

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.24.022

阿托伐他汀逆转原发性高血压患者左心室心肌肥厚临床研究*

张慧阁, 郑荣果, 任红欣

(河北省元氏县医院, 河北 石家庄 051130)

摘要:目的 研究阿托伐他汀逆转原发性高血压患者左心室心肌肥厚的作用机制。方法 选取医院2014年6月至2016年6月收治的原发性高血压左心室心肌肥厚患者50例,按随机数字表法分为观察组与对照组,各25例。对照组患者口服氨氯地平+贝那普利治疗,观察组患者在对照组患者治疗基础上加服阿托伐他汀,疗程均为6个月。结果 治疗后,两组患者血管内皮功能指标、心肌纤维化指标、血脂水平、血压、心率变异性及心室结构均明显改善($P < 0.05$),且除收缩压和舒张压外,观察组其余指标均明显优于对照组($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率相当(12.00%比8.00%, $P > 0.05$)。结论 阿托伐他汀可抑制原发性高血压患者左心室心肌肥厚,其机制与调节血脂及血管内皮功能、心肌细胞肥大水平和抑制心肌纤维化等有关。

关键词:心肌肥厚;左心室;原发性高血压;阿托伐他汀;血管内皮功能;作用机制

中图分类号:R969.4;R972+.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)24-0071-03

Clinical Study on Atorvastatin in Reversing Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Essential Hypertension

Zhang Huige, Zheng Rongguo, Ren Hongxin

(Yuanshi County Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 051130)

Abstract: Objective To study the mechanism of atorvastatin in reversing left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with essential hypertension. **Methods** Totally 50 patients with essential hypertensive and LVH admitted to our hospital from June 2014 to June 2016 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, 25 cases in each group. The control group was treated with amlodipine and benazepril, on this basis, the observation group was additionally treated with atorvastatin. The course of treatment was 6 months. **Results** After treatment, the vascular endothelial cells function indexes, myocardial fibrosis indexes, blood lipid level, blood pressure, heart rate variability and ventricular structure were significantly improved in the two groups ($P < 0.05$). In addition to systolic blood pressure and diastolic blood pressure, the other indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the two groups was similar (12.00% vs. 8.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin can inhibit LVH in patients with essential hypertension. Its mechanism is related to regulating blood lipid and vascular endothelial function, myocardial cell level and inhibiting myocardial fibrosis.

Key words: myocardial hypertrophy; left ventricle; essential hypertension; atorvastatin; vascular endothelial cells function; mechanism of action

高血压病理生理过程复杂,持续进展可能造成全身小动脉病变,外周血管阻力上升,刺激心肌细胞肥大,诱发心肌间质纤维化,导致心脏结构改变,引起左心室心肌肥厚,如不及时有效干预,可能发展为心律失常、心力衰竭,甚至危及生命^[1]。阿托伐他汀不仅可以调血脂,而且对改善高血压患者的心肌肥厚也有一定疗效。本研究中探讨了阿托伐他汀逆转原发性高血压患者左心室心肌肥厚的作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国高血压防治指南2010》^[2]中高血压诊断标准并确诊;原发性高血压;心脏彩超检查提示左心室心肌肥厚,舒张期室间隔厚度(IVST) ≥ 10 mm;本研究经医院医学伦理委员会审核通过,患者或其家属对本研究知情并签署知情同意书。

排除标准:严重心肌病、心律失常、心力衰竭等心脏疾病;严重肝、肾功能不全;恶性肿瘤;继发性高血压;年龄小于18岁或大于70岁;妊娠期、哺乳期;他汀类药物过敏史或禁忌史。

病例选择与分组:选取医院2014年6月至2016年6月收治的原发性高血压伴左心室心肌肥厚患者50例,按随机数字表法分为观察组与对照组,各25例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均给予控制钠盐摄入、增强体育运动、合理膳食、控制体质量、彻底戒烟、限制饮酒等生活方式干预。对照组患者口服苯磺酸氨氯地平片(苏州东瑞制药有限公司,国药准字H20020390,规格为每片5 mg),每次5 mg,每日1次;口服盐酸贝那普利片(深圳信立泰

*基金项目:河北省2017年度医学科学研究重点课题计划[20171046]。

第一作者:张慧阁,女,大学本科,主治医师,研究方向为内科学,(电子信箱)ozwcjy@163.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=25$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	高血压分级[例(%)]			合并症(例)		
				1级	2级	3级	冠心病	糖尿病	慢阻肺
观察组	17/8	51.47 ± 9.43	9.05 ± 1.45	6	14	5	10	8	5
对照组	15/10	52.19 ± 9.74	9.60 ± 1.86	7	12	6	9	6	6
χ^2/t	0.347	0.266	1.166		0.322		0.085	0.397	0.117
P	>0.05	>0.05	>0.05		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05

注:“冠心病”为冠状动脉粥样硬化性心脏病,“慢阻肺”为慢性阻塞性肺疾病。

药业股份有限公司,国药准字 H20043648,规格为每片 10 mg),每次 10 mg,每日 1 次。观察组患者在对照组患者治疗基础上加服阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字 J20120050,规格为每片 10 mg),每次 10 mg,每日 1 次,疗程均为 6 个月。

1.3 观察指标

血管内皮细胞功能:采用放射免疫法测定血浆内皮素-1(ET-1)、血管紧张素 II(Ang II)水平,采用硝酸还原法测定血浆一氧化氮(NO)水平。

心肌纤维化指标:采用酶联免疫吸附试验法测定血清结缔组织生长因子(CTGF)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)水平,采用放射免疫法测定血清 I 型前胶原羧基端肽(P ICP)、III 型前胶原氨基末端肽(P III NP)水平。

血脂:采用全自动生化分析仪测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。

血压:采用标准袖带水银血压计测定收缩压(SBP)、舒张压(DBP)水平。

心率变异性:采用动态心电图测定 24 h 正常 R-R 间期标准差(SDNN)与相邻 R-R 间期差的均方根(rMSSD)。

心室结构:采用超声心动图测定治疗前与治疗 6 个月心室间隔厚度(IVST)、舒张末期左心室后壁厚度(LVPWT)、舒张末期左室内径(LVDD),根据 Devereux 公式计算左室质量指数(LVMI), $LVMI = \{0.8 \times 1.04 \times [(LVDD + LVPWT + IVST)^3 - LVDD^3] + 0.6\} / \text{体表面积}$ 。

安全性:观察治疗过程中是否出现恶心、心悸、皮疹、潮红、鼻咽炎、关节痛、头晕头痛、胃肠道不适等不良反应。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。治疗过程中,观察组患者出现恶心、关节痛、胃肠道不适各 1 例,对照组患者出现心

悸、胃肠道不适各 1 例,两组均未出现皮疹、潮红、鼻咽炎、头晕头痛等不良反应。两组患者不良反应发生率相当(12.00% 比 8.00%, $P > 0.05$)。

表2 两组患者血管内皮功能比较($\bar{X} \pm s$, $n=25$)

组别	时间	ET-1(ng/L)	Ang II(ng/L)	NO($\mu\text{mol/L}$)
观察组	治疗前	73.91 ± 12.43	107.08 ± 28.64	44.51 ± 9.84
	治疗后	58.12 ± 9.10 ^{ab}	66.18 ± 14.39 ^{ab}	65.43 ± 16.27 ^{ab}
对照组	治疗前	75.45 ± 12.21	103.45 ± 21.81	43.28 ± 10.68
	治疗后	64.11 ± 10.08 ^a	80.41 ± 18.75 ^a	51.22 ± 13.95 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。表 3 至表 6 同。

表3 两组患者心肌纤维化指标比较($\bar{X} \pm s$, $\mu\text{g/L}$, $n=25$)

组别	时间	CTGF	P ICP	P III NP	TGF- β_1
观察组	治疗前	179.62 ± 31.45	146.18 ± 35.63	8.08 ± 2.15	40.31 ± 7.04
	治疗后	125.80 ± 24.29 ^{ab}	106.93 ± 20.08 ^{ab}	5.24 ± 0.86 ^{ab}	31.46 ± 5.05 ^{ab}
对照组	治疗前	181.16 ± 30.82	150.26 ± 32.76	8.56 ± 1.79	41.94 ± 7.67
	治疗后	156.75 ± 28.03 ^a	125.62 ± 36.31 ^a	6.11 ± 1.25 ^a	36.49 ± 7.81 ^a

表4 两组患者血脂水平比较($\bar{X} \pm s$, mmol/L, $n=25$)

组别	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
观察组	治疗前	4.67 ± 1.26	1.49 ± 0.22	2.72 ± 0.48	1.25 ± 0.16
	治疗后	3.83 ± 0.75 ^{ab}	1.26 ± 0.38 ^{ab}	2.44 ± 0.57 ^{ab}	1.38 ± 0.20 ^{ab}
对照组	治疗前	4.72 ± 1.04	1.47 ± 0.20	2.76 ± 0.45	1.22 ± 0.19
	治疗后	4.56 ± 1.12	1.43 ± 0.25	2.69 ± 0.48	1.26 ± 0.18

表5 两组患者血压与心率变异性比较($\bar{X} \pm s$, $n=25$)

组别	时间	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	SDNN(ms)	rMSSD(ms)
观察组	治疗前	169.77 ± 18.29	97.36 ± 10.42	84.16 ± 19.06	18.03 ± 7.53
	治疗后	146.83 ± 12.17 ^a	85.51 ± 9.13 ^a	120.32 ± 24.71 ^{ab}	26.92 ± 6.25 ^{ab}
对照组	治疗前	171.34 ± 19.48	99.14 ± 10.75	82.38 ± 20.45	17.35 ± 8.26
	治疗后	148.02 ± 11.86 ^a	87.48 ± 8.72 ^a	97.79 ± 26.84 ^a	22.45 ± 8.49 ^a

表6 两组患者心室结构比较($\bar{X} \pm s$, $n=25$)

组别	时间	IVST(mm)	LVPWT(mm)	LVDD(mm)	LVMI(g/m ²)
观察组	治疗前	12.71 ± 1.08	13.05 ± 2.07	50.22 ± 3.67	145.46 ± 36.28
	治疗后	10.24 ± 0.96 ^{ab}	10.92 ± 1.23 ^{ab}	46.39 ± 2.87 ^{ab}	106.24 ± 25.52 ^{ab}
对照组	治疗前	12.77 ± 1.15	13.14 ± 1.86	50.68 ± 3.40	149.27 ± 39.05
	治疗后	11.09 ± 1.14 ^a	11.74 ± 1.43 ^a	48.01 ± 2.54 ^a	120.71 ± 22.93 ^a

3 讨论

心肌肥厚是高血压常见并发症,也是高血压患者死

亡的重要原因^[3]。相关研究显示,钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂等降压药物均对心脏与血管有一定改善作用,可延缓心肌肥厚^[4]。

高血压患者常伴有脂质代谢紊乱,给予适当的调脂药物有利于防治心血管疾病。近年来的研究显示,阿托伐他汀在逆转或改善左心室心肌肥厚方面有一定疗效^[5-7]。其改善心肌肥厚的作用机制可能与血管内皮细胞功能、心肌纤维化等相关。血管内皮细胞功能失调是心血管疾病的重要危险因素,与高血压心肌肥厚的发生、发展存在紧密联系^[8]。患者长期处于高血压状态,内皮舒张与收缩调节功能减退,引起内皮细胞损伤,而血管内皮细胞功能障碍会引起毛细血管密度下降,导致重塑心肌缺血,加剧左心室心肌肥厚。ET-1为活性多肽,具有强力缩血管作用,可间接反映血管内皮功能。Ang II也是一种缩血管活性物质,与ET-1有正向调节机制。Ang II可上调内源性内皮素表达,刺激血管内皮释放ET-1,而ET-1可促进Ang II转化释放^[9]。NO为舒张血管活性物质,可作用于血管平滑肌,提高血管扩张程度。本研究结果显示,观察组患者治疗6个月后ET-1及Ang II水平显著低于对照组,NO水平显著高于对照组,表明阿托伐他汀可抑制ET-1与Ang II表达,激活内皮一氧化氮合酶,改善血管内皮功能。

心肌肥厚发生时常伴有心肌间质纤维化,高血压心肌细胞肥大进程中心肌间质胶原纤维异常堆积,引起心肌结构改变,加剧左心室心肌肥厚^[10-11]。CTGF为多功能蛋白,属即刻早反应基因家族,广泛分布于心、脑、肝、肾等多种器官组织,还可刺激成纤维细胞增殖,在心肌纤维化发生、发展中占有重要地位。TGF- β_1 参与胶原合成,与心肌肥大存在密切联系。相关研究显示,TGF- β_1 对心肌成纤维母细胞活性具有一定促进作用,可上调心肌肥大相关基因表达^[12]。I型与III型胶原纤维是心肌胶原主要成分,反映心肌纤维化进程。P ICP、P III NP分别由I型与III型胶原合成分泌,常作为器官纤维化检测指标。本研究结果显示,观察组患者治疗6个月后CTGF、TGF- β_1 、P ICP、P III NP水平均显著降低,且明显低于对照组,提示阿托伐他汀可抑制I型、III型胶原合成,延缓心肌纤维化进程,改善左心室心肌肥厚。

超声心动图在评估高血压性左心室心肌肥厚方面具有高度敏感性,通过检测IVST、LVPWT、LVDD,可以

计算LVMI,直接反映左心室质量增加与心肌肥厚情况^[13]。高血压左心

室心肌肥厚患者迷走神经受损、交感神经功能失衡、心律失常风险显著提高,心率变异性是自主神经功能活动重要评估指标,其中SDNN反映交感神经功能,rMSSD则反映迷走神经张力。本研究中,观察组患者治疗6个月后IVST、LVPWT、LVDD、LVMI显著降低,SDNN和rMSSD显著提高,且与对照组比较差异显著,表明阿托伐他汀可调节血管内皮功能,减轻心肌肥大和纤维化程度,降低心律失常发生率。

综上所述,阿托伐他汀可抑制原发性高血压患者的心肌肥厚,其机制与调节血脂水平和血管内皮细胞功能,以及缓解心肌纤维化有关。

参考文献:

- [1] 陈荣花,张瑞荣,宋巧凤,等. 维生素D对原发性高血压患者左室肥厚影响的研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016,13(1):67-69.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. 中华心血管病杂志,2011,39(7):579-616.
- [3] 雷明明,张 壬,金元哲,等. 原发性高血压早期心脏重构与NT-proBNP水平的相关性[J]. 医学临床研究,2015,32(10):2007-2009.
- [4] 周仙花,蔡宏文. 卡维地洛和美托洛尔对高血压心脏病患者左室重塑及血清基质金属蛋白酶-9水平的影响[J]. 中国基层医药,2015,22(15):2352-2355.
- [5] 邓秀炳. 阿托伐他汀联合阿司匹林治疗缺血性脑卒中的疗效观察[J]. 血栓与止血学,2016,22(2):192-194.
- [6] 费维珍. 阿托伐他汀联合厄贝沙坦治疗高血压左心室肥厚的效果观察[J]. 中国基层医药,2015,22(9):1421-1422.
- [7] 吴萃荣,王 湛. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对急性心肌梗死患者PCI术后左室重构及近期预后影响的比较[J]. 实用医学杂志,2015,31(3):470-472.
- [8] 林艾雯,陈竹君. 动脉粥样硬化与内皮细胞损伤机制的研究进展[J]. 岭南心血管病杂志,2015,21(4):580-582.
- [9] 黄丹娥,黄 琳,曾巧煌,等. 复方芪麻胶囊对自发性高血压大鼠血压及血清NO、ET、Ang II的影响[J]. 广东药学院学报, 2015,31(6):791-794.
- [10] 林常青,邹燕敦,胡春玲,等. 自拟丹参活血汤对高血压伴左室肥厚患者心肌纤维化和胰岛素抵抗的影响[J]. 四川中医, 2016,34(4):69-71.
- [11] 黄 东,陈曼华,于 杨,等. 原发性高血压患者心电图左室肥厚与心血管事件的相关性[J]. 重庆医学,2015,44(24):3360-3361.
- [12] 于 瑞,王幼平,崔 琳,等. 转化生长因子 β_1 对心肌成纤维细胞增殖及胶原分泌的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016,14(9):952-954.
- [13] 刘宝明,古润红,薛文鹏,等. 多普勒超声Tei指数在原发性高血压左心功能评估中的价值[J]. 医学临床研究,2015,32(6):1078-1079.

(收稿日期:2018-07-29)

本栏目由

国药控股云南有限公司

协办