

氨氯地平联合辛伐他汀对高血压患者颈动脉内膜中层厚度的影响

黎妙仙,曾吉祥,谢高华

深圳市大鹏新区妇幼保健院内科,广东 深圳 518108

【摘要】目的 研究氨氯地平联合辛伐他汀对高血压患者颈动脉内膜中层厚度的影响,为高血压患者的临床治疗提供指导。**方法** 选取深圳市大鹏新区妇幼保健院内科于2017年9月至2018年11月收治的60例高血压患者进行研究,按照随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组30例。对照组给予氨氯地平治疗,观察组则给予辛伐他汀联合氨氯地平治疗。治疗8周后,观察并比较两组患者的血压[舒张压(DBP)、收缩压(SBP)]、血脂[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、颈动脉内膜中层厚度(IMT)、斑块面积变化以及并发症发生情况。**结果** 治疗后,观察组患者DBP(75.68±2.07)mmHg、SBP(126.34±3.50)mmHg水平较治疗前DBP(96.65±10.92)mmHg、SBP(169.38±15.50)mmHg水平明显下降,对照组患者DBP(85.34±4.15)mmHg、SBP(136.34±3.05)mmHg水平也较治疗前DBP(95.36±10.27)mmHg、SBP(167.43±16.12)mmHg水平明显下降,且观察组DBP和SBP水平较对照组降低更显著,差异均有统计学意义($P<0.05$)；观察组患者的血清LDL-C(2.06±0.12)mmol/L、TG(1.05±0.02)mmol/L及TC(4.53±0.03)mmol/L水平较治疗前(3.76±0.50)mmol/L、(1.67±0.76)mmol/L、(5.73±0.78)mmol/L明显下降,HDL-C(1.83±0.04)mmol/L水平则较治疗前(1.23±0.55)mmol/L明显上升,对照组患者的血清LDL-C(3.14±0.07)mmol/L、TG(1.48±0.03)mmol/L及TC(5.18±0.06)mmol/L水平也较治疗前(3.69±0.48)mmol/L、(1.62±0.87)mmol/L、(5.66±0.78)mmol/L明显下降,HDL-C(1.48±0.03)mmol/L水平较治疗前(1.26±0.56)mmol/L明显上升,且观察组患者血清LDL-C、TG、TC及HDL-C改善水平较对照组更为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$)；观察组患者的颈动脉斑块面积(20.15±5.67)mm²及IMT(0.91±0.08)mm较治疗前的(25.85±9.32)mm²、(1.13±0.22)mm显著下降,对照组患者颈动脉斑块面积(25.26±10.02)mm²及IMT(1.06±0.15)mm也较治疗前的(26.43±9.21)mm²、(1.09±0.13)mm显著下降,且观察组患者颈动脉斑块面积下降水平较对照组更为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$)；两组患者均未发生肌酸激酶、肝酶异常及肌痛等不良反应。**结论** 氨氯地平联合辛伐他汀能显著改善高血压患者血压和血脂水平,降低颈动脉内膜中层厚度而减少颈动脉粥样硬化程度,安全性良好,值得在临床推广应用。

【关键词】 高血压;氨氯地平;辛伐他汀;颈动脉内膜中层厚度;颈动脉硬化;疗效

【中图分类号】 R544.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)13—1673—04

Effect of amlodipine combined with simvastatin on carotid intima-media thickness in patients with hypertension.

LI Miao-xian, ZENG Ji-xiang, XIE Gao-hua. Department of Internal Medicine, Maternal and Child Health Hospital of Dapeng New District of Shenzhen, Shenzhen 518108, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To study the effect of amlodipine combined with simvastatin on carotid intima-media thickness in patients with hypertension. **Methods** A total of 60 patients with hypertension, who admitted to Department of Internal Medicine of Maternal and Child Health Hospital of Dapeng New District of Shenzhen from September 2017 to November 2018, were enrolled and divided into the study group and control group according to random number table method, with 30 cases in each group. The control group was treated with amlodipine, and the study group was treated with amlodipine in combination with simvastatin. After 8 weeks of treatment, blood pressure (diastolic blood pressure [DBP]), systolic blood pressure [SBP], blood lipids (triglyceride [TG], total cholesterol [TC], low-density lipoprotein cholesterol [LDL-C], high-density lipoprotein cholesterol) [HDL-C]), carotid intima-media thickness (IMT), plaque area changes, and complications were observed and compared between the two groups. **Results** After treatment, the DBP and SBP levels in the study group were (75.68±2.07) mmHg and (126.34±3.50) mmHg, respectively, which were significantly lower than corresponding (96.65±10.92) mmHg and (169.38±15.50) mmHg before treatment ($P<0.05$)；the DBP and SBP levels in the control group were (85.34±4.15) mmHg and (136.34±3.05) mmHg, respectively, which were also significantly lower than corresponding (95.36±10.27) mmHg and (167.43±16.12) mmHg of before treatment ($P<0.05$)；the levels of DBP and SBP in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$)；the LDL-C, TG and TC levels in the study group were (2.06±0.12) mmol/L, (1.05±0.02) mmol/L, (4.53±0.03) mmol/L, respectively, which were significantly lower than corresponding (3.76±0.50) mmol/L, (1.67±0.76) mmol/L, (5.73±0.78) mmol/L before treatment ($P<0.05$)；the level of HDL-C was (1.83±0.04) mmol/L, which was significantly

higher than (1.23 ± 0.55) mmol/L before treatment ($P < 0.05$); the levels of LDL-C, TG and TC in the control group were (3.14 ± 0.07) mmol/L, (1.48 ± 0.03) mmol/L, (5.18 ± 0.06) mmol/L, which were also significantly lower than corresponding (3.69 ± 0.48) mmol/L, (1.62 ± 0.87) mmol/L, (5.66 ± 0.78) mmol/L before treatment ($P < 0.05$); HDL-C level increased significantly from (1.26 ± 0.56) mmol/L before treatment to (1.48 ± 0.03) mmol/L ($P < 0.05$); the levels of serum LDL-C, TG, TC and HDL-C in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$); Carotid plaque area and IMT in the study group were (20.15 ± 5.67) mm² and (0.91 ± 0.08) mm, which were significantly lower than (25.85 ± 9.32) mm² and (1.13 ± 0.22) mm before treatment ($P < 0.05$), and carotid plaque area and IMT in the control group were (25.26 ± 10.02) mm² and (1.06 ± 0.15) mm, which were also significantly lower than corresponding (26.43 ± 9.21) mm² and (1.09 ± 0.13) mm before treatment ($P < 0.05$); the decrease of carotid plaque area in the observation group was more significant than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were no adverse reactions such as creatine kinase, liver enzyme abnormality and myalgia in the two groups, and there was also no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Amlodipine combined with simvastatin can significantly improve blood pressure and blood lipid levels in patients with hypertension and reduce carotid atherosclerosis by reducing carotid intima-media thickness, and it is safe and worthy of clinical application.

[Key words] Hypertension; Amlodipine; Simvastatin; Carotid intima-media thickness; Carotid atherosclerosis; Efficacy

高血压属于慢性疾病,体循环动脉血压增高为其主要特征,并伴有肾、脑、心等脏器损害,也是心血管疾病发病和死亡的主要因素,临床主要表现为头晕、头疼、心悸、疲劳等症状^[1-2]。有研究表明,高血压患者除一般临床症状外,还极易发生动脉粥样硬化等严重心脑血管并发症,增加心室负荷^[3]。氨氯地平是一种较为有效的降压药,属于钙离子拮抗剂的一种,其主要作用机制是扩张血管而降低血压^[4]。辛伐他汀是一种常用的降脂降压药,用于治疗可显著改善患者预后^[5]。虽然两者单独应用于治疗高血压均具有良好的疗效,但关于将两药物联合应用于治疗高血压的研究均较少。本研究旨在探讨氨氯地平联合辛伐他汀对高血压患者颈动脉内膜中层厚度的影响,为高血压患者的临床治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年9月至2018年11月深圳市大鹏新区妇幼保健院内科收治且符合以下纳入和排除标准的高血压患者60例进行研究。纳入标准:①均符合《中国高血压防治指南》^[6]中关于高血压的诊断标准者;②研究前半年内未服用过钙离子拮抗剂和他汀类药物者。排除标准:①合并严重肾、肝功能不全者;②合并心肌梗死、肿瘤及糖尿病者;③继发性高血压者。60例患者中男性33例,女性27例,年龄30~70岁,年龄中位数为50岁。按照随机数表法将患者分为对照组和观察组,每组30例。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者对本研究知情同意并签署同意书。

表1 两组患者的一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女(例)	吸烟(例)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
观察组	30	17/13	12	169.38±15.50	96.65±10.92	5.73±0.78	1.67±0.76	1.23±0.55	3.76±0.50
对照组	30	16/14	13	167.43±16.12	95.36±10.27	5.66±0.78	1.62±0.87	1.26±0.56	3.69±0.48
t/ χ^2 值		0.067	1.669	0.478	0.471	0.348	0.237	0.209	0.553
P值		0.795	0.197	0.635	0.639	0.729	0.813	0.835	0.582

注:SBP,收缩压;DBP,舒张压;TC,总胆固醇;TG,血清甘油三酯;HDL-C,高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇。1 mmHg=0.133 kPa。

1.2 治疗方法 对照组给予氨氯地平(生产商:辉瑞制药有限公司;批准文号:H10950224;规格:5 mg×7片)进行治疗,起始剂量为5 mg,每日一次,最大剂量为10 mg,1次/d。剂量调整应根据患者个体反应进行,一般在7~14 d后开始进行。观察组则给予氨氯地平联合辛伐他汀(生产商:杭州默沙东制药有限公司;批准文号:J20130068;规格:20 mg×7片)进行治疗,接受治疗以前应接受标准的降胆固醇饮食并在治疗过程中继续维持,起始剂量为每日20 mg,对于只需中度降低低密度脂蛋白胆固醇的患者,起始剂量

为10 mg,于晚间服药。两组患者均给予低盐低脂饮食,均治疗8周。

1.3 观察指标 (1)血压:观察并记录两组患者治疗前后的DBP、SBP变化情况;(2)观察并记录两组患者治疗过程中不良反应发生情况;(3)血清检测:所有患者于治疗前后次日清晨空腹抽取外周静脉血4 mL,离心(时间:10 min,转速:3 000 r/min)后待检。使用全自动生化分析仪检测TG、TC、LDL-C、HDL-C;(4)颈动脉内膜中层厚度(IMT)及斑块面积测量:于治疗前后应用多普勒超声进行扫查和探测,探头中心频率为

7.5 MHz。患者取仰卧位,纵向扫查其颈动脉,探测颈内动脉、双侧颈总动脉及其分叉。颈动脉IMT为管腔外模、中膜交界面到内膜表面之间的垂直距离,连续测量3次并计算平均厚度,颈动脉内膜增厚为IMT>0.9 mm,粥样斑块形成为IMT>1.3 mm。分别测量斑块3条直径,取数值较大的两条作为长和宽相乘为斑块面积,数块斑块同时存在的则取其面积总和为斑块面积。

1.4 统计学方法 应用SPSS11.5软件包进行数据统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的DBP和SBP比较 治疗前,两组患者SBP和DBP水平比较差异均无统计学

意义($P>0.05$);治疗后,两组患者SBP和DBP水平均较治疗前明显下降,且观察组下降水平较对照组更为明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后的DBP和SBP比较($\bar{x}\pm s$,mmHg)

组别	例数	SBP		DBP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	169.38±15.50	126.34±3.50	96.65±10.92	75.68±2.07
对照组	30	167.43±16.12	136.34±3.05	95.36±10.27	85.34±4.15
t值		0.478	11.798	0.471	11.409
P值		0.635	<0.001	0.639	<0.001

2.2 两组患者治疗前后的血脂变化比较 治疗前,两组患者的TG、HDL-C、TC以及LDL-C水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者TG、LDL-C、TC水平较治疗前明显下降,HDL-C水平较治疗前显著上升,且观察组改善水平较对照组更为明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗前后的血脂变化比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	例数	TC		TG		HDL-C		LDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	5.73±0.78	4.53±0.03	1.67±0.76	1.05±0.02	1.23±0.55	1.83±0.04	3.76±0.50	2.06±0.12
对照组	30	5.66±0.78	5.18±0.06	1.62±0.87	1.48±0.03	1.26±0.56	1.48±0.03	3.69±0.48	3.14±0.07
t值		0.348	53.072	0.237	65.322	0.209	38.341	0.553	42.580
P值		0.729	<0.001	0.813	<0.001	0.835	<0.001	0.582	<0.001

2.3 两组患者治疗前后的颈动脉IMT及斑块面积比较 治疗前,两组患者颈动脉斑块面积及IMT比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者颈动脉斑块面积及IMT较治疗前明显减少,且观察组下降水平较对照组更为明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表4 两组患者治疗前后的颈动脉IMT及斑块面积比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IMT(mm)		斑块面积(mm^2)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	1.13±0.22	0.91±0.08	25.85±9.32	20.15±5.67
对照组	30	1.09±0.13	1.06±0.15	26.43±9.21	25.26±10.02
t值		0.857	4.833	0.242	2.431
P值		0.395	<0.001	0.809	0.018

2.4 安全性评价 治疗后,两组患者均未发生肌酸激酶、肝酶异常及肌痛等不良反应,提示氨氯地平和辛伐他汀应用于临床治疗安全性良好。

3 讨论

高血压是一种常见的慢性疾病,其进展不仅能引发全身血管病变,还能促进动脉粥样硬化的发生和发展。目前关于高血压发病机制的研究未有突破性进展,只认为其与饮食、内分泌、遗传、精神及炎症等因素有关^[7]。大量研究证实,高血脂患者随着血脂沉积而增加血流阻力,慢慢导致血管狭窄,引发高血压^[8]。因此,在治疗抗高血压过程中同时应用抗血脂药物治疗

是高血压治疗的主要策略。

氨氯地平作为有效的降压药,主要通过阻止钙离子进入血管平滑肌细胞而使血管得到扩张达到降低血压的目的。有研究显示,氨氯地平除有效降压外还能改善动脉的顺应性,减少动脉粥样形成^[9-10]。他汀类药物是目前临床主要治疗高血脂的药物,属于羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂的一种,辛伐他汀和其他他汀类药物相同,能够有效改善血管内皮功能,调节血脂代谢^[11]。有学者认为,他汀类药物还可改善心室结构,减轻心室负荷^[12]。本研究中,通过应用氨氯地平联合辛伐他汀治疗高血压患者发现,患者SBP、DBP等血压水平较治疗前显著下降,且较单独应用氨氯地平治疗患者下降更为显著;TG、LDL-C、TC等水平也较治疗前明显下降,HDL-C较治疗前明显升高,且各指标改善水平较单独应用氨氯地平治疗患者更为明显,说明两者联合治疗可更加有效调脂,降低血压,改善临床症状。究其原因可能是因为氨氯地平生物利用度较高,半衰期长,可有效阻滞钙离子流入血管平滑肌细胞而不影响血浆钙离子浓度;辛伐他汀则可促进血管内皮释放NO而增强LDL-C代谢达到抗氧化和改善内皮细胞功能的作用,两者联合应用于治疗高血压,不仅调节患者血压和血脂,还有效减少血管反应性,降低心血管危险的发生。

相关研究结果显示,持续的高血压若不能得到有效的缓解,极易导致心血管发生病变而加速动脉粥样硬化的进展^[13]。也有研究发现,高血压患者较常人发生动脉粥样硬化的风险约高4倍^[14]。他汀类药物可有效减少血管平滑肌细胞血管内皮生长因子,从而抑制血管平滑肌细胞的迁移和增长,最终减少动脉粥样硬化风险,目前已经广泛应用于临床^[15]。本研究中,氨氯地平联合辛伐他汀治疗应用于治疗高血压患者可有效减少颈动脉IMT及斑块面积,效果优于应用氨氯地平的患者。这可能与辛伐他汀能够有效抑制内源性胆固醇合成,从而将细胞表面低密度脂蛋白受体上调,最终使得血浆低密度脂蛋白代谢分解加速达到调节血脂水平的作用有关。不仅如此,辛伐他汀还能有效减少单核细胞黏附于动脉内皮及炎症细胞向斑块内聚集和趋化而抑制血管损伤部位的炎症反应,保护血管内皮功能,改善血管壁弹性,最终缓解动脉粥样硬化进程,长期使用能够对抗动脉粥样硬化,使斑块趋于稳定甚至消退。

综上所述,氨氯地平联合辛伐他汀能够显著改善高血压患者血压和血脂水平,可通过降低颈动脉内膜中层厚度而减少颈动脉粥样硬化程度,且安全性良好,值得在临床推广应用。

参考文献

- [1] 余盛龙,郭惠庄,张稳柱,等.氨氯地平阿托伐他汀钙片治疗高血压、冠心病合并颈动脉粥样硬化患者的疗效[J].中国老年学杂志,2016,36(4): 823-825.
- [2] DIMOPOULOS K, CONDLIFFE R, TULLOH RMR, et al. Echocardiographic screening for pulmonary hypertension in congenital heart disease: JACC review topic of the week [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72 (22): 2778-2788.
- [3] AKAGI S, MATSUBARA H, NAKAMURA K, et al. Modern treatment to reduce pulmonary arterial pressure in pulmonary arterial hypertension [J]. Journal of Cardiology, 2018, 72(6): 466-472.
- [4] 赵连友,冯颖青.钙拮抗剂/血管紧张素转换酶抑制剂单片复方制剂在高血压治疗中的应用中国专家建议[J].中华高血压杂志,2016, 24(1): 19-25.
- [5] 张蕾,马涛,李霞.氢氯噻嗪、卡托普利联合辛伐他汀治疗老年高血压合并高脂血症的疗效[J].中国老年学杂志,2014, 34(15): 4155-4156.
- [6] 李海燕,胡宇千,于智杰.缬沙坦/氨氯地平复方制剂与ARB+CCB联用治疗高血压的药物经济学比较[J].中国药房,2018, 29(17): 2398-2402.
- [7] BROUWERS L, VAN DER MEIDEN-VAN ROEST AJ, Savelkoul C, et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis [J]. BJOG, 2018, 125(13): 1642-1654.
- [8] FARGE KM, LIU K, GARNER RM, et al. Recommendations for the selection and treatment of patients with idiopathic intracranial hypertension for venous sinus stenting [J]. J Neurointerv Surg, 2018, 10 (12): 1203-1208.
- [9] 陈慧敏,许逸飞.苯磺酸氨氯地平联合阿托伐他汀钙治疗老年高血压伴血脂异常的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016, 32(12): 1072-1074.
- [10] 龚艳春,陶波,沈捷,等.苯磺酸左旋氨氯地平对轻中度高血压患者血管功能的影响[J].中华高血压杂志,2014, 22(4): 336-341.
- [11] 樊彩妮,赵海鹰,蒋玲,等.苯磺酸氨氯地平和氨氯地平阿托伐他汀钙片治疗轻中度原发性高血压合并颈动脉粥样硬化患者的疗效[J].中华高血压杂志,2016, 24(7): 674-677.
- [12] 吴晓春,季乃军,吴少琴,等.瑞舒伐他汀对血脂正常的无动脉硬化原发性高血压患者颈动脉内膜中层厚度及肱踝脉搏波传导速度的影响[J].实用医学杂志,2014, 30(5): 818-820.
- [13] 杨天贵,牛铁生.苯磺酸左旋氨氯地平治疗的高血压患者颈动脉硬化参数及血清胱抑素C、尿酸水平变化[J].山东医药,2018, 58(11): 79-82.
- [14] 尹爱兵,郝婧,李筱媛.针药并举联合西药治疗高血压颈动脉粥样硬化80例临床观察[J].中医杂志,2015, 56(7): 590-593.
- [15] 陈善,周晓秋,叶梁,等.辛伐他汀对轻中度高血压合并高血脂症患者血清炎症介质、血小板活化功能和血液流变学的影响[J].中华高血压杂志,2015, 23(5): 477-481.

(收稿日期:2019-02-22)