

# 阿司匹林联合阿托伐他汀对高血压病合并糖尿病伴早期肾损害患者动脉僵硬度的影响

张灵<sup>1</sup>, 田国祥<sup>2</sup>, 魏万林<sup>1</sup>

(1. 北京军区总医院京西医院心内科, 北京市 100144; 2. 北京军区总医院急诊科, 北京市 100125)

[关键词] 动脉僵硬度; 阿司匹林; 阿托伐他汀; 尿微量蛋白; 踝臂血管指数; 踝臂指数

[摘要] **目的** 观察阿司匹林联合阿托伐他汀对高血压病合并糖尿病伴早期肾损害患者的动脉僵硬度的影响。**方法** 80 例高血压病合并糖尿病伴早期肾损害患者, 随机分为阿司匹林组(拜阿司匹林每天 100 mg)、阿司匹林与阿托伐他汀联合治疗组(简称联合治疗组)(拜阿司匹林每天 100 mg, 阿托伐他汀每天 20 mg), 治疗前和治疗后 20 周分别测定血脂、尿白蛋白、 $\beta_2$  微球蛋白、尿白蛋白排泄率(UAER)、踝臂血管指数、踝臂指数。**结果** (1) 血脂: 阿司匹林组、联合治疗组总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平均低于治疗前( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ ); 20 周后联合治疗组总胆固醇水平低于阿司匹林组( $P < 0.05$ )。 (2) 动脉僵硬度: 阿司匹林组、联合治疗组治疗前与治疗后踝臂血管指数( $12.67 \pm 1.40$  比  $11.20 \pm 0.87$ ,  $11.64 \pm 1.28$  比  $9.58 \pm 1.04$ )和踝臂指数( $0.87 \pm 0.12$  比  $0.98 \pm 0.11$ ,  $0.88 \pm 0.40$  比  $1.06 \pm 0.10$ )比较都有明显改善(均  $P < 0.05$ ); 20 周后联合治疗组与阿司匹林组相比, 踝臂血管指数和踝臂指数改善更明显(均  $P < 0.05$ )。 (3) 尿微量蛋白: 阿司匹林组尿白蛋白、 $\beta_2$  微球蛋白、UAER 治疗前后无明显差异, 20 周后联合治疗组的尿白蛋白、 $\beta_2$  微球蛋白、UAER 不仅与治疗前比较下降, 而且与阿司匹林组治疗后比较也降低(分别为  $13.30 \pm 2.87$  mg/L 比  $15.70 \pm 3.73$  mg/L,  $2.15 \pm 1.29$  mg/L 比  $3.13 \pm 0.38$  mg/L,  $20.02 \pm 7.62$   $\mu$ g/min 比  $23.13 \pm 7.60$   $\mu$ g/min, 均  $P < 0.05$ )。 (4) 多元线性回归分析显示, 血压和血糖水平是影响动脉僵硬度和微量蛋白尿的因素。**结论** 对于高血压病合并糖尿病伴早期肾损害患者, 阿司匹林与阿托伐他汀合用可以降低尿微量蛋白, 改善动脉僵硬度。动脉僵硬度和微量蛋白尿与血压及血糖水平相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Influence of Aspirin Combined with Atorvastatin on Arterial Stiffness in Hypertensive Patients with Complicating Diabetes and Early Renal Damage

ZHANG Ling<sup>1</sup>, TIAN Guo-Xiang<sup>2</sup>, and WEI Wan-Lin<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, Jingxi Hospital, the General Hospital of Beijing Military Area, Beijing 100144, China; 2. Emergency Department, the General Hospital of Beijing Military Area, Beijing 100125, China)

[KEY WORDS] Arterial Stiffness; Aspirin; Atorvastatin; Urine Microprotein; Cardial-ankle Vascular Index; Ankle-brachial Index

[ABSTRACT] **Aim** To observe the influence of aspirin combined with atorvastatin on arterial stiffness in the hypertensive patients with complicating diabetes and early renal damage. **Methods** The hypertensive patients with complicating diabetes and early renal damage ( $n = 80$ ) were randomly divided into the aspirin group (treated with 100 mg/d bayaspirin) and combination group (treated with 100 mg/d bayaspirin and 20 mg/d atorvastatin). The levels of blood lipids, urinary albumin,  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG), urinary albumin excretion rate (UAER), cardio-ankle vascular index (CAVI) and ankle-brachial index (ABI) were detected before the treatment and 20 weeks after the treatment respectively. **Results** (1) Blood lipids: the levels of total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDLC) in two groups were lower than those before the treatment ( $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ ). The TC level was lower in the combination group than that in the aspirin group ( $P < 0.05$ ) after 20 weeks. (2) Arterial stiffness: the indexes of CAVI ( $12.67 \pm 1.40$  vs  $11.20 \pm 0.87$ ,  $11.64 \pm 1.28$  vs  $9.58 \pm 1.04$ ) increased and ABI ( $0.87 \pm 0.12$  vs  $0.98 \pm 0.11$ ,  $0.88 \pm 0.40$  vs

[收稿日期] 2013-03-12

[作者简介] 张灵, 硕士, 主任医师, 主要研究方向为心血管内科, E-mail 为 lindazhangcx@yahoo.com.cn. 田国祥, 博士, 主治医师, 研究方向为心血管急诊内科. 通讯作者魏万林, 主要研究方向为心血管内科, E-mail 为 wei\_wanlin@126.com.

1.06 ± 0.10) in two groups were decreased significantly (all  $P < 0.05$ ) after the treatment. After 20 weeks the index changes of CAVI and ABI were more significant (all  $P < 0.05$ ). (3) Urine microprotein: the difference in the levels of urinary albumin,  $\beta_2$ -MG and UAER was not statistically significant in the aspirin group, but decreased in the combination group with statistical significance after the treatment, and compared to the aspirin group after the treatment, the decrease of urine microprotein was statistically significant (13.30 ± 2.87 mg/L vs 15.70 ± 3.73 mg/L, 2.15 ± 1.29 mg/L vs 3.13 ± 0.38 mg/L, 20.02 ± 7.62  $\mu\text{g}/\text{min}$  vs 23.13 ± 7.60  $\mu\text{g}/\text{min}$ , all  $P < 0.05$ ). (4) In multiple linear regression model, CAVI, ABI, UAER were all significantly associated with blood pressure and plasma glucose. **Conclusion** Aspirin combined with atorvastatin can decrease the urine microprotein and improve the arterial stiffness in hypertensive patients with complicating diabetes and early renal damage.

糖尿病、高血压病是当前世界范围内的流行病,发病率逐年升高,因其都具有发生动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)和血栓事件及慢性肾功能衰竭的高危风险,抗As和抗血小板治疗是两项基本的重要措施。因此,他汀类药物与阿司匹林都被推荐用于糖尿病和高血压病患者的一、二级预防。糖尿病肾病早期阶段的特征是尿微量蛋白轻度增加,逐步进展为大量蛋白尿和血清肌酐上升,最终发展为肾功能衰竭;随着肾功能的逐渐减退,发生心血管的危险性明显升高。微量蛋白尿与严重肾脏病变一样,都为心血管疾病和肾功能衰竭的危险因素。动脉弹性功能是反映血管功能状态的指标,动脉粥样硬化是慢性心血管疾病的病理基础,也是心血管疾病的重要危险因素。作为评估动脉僵硬指标,踝血管指数(cardio-ankle vascular index, CAVI)和踝臂指数(ankle-brachial index, ABI)已在临床广泛应用。本研究旨在探讨高血压病合并糖尿病伴早期肾损害患者动脉僵硬及微量蛋白尿影响因素和阿司匹林联合阿托伐他汀对动脉僵硬度的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

2007年1月至2009年12月我院住院或门诊的高血压合并糖尿病患者同时伴有微量蛋白尿者80例,男44例,女36例,年龄55~82岁。高血压患者符合2005年《中国高血压防治指南》修订版的高血压诊断标准,为1~2级高血压患者,或既往有明确高血压病史经服药血压控制者。糖尿病患者符合2007年《中国2型糖尿病防治指南》诊断标准,随机血糖 $\geq 11.1$  mmol/L (2 g/L),或空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L (1.26 g/L),或口服葡萄糖耐量试验2 h血糖 $\geq 11.1$  mmol/L (2 g/L),既往有糖尿病病史经治疗血糖控制者。早期肾损害标准:尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)20~200  $\mu\text{g}/$

min为微量白蛋白尿。排除继发性高血压、1型糖尿病、原发性肾脏疾病、肝功能异常、肾功能血肌酐、尿素氮增高及显性蛋白尿者,肿瘤、合并感染者,入院前8周口服调脂药物或抗氧化剂者。

### 1.2 实验设计

在入院次日空腹抽血测定血脂、血糖、肝肾功能等,测定动脉僵硬度CAVI和ABI,并留取清晨中段尿。随机分为阿司匹林组:40例,男19例,女21例,年龄51~82岁,平均61 ± 4岁,拜阿司匹林(拜耳制药有限公司)每天100 mg;阿司匹林、阿托伐他汀联合治疗组(简称联合治疗组):40例,男25例,女15例,年龄55~81岁,平均65 ± 2岁,拜阿司匹林每天100 mg和阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司)每天20 mg。两组都在常规治疗基础上分别服用阿司匹林或阿司匹林加阿托伐他汀,治疗前和治疗后20周分别测定血脂、尿微量蛋白、CAVI和ABI。

### 1.3 动脉僵硬度的测定

用VS-1000动脉硬化检测仪(北京福田电子医疗器械有限公司)。CAVI与ABI测量方法:受试者仰卧位休息5~10 min后,分别将12 cm × 40 cm的袖带置于双上臂及踝部,心电电极联置于双手腕上,心音传感器贴胸骨角附近进行调整,以心音基线平稳、能明确区分第一心音和第二心音为准;膝脉传感器放在膝盖部位,将气囊对准腘窝中部固定,之后输入受试者的信息,测量CAVI和ABI。

### 1.4 尿微量蛋白的测定

受试者留取清晨中段尿样,采取放射免疫的方法测定尿白蛋白、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -MG),留24 h尿采用速率散射比浊法(仪器为AU400分析仪,及配套试剂)测定尿白蛋白排泄率。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 $q$ 检验,计数资料以率表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。采用多元逐步回归分析影响CAVI、ABI、UAER的因

素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本临床资料

两组受试者年龄、性别、吸烟、尿素氮、肌酐及服药情况(正在服的降糖和降压药物)比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ;表 1)。在 20 周观察期不增加新药并维持剂量不变。

### 2.2 两组治疗前后血脂、动脉僵硬度及尿微量蛋白的比较

与治疗前比较,阿司匹林与联合治疗均能降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平,改善 CAVI 和 ABI(均  $P < 0.05$ ),联合治疗组 CAVI 和 ABI 的改善均优于阿司匹林组(均  $P < 0.05$ )。阿司匹林治疗对高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、甘油三酯、尿白蛋白、 $\beta_2$ -MG、UAER 无明显影响。联合治疗可以降低甘油三酯、尿白蛋白、 $\beta_2$ -MG、UAER(均  $P < 0.05$ )(表 2)。

表 1. 两组一般资料比较

Table 1. Baseline data of two groups

项 目	阿司匹林组	联合治疗组
例数(男/女)	40(19/21)	40(25/15)
年龄(岁)	61 ± 4	65 ± 2
吸烟	60.0%	60.0%
尿素氮(mmol/L)	6.8 ± 0.8	6.5 ± 2.0
肌酐(μmol/L)	83.8 ± 2.8	93.8 ± 3.8
服药百分比		
阿司匹林	45%	47%
ACEI/ARB	21%	23%
β受体阻滞剂	13%	9%
钙拮抗剂	48%	51%
双胍类	47%	43%
磺脲类	29%	25%
胰岛素	5%	7%

ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor);ARB:血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockade)。

表 2. 两组治疗前后血脂、动脉僵硬度及尿微量蛋白的比较

Table 2. Comparison of the observed indicators before and after treatment in two groups

项 目	阿司匹林组		联合治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
总胆固醇(mmol/L)	4.38 ± 0.25	3.84 ± 1.33 <sup>a</sup>	4.33 ± 0.20	2.95 ± 0.23 <sup>bc</sup>
甘油三酯(mmol/L)	1.99 ± 0.44	2.16 ± 0.56	1.82 ± 0.25	1.31 ± 0.25 <sup>bc</sup>
HDLC(mmol/L)	1.00 ± 0.06	0.99 ± 0.04	1.02 ± 0.07	0.89 ± 0.06 <sup>a</sup>
LDLC(mmol/L)	2.61 ± 0.24	1.97 ± 0.14 <sup>b</sup>	2.60 ± 0.21	1.69 ± 0.18 <sup>b</sup>
收缩压(mmHg)	148.6 ± 7.5	135.3 ± 4.4 <sup>b</sup>	148.7 ± 6.8	133.7 ± 3.9 <sup>b</sup>
舒张压(mmHg)	89.1 ± 9.5	83.2 ± 5.0 <sup>b</sup>	91.1 ± 8.9	82.4 ± 5.9 <sup>b</sup>
空腹血糖(mmol/L)	6.81 ± 0.47	5.54 ± 0.50 <sup>a</sup>	6.97 ± 0.76	5.71 ± 0.65 <sup>a</sup>
餐后 2 h 血糖(mmol/L)	9.12 ± 0.64	6.80 ± 1.21 <sup>a</sup>	9.02 ± 0.67	7.01 ± 0.91 <sup>a</sup>
心踝血管指数	12.67 ± 1.40	11.20 ± 0.87 <sup>a</sup>	11.64 ± 1.28	9.58 ± 1.04 <sup>bc</sup>
踝臂指数	0.87 ± 0.12	0.98 ± 0.11 <sup>a</sup>	0.88 ± 0.14	1.06 ± 0.10 <sup>bc</sup>
尿白蛋白(mg/L)	16.52 ± 4.28	15.70 ± 3.73 <sup>a</sup>	17.30 ± 3.17	13.30 ± 2.87 <sup>bc</sup>
$\beta_2$ 微球蛋白(mg/L)	3.37 ± 1.52	3.13 ± 0.38	4.80 ± 1.35	2.15 ± 1.29 <sup>bc</sup>
UAER(μg/min)	24.16 ± 8.97	23.13 ± 7.60 <sup>a</sup>	25.13 ± 9.64	20.02 ± 7.62 <sup>bc</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与本组治疗前比较; c 为  $P < 0.05$ , 与阿司匹林组比较。

### 2.3 多元逐步回归分析

分别以 CAVI、ABI、UAER 为因变量,以年龄、性

别、收缩压、舒张压、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、LDLC、HDLC、总胆固醇、甘油三酯为自变量,进行多元

逐步回归分析。入选与剔除标准均为 0.05。结果显示,收缩压、舒张压、空腹血糖、餐后 2 h 血糖是影

响动脉僵硬度和微量蛋白尿的危险因素(表 3)。

表 3. 影响动脉僵硬度及尿微量蛋白的多元逐步回归分析

Table 3. Multivariate Logistic regression analysis of CAVI, ABI, UAER and other risk factors

因变量	自变量	回归系数	SE	Wald $\chi^2$	OR	95% CI	P 值
CAVI	收缩压	2.830	0.45	40.20	7.75	7.30 ~ 43.20	0.025
	舒张压	0.540	0.36	8.14	2.05	1.02 ~ 4.09	0.004
	空腹血糖	0.427	0.42	6.78	1.04	1.01 ~ 1.07	0.001
	餐后 2 h 血糖	0.811	0.25	8.16	2.13	2.03 ~ 3.59	0.004
ABI	收缩压	-0.775	0.36	4.42	2.14	1.05 ~ 4.34	0.001
	舒张压	-0.810	0.37	9.39	1.44	1.04 ~ 1.08	0.001
	空腹血糖	-0.540	0.36	5.50	1.84	1.11 ~ 3.05	0.004
	餐后 2 h 血糖	-0.850	0.30	3.87	1.54	1.43 ~ 4.58	0.001
UAER	收缩压	1.635	0.26	7.08	3.93	2.35 ~ 6.58	0.024
	舒张压	0.311	0.41	7.89	1.04	1.02 ~ 1.06	0.010
	空腹血糖	2.031	0.53	12.73	6.68	2.35 ~ 18.99	0.013
	餐后 2 h 血糖	0.309	0.38	6.67	1.08	1.98 ~ 3.34	0.009

### 3 讨论

高血压病与糖尿病共同的发病机制都与血管内皮功能异常导致动脉粥样硬化有关。高血压导致肾脏细小动脉硬化,肾小球基底膜的静电屏障受损和通透性增加,相应的肾小管由于缺血而萎缩或消失,从而肾小管对滤过的白蛋白重吸收减少<sup>[1]</sup>。尿白蛋白和  $\beta_2$  微球蛋白在高血压肾损害的早期即可增高<sup>[2]</sup>。糖尿病对血管功能的损害导致大血管和微血管并发症已得到认识。高血压合并糖尿病的患者,肾小动脉硬化进一步加重肾小球功能的损害,肾小球滤过膜的完整性遭到破坏时小分子的尿微量蛋白即可自肾小球基底膜漏出。有研究表明,尿微量蛋白的出现提示血管内皮损伤,不仅是全身血管功能异常的标志<sup>[3,4]</sup>,而且是预测心血管事件的重要标志物。CAVI 是一项不依赖血压的早期动脉硬化评价指标,反映动脉僵硬度和顺应性;动脉弹性的减弱及僵硬度的增加与心脑血管疾病死亡率相关,是动脉硬化性疾病的强预测影子<sup>[5]</sup>。ABI 不仅作为外周动脉硬化重要标志,也是全身 As 存在的重要标志,其与 CAVI 异常发生于动脉斑块形成之前,对 As 研究和诊断有重要的临床价值。本研究多元回归分析显示,收缩压、舒张压、血糖水平既是影响动脉僵硬度的危险因素,也是影响尿微量蛋白的因素。高血压合并糖尿病患者肌酐、尿素

氮正常时就有尿微量蛋白的产生,CAVI 增高及 ABI 降低,提示动脉僵硬度增加,这可能与尿微量蛋白的出现引起血管内皮损伤有关<sup>[3,4]</sup>。

糖尿病血栓性事件和糖尿病肾病导致肾功能衰竭是影响患者生活质量和威胁患者生命的主要原因,其中血小板功能异常在动脉血栓形成过程中扮演着重要的角色。因此,抗血小板治疗成为当今预防糖尿病患者心脑血管并发症和缺血性事件发生的重要策略。已有多项研究证实阿司匹林一级预防可使糖尿病合并高血压患者发生心肌梗死的风险下降 36%,主要心血管事件风险下降 15%<sup>[6-8]</sup>。2005 年报道的女性健康研究(WHS)<sup>[9]</sup>结果显示,阿司匹林可使脑卒中风险下降 24%,其中糖尿病亚组脑卒中风险下降高达 58%,足见其使糖尿病患者获益显著。2008 年公布的小剂量阿司匹林对 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化事件研究(J-PAD 研究)<sup>[10]</sup>结果证实,小剂量阿司匹林可以显著降低 2 型糖尿病患者致死性心脑血管疾病的风险。动脉粥样硬化的发生、发展是一个多因素的复杂过程,是与血小板、白细胞等多种细胞和因子有关的动脉血管特殊的慢性炎症疾病,As 斑块的发展进程就是炎症反应的过程<sup>[11]</sup>。血小板作为一种炎症细胞,在 As 的发生发展中起着重要的作用<sup>[12]</sup>。有研究表明抗血小板药物除具有抗血栓形成的作用外,还可抑制 As 斑块形成和进展<sup>[13]</sup>。2008 年美国糖尿病协会

(American Diabetes Association, ADA) 糖尿病治疗指南<sup>[14]</sup>推荐:使用阿司匹林(每天 75 ~ 162 mg)作为心血管病风险增加的 1 型或 2 型糖尿病患者的一级预防措施,包括年龄 >40 岁或有任何一项危险因素(心血管疾病家族史、高血压、吸烟、血脂异常或白蛋白尿)的患者(A 级证据)。心脑血管并发症是糖尿病患者死亡的最常见原因,而动脉粥样硬化斑块破裂导致的血小板聚集是血栓栓塞事件发生的关键环节,因此抗血小板治疗对预防糖尿病并发症具有重要意义。本研究结果显示,高血压病合并糖尿病患者抗血小板治疗 20 周后,总胆固醇和 LDLC 较治疗前明显降低( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ ),动脉硬化指标 CAVI、ABI 也明显改善( $P < 0.05$ );但尿蛋白、 $\beta_2$  微球蛋白和尿蛋白排泄率未见降低。说明高血压病合并糖尿病早期有微量蛋白尿患者,在常规治疗基础上加以抗血小板治疗,虽对微量蛋白尿无明显改善,但随血脂水平的降低以及时间推移和生活方式调节,可明显改善动脉硬化的程度,同时可能还与抗血小板药物通过阻断血小板的聚集活化,发挥抗血栓作用,以及通过抗炎作用,使血脂水平降低,阻遏了 As 的进展有关。为临床应用抗血小板药物防治 As 提供了理论依据。

值得注意的是,抗炎治疗防治 As 并不局限在应用抗血小板药物这一角度,严格控制血压、降低血糖、改善胰岛素抵抗等都能延缓 As 的进展。临床业已证实,他汀类药物在降低血清 LDLC 水平的同时,还可以延缓甚至逆转动脉粥样硬化斑块的进展,具有显著的预防动脉硬化性疾病进展的作用。脂毒性(lipotoxicity)在糖尿病具有重要作用,高脂血症不仅直接参与胰岛  $\beta$  细胞损伤的发生过程,LDLC 还可以通过作用肾小球系膜细胞上的 LDL 受体,导致系膜细胞和足细胞的损伤,加重蛋白尿、肾小球及肾小管间质纤维化的进展,血脂紊乱对肾功能的损害作用可能与损伤血管内皮,参与了肾小球硬化的发生和发展有关。他汀类药物治疗对改善 As 患者的预后,取得了令人瞩目的成就,除公认的降胆固醇作用外,其还具有多效性,例如有保护血管内皮细胞、抑制炎症、抗氧化、抑制血小板聚集和稳定斑块等多种作用;他汀类药物最重要、最关键的治疗作用就是抗 As<sup>[15]</sup>。本研究中,与治疗前比较,阿司匹林组总胆固醇和 LDLC 水平均显著降低,动脉僵硬度明显改善( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ );联合治疗组治疗 20 周后与阿司匹林组相比,总胆固醇水平更进一步降低,动脉僵硬度的改善更明显(均  $P <$

0.05)。阿司匹林组尿蛋白、 $\beta_2$ -MG、UAER 治疗前后差异无统计学意义,而联合治疗组不仅与治疗前比较尿蛋白、 $\beta_2$ -MG、UAER 的下降有统计学差异,而且与阿司匹林组治疗后比较尿微量蛋白的降低也有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。阿司匹林联合阿托伐他汀治疗不仅降低尿的微量蛋白产生,而且改善动脉的僵硬度较单用阿司匹林更加显著,因此,阿司匹林与阿托伐他汀合用不仅能给单纯高血压和糖尿病患者带来临床益处,而且还能降低高血压病合并糖尿病患者早期肾损害的尿微量蛋白出现,并可改善动脉僵硬度,延缓动脉硬化。这可能是他汀类药物直接改善脂代谢,抑制血小板聚集,抗炎和免疫调节,改善内皮细胞功能,抑制系膜细胞增生、细胞外基质产生和纤维蛋白溶解酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)表达,减轻肾脏病变,延缓肾小球硬化的发生;此外,他汀类药物与阿司匹林对抑制 As 的进展具有协同作用<sup>[16,17]</sup>。有学者建议,对具有多重心血管危险因素的高血压病合并糖尿病患者,应尽早进行多重危险因素的综合干预<sup>[18]</sup>。

综上所述,高血压病合并糖尿病患者不仅有动脉僵硬度的增加,早期就有尿微量蛋白的产生,阿司匹林联合阿托伐他汀治疗不仅可降低尿的微量蛋白产生,遏制早期肾损害,并对改善动脉僵硬度、延缓动脉硬化的进展具有协同作用。本研究因伦理学因素未能设单用阿托伐他汀组或空白对照,致使不能了解单用阿托伐他汀的效果是否比阿司匹林联合阿托伐他汀更好,同时样本例数有限,尚需设计更科学严谨的大样本的临床试验,以进一步论证本文观点。

#### [参考文献]

- [1] Zucchelli P, Zuccala A. Progression of renal failure and hypertension nephrosclerosis [J]. *Kidney Int*, 1998, 68 (Suppl): S55-S59.
- [2] 李卫红, 张灵, 胡雪红, 等. 缬沙坦对原发性高血压早期肾功能损害的作用[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2009, 7(1): 175-176.
- [3] Gall AM, Burch-Johnsen K, Hougard P, et al. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM [J]. *Diabetes*, 1995, 44(11): 1 303-309.
- [4] Cosson E, Pham I, Valensi P, et al. Impaired coronary endothelium dependent vasodilation is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and angiography normal coronary arteries [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(1): 107-110.

- [5] Safar ME, Levy BI, Struijyer H, et al. Current perspectives on arterial stiffness and puls pressure in hypertension and cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2003, 107(10): 2 864-868.
- [6] Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report the aspirin component of the on-going physicians' health study [J]. *N Engl J Med*, 1989, 321(3): 129-135.
- [7] ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus; Early treatment diabetic retinopathy study report [J]. *JAMA*, 1992, 268(10): 1 292-300.
- [8] Hamson L, Zanehetti A, Carruthers G, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension; Principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial [J]. *Lancet*, 1998, 351(9118): 1 755-762.
- [9] Ridker PM, Cook NR, Lee LM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(13): 1 293-304.
- [10] Ogawa H, Nakayama M, Blorimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes; A randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2008, 300(18): 2 134-141.
- [11] Libby P, Riddker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1 135-143.
- [12] Huo Y, Schober A, Forlow SB. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E [J]. *Nat Med*, 2003, 9(1): 61-67.
- [13] Cyrus T, Sung S, Zhao L. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. *Circulation*, 2002, 106(10): 1 282-287.
- [14] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008 [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31 (Suppl 1): S12-S54.
- [15] Steffel J, Luscher TF. Predicting the development of atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2009, 119(7): 919-921.
- [16] Lim MJ, Spencer FA, Gore JM, et al. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; perspectives from a large multinational registry [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(11): 1 063-067.
- [17] Mason JC, Ahmed Z, Mankoff R, et al. Statin-induced expression of decay-accelerating factor protects vascular endothelium against complement-mediated injury [J]. *Circ Res*, 2002, 91(8): 696-703.
- [18] 李雷, 杨荣礼, 李平静, 等. 瑞舒伐他汀对2型糖尿病患者血管内皮功能的影响 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2011, 3(4): 281-283.

(此文编辑 曾学清)