝、肾功能损害及甲状腺功能低下等;(4)妊娠、哺乳期;(5)已确诊的纯合子家族性高胆固醇血症患者;(6)正在使用肝素、甲状腺治疗药和其他影响血脂代谢药物的患者;(7)对 HMG-CoA 还原酶抑制剂有过敏史或有严重不良反应史。随机分成 A、B 两组,两组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{X} \pm S$)						
分组	n	年龄(岁)	性别比	血压水平(mmHg)	合并糖尿病(例)	
A 组	45	63.27 $\pm$ 7.31	1.50:1	151.6 $\pm$ 19.1/97.2 $\pm$ 11.4	6	
B 组	45	64.34 $\pm$ 6.91	1.65:1	149.2 $\pm$ 16.1/96.9 $\pm$ 12.7	6	

1.2 方法 90 例高血压合并动脉硬化颈动脉斑块患者随机分为非洛地平+普伐他汀组(A 组),贝那普利+普伐他汀组(B 组)。试验前测血压、血糖、血脂、肾功能、电解质等指标,检测 CIMT 和粥样硬化斑块分级。A 组:非洛地平 10 mg、qd+ 普伐他汀 40 mg、qn;B 组:贝那普利 10 mg、qd+ 普伐他汀 40 mg、qn。两组均控制血压及强化降脂:血压不达标加用氢氯噻嗪 25 mg、qd,血浆低密度脂蛋白降至 2.1 mmol/L 后,普伐他汀改为 20 mg、qn。每 3 个月检测血脂,12 个月后检测 CIMT 和粥样硬化斑块的变化。

1.3 观察指标

1.3.1 血压测定 患者安静坐位休息 10~15 min 后,用水银血压计测量右上肢血压 3 次,测量间隔 3~5 min,以柯氏音第 1 相及第 V 相分别为收缩压和舒张压,取 3 次血压平均值。

1.3.2 实验室检查 抽血前 3 d 禁高脂饮食,禁食 12 h 后抽取静脉血,分别于治疗前、治疗后测定血 TC、TG、HDL-C、LDL-C 及血常规、肝肾功能,治疗期间每 3 个月复查肝、肾功一次,并随时记录服药期间的不良反应。

1.3.3 颈动脉超声检测 采用 PHILIPS Envisor HD 彩色多普勒超声仪,探查频率 10 MHz,专人操作。动脉粥样硬化斑块诊断标准:管腔内-中层局部隆

块明显消退 (P 均 <0.05), 治疗后 A 组较 B 组斑块消退有显著差别。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后颈动脉斑块结果比较 ($\bar{X} \pm S$) mm

分组	n	治疗前	治疗后
A 组	45	1.75± 0.33	1.14± 0.46 [▲]
B 组	45	1.63± 0.46	1.23± 0.33 ^{▲*}

注: 与治疗前比较, [▲] $P<0.05$; 与 A 组治疗后比较, ^{*} $P<0.05$ 。

2.2 CIMT 比较 A、B 两组治疗后 CIMT 降低 (P 均 <0.05), 治疗后 A 组较 B 组 CIMT 降低有显著差别。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 CIMT 结果比较 ($\bar{X} \pm S$) mm

分组	n	治疗前	治疗后
A 组	45	8.98± 0.65	7.63± 0.61 [▲]
B 组	45	9.04± 0.46	8.13± 0.33 ^{▲*}

注: 与治疗前比较, [▲] $P<0.05$; 与 A 组治疗后比较, ^{*} $P<0.05$ 。

2.3 血压及实验室指标比较 两组患者治疗后 SBP、DBP 及血 TC、TG、LDL-C 均较治疗前显著降低 ($P<0.05$), HDL-C 较治疗前升高 ($P<0.05$), 但治疗后两组各指标比较无显著性差异 ($P>0.05$); 血 Cr、BUN、AST、ALT 治疗前后变化不明显, 治疗前后及两组间均无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 4。

膜 - 中层厚度的增加程度及增厚速率都显著低于利尿剂组。在日本心血管病多中心研究 (JMIC-B) 中, 162 例高血压合并冠心病患者被随机分配接受硝苯地平缓释片或血管紧张素 (ACED) 治疗 3 年。定量冠状动脉造影显示, ACEI 组患者冠状动脉狭窄节段的最小管径比基线时显著缩小 $[(0.02 \pm 0.27) \text{ mm}, P=0.543]$, 两组间差异显著 ($P=0.002$)。此外, 硝苯地平组中冠状动脉病变呈进行性加重的患者显著少于 ACEI 组 ($P=0.019$)。以上这些试验结果提示, 硝苯地平防治冠状动脉病变进展的效益超过利尿剂或 ACEI。而 2007 年发表的荟萃分析显示, 对于延缓或逆转 CIMT, 长效 CCB 要优于传统降压药 (利尿剂、 β 受体阻滞剂) 和 ACEI, 为颅内动脉硬化优先考虑长效 CCB 提供了更为充分的依据。

非洛地平为二氢吡啶 CCB。本研究发现, 非洛地平和普伐他汀联合治疗高血压合并颈动脉硬化斑块, 能够较好的控制血压达标并逆转颈动脉斑块的进展, 未发现严重不良反应, 安全性好, 值得临床推广应用。

参考文献

[1] 马扬. 实用颈动脉与颅脑血管超声诊断[M]. 北京: 科学出版社, 2002.167-205
[2] Wong M, Edelstein J, Wollman J, et al. Ultrasonic pathological comparison of the human arterial wall verification (下转第 7 页)

起增厚, 突出管腔, $\text{IMT} \geq 1.2 \text{ mm}$ 。斑块的超声类型^[1]: 扁平斑: 是早期的脂纹沉积在内膜, 局部隆起或弥漫性增厚, 声像图表现内膜不光整, 呈均匀的低回声; 软斑: 为斑块突出管腔内, 局部呈不同强度的混合性回声, 表面有连续的回声轮廓及光滑的纤维帽; 硬斑: 局部回声强, 后方有明显的声影或声衰减。颈动脉粥样硬化斑块采用 Crouse 方法进行积分, 分别将同侧总动脉、颈动脉分叉处、颈内动脉及颈外动脉各个斑块的最大厚度进行相加, 从而得到该侧颈动脉的斑块积分, 两侧颈动脉斑块积分之和, 为其斑块总积分^[2]。CIMT 以最厚处 CIMT 为比较量。

1.4 统计学方法 采用 SPSS15.0 统计学软件包, 计量资料以均数± 标准差 ($\bar{X} \pm S$) 表示, 治疗前后比较采用自身配对的 t 检验, 组间比较采用方差分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 颈动脉斑块比较 A、B 两组治疗后颈动脉斑

表 4 两组治疗前后血压、血脂、肝肾功能比较 ($\bar{X} \pm S$)

组别	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)
A 组治疗前	151.1± 19.1	97.2± 11.4	6.7± 0.9	3.1± 0.4	1.1± 0.3	4.5± 0.4	27± 9	28± 7	66± 8	4.9± 1.7
A 组治疗后	122.9± 7.5 [▲]	81.6± 7.0 [▲]	3.6± 0.5 [▲]	1.2± 0.6 [▲]	1.4± 0.1 [▲]	2.2± 0.5 [▲]	30± 7 [▲]	31± 6 [▲]	64± 4 [▲]	5.4± 2.0 [▲]
B 组治疗前	149.2± 16.1	96.9± 12.7	6.9± 0.6	3.1± 0.7	1.0± 0.4	4.4± 0.7	26± 6	27± 9	64± 7	5.0± 2.3
B 组治疗后	124.1± 9.1 ^{▲*}	80.0± 10.9 ^{▲*}	3.4± 0.8 ^{▲*}	1.4± 0.1 ^{▲*}	1.3± 0.2 ^{▲*}	2.5± 0.8 ^{▲*}	30± 5 ^{▲*}	30± 7 ^{▲*}	65± 3 ^{▲*}	4.7± 2.8 ^{▲*}

注: 与治疗前相比, [▲] $P<0.05$, [△] $P>0.05$; 与 A 组治疗后相比, ^{*} $P>0.05$ 。

3 讨论

高血压致动脉粥样硬化是一个复杂的慢性过程, 主要是由于血管内皮细胞的损伤、血脂代谢异常侵入内皮下、周围单核细胞及中膜平滑肌细胞增生并进入内膜、高血压所致的局部剪切力、动脉分叉处的血液涡流等复合因素所致。颈动脉粥样硬化及 CIMT 增加是评价动脉硬化和心血管疾病的一个重要指标。延缓或逆转颈动脉粥样硬化的进展, 对于防治重要脏器并发症和动脉硬化具有重要意义^[3]。30 年前, 人们首先通过动物实验认识到钙离子拮抗剂有抗动脉硬化作用, 且不影响血脂水平。其原理: (1) 提高 NO 的舒张血管作用, 抑制内皮素 -1 的缩血管作用, 从而明显提高内皮依赖性血管舒张作用^[4]; (2) 抗脂质过氧化作用, 减少氧化型低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 的形成^[5]; (3) 加速细胞内胆固醇酯水解, 减少胆固醇在病变部位及巨噬细胞中沉积; (4) 促进血小板源性生长因子 (PDGF)、血管紧张素 II 和内皮素介导的促增殖作用。

2008 年发表的 ACCOMPLISH 研究显示, 长效 CCB+ACEI 优于利尿剂 +ACEI, 进一步证实了长效 CCB 的相对优势。国际硝苯地平控释片治疗高血压研究 (INSIGHT) 的颈动脉分支研究显示, 在降压程度相同的情况下, 硝苯地平控释片组患者颈动脉内

差异无显著性($P>0.05$),具体见表 1。治疗组平均 2.5 d 显效,对照组平均 3.5 d 显效,治疗组显效时间较对照组有降低趋势。

表 1 治疗组和对照组临床疗效比较 例						
组别	n	痊愈	显效	进步	无效	总有效率(%)
治疗组	27	18	6	2	1	88.9
对照组	23	11	8	2	2	82.6

2.2 不良反应 治疗组用药后皮肤发红 0 例,皮疹 0 例,烦躁 0 例;对照组皮肤发红 2 例,轻度皮疹 1 例,烦躁 1 例,予抗过敏治疗后好转,不良反应发生率为 17.4%。治疗组较对照组不良反应发生率显著下降。

2.3 治疗前后肾功能检测指标变化 见表 2。

表 2 治疗组和对照组治疗前后肾功能检测指标变化 ($\bar{X}\pm S$)						
时间	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)		血尿素氮($\mu\text{mol/L}$)		肌酐清除率(mL/min)	
	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组
治疗前	118.0 $\pm$ 8.3	116.1 $\pm$ 7.3	8.6 $\pm$ 0.8	8.6 $\pm$ 0.6	93.3 $\pm$ 4.6	98.6 $\pm$ 3.1
治疗 5d	143.3 $\pm$ 7.3*	91.6 $\pm$ 5.8*	11.8 $\pm$ 0.8*	7.7 $\pm$ 0.63*	70.7 $\pm$ 4.8*	96.4 $\pm$ 3.2*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

金黄色葡萄球菌是革兰阳性球菌种主要致病菌之一,自 1961 年英国首次报道耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicilin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)后,MRSA 成为革兰阳性球菌的主要变迁菌之一^[5],已占金黄色葡萄球菌的 20%~61%。MRSA 因其对抗生素的高度耐药性及其诊治的复杂性令广大临床医生感到异常棘手,其常见感染部位为下呼吸道感染、外科伤及导管相关感染^[6-7],可引起严重感染如肺炎、化脓性骨髓炎、伤口感染、败血症甚至脓毒血症等多种疾患,患者多见于儿童、老年人、免疫力低下和长期住院患者,不仅感染发病人数多,死亡率也很高,其引起医院和社区获得性感染的比例在不断上升^[5],自发现至今感染几乎遍及全球,成为院内感染的重要病原菌之一。

万古霉素是治疗 MRSA/MRSE 感染的首选药物^[3],但其抗感染仍有许多不利因素。其毒副作用大,可导致严重的耳毒性和肾毒性,同时随着万古霉素的广泛应用,最小抑菌浓度(MIC)逐年上升,形成 MIC 漂移现象^[8-9],使其临床应用受到局限。磷霉素为一种游离酸,具有独特的化学结构与抗菌作用

机制,抗菌谱广,与其它抗生素或抗菌药之间不但没有交叉耐药性,而且多数呈现协同作用;同时磷霉素毒性低,无抗原性,具有免疫调节、抗过敏和减轻其他不良反应的作用。我们联用万古霉素与磷霉素,降低万古霉素剂量至一半可发挥相同的抗菌疗效,虽然显效时间无显著差异,但是有明显下降趋势,尚需扩大样本数,作进一步观察。单用常规剂量万古霉素有较明显的皮疹等不良反应出现,并伴随早期用药产生的肾功能损伤;本研究中二者联用可有效降低万古霉素不良反应,减少用药产生的肾功能损伤,但其原因是磷霉素减轻万古霉素不良反应,还是万古霉素剂量减少从而降低血药浓度,需进一步实验证明。

本研究显示,万古霉素和磷霉素联用可以有效降低万古霉素用药剂量,降低不良反应发生率,两者临床疗效相当,合理联用二者治疗 MRSA 感染肺炎患者在降低用药经费的同时,又是安全、可靠的,可作为治疗 MRSA 肺部感染的经验性用药之一。

参考文献

[1]Fridkin SK.Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units [J].Crit Care Med,2001,29(4 Suppl):64-68
[2]Louie L,Matsumura SO,Choi E,et al.Evaluation of three rapid methods for detection of methicillin resistance in staphylococcus aureus[J].J Clin Microbiol,2000,38(6):2 170-2 173
[3]Hanaki H,Labischinski H,Sasaki K,et al.Mechanism of vancomycin resistance in MRSA strain Mu50 [J].Jpn J Antibiot,1998,51 (3): 237-247
[4]王瑾,王昆,裴斐,等.磷霉素与万古霉素对 90 株革兰阳性球菌的联合药敏研究 [J].药物与临床,2003,18(5):3
[5]Cafferkey MT,Hone R,Coleman D,et al.Methicillin-resistant staphylococcus aureus in Dublin 1971-84 [J].Lancet,1985,2(8457): 705-708
[6]张砺,王晓蕾,黄成,等.成都地区 2001-2006 年儿童感染性疾病常见病原菌变迁及耐药分析[J].中华儿科杂志,2007,45(12):927-931
[7]Rogers SN,Proczek K,Sen RA,et al.Which patients are most at risk of methicillin resistant staphylococcus aureus: a review of admissions to a regional maxillofacial ward between 2001 and 2005 [J].Br J Oral Maxillofac Surg,2008,46(6):439-444
[8]Drugs for MRSA with reduced susceptibility to vancomycin [J].Med Lett Drugs Ther,2009,51(1311):36-37
[9]De Sanctis JT,Swami A,Sawarynski K,et al.Is there a clinical association of vancomycin MIC creep agr group II locus, and treatment failure in MRSA bacteremia[J]?Diagn Mol Pathol,2011,20 (3):184-188

(收稿日期: 2012-02-24)

(上接第 2 页) of intima-media thicknes[J].Arterioscler Thromb, 1993,13:482-486
[3]Dupuis J,Tardif JC,Cernacek P,et al.Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes[J].The Reciftrial Circulation,1999,99:3 227-3 233
[4]Encore Investigators.Effect of nifedipine and cerivastatin oncoronary endothelial function in patients with coronary artery disease:the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerl-vastatin On

Recovery of coronary Endothelial function)[J].Circulation,2003,107 (3):422-428
[5]Matsubara M, Hasegawa K.Benidipine, a dihydropyridine-calciconl channel blocker, prevents lysophosphatidyl choline-induced injury and reactive oxygen species production in human aortic endothelial cells [J].Atherosclerosis, 2005,178 (1):57

(收稿日期: 2012-04-24)