

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2016)24-10-0994-07

阿托伐他汀治疗对原发性高血压患者视觉电生理的影响

裴芳¹, 黄骥¹, 李锐锋², 李琳², 唐素琼¹, 黄婕¹, 肖睿¹, 陈诗佳¹, 王雅佗¹, 谷君¹

(中国人民武装警察部队重庆市总队医院 1.心血管内科, 2.眼科中心, 重庆市 400061)

[关键词] 阿托伐他汀; 高血压性视网膜病变; 闪光视网膜电图

[摘要] **目的** 观察在常规降压药物治疗的基础上加用阿托伐他汀对原发性高血压性视网膜病变(HR)患者视觉电生理的影响和疗效。**方法** 将原发性高血压合并视网膜病变患者238例,随机分为阿托伐他汀组132例与常规治疗组106例。两组均给予相同的降压药物治疗,阿托伐他汀组在此基础上加用阿托伐他汀治疗。对比观察两组患者用药前和用药后6个月、12个月、24个月闪光视网膜电图(FERG)a波、b波和振荡电位(OP)的变化情况。**结果** 两组患者治疗后收缩压(SBP)和舒张压(DBP)均较治疗前显著下降($P<0.001$),FERG中a波、b波、OP及各子波潜伏期均显著缩短($P<0.05$ 或 $P<0.001$),振幅显著延长($P<0.05$ 或 $P<0.001$),且疗程越长,上述差异越大。与同期常规治疗组比较,阿托伐他汀组能更有效控制血压、血脂和体质指数($P<0.05$ 或 $P<0.001$),但血压下降与其降脂作用无显著相关性($P>0.05$)。自用药后12个月起,阿托伐他汀组FERG中a波、b波、OP及各子波潜伏期均显著短于常规治疗组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),振幅均显著长于常规治疗组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),用药后24个月上述差异更明显($P<0.01$ 或 $P<0.001$)。主成分Logistic回归分析显示SBP、DBP、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇的下降幅度及阿托伐他汀的应用是影响HR患者视觉电生理改善的主要因素($P<0.05$ 或 $P<0.001$)。**结论** 阿托伐他汀协同降压药物治疗提高了HR的疗效,使异常的视觉电生理得到改善。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

Therapeutical Effect of Atorvastatin on Visual Electrophysiological Changes in Patients with Hypertensive Retinopathy

PEI Fang¹, HUANG Ji¹, LI Rui-Feng², LI Lin², TANG Su-Qiong¹, HUANG Jie¹, XIAO Rui¹, CHEN Shi-Jia¹, WANG Ya-Tuo¹, and GU Jun¹

(1.Department of Cardiology, 2.Department of Ophthalmology, Chongqing Municipal Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Force, Chongqing 400061, China)

[KEY WORDS] Atorvastatin; Hypertensive Retinopathy; Flash Electroretinogram

[ABSTRACT] **Aim** To observe the therapeutical effect of atorvastatin taken orally together with antihypertensive medicine on visual electrophysiological changes in patients with hypertensive retinopathy (HR). **Methods** 238 patients with essential hypertension complicated with retinopathy were enrolled in the study, and were randomly divided into atorvastatin group (132 cases) and the conventional treatment group (106 cases). The patients of two groups were given the same oral antihypertensive medicine. On the basis, the patients in the atorvastatin group were treated with atorvastatin. The changes of flash electroretinogram (FERG) a-wave, b-wave and oscillatory potential (OP) were observed and compared before and after 6, 12, 24 months of treatment in the two groups. **Results** In the two groups, after treatment, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were significantly lower than those before treatment ($P<0.001$), FERG a-wave, b-wave, OP and the wavelets latent periods were significantly shortened ($P<0.05$ or $P<0.001$), the amplitudes were significantly prolonged ($P<0.05$ or $P<0.001$), and the longer the duration, the greater the difference. Compared with the same period conventional treatment group, blood pressure, blood lipid and body mass index could be effectively controlled in atorvastatin group ($P<0.05$ or $P<0.001$), but blood pressure decline did not significantly correlate

[收稿日期] 2016-04-13

[修回日期] 2016-05-14

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81200193);重庆市卫生计生委医学科研项目(20142230)

[作者简介] 裴芳, 博士后, 副主任医师, 主要从事心血管疾病的临床和基础研究, E-mail 为 gypeifang@163.com。通讯作者黄骥, 博士, 副主任医师, 主要从事冠心病和高血压研究, E-mail 为 huangji6905@163.com。李锐锋, 副主任医师, 研究方向为眼底病和角结膜病的诊治, E-mail 为 rlf20160228@126.com。

with the lipid-lowering effect ($P>0.05$). 12 months after drug use, compared with conventional treatment group, FERG a-wave, b-wave, OP and the wavelets latent periods were significantly shortened ($P<0.05$ or $P<0.01$), the amplitudes were significantly prolonged ($P<0.05$ or $P<0.01$) in atorvastatin group, and 24 months after drug use, the above differences were more obvious ($P<0.01$ or $P<0.001$). Principal component Logistic regression analysis showed that the decrease range of SBP, DBP, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and the application of atorvastatin were the main factors influencing the improvement of visual electrophysiology in patients with HR ($P<0.05$ or $P<0.001$). **Conclusion** Atorvastatin therapy on the basis of conventional anti-hypertensive drugs can obviously improve the effect in the treatment of HR with the improvement of visual electrophysiology.

原发性高血压病是当今世界威胁人类健康的重要疾病,也是我国最大的流行病之一,据卫生部统计显示,目前我国高血压病平均发病率约 11.88%,已经成为世界上高血压危害最严重的国家之一^[1]。长期高血压不仅会引起心、脑、肾的损害,还可导致包括视网膜动脉在内的全身小血管痉挛硬化,严重者伴有视网膜水肿、絮状渗出或火焰状出血、视神经乳头水肿等变化,从而影响视网膜功能,导致视力减退甚至失明,称为高血压性视网膜病变(hypertensive retinopathy, HR)^[2]。研究显示,控制血压后 HR 体征可以消退^[3]。然而,改善微血管结构和功能的他汀类药物是否有减轻视网膜损害的作用尚不清楚。视网膜电图(electroretinogram, ERG)是判断视网膜功能可靠且灵敏的客观指标,因此,本研究通过观察阿托伐他汀治疗对 HR 患者 ERG 的影响,探讨阿托伐他汀对 HR 的保护作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组

连续入选我院心内科门诊及住院原发性高血压合并视网膜病变患者 238 例 476 眼。其中,男 155 例(310 眼),女 83 例(166 眼),年龄 47~68 岁,平均 62.68 ± 10.13 岁,高血压病程 5~21 年,平均 15.00 ± 5.98 年,均符合《中国高血压防治指南 2010》^[4] 高血压诊断标准及高血压性视网膜病变 Keith-Wagener 的 4 级分类法。经体检排除:(1)继发性高血压;(2)血压长期 $>180/110$ mmHg;(3)恶性或急进型高血压;(4)HR 出血急性期;(5)其他原因致视网膜病变;(6)有青光眼无法散瞳行眼底检查;(7)重度心功能不全;(8)肝功能不全;(9)肾功能不全;(10)重度慢性阻塞性肺病;(11)糖尿病;(12)严重脑血管疾病;(13)冠心病;(14)心肌病;(15)瓣膜病;(16)先天性心脏病;(17)外周血管疾病;(18)血液病;(19)自身免疫性疾病;(20)妊娠或哺乳期妇女;(21)精神异常及不愿合作;(22)对

阿托伐他汀过敏或因其他原因不能使用阿托伐他汀。本研究经过医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。采用随机双盲法将入选患者分为两组:(1)阿托伐他汀组,132 例 264 只眼;(2)常规治疗组,106 例 212 只眼。随机方法采用计算机数字表法。

1.2 治疗方法

所有入选患者在服药前停用任何降压药物 5 个半衰期和他汀类药物 1 个月(给予安慰剂),两组患者接受苯磺酸氨氯地平片(商品名:络活喜,辉瑞制药有限公司)5 毫克/天进行降压治疗,血压控制目标:收缩压 <140 mmHg,舒张压 <90 mmHg,治疗 2 周后血压不达标者将苯磺酸氨氯地平片加量至 10 mg/d。若 2 周后血压仍不达标者酌情加用双氢克尿噻(常州制药厂有限公司)12.5~50 毫克/天。阿托伐他汀组在此基础上加用阿托伐他汀钙片(商品名:立普妥,辉瑞制药有限公司)20 mg,每晚 1 次口服,若血胆固醇水平高,予阿托伐他汀钙片 40 mg,每晚 1 次,待低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)降至 <2.6 mmol/L 后改为 20 mg,每晚 1 次。

1.3 病史采集和体格检查

由经过统一培训的专职人员采集患者的年龄、性别、既往病史、饮食、锻炼、吸烟及饮酒情况等,并对所有研究对象进行常规体格检查。身高、体质量在直立、免冠、脱鞋、穿单衣情况下测量。血压采用标准立式水银柱血压计测量,根据被检者的上臂围选择适当袖带。体质指数(body mass index, BMI)=体质量(kg)/身高(m)²。

1.4 观察指标

1.4.1 血压监测 所有患者的血压进行定期检测,治疗开始前给予详细记录,以后每 10 天做 1 次记录,观察患者在治疗期间的血压情况。每次测量血压要求被测对象坐位休息至少 10 min 以上,使用台式水银血压计(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司)测量右上臂静息状态血压。收缩压以 Korotkoff

第 1 音为准,舒张压以 Korotkoff 第 5 音为准,对每位研究对象连续测量血压 3 次,每次间隔 1 min,后两次血压测量的平均值作为被测对象的血压值,并记录。

1.4.2 ERG 检查 所有被检者用 1%复方托品酰胺眼液扩瞳至 8 mm 大小,暗适应 30 min 后,单眼分别记录。被检眼滴入 1%丁卡因表面麻醉后,在角膜电极中滴入少许甲基纤维素,放置角膜记录电极,参考电极和地电极为盘状银制电极,分别置于前额正中和右耳垂。按国际标准化委员会颁布的临床 ERG 标准,用美国 Nicolet 公司 Sprin 型电生理检查仪、全视野刺激器及配套记录仪测量闪光 ERG (flash electroretinogram,FERG) 中 a 波和 b 波的潜伏期和振幅、振荡电位 (oscillatory potential, OP) 各子波的潜伏期和振幅。每眼重复 3~4 次,每次间隔 4~5 s 左右,选择最佳波型进行测量,取其平均值。

1.4.3 实验室检查 检测并记录患者血、尿、大便常规;采集清晨空腹 12 h 静脉血标本,测定肝肾功能、电解质、血糖、血脂全套及肌酸磷酸激酶。

所有患者均于入选及随机治疗后 6、12、24 个月对上述观察指标进行检查和复查,其中,血压、视力、眼底和视觉电生理检查在治疗前后均由同一医师完成。

1.5 疗效判定

视觉电生理各指标改善为有效,改善不明显或加重为无效。有效率=有效例数/总例数×100%。

1.6 安全性评价

安全性参数包括不良事件发生率、生命体征和临床生物化学指标。临床生物化学指标包括血、尿、大便常规,肝、肾功能,电解质,血糖、血脂全套及肌酸磷酸激酶。

1.7 统计学处理

计量资料数据均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料数据采用频数、百分数表示。组间比较采用 *t* 检验或重复测量数据的混合回归模型 (mixed regression model) 进行分析,分类变量采用 χ^2 检验。评价影响 HR 视觉电生理改善的因素采用主成分 Logistic 回归分析方法。血脂指标与血压变化的相关分析采用 Pearson 相关性分析。所有数据应用 Stata 12.0 软件进行统计学处理。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料分析

治疗前两组年龄、性别、病程、血压水平、BMI、

空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、LDLC、视网膜病变分级以及本研究观察终点前降压药物使用情况比较均无显著性差异 ($P>0.05$),具有可比性(表 1)。

表 1. 两组临床基线资料比较
Table 1. Comparison of baseline data between two groups

| 项 目 | 阿托伐他汀组 (132 例,264 眼) | 常规治疗组 (106 例,212 眼) | <i>P</i> 值 |
|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------|
| 年龄(岁) | 61.72±10.45 | 62.88±9.74 | 0.381 |
| 男/女(例) | 87/45 | 68/38 | 0.786 |
| 病程(年) | 14.82±5.96 | 15.23±6.17 | 0.604 |
| 收缩压(mmHg) | 159.25±12.19 | 158.46±13.62 | 0.638 |
| 舒张压(mmHg) | 96.73±9.82 | 97.36±10.13 | 0.628 |
| BMI(kg/m ²) | 25.89±3.51 | 26.32±3.38 | 0.341 |
| FBG(mmol/L) | 5.76±2.33 | 5.84±1.96 | 0.778 |
| TG(mmol/L) | 1.89±1.42 | 1.73±1.57 | 0.411 |
| TC(mmol/L) | 6.03±1.92 | 5.89±1.22 | 0.515 |
| HDLC(mmol/L) | 0.98±0.25 | 1.05±0.35 | 0.074 |
| LDLC(mmol/L) | 4.12±0.89 | 3.96±0.82 | 0.115 |
| 用药情况(例) | | | 0.949 |
| 络活喜(5 mg/d) | 44(33.3%) | 42(39.6%) | |
| 络活喜(10 mg/d) | 50(37.9%) | 37(34.9%) | |
| 联用双氢克尿噻(12.5 mg/d) | 22(16.7%) | 15(14.2%) | |
| 联用双氢克尿噻(25.0 mg/d) | 11(8.3%) | 8(7.5%) | |
| 联用双氢克尿噻(37.5 mg/d) | 3(2.3%) | 2(1.9%) | |
| 联用双氢克尿噻(50.0 mg/d) | 2(1.5%) | 2(1.9%) | |
| 视网膜病变情况(眼) | | | 0.718 |
| I 级 | 118(44.7%) | 106(50.0%) | |
| II 级 | 104(39.4%) | 75(35.3%) | |
| III 级 | 32(12.1%) | 24(11.3%) | |
| IV 级 | 10(3.8%) | 7(3.3%) | |

2.2 两组治疗前后血压比较

两组治疗 6、12、24 个月后收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 和舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 均较治疗前明显下降 ($P<0.001$),且阿托伐他汀组表现为治疗疗程越长,SBP 和 DBP 下降愈明显。自治疗后 6 个月起,阿托伐他汀组 SBP 和 DBP 亦较同期常规治疗组显著下降 ($P<0.01$ 或 $P<0.001$),SBP 和 DBP 的降低幅度显著高于同期常规治疗组 ($P<0.01$ 或 $P<0.001$;表 2)。

2.3 两组治疗前后 BMI 和血脂比较

阿托伐他汀组治疗 6、12、24 个月后 BMI、TG、TC 和 LDLC 水平均较治疗前明显下降 ($P<0.001$),HDLC 水平较治疗前明显升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.001$),且治疗时间越长,上述指标水平较治疗前改变越大(均 $P<0.001$;表 3);常规治疗组治疗 6、12、24 个月后 TG、

TC、LDLC 和 HDLC 水平均较治疗前无显著变化($P>0.05$)。治疗 6、12、24 个月后阿托伐他汀组 BMI、TG、TC 和 LDLC 降低幅度以及 HDLC 升高幅度均显著高于同期常规治疗组($P<0.001$;表 3)。

表 2. 两组治疗前后血压变化

Table 2. Changes of blood pressure before and after treatment in two groups

| 分 组 | 时间 | SBP (mmHg) | 差值 (mmHg) | DBP (mmHg) | 差值 (mmHg) |
|----------------|-----------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 阿托伐他汀组 (132 例) | 治疗前 | 159.25±12.19 | | 96.73±9.82 | |
| | 治疗后 6 个月 | 134.17±10.26 ^{ab} | -25.79±10.78 ^c | 89.38±9.36 ^a | -7.41±3.18 ^d |
| | 治疗后 12 个月 | 131.25±9.75 ^{ad} | -28.20±9.96 ^d | 85.35±10.12 ^{ac} | -11.52±4.16 ^d |
| | 治疗后 24 个月 | 128.86±10.34 ^{ad} | -31.02±11.03 ^d | 82.11±8.94 ^{ad} | -14.78±5.41 ^d |
| 常规治疗组 (106 例) | 治疗前 | 158.46±13.62 | | 97.36±10.13 | |
| | 治疗后 6 个月 | 137.38±11.35 ^a | -21.38±12.14 | 92.12±9.74 ^a | -5.25±2.26 |
| | 治疗后 12 个月 | 135.69±10.47 ^a | -23.01±11.82 | 88.72±9.56 ^a | -8.70±2.53 |
| | 治疗后 24 个月 | 134.72±9.88 ^a | -23.80±10.93 | 86.46±9.11 ^a | -11.02±3.97 |

a 为 $P<0.001$,与治疗前比较;b 为 $P<0.05$,c 为 $P<0.01$,d 为 $P<0.001$,与同期常规治疗组比较。

表 3. 两组治疗前后体质指数和血脂变化

Table 3. Changes of BMI and blood lipid before and after treatment in two groups

| 项 目 | 阿托伐他汀组 (132 例) | | | | 常规治疗组 (106 例) | | | |
|----------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|------------|------------|------------|
| | 治疗前 | 治疗后 6 个月 | 治疗后 12 个月 | 治疗后 24 个月 | 治疗前 | 治疗后 6 个月 | 治疗后 12 个月 | 治疗后 24 个月 |
| BMI (kg/m ²) | 25.89±3.51 | 24.16±2.89 ^{ad} | 23.95±2.77 ^{ad} | 23.57±2.32 ^{ad} | 26.32±3.38 | 26.05±3.21 | 25.94±3.13 | 25.89±2.96 |
| Δ BMI (kg/m ²) | | 1.65±0.72 ^d | 1.91±0.83 ^d | 2.28±1.05 ^d | | 0.24±0.08 | 0.35±0.09 | 0.38±0.10 |
| TG (mmol/L) | 1.89±1.42 | 0.87±0.35 ^{ad} | 0.75±0.32 ^{ad} | 0.70±0.29 ^{ad} | 1.73±1.57 | 1.71±1.53 | 1.75±1.61 | 1.72±1.49 |
| Δ TG (mmol/L) | | 0.96±0.41 ^d | 1.02±0.62 ^d | 1.10±0.71 ^d | | 0.01±0.00 | -0.01±0.01 | 0.00±0.01 |
| TC (mmol/L) | 6.03±1.92 | 4.95±1.44 ^{ad} | 3.87±1.05 ^{ad} | 3.34±0.96 ^{ad} | 5.89±1.22 | 5.74±1.13 | 5.70±1.01 | 5.66±1.08 |
| Δ TC (mmol/L) | | 1.02±0.68 ^d | 1.88±0.96 ^d | 2.36±1.02 ^d | | 0.11±0.04 | 0.16±0.05 | 0.20±0.06 |
| HDLC (mmol/L) | 0.98±0.25 | 1.15±0.22 ^{ab} | 1.21±0.26 ^{ac} | 1.26±0.31 ^{ad} | 1.05±0.35 | 1.06±0.32 | 1.10±0.34 | 1.02±0.29 |
| Δ HDLC (mmol/L) | | -0.10±0.03 ^d | -0.17±0.04 ^d | -0.19±0.04 ^d | | 0.00±0.01 | -0.03±0.01 | 0.01±0.00 |
| LDLC (mmol/L) | 4.12±0.89 | 2.46±1.01 ^{ad} | 2.11±0.93 ^{ad} | 1.84±0.82 ^{ad} | 3.96±0.82 | 3.92±0.81 | 3.97±0.88 | 3.95±0.79 |
| Δ LDLC (mmol/L) | | 1.35±0.79 ^d | 1.83±0.80 ^d | 1.92±0.93 ^d | | 0.02±0.01 | -0.00±0.02 | 0.00±0.03 |

Δ 为治疗前后差值。a 为 $P<0.001$,与治疗前比较;b 为 $P<0.05$,c 为 $P<0.01$,d 为 $P<0.001$,与同期常规治疗组比较。

2.4 两组治疗前后视觉电生理指标比较

治疗前两组 FERG 中的 a 波和 b 波、OP 及各子波振幅和潜伏期比较无显著差异($P>0.05$);治疗 6 个月后,两组和治疗前相比,FERG 中的 a 波和 b 波潜伏期显著缩短,振幅显著延长,OP 及各子波潜伏期均显著缩短,振幅显著延长($P<0.05$ 或 $P<0.001$),且疗程越长,上述差异越大($P<0.001$)。两组间上述指标同期比较,自用药后 12 个月起,阿托伐他汀组较常规治疗组 a 波、b 波、OP 及各子波潜伏期均显著缩短($P<0.05$ 或 $P<0.01$),a 波、b 波、OP 及各子波振幅显著延长($P<0.05$ 或 $P<0.01$),用药后 24 个月上述差异更大($P<0.01$ 或 $P<0.001$;表 4、5)。

2.5 两组治疗后视觉电生理改善有效率比较

治疗后视觉电生理改善有效率统计显示,阿托

伐他汀组总有效率高于常规治疗组,自治疗后 12 个月起两组间疗效比较有统计学差异($P<0.05$),治疗 24 个月后两组间疗效差异更大($P<0.01$;表 6)。

2.6 影响 HR 视觉电生理改善的多因素分析

以高血压眼底视网膜病变视觉电生理干预疗效为应变量(Y,有效=1,无效=0),以基线年龄(X_1)、性别(X_2)、病程(X_3)、视网膜病变程度(X_4 ,Ⅰ级=1,Ⅱ级=2,Ⅲ级=3,Ⅳ级=4)、SBP(X_5)、DBP(X_6)、BMI(X_7)、FBG(X_8)、TG(X_9)、TC(X_{10})、LDLC(X_{11})、HDLC(X_{12})、治疗前和治疗 24 个月后 SBP(X_{13})、DBP(X_{14})、BMI(X_{15})、TG(X_{16})、TC(X_{17})、LDLC(X_{18})、HDLC(X_{19})的改变幅度以及是否服用阿托伐他汀钙治疗(X_{20} ,是=1,否=0)为自变量,进行多元 Logistic 回归分析,结果表明:对本研

究全部入选的 HR 患者来说,影响视觉电生理改善的独立相关因素是病程 ($\beta = -1.285, P = 0.023$)、视网膜病变程度 ($\beta = -2.396, P = 0.002$)、阿托伐他汀 ($\beta = 1.259, P = 0.001$) 以及 SBP ($\beta = 2.142, P < 0.001$)、DBP ($\beta = 1.793, P < 0.001$)、TC ($\beta = 0.989, P = 0.032$) 和 LDLC ($\beta = 1.126, P = 0.027$) 的下降幅度;对阿托伐他汀组来说,影响视觉电生理改善的独立危险因素是病程 ($\beta = -1.592, P = 0.032$)、视网膜病变程度 ($\beta = -2.153, P = 0.002$) 以及 SBP ($\beta = 2.496, P < 0.001$)、DBP ($\beta = 1.811, P < 0.001$)、TC ($\beta = 1.469, P = 0.004$) 和 LDLC ($\beta = 1.298, P = 0.003$) 的下降幅度;而对常规治疗组来说,影响视觉电生理改善的主要因素是病程 ($\beta = -1.875, P = 0.018$)、视网膜病变程度 ($\beta = -2.195, P = 0.003$) 以及 SBP ($\beta = 2.058, P < 0.001$)、DBP ($\beta = 1.748, P < 0.001$) 的下降幅度。进一步对阿托伐他汀组进行相关性分析发现,高血压患者治疗 24 个月后收缩压和舒张压的降低均与 TG、TC、LDLC 的降低以及 HDLC 的升高无相关性(均 $P > 0.05$)。

表 4. 两组治疗前后 FERG 变化
Table 4. Changes of FERG before and after treatment in two groups

| FERG | 阿托伐他汀组 (264 眼) | | | | 常规治疗组 (212 眼) | | | |
|--------------|----------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 6 个月 | 治疗后 12 个月 | 治疗后 24 个月 | 治疗前 | 治疗后 6 个月 | 治疗后 12 个月 | 治疗后 24 个月 |
| a 波 潜伏期 (ms) | 23.45±2.89 | 22.32±2.14 ^c | 21.81±2.32 ^{cd} | 21.50±2.26 ^{ce} | 23.18±3.01 | 22.61±2.36 ^a | 22.29 ±2.25 ^c | 22.16±2.38 ^c |
| 振幅 (μV) | 136.32±41.64 | 145.56±45.02 ^a | 158.78±45.93 ^{cd} | 195.47±50.28 ^{ce} | 137.58±43.02 | 145.49±38.79 ^a | 149.26 ±40.65 ^b | 162.31±45.14 ^c |
| b 波 潜伏期 (ms) | 45.18±3.57 | 44.35±3.34 ^b | 43.20±2.89 ^{cd} | 42.26±3.08 ^{ce} | 44.79±4.05 | 44.08±3.09 ^a | 43.76±3.26 ^b | 43.14±3.33 ^c |
| 振幅 (μV) | 298.68±41.71 | 331.42±45.09 ^c | 363.35±48.24 ^{ce} | 400.74±52.30 ^{ef} | 300.05±42.33 | 327.61±44.56 ^c | 350.26±46.88 ^e | 379.38±50.46 ^e |

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, c 为 $P < 0.001$, 与治疗前比较; d 为 $P < 0.05$, e 为 $P < 0.01$, f 为 $P < 0.001$, 与同期常规治疗组比较。

表 5. 两组治疗前后 OP 变化
Table 5. Changes of OP before and after treatment in two groups

| OP | 阿托伐他汀组 (264 眼) | | | | 常规治疗组 (212 眼) | | | |
|---------------|----------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 6 个月 | 治疗后 12 个月 | 治疗后 24 个月 | 治疗前 | 治疗后 6 个月 | 治疗后 12 个月 | 治疗后 24 个月 |
| Σ OP 潜伏期 (ms) | 120.38±12.89 | 118.27±10.63 ^a | 115.14±9.26 ^{cd} | 114.29±8.77 ^{ce} | 119.54±11.27 | 117.16±10.35 ^a | 116.90 ±9.94 ^a | 116.48±9.13 ^b |
| 振幅 (μV) | 148.57±23.24 | 166.41±24.72 ^c | 182.39±27.56 ^{cd} | 224.83±31.60 ^{ef} | 149.82±23.65 | 165.93±24.38 ^c | 174.58 ±26.35 ^c | 195.26±29.13 ^c |
| OP1 潜伏期 (ms) | 19.16±1.35 | 18.06±1.30 ^c | 16.92±1.17 ^{cd} | 16.10±1.11 ^{ef} | 18.73±1.48 | 17.85±1.27 ^c | 17.16±1.20 ^c | 16.98±1.15 ^c |
| 振幅 (μV) | 29.61±12.13 | 32.48±14.38 ^a | 36.27±13.96 ^{cd} | 43.85±14.82 ^{ef} | 29.92±13.25 | 31.34±12.90 ^a | 33.46±13.30 ^b | 38.56±15.04 ^c |
| OP2 潜伏期 (ms) | 25.26±1.42 | 24.93±1.35 ^b | 24.52±1.22 ^{ce} | 23.89±1.16 ^{ef} | 25.48±1.39 | 25.15±1.33 ^a | 24.86±1.29 ^c | 24.72±1.12 ^c |
| 振幅 (μV) | 64.58±13.76 | 68.32±15.21 ^b | 73.14±16.05 ^{cd} | 80.25±19.83 ^{ef} | 65.02±13.82 | 67.91±14.96 ^a | 69.61±15.78 ^b | 74.16±17.52 ^c |
| OP3 潜伏期 (ms) | 31.12±1.65 | 30.77±1.62 ^a | 29.94±1.51 ^{ce} | 29.33±1.42 ^{ef} | 30.98±1.74 | 30.61±1.69 ^a | 30.37±1.53 ^c | 30.29±1.48 ^c |
| 振幅 (μV) | 39.24±10.35 | 42.59±14.01 ^b | 47.26±14.23 ^{cd} | 54.38±15.46 ^{ef} | 39.63±11.06 | 42.15±13.92 ^a | 44.38±14.57 ^c | 49.72±16.13 ^c |
| OP4 潜伏期 (ms) | 40.94±2.36 | 40.47±2.04 ^a | 40.16±1.98 ^{cd} | 39.89±1.91 ^{ce} | 41.20±2.23 | 40.68±2.18 ^a | 40.54±2.02 ^b | 40.43±1.96 ^c |
| 振幅 (μV) | 17.12±12.75 | 20.34±13.17 ^b | 24.93±12.89 ^{cd} | 30.14±14.37 ^{ef} | 17.03±14.18 | 19.86±13.88 ^b | 22.15±13.06 ^c | 25.42±13.81 ^c |

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, c 为 $P < 0.001$, 与治疗前比较; d 为 $P < 0.05$, e 为 $P < 0.01$, f 为 $P < 0.001$, 与同期常规治疗组比较。

表 6. 两组治疗后视觉电生理改善有效率比较
Table 6. Comparison of the improvement of visual electrophysiology after treatment in two groups

| 项 目 | 阿托伐他汀组 (264 眼) | | | 常规治疗组 (212 眼) | | |
|--------|----------------|--------------------|--------------------|---------------|-----------|-----------|
| | 治疗后 6 个月 | 治疗后 12 个月 | 治疗后 24 个月 | 治疗后 6 个月 | 治疗后 12 个月 | 治疗后 24 个月 |
| 有效 (眼) | 158 | 182 | 208 | 113 | 127 | 135 |
| 无效 (眼) | 106 | 82 | 56 | 99 | 85 | 77 |
| 有效率 | 59.8% | 68.9% ^a | 78.8% ^b | 53.3% | 59.9% | 63.7% |

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与同期常规治疗组比较。

2.7 不良反应

治疗期间所纳入患者无 1 例出现肌肉关节疼痛、腹痛、腹胀等不良反应。阿托伐他汀组 2 例患者曾经出现轻度的转氨酶升高,当时阿托伐他汀 40 mg,每晚 1 次,停药 1 周后恢复正常,后阿托伐他汀服用剂量减至 20 mg,每晚 1 次,未再出现异常。

3 讨论

长期高血压可导致全身小血管硬化,视网膜血管是循环系统的末梢部分,因此,作为体内唯一能用检眼镜直接观察到的小血管,视网膜血管改变在一定程度上反映全身血管病变的程度^[5-6]。目前应用最广泛的高血压病眼底改变分级标准是按 1939 年 Keith-Wagener 和 Barker 报道的,但常规的检眼镜检查对眼底改变程度的判断,带有一定的主观性。视觉电生理对视网膜病变的客观反应和描述得到了现今广泛的认同,特别是对 HR 的检测先于视网膜形态学方面而有助于早期发现和逆转视网膜的病变^[7-8]。目前,视觉电生理开始用于 HR 的诊断,而在判断 HR 疗效方面的研究涉及极少。因此,将视觉电生理检查应用于评价 HR 疗效是一项颇具临床价值的研究课题。

目前可以反应视网膜功能的视觉电生理临床指标有 ERG、视野等。其中,FERG 对视网膜缺血、缺氧相当敏感,与 HR 之间有着密切的内在关系。FERG 中 a 波起源于视网膜外层的光感受器,反映视网膜光感受器的电位变化;b 波起源于内丛状层或内核层,反映视网膜内层细胞功能;OP 起源于视网膜的无足细胞,是 36 支叠加在 b 波上升支中的子波,对视网膜内层血液循环的改变比较敏感,反映视网膜循环功能^[9]。因此,同时检测 FERG 中 a 波、b 波、OP 及各子波能较全面和客观反映高血压患者视网膜全层电生理活动和循环变化情况。视网膜正常的电生理活动依靠正常的血液供应和大量的能量代谢。长期高血压产生的视网膜血管改变与身体其他组织血管改变相似,主要是血管增殖性硬化和玻璃样变性,导致视网膜发生缺氧、血循环障碍等变化,使与 FERG 相关的细胞发生电位改变,产生 ERG 的异常,具体表现为 FERG 中 a 波和 b 波的潜伏期延长、振幅降低,OP 潜伏期延长、振幅降低^[7-8,10-12]。目前治疗 HR 的主要方法是使用降压药物控制血压,但效果有限。

随着他汀类药物的临床应用和深入研究,发现他汀类药物除了降脂作用外,还具有抗炎、抗氧化、

免疫调节、保护血管内皮、稳定斑块等作用^[13]。近年来,一些基础和临床研究表明,他汀类药物可以通过改善细胞内皮功能、下调血管紧张素 I 型受体、调节细胞色素 P450 酶的代谢途径小幅度地降低血压,且这种降压作用独立于降脂作用之外^[14-17];此外,他汀类药物还能改善高血压患者的预后,降低心血管事件的发生率^[18-19],并通过改善心、脑、肾的大血管和微血管病变保护靶器官^[20-25]。已有研究报道他汀类药物可以改善与年龄相关的黄斑退行性改变及糖尿病视网膜病变^[26-29],但应用于 HR 的研究尚罕见。

本研究采用 FERG 为主要的观察指标,研究在常规降压药物治疗的基础上加用阿托伐他汀治疗对 HR 的干预作用。我们的结果显示,阿托伐他汀组和常规治疗组治疗后血压均较治疗前显著下降,视网膜异常的电生理指标均有所恢复,具体表现为 FERG 中 a 波、b 波、OP 及各子波潜伏期均显著缩短,a 波、b 波、OP 及各子波振幅显著延长;和同期常规治疗组比较,阿托伐他汀组能更有效控制血压、血脂和 BMI,显著改善视网膜病变,缩短 a 波、b 波、OP 及各子波的潜伏期,延长 a 波、b 波、OP 及各子波的振幅,且疗程越长,效果越明显;进一步分析发现,SBP、DBP、TC 和 LDLC 的下降幅度以及他汀类药物的应用是影响 HR 患者视觉电生理改善的主要因素;相关性分析与其他研究者^[14-17]的研究结果相符合,显示阿托伐他汀的协同降压作用与其调脂作用无关。以上结果一方面提示我们,高血压患者视网膜功能的改善不仅得益于有效的降压治疗,严格的血脂控制同样具有举足轻重的作用;另一方面也凸显了阿托伐他汀的应用在 HR 治疗中的重要性。加用阿托伐他汀干预能较常规降压药物治疗更有效改善 HR 患者视觉电生理的各项指标,可能正是源于阿托伐他汀通过独立于降脂作用之外的协同降压作用进一步降低血压以及对血脂代谢异常的调节作用减轻了血管的张力和脂质氧化对血管的破坏,从而有效改善了 HR 患者视网膜血管的通透性和微循环,使视网膜光感受器细胞受损减轻。此外,阿托伐他汀具有的抗炎、抗氧化、保护血管内皮、抑制细胞凋亡等作用理论上也有利于改善高血压血管重塑,增加视网膜血流灌注,提高组织对缺血、缺氧的耐受力,促进光感受细胞的病变修复,改善 HR 患者的视功能,具体机制尚待今后进一步研究阐明。

在本研究中,我们还同时观察到,阿托伐他汀协同降压药物控制血压和改善 HR 患者视觉电生理

的效果随着应用时间的延长而不断增强,说明 HR 患者需要长期服用阿托伐他汀才能达到更理想的疗效。在阿托伐他汀干预治疗的 24 个月中,未出现明显的不良反应及毒副作用,肝功能检查仅为一过性的转氨酶升高,无实际临床意义,肾功能和肌酸磷酸激酶等检查均未见明显异常,故临床长期应用阿托伐他汀具有较高的安全性。

总之,通过本研究证实,高血压患者在降压同时合用阿托伐他汀治疗 HR 具有增强疗效、长期服用安全性好的优点,值得在临床中推广使用。

[参考文献]

- [1] Wang JG, Li Y. Characteristics of hypertension in the Chinese population[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(5): 410-415.
- [2] Resch M, Süveges, Németh J. Hypertension-related eye disorders [J]. *Orv Hetil*, 2013, 154(45): 1 773-780.
- [3] Kida T, Morishita S, Kakurai K, et al. Treatment of systemic hypertension is important for improvement of macular edema associated with retinal vein occlusion [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8: 955-958.
- [4] 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]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(8): 701-743.
- [5] Triantafyllou A, Anyfanti P, Gavrilaki E, et al. Association between retinal vessel caliber and arterial stiffness in a population comprised of normotensive to early-stage hypertensive individuals [J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(12): 1 472-478.
- [6] Cheung CY, Ikram MK, Sabanayagam C, et al. Retinal microvasculature as a model to study the manifestations of hypertension[J]. *Hypertension*, 2012, 60(5): 1 094-103.
- [7] Negretto AD, Rosa AA, Nakashima AA, et al. Evaluation of hypertensive retinopathy through the oscillatory potentials of the electroretinogram[J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2008, 71(1): 38-42.
- [8] Bellini G, Bocin E, Cosenzi A, et al. Oscillatory potentials of the electroretinogram in hypertensive patients[J]. *Hypertension*, 1995, 25(4 Pt 2): 839-841.
- [9] Whatham AR, Nguyen V, Zhu Y, et al. The value of clinical electrophysiology in the assessment of the eye and visual system in the era of advanced imaging [J]. *Clin Exp Optom*, 2014, 97(2): 99-115.
- [10] 张怡红, 刘丹岩, 王振东, 等. 高血压早期视网膜电图改变和血流动力学的关系 [J]. *中国综合临床*, 2003, 19(10): 922-923.
- [11] 郭艺, 李海生. 高血压性视网膜病视网膜电图表现的研究[J]. *临床眼科杂志*, 2000, 8(6): 413-414.
- [12] 贾丽丽, 杨建国, 陈国辉, 等. 高血压性视网膜病变的视觉电生理改变探讨[J]. *上海医学*, 2001, 24(12): 729-732.
- [13] Satoh M, Takahashi Y, Tabuchi T, et al. Cellular and molecular mechanisms of statins: an update on pleiotropic effects[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129(2): 93-105.
- [14] Drapala A, Sikora M, Ufnal M. Statins, the renin-angiotensin-aldosterone system and hypertension--a tale of another beneficial effect of statins[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2014, 15(3): 250-258.
- [15] McGowan CL, Murai H, Millar PJ, et al. Simvastatin reduces sympathetic outflow and augments endothelium-independent dilation in non-hyperlipidaemic primary hypertension [J]. *Heart*, 2013, 99(4): 240-246.
- [16] Liao J, Farmer JA. Statins as adjunctive therapy in the management of hypertension [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2010, 12(5): 349-354.
- [17] Stepien M, Banach M, Mikhailidis DP, et al. Role and significance of statins in the treatment of hypertensive patients[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(8): 1 995-2 005.
- [18] Correa V Jr, Gus M, Fuchs FD. Does the blood pressure-lowering effect of statins contribute to their beneficial cardiovascular effects? [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8(6): 775-779.
- [19] Kokkinos P, Faselis C, Myers J, et al. Statin therapy, fitness, and mortality risk in middle-aged hypertensive male veterans[J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(3): 422-430.
- [20] Zhang WB, Du QJ, Li H, et al. The therapeutic effect of rosuvastatin on cardiac remodelling from hypertrophy to fibrosis during the end-stage hypertension in rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(9): 2 227-237.
- [21] Kuwabara M, Kubo T, Bando K, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors prevent the progression of renal dysfunction in Japanese hypertensive patients[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2010, 10(3): 219-224.
- [22] 苏永, 刘玉英, 古宏干. 阿托伐他汀钙治疗高血压并冠心病的疗效分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(24): 5 643-644.
- [23] 洪曙明. 阿托伐他汀对高血压脑出血患者血清神经元特异性烯醇化酶和 S100B 蛋白水平的影响及疗效观察[J]. *中国药师*, 2014, 17(6): 978-979.
- [24] 边亚, 籍子英, 牛素贞, 等. 不同剂量阿托伐他汀对高血压早期肾损害患者肾脏保护作用[J]. *临床荟萃*, 2014, 29(7): 733-736.
- [25] 万晓群, 李卫华, 何德化, 等. 瑞舒伐他汀对高血压患者左心室功能的影响[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(4): 373-377.
- [26] Mottaghi S, Larijani B, Sharifi AM. Atorvastatin: an efficient step forward in mesenchymal stem cell therapy of diabetic retinopathy [J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(3): 263-266.
- [27] Zhang W, Yan H. Simvastatin increases circulating endothelial progenitor cells and reduces the formation and progression of diabetic retinopathy in rats[J]. *Exp Eye Res*, 2012, 105(9): 1-8.
- [28] Gehlbach P, Li T, Hatfield E. Statins for age-related macular degeneration[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 3(3): 322-334.
- [29] Barbosa DT, Mendes TS, Cintron-Colon HR, et al. Age-related macular degeneration and protective effect of HMG Co-A reductase inhibitors (statins): results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2008[J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(4): 472-480.

(此文编辑 曾学清)