

辛伐他汀降脂治疗对老年人血管内皮功能及颈动脉内膜—中膜厚度的影响

苏琳¹, 苗懿德¹, 孙宁玲², 周惠清², 张万蕾³

(北京大学人民医院 1. 老年科, 2. 心血管研究所, 3. 超声室, 北京 100044)

[关键词] 高胆固醇血症; 冠状动脉疾病; 动脉粥样硬化; 内皮, 血管

[摘要] 了解辛伐他汀降脂治疗对老年人血管内皮依赖性舒张功能、颈动脉内膜—中膜厚度的影响, 采用高分辨率超声技术检测 20 例对照者、20 例原发性高胆固醇血症及 20 例冠心病伴高胆固醇血症患者降脂治疗前后血管内皮依赖性舒张功能及颈动脉内膜—中膜厚度的变化。结果发现, 与对照组比较, 原发性高胆固醇血症患者及冠心病伴高胆固醇血症患者肱动脉血流介导性舒张明显减弱, 颈动脉内膜—中膜厚度明显增加。服用辛伐他汀 20 mg/d, 治疗 3~4 月后, 原发性高胆固醇血症患者及冠心病伴高胆固醇血症患者血浆总胆固醇明显下降, 肱动脉内皮依赖性舒张较治疗前明显改善, 但仍低于对照组。治疗前后颈动脉内膜—中膜厚度无显著性改变。提示老年单纯高胆固醇血症及合并冠心病患者存在内皮功能障碍, 经辛伐他汀降脂治疗后, 血管内皮依赖性舒张功能明显改善, 但颈动脉内膜—中膜厚度无明显改善。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

Effects of Simvastatin on Endothelial Function and Intima-media Thickness of Carotid Arteries in Elderly Patients

SU Lin, MIAO Yi-De, SUN Ning-Ling, ZHOU Hui-Qing, and ZHANG Wang-Lei

(Department of Gerontology, People's Hospital, Beijing University, Beijing 100044, China)

MeSH Hypercholesterolemia; Coronary Disease; Atherosclerosis; Endothelium, Vascular

ABSTRACT **Aim** To investigate the effect of simvastatin on endothelium dependent relaxing function, intima-media thickness (IMT) of carotid in elderly patients. **Methods** With high resolution ultrasound, before and after simvastatin treatment, endothelium dependent relaxing function and IMT of carotid arteries were measured in 60 subjects: 20 with primary hypercholesterolemia, 20 with coronary heart disease and hypercholesterolemia and 20 controls. **Results** In elderly patients, IMT of carotid arteries was higher and flow-mediated dilatation was much reduced compared with that of control group. After therapy with simvastatin 20 mg/d for 3~4 months, total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol (LDLC) and high density lipoprotein cholesterol (HDL) were much reduced, and flow-mediated vasodilatation was improved than before, though it was still lower than control group. There was no significant changes of IMT. **Conclusions** Endothelium dependent vasodilatation was impaired in elderly hypercholesterolemia patients, whose IMT of carotid arteries was increased. Simvastatin improves impaired endothelium-dependent vasodilatation, but with little effect on increased IMT of carotid arteries.

内皮功能失调是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)病理过程中的一个早期改变,主要表现为内皮依赖性舒张功能障碍。在As斑块形成之前即可出现动脉内膜—中膜增厚。外周动脉管壁内膜—中膜厚度(intima-media thickness, IMT)可定量评价高危人群

的发病情况,通常被认为是As发展的指标。血浆总胆固醇水平升高是As的独立危险因素之一,可引起血管内皮功能失调。研究表明,降胆固醇治疗的早期,在斑块逆转过程发生之前急性冠状动脉事件的发生减少,此作用可能与血管内皮功能的改善有关。本研究采用高频超声技术测定颈动脉IMT,探讨老年高胆固醇血症患者内皮功能的受损情况,观察辛伐他汀降脂治疗对其血管内皮依赖性舒张功能及颈动脉IMT的影响。

[作者简介] 苏琳,女,31岁,主治医师,硕士,研究方向为老年心血管疾病。已在核心期刊发表相关论著4篇。苗懿德,女,副教授,医学博士,硕士研究生导师,北京大学人民医院老年科主任,研究方向为老年心血管疾病,老年骨质疏松。孙宁玲,女,教授,医学博士,博士研究生导师,北京大学人民医院内科主任,研究方向为高血压病。

1 对象与方法

1.1 研究对象

检测对象 60 例, 男性 43 例, 女性 17 例, 平均年龄 71 ± 11 岁, 分为三组。I 组 20 例为对照组; ②组 20 例为无任何症状的原发性高胆固醇血症患者, 由体检时查出; ③组 20 例为冠心病伴高胆固醇血症患者, 根据病史、查体、心电图、24 h 动态心电图、超声心动图、心肌核素显像或冠状动脉造影确诊为冠心病, 其中 6 例有心肌梗死病史。冠心病诊断符合 1979 年 ISFC/WHO 诊断标准。高胆固醇血症诊断标准为总胆固醇 (total cholesterol, TC) ≥ 6.5 mmol/L 和 (或) 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) ≥ 4.2 mmol/L, 甘油三酯 (triglyceride, TG) < 2.5 mmol/L。对照组经病史询问、体格检查、ECG、血糖、血脂、肝肾功能、超声等检查无异常, TC < 5.7 mmol/L, TG < 2.0 mmol/L。三组间年龄和吸烟人数及吸烟量均衡可比, 均无肥胖症、甲状腺疾病、肝肾疾病、高血压、糖尿病及脑血管病史。所有患者治疗前 3 个月均未服用降脂药物及未使用肝素, 11 例冠心病患者服用小剂量阿司匹林。

1.2 观察方法

冠心病患者治疗情况在试验期间保持不变。所有研究对象的饮食习惯及生活方式不变, 不用影响血脂代谢的其他药物。原发性高胆固醇血症患者和冠心病伴高胆固醇血症患者每人每晚顿服辛伐他汀 (舒降之, 默沙东制药公司) 20 mg, 治疗 3~4 个月。治疗前后观测血脂、肱动脉内皮功能及颈动脉 IMT。

1.3 颈动脉超声检查

IMT 度测量采用 ALT HDI 5000 型全数字化彩色多普勒超声仪, 探头中心频率 7.0 MHz, 患者仰卧, 在双侧颈总动脉 (common carotid artery, CCA)、颈内动脉 (internal carotid artery, ICA) 等处沿血管长轴进行测量。管腔内膜交界面到中层与外膜交界面之间的垂直距离即为 IMT。在此处及其前后 1 cm 处测三次, 计算平均厚度 (mIMT)。内径测量以前后壁内膜界面间距为准, 并在心室收缩末期测量。

1.4 血管内皮依赖性舒张功能检测

参照 Celermajer 等^[1]介绍的方法进行。采用美国 Acuson 128XP/10C 型彩色多普勒超声心动仪和 7.0 MHz 线性探头。患者仰卧, 右上肢外展 15°, 掌心向上, 探测右臂肘上 2~15 cm 处肱动脉的纵切面, 获得清晰图像后固定探头位置, 测量舒张末期内径, 取三个心动周期的平均值。每位受试者分别测量休息时、反应性充血后肱动脉内径。基础值 (D_0) 为患者仰卧休息 10 min 后测得。测定基础值后进行反应性充血试验: 将血压计袖带缚于前臂, 充气加

压至 300 mmHg, 持续 4 min 后放气, 放气后 60~90 s 测肱动脉内径 D_1 。整个测试过程中, 超声探头始终处于固定位置。血管内径测量每次均取同一部位。反应性充血后肱动脉内径的变化以第一次测量基础值的百分数表示, 即: $\Delta\% = (D_1 - D_0)/D_0 \times 100\%$ 。

治疗 1~2 周后, 随机抽取 5 例受试者, 检测其血管内皮功能, 两次测定的肱动脉内径分别为 3.87 ± 0.61 mm 和 3.76 ± 0.52 mm, 反应性充血所致肱动脉内径的舒张分别为 $4.06\% \pm 0.67\%$ 和 $4.50\% \pm 0.58\%$, 两者相比均无显著性差异 ($P > 0.05$)。对同一受试者检查, 两观察者间测量差异均 $< 6\%$ 。

1.5 血脂测定

采血前 24 h 禁酒及高脂饮食, 空腹 12 h 后采静脉血, 测定 TC、TG、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)。

1.6 统计学方法

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验、方差分析。因素间相关性采用多元逐步回归分析, 使用 SPSS 9.0 软件包进行分析, $P < 0.05$ 有显著性差异。

2 结果

2.1 一般情况比较

三组间年龄、性别、体重指数、吸烟人数、血压及血糖水平均无明显差异 (表 1, Table 1)。

表 1. 三组研究对象的一般资料 ($\bar{x} \pm s$, $n = 20$)

Table 1. Some general characters of three groups

Variable	Control	HC	CHD
Age (y)	72.7 \pm 8.29	70.1 \pm 6.35	73.9 \pm 8.04
Male/Female	16/4	16/4	17/3
BMI (kg/m ²)	22.5 \pm 2.2	22.1 \pm 2.2	23.2 \pm 2.0
SBP (mmHg)	138.7 \pm 13.2	131.4 \pm 15.2	128.4 \pm 14.7
DBP (mmHg)	83.7 \pm 9.1	78.7 \pm 8.5	81.3 \pm 9.3
Smoker (%)	35	40	30
Glucose (mmol/L)	4.71 \pm 0.50	4.28 \pm 0.63	4.90 \pm 0.72
TC (mmol/L)	5.07 \pm 1.11	6.79 \pm 0.98 ^a	6.95 \pm 1.15 ^a
TG (mmol/L)	1.59 \pm 0.46	2.23 \pm 0.68 ^a	2.17 \pm 0.54 ^a
LDLC (mmol/L)	2.83 \pm 0.65	4.09 \pm 0.74 ^a	4.37 \pm 0.83 ^a
HDLC (mmol/L)	2.02 \pm 0.53	1.55 \pm 0.41 ^a	1.35 \pm 0.51 ^a

a: $P < 0.05$, compared with control group. HC: hypercholesterolemia.

2.2 血脂水平比较

辛伐他汀治疗后, 原发性高胆固醇血症患者和冠心病伴高胆固醇血症患者血浆 TC、TG 及 LDLC 水

平均明显下降(表 2, Table 2)。

表 2. 辛伐他汀对血脂的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 2. Serum lipids reduction after simvastatin treatment

Index	Before treatment	After treatment
TC (mmol/L)	6.87 \pm 1.14	4.94 \pm 0.91 ^a
TG (mmol/L)	2.20 \pm 0.64	1.74 \pm 0.43 ^a
LDLC (mmol/L)	4.23 \pm 0.82	3.08 \pm 0.84 ^a
HDLc (mmol/L)	1.45 \pm 0.32	1.53 \pm 0.37

a: $P < 0.05$, compared with before treatment.

表 3. 辛伐他汀对颈动脉内膜一中膜厚度及肱动脉反应性充血的影响

Table 3. Effect of simvastatin on endothelium-dependent relaxing function and IMT of carotid ($\bar{x} \pm s$, $n = 20$)

Variable	Control group	HC Group		CHD Group	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Diameter of brachial arteries					
At rest (mm)	3.89 ±0.63	3.75 ±0.51	3.71 ±0.62	3.78 ±0.46	3.82 ±0.41
Reactive hyperaemia (mm)	4.24 ±0.43	3.94 ±0.55	3.99 ±0.53	3.87 ±0.48	4.00 ±0.58
Flow-mediated dilatation (%)	8.9 ±2.67	5.06 ±2.51a	7.52 ±2.79b	2.38 ±3.2a	4.70 ±3.1b
IMT(mm)					
Common carotid arteries	0.75 ±0.12	0.81 ±0.10 ^a	0.80 ±0.12	0.93 ±0.11 ^a	0.90 ±0.14
Internal carotid arteries	0.70 ±0.08	0.75 ±0.11	0.77 ±0.10	0.82 ±0.12 ^a	0.80 ±0.13

a: $P < 0.05$, compared with control group; b: $P < 0.05$, compared with before treatment.

2.4 相关性分析

将三组资料合并后发现, 肱动脉内皮依赖性舒张百分比随 TC 和 HDLC 值变化而变化。

3 讨论

血管内皮细胞通过合成释放多种血管活性物质, 维持血管舒张、抑制血小板聚集、抑制平滑肌细胞增殖和移行、减少胶原纤维及弹力纤维的生成, 对血管壁起重要的保护作用^[1]。研究表明, 血管内皮功能的改变是冠心病的最早期表现, 内皮完整性破坏后, 血中单核细胞和脂质成分易进入内皮下层, 造成动脉粥样硬化。高脂血症患者亦存在血管内皮功能失调^[2]。

内皮依赖性舒张是指内皮细胞在肱动脉血流迅速增加时生成一些舒张物质, 主要为氧化氮(nitric oxide, NO), 引起血管舒张。肱动脉血流介导的舒张功能成为评价内皮功能的主要生物学指标^[3]。本文采用的是反应性充血的生理刺激, 观察到的动脉管径变化反应了血管内皮依赖性舒张功能状况。

颈动脉 IMT 增厚也是一种反映早期动脉粥样

2.3 血管内皮依赖性舒张功能

三组颈总动脉 IMT、反应性充血引起肱动脉内径的变化均有显著性差异, 而肱动脉内径基础值无显著性差异。辛伐他汀治疗后, 原发性高胆固醇血症患者和冠心病伴高胆固醇血症患者肱动脉反应性充血舒张百分比均增加, 颈动脉 IMT 值无显著性变化(表 3, Table3)。

硬化的指标。IMT 的改变早于斑块的发生^[4]。即使是无症状的高脂血症患者, 其颈动脉 IMT 仍较正常人明显增厚, 提示此人群存在早期动脉粥样硬化。国外大样本临床研究表明, 降脂治疗可使颈动脉 IMT 增厚速度明显减缓^[5]。而本研究显示, 短期降脂治疗 IMT 无明显改变。

许多研究表明, TC 和 LDLC 水平增高是导致血管内皮功能紊乱的主要因素^[6]。LDLC 在血管内皮细胞被氧化成氧化型 LDL(oxidized LDL, oxLDL), 后者通过许多机制引起内皮细胞功能障碍^[7]。

动物实验及临床研究已证明 HDLC 对内皮的完整性有较强的保护作用, 具有抗动脉粥样硬化的作用, 可能与其能将多余的胆固醇从动脉壁中清除的作用有关。HDLC 抑制单核细胞移行, 并可阻止 LDL 的氧化修饰。oxLDL 是 NO 强大的灭活因子, 并通过增加溶血磷脂胆碱含量抑制内皮依赖性舒张, HDLC 可通过清除溶血磷脂胆碱防止其对内皮的损伤, 逆转 oxLDL 引起的损伤。HDLC 还可刺激动脉内皮细胞前列环素的合成, 降低动脉粥样硬化血管的收缩反应^[8]。

辛伐他汀治疗可保护内皮功能, 一方面降低 TC

和 LDLC 水平, 升高 HDLC 水平, 抑制 LDLC 氧化成 oxLDL, 预防其对血管内皮的损伤; 另一方面其对内皮功能的改善不依赖于调脂的功能。国外的研究表明, 辛伐他汀对内皮细胞可能有直接作用, 激活一氧化氮合酶(NOS), 引起内皮细胞 NO 的迅速释放, 导致内皮依赖性血管舒张反应^[9]。新近研究表明, 辛伐他汀不影响内皮细胞 NOS 的基因转录, 而是通过转录后机制是内皮细胞 NOS mRNA 表达上调, 提高 NOS 活性^[10]。

有效的降脂治疗对冠状动脉粥样硬化早期患者来说是一个良好的血管性保护措施, 内皮功能改善, 冠状动脉血流及心肌灌注将好转。

参考文献

- [1] Todd JA, Akimi U, Marie D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, **26**: 1 235-241
- [2] Reasure CB, Klein L, Weinteraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 1995, **332**: 481-487
- [3] Celebmajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults of atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, **340**: 1 111-115
- [4] Heiss G, Sharret AR, Barenas R, et al. Carotid arterosclerosis measured by B mode ultrasound in population: Association with cardiovascular risk factor in the ARIC study [J]. *Am J Epidemic*, 1991, **134**: 250-257
- [5] Pedersen TR, Olsson AG, Faergenao O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4s) [J]. *Circulation*, 1998, **97**: 1 453-460
- [6] Horio T, Kohno M, Murakawa K, et al. Increased plasma immunoreactive endothelin concentration in hypercholesterolemic rats [J]. *Atherosclerosis*, 1991, **89**: 239-249
- [7] John S, Schlaich M, Langenfeld M, et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients [J]. *Circulation*, 1998, **98**: 211-217
- [8] Vogel RA, Corrette MC, Plotnick GD, et al. The mechanism of improvement in endothelial function by pravastatin: direct effect or through cholesterol lowering [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **31**: 60-68
- [9] Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang JZ, et al. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, **33**: 234-241
- [10] Laufs U, Lafata VL, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors [J]. *Circulation*, 1998, **97**: 1 129-135

(此文 2001-04-09 收到, 2001-09-25 修回)

(此文编辑 文玉珊)

• 书讯 •

《实用临床胃肠病学》出版

由池肇春教授主编、国内老一代消化专家作编审顾问的《实用临床胃肠病学》全书 200 余万字, 本书是以诊断与治疗为重点, 内容实用新颖, 是一本理论水平高, 具有实用价值的大型胃肠病专著。由《中国医药科技出版社》出版, 定价每册 180 元, 多购者可优惠, 欲购者请直接与中国医药科技出版社直销部李振国联系订购。邮编: 100088, 电话: 010- 62227442, 010- 62236938