

[文章编号] 1007-3949(2003)11-06-0545-04

•临床研究•

调脂治疗对高血压病患者颈动脉粥样硬化及合并脑卒中的干预

朱世明, 刘 爽, 王立启, 吕以杰, 宋志民

(山东大学临床医学院 济南市中心医院, 山东省济南市 250013)

[关键词] 内科学; 高血压病患者颈动脉粥样硬化的调脂治疗; 颈动脉超声检测; 颈动脉粥样硬化; 动脉超声; 脑卒中

[摘要] 为探讨在降压治疗的同时调脂对高血压病患者颈动脉粥样硬化及合并脑卒中的干预作用。对 102 例高血压病患者应用微粒化非诺贝特进行为期 24 个月的调脂干预并与 105 例患者对照, 观察干预前后患者颈动脉超声及血脂等指标的变化。结果发现, 干预组调脂 24 个月后颈动脉内膜中膜厚度基本保持稳定, 内膜中膜厚度/内径比率及颈动脉斑块发生率均比调脂前有明显降低 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 干预组脑卒中的相对危险性降低 34%。提示在有效降压治疗的同时加用调脂, 对高血压病患者延缓颈动脉粥样硬化的进展和降低患者脑卒中的发生有良好的干预作用。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

Lipid Lowering Intervention of Carotid Arteriosclerosis and stroke in Hypertension

ZHU Shi-Ming, LIU Shuang, WANG Li-Qi, LU Yi-Jie, and SONG Zhi-Min

(Clinical Medical College of Shandong University, Jinan 250013, China)

[KEY WORDS] Hypertension; Lipid Lowering Therapy; Atherosclerosis; Carotid Artery; Sonography; Stroke; Intermedicine

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the interventional efficacy of lipid lowering therapy as well as blood pressure controlling in carotid arteriosclerosis and stroke of patients with hypertension. **Methods** The carotid artery color Doppler ultrasonography was examined and the levels of serum lipids were measured in 102 cases of hypertension using the Micronised Fenofibrate compared with 105 controls during 24 months. **Results** The intima-media thickness (IMT) of carotid artery was almost unchanged in lipid lowering intervention group after this period of treatment. The IMT/D ratio and the incidence of carotid arteriosclerosis plaque were reduced significantly after the therapy. The relative risk of stroke in intervention group was lowered by 34% compared with the controls. **Conclusion** The carotid arteriosclerosis and the stroke in hypertension could be well prevented with lipid lowering therapy while the patient's blood pressure had been controlled.

流行病学资料表明, 脑卒中及颈动脉粥样硬化与高血压、脂质代谢异常等危险因素有关, 控制这些因素可延缓颈动脉粥样硬化的进展和脑卒中的发生^[1]。我们于 1999 年 12 月~2001 年 11 月对 102 例高血压病患者进行了调脂干预并与 105 例患者对照, 探讨在降压治疗的同时, 调脂对高血压病患者颈动脉粥样硬化及合并脑卒中的干预作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

[收稿日期] 2003-03-24

[修回日期] 2003-08-04

[作者简介] 朱世明, 男, 1958 年出生, 山东省济南市人, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压, 联系电话 0531-5695301, E-mail 为 qiaoz179@haotmail.com。刘爽, 女, 1968 年出生, 山东省济南市人, 主治医师, 研究方向为脑卒中, 联系电话 0531-5695502。王立启, 男, 1969 年出生, 山东省临沂市人, 主治医师, 研究方向为高血压, 联系电话 0531-5695501。

高血压病的诊断依据世界卫生组织和国际高血压学会 (WHO/ISA) 制定的“高血压诊断及分级标准”。经颈动脉超声及血清总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和甘油三酯 (triglycerid, TG) 检测, 凡颈动脉内膜中膜厚度 (intima media thickness, IMT) ≥ 1.0 mm 或颈动脉斑块 ≥ 1 级; 血清 TC ≥ 5.72 mmol/L 或 TG ≥ 2.3 mmol/L 入选此研究, 共计 266 例。随机分为调脂干预组和对照组, 其中调脂干预组 137 例, 最后完成 102 例, 男性 63 例, 女性 39 例; 平均年龄 60.3 ± 11.9 岁, 平均收缩压 162.5 ± 11.3 mm Hg, 平均舒张压 101.6 ± 8.8 mm Hg, 高血压病史 12.2 ± 7.5 年。对照组 129 例, 最后完成 105 例, 男性 64 例, 女性 41 例; 平均 61.1 ± 10.7 岁, 平均收缩压 161.9 ± 12.1 mm Hg, 平均舒张压 102.1 ± 9.1 mm Hg, 高血压病史 12.0 ± 7.9 年。两组病例在性别、年龄、血压水平、高血压病史、血脂、颈动脉 IMT 及斑块分级等检测

指标方面比较均无显著性差异($P > 0.05$)。所有病例均经询问病史、体检、脑CT或核磁共振检查排除急、慢性脑血管病及脑部疾患。

1.2 研究方法

入选调脂干预组的受试者先进入为期2周的洗脱期。在此阶段受试者接受调脂药物“微粒化非诺贝特”口服治疗,200 mg/次,一日一次,并同时应用降压药物(血管紧张素转化酶抑制剂+钙拮抗剂)治疗,使收缩压降至 139.9 ± 17.7 mm Hg (1 mmHg = 133.33 Pa),舒张压降至 90.1 ± 12.3 mm Hg。其目的是在调脂干预前剔除不能耐受微粒化非诺贝特治疗或降压效果不理想及不能服从试验安排的患者。洗脱期后调脂干预组继续口服微粒化非诺贝特200 mg/次,一日一次,早餐后顿服并控制饮食。对照组受试者则仅应用相同降压药物和措施使收缩压降至 138.9 ± 18.6 mm Hg和舒张压降至 90.4 ± 13.1 mm Hg,控制饮食而不加用调脂药物。调脂干预组和对照组所有受试者均于调脂前、调脂中(12个月)和调脂后(24个月)共3次检测颈总动脉IMT、颈内动脉IMT及其内径(diameter, D)和IMT/D比率,同时检测血脂、血管内皮功能及肝肾功能并进行随访,包括血压测定,对感知功能和依赖性的评价,情感状态测试等,对研究终点的发生情况或其它严重事件进行评估。一级研究终点是脑卒中,包括缺血性和出血性。二级研究终点包括致命性或致残性脑卒中,应用Lindly分级系统评估患者的致残情况^[2],同时收集卒中转归资料。其它二级终点包括严重的心血管事

件(心肌梗死或心血管死亡)、急慢性肾功能衰竭等。

1.3 统计学处理

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组数据比较采用 t 检验,颈动脉斑块发生率比较采用 χ^2 检验,调脂干预前后比较采用配对 t 检验,调脂干预对脑卒中发生率、致残率及病死率的影响采用队列研究和Logistic回归分析。应用SPSS 9.0软件包,由山东大学公共卫生学院统计学教研室完成, $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 高血压病患者颈动脉内膜—中膜厚度的动态变化

调脂对高血压病患者颈动脉IMT及与血管内径(D)的比值见表1(Table 1)。可见调脂干预组经调脂24个月后颈动脉IMT基本保持稳定,调脂前后颈总动脉和颈内动脉IMT比较无显著性差异($P > 0.05$);调脂后颈总动脉IMT/D比率和颈内动脉IMT/D比率均比调脂前有明显降低($P < 0.05$),并且降低幅度以调脂干预12~24个月期间最大。干预组调脂前斑块发生率为39.22%,干预后为40.19%,调脂干预前后比较无显著性差异($P > 0.05$)。而对照组试验后颈总动脉IMT及颈内动脉IMT/D比率均比试验前明显增加($P < 0.05$),对照组试验后颈动脉斑块发生率(46.67%)比试验前(39.05%)明显增高($P < 0.05$)。

表1. 两组颈动脉内膜中膜厚度(IMT)与血管内径(D)的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Compare the intima-media thickness of carotid artery between lipid lowering intervention group and control group

指 标	调脂干预组($n=102$)			调脂对照组($n=105$)		
	处理前	处理中(12个月)	处理后(24个月)	处理前	处理中(12个月)	处理后(24个月)
颈总动脉IMT(mm)	0.946 ± 0.195	0.954 ± 0.201	0.958 ± 0.209	0.941 ± 0.186	0.957 ± 0.192	0.988 ± 0.216^a
颈总动脉的IMT/D	0.130 ± 0.026	0.126 ± 0.023	0.121 ± 0.023^a	0.128 ± 0.027	0.128 ± 0.028	0.130 ± 0.029
颈内动脉IMT(mm)	0.866 ± 0.275	0.870 ± 0.292	0.872 ± 0.294	0.863 ± 0.269	0.874 ± 0.271	0.885 ± 0.280
颈内动脉的IMT/D	0.149 ± 0.037	0.147 ± 0.037	0.140 ± 0.032^a	0.149 ± 0.039	0.154 ± 0.039	0.160 ± 0.039^a

a: $P < 0.05$, 与处理前相比

2.2 高血压病患者血脂等指标的动态变化

调脂引起高血压病患者血脂等指标的变化见表2(Table 2)。可见干预组调脂后血清TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇、氧化型低密度脂蛋白、载脂蛋白B100及P选择素水平均比调脂前明显降低;而血清高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白AI及一氧化氮水平均比调脂前明显升高($P < 0.05 \sim 0.01$)。

2.3 调脂对高血压病脑卒中发生率、致残率和病死率的干预

经统计分析发现,对照组在调脂试验期间(24个月)共发生脑卒中23例(缺血性卒中11例,出血性卒中12例),卒中发生率22.5%,其中致残性卒中10例,致死性卒中9例,分别占43.48%和39.13%。而干预组调脂干预期间共发生脑卒中11例(缺血性

卒中 6 例, 出血性卒中 5 例), 卒中发生率 10.78%, 其中致残性卒中 4 例, 致死性卒中 3 例, 分别占 36.36% 和 27.28%。经队列研究和 Logistic 回归生存分析发现, 调脂干预组脑卒中的发生率、致残率及病死

率均明显低于对照组 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。调脂干预组与对照组相比, 高血压病脑中相对危险性降低 34%, 致残性卒中和致死性卒中的相对危险性分别降低 27% 和 25%。

表 2. 调脂干预前后血脂等指标的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Compare the Levels of serum lipids before and after the lipid lowering therapy

指 标	调脂干预组 ($n = 102$)		调脂对照组 ($n = 105$)	
	处理前	处理后	处理前	处理后
总胆固醇 (mmol/L)	6.35 $\pm$ 2.08	5.49 $\pm$ 1.88 ^a	6.28 $\pm$ 1.99	6.40 $\pm$ 2.11
甘油三酯 (mmol/L)	2.39 $\pm$ 1.15	1.73 $\pm$ 0.97 ^b	2.27 $\pm$ 1.25	2.31 $\pm$ 1.30
HDLC (mmol/L)	1.32 $\pm$ 0.29	1.41 $\pm$ 0.32 ^b	1.31 $\pm$ 0.26	1.29 $\pm$ 0.25
LDLC (mmol/L)	3.33 $\pm$ 1.03	2.99 $\pm$ 0.99 ^a	3.30 $\pm$ 1.10	3.31 $\pm$ 1.13
ox-LDL (mg/L)	1.25 $\pm$ 0.36	1.01 $\pm$ 0.27 ^b	1.12 $\pm$ 0.34	1.25 $\pm$ 0.35
载脂蛋白 AI (g/L)	1.19 $\pm$ 0.22	1.31 $\pm$ 0.3 ^a	1.17 $\pm$ 0.21	1.11 $\pm$ 0.21
载脂蛋白 B100 (g/L)	1.22 $\pm$ 0.38	1.01 $\pm$ 0.27 ^a	1.20 $\pm$ 0.31	1.20 $\pm$ 0.32
P 选择素 (mg/L)	1.69 $\pm$ 0.45	1.42 $\pm$ 0.40 ^a	1.53 $\pm$ 0.42	1.61 $\pm$ 0.48
一氧化氮 (mmol/L)	86.5 $\pm$ 22.5	101.3 $\pm$ 27.4 ^b	83.3 $\pm$ 21.9	89.4 $\pm$ 22.6

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与处理前比较

3 讨论

临床及实验研究已证实调脂治疗能减少心血管疾病的病死率及心血管事件的发生率, 而调脂能否降低脑卒中发病尚无定论^[3]。本研究对高血压病患者在有效降压治疗的同时, 加用微粒化非诺贝特调脂干预, 结果发现调脂干预组患者经调脂 24 个月后颈动脉 IMT 基本保持稳定, 调脂干预前后颈总动脉 IMT 和颈内动脉 IMT 比较均无显著性差异 ($P > 0.05$)。而对照组患者在未加调脂干预的情况下, 试验期间 (24 个月) 颈总动脉 IMT 增加 0.052 $\pm$ 0.012 mm, 平均每 12 个月增加 0.025 mm, 比试验前有明显增加 ($P < 0.05$)。同时本研究发现干预组调脂后颈总动脉 IMT/D 比率和颈内动脉 IMT/D 比率均比调脂前有明显降低 ($P < 0.05$), 且降低幅度以调脂干预 12~24 个月期间最大。而对照组试验后颈内动脉 IMT/D 比率比试验前明显增加 ($P < 0.05$), 其余颈动脉超声指标试验后也比试验前有不同程序的增加。提示调脂干预除能减缓或阻止高血压病患者颈动脉 IMT 增长之外, 尚对颈动脉管壁弹性及血管舒张性有一定影响, 调脂能降低颈动脉血管壁僵硬, 增加血管弹性和扩张度, 使血管管径增加, 因而调脂干预后颈动脉 IMT/D 比率明显降低, 经颈动脉斑块检测分析后发现, 干预组患者颈动脉斑块发生率在调脂前后比较无显著性差异 ($P > 0.05$), 而对照组试验后颈动脉斑块发生率比试验前明显增高 ($P < 0.05$), 提示应用调脂干预能有效稳定高血压病患者的颈动脉斑块并能显著降低颈动脉斑块发生率。

本研究调脂药物为微粒化非诺贝特, 是苯氧芳酸衍生物非诺贝特的一种新的剂型, 其药物颗粒比标准剂型更小 (直径 50 nm), 使药物溶解的表面积增加, 因此药物在胃肠道的溶解率增加, 生物利用度约提高 30%^[4]。本研究发现, 干预组应用微粒化非诺贝特后, 患者血清 TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇、氧化型低密度脂蛋白、载脂蛋白 B100 及 P 选择素水平均有所降低, 而血清高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A1 及一氧化氮水平均有所升高, 与调脂干预前比较差异显著 ($P < 0.05 \sim 0.01$), 其中以血清 TG、氧化型低密度脂蛋白、高密度脂蛋白胆固醇和一氧化氮水平变化最为显著 ($P < 0.01$)。晚近资料表明微粒化非诺贝特调脂作用是通过氧化物酶增殖激活受体 (PPAR) 介导的^[5]。经由这个机制, 非诺贝特通过激活脂蛋白酶以减少载脂蛋白的产生, 增加脂质分解, 加速富含甘油三酯的脂蛋白从血浆中清除。激活乙酰辅酶 A 合成酶的表达, 继而刺激脂肪酸 β 氧化作用, 减少脂肪酸和甘油三酯的合成以及极低密度脂蛋白的产生。非诺贝特明显改善低密度脂蛋白亚型的分布, 产生大而密度低的低密度脂蛋白颗粒, 这些颗粒与细胞低密度脂蛋白受体有高度亲和力, 使低密度脂蛋白通过非致动脉粥样硬化的低密度脂蛋白受体途径分解代谢^[6]。干预组调脂干预期间脑卒中发生率比对照组明显降低 ($P < 0.01$), 经队列研究和 Logistic 回归生存分析校正后发现, 干预组的高血压病患者在有效控制血压的同时应用调脂干预, 能明显降低脑卒中的发生率、致残率和病死率, 相对危险性分别降低 34%、27% 和 25%。其机制涉

及调整患者的脂质及脂蛋白、载脂蛋白代谢,改善血管内皮功能,减缓颈动脉 IMT 增厚及稳定颈动脉斑块,减轻动脉血管壁及斑块内炎症反应,抗血小板聚集及防止血栓形成,提高和改善脑循环动力学状况等一系列因素^[7]。本研究结果表明,在有效控制血压的同时,调脂对高血压病存在脂质代谢异常、颈动脉 IMT 增厚和斑块形成的患者,预防脑卒中的发生具有良好的干预作用。

[参考文献]

- [1] Yatsu FM, Zivin J. Hypertension in acute ischemic strokes: not to treat. *Arch Neurol*, 1998, **42**: 996-1 008

- [2] Rossi GP, Zanin L, Zierler R. Excess prevalence of extracranial carotid artery lesions in renovascular hypertension. *Am J Hypertens*, 1999, **8** (1): 18-25
- [3] Garipey J, Massoneau M, Levenson J, Cave I. Evidence for invivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. *Hypertension*, 1999, **62**: 1 011-018
- [4] Mc Guinness C, Seccombe DW, Frohlich J, Vanhoutte P, Frohlich ED. Laboratory standardization of a large international clinical trial: the DAIS experience. *Clin Biochem*, 2000, **33** (1): 15-24
- [5] Laakso M, Lehtos. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patient with NIDD. *Clin Circ*, 1998, (): 1 421-430
- [6] Haffner SM. The importance of hyperglycemia in the nonfasting state to the development of cardiovascular disease. *Endocrine Rev*, 1998, **19**: 583-592
- [7] 陈琦玲,王及华,马济顺,孙宁玲. 同型半胱氨酸对高血压脑卒中患者血脂和颈动脉斑块的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (4): 345-346

(此文编辑 朱雯霞,胡必利)