

漳州地区高血压患者血脂分布及不同剂量的阿托伐他汀的降脂达标情况分析

桑学东, 胡彦, 陈建东, 洪鹭蓉

(福建医科大学附属漳州市医院心血管内科, 福建漳州 363000)

摘要:目的 分析漳州地区原发性高血压(essential hypertension, EH)患者的血脂分布及他汀类药物应用情况, 探讨不同剂量的阿托伐他汀对 EH 人群的动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)一级预防降脂达标效果。方法 选择到漳州市医院就诊的 EH 患者 333 例, 检测血脂[三酰甘油(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)]浓度, 分析血脂分布及他汀类药物应用情况。按随机数字表法随机分为小剂量阿托伐他汀组($n=170$, 立普妥 10 mg, 睡前顿服一次)及常规剂量阿托伐他汀组($n=163$, 立普妥 20 mg, 睡前顿服一次), 疗程均为 3 个月。检测两组治疗后血脂浓度, 同时对两组血糖、肝功能、肾功能、肌酸激酶进行检测并比较。**结果** 漳州地区高血压患者治疗前 TG 为 (1.67 ± 0.95) mmol/L, TC 为 (5.58 ± 0.67) mmol/L, LDL-C 为 (3.42 ± 0.51) mmol/L, HDL-C 为 (1.23 ± 0.32) mmol/L。治疗 3 个月后, 应用小剂量阿托伐他汀及常规剂量阿托伐他汀组血清 TG、TC、LDL-C 浓度均显著降低, 差异有统计学意义(P 均 <0.01)。常规剂量阿托伐他汀组在降低血清 LDL-C 浓度的幅度上明显高于小剂量组, 差异有统计学意义($P<0.01$); 小剂量阿托伐他汀组达标率为 78%, 常规剂量阿托伐他汀组达标率为 82%, 两组达标率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 漳州地区 EH 患者的血脂处于较低水平; 小剂量阿托伐他汀能够显著降低血清 LDL-C 浓度, 且副作用少, 值得在动脉粥样硬化性心血管疾病一级预防中长期推广应用。

关键词: 高血压; 冠心病一级预防; 阿托伐他汀; 血脂; 达标

中图分类号: R544.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2016)01-0049-03

Lipid profiles of patients with essential hypertension in Zhangzhou Region and different dosages of atorvastatin in decreasing low-density lipoprotein concentrations

SANG Xue-dong, HU Yan, CHEN Jian-dong, HONG Lu-rong

(Department of Cardiology, Zhangzhou Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Zhang Zhou, Fujian 363000, China)

Abstract: **Objectives** To investigate the lipid profiles of patients with essential hypertension (EH) in Zhangzhou Region and the roles of different dosages of atorvastatin in decreasing low-density lipoprotein (LDL) concentrations for primary prevention of arteriosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). **Methods** A total of 333 patients with EH were enrolled in the study. Serum concentrations of triacylglycerol (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were measured. Then the patients were randomly divided into low-dose treatment group ($n=170$) and standard-dose treatment group ($n=163$). Low-dose treatment group was given atorvastatin 10 mg once at night and standard-dose treatment group received atorvastatin 20 mg once at night. The two groups were treated for 3 months. After treatment, lipid concentrations, liver function and creatine kinase (CK) concentrations of the two groups were measured and compared. **Results** Before treatment, serum concentrations of TG, TC, LDL-C and HDL-C were (1.67 ± 0.95) mmol/L, (5.58 ± 0.67) mmol/L, (3.42 ± 0.51) mmol/L and (1.23 ± 0.32) mmol/L, respectively. After treatment with atorvastatin for 3 months, TG, TC and LDL-C concentrations significantly reduced (all $P<0.01$). LDL-C lowering range in standard-dose treatment group was significantly larger than that in low-dose treatment group ($P<0.01$). Control rates of low-dose treatment group and standard-dose treatment group were 78% and 82%, respectively, but there was no remarkable difference between them ($P>0.05$). **Conclusions** The lipid concentrations of patients with EH in Zhangzhou Region are relatively in a low profile. Low dosage of atorvastatin treatment can significantly decrease LDL-C concentrations with few side-effects, which is worth applying in primary prevention of ASCVD.

Key words: hypertension; primary prevention; atorvastatin; blood lipid; control rate

作者简介: 桑学东(1969-), 男, 副主任医师, 研究方向为高血压、冠心病、高血脂的诊治。

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 包括冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病)、动脉粥样硬化性脑卒中和外周血管动脉粥样硬化性疾病^[1], 其病理基础是动脉粥样硬化 (AS)。原发性高血压 (高血压) 是导致 ASCVD 的最重要危险因素之一。ASCOT 等大型循证医学研究改变了高血压患者仅仅降压的观念, 高血压合并三个及以上危险因素采用阿托伐他汀 10 mg, 致死性和非致死性冠心病风险较安慰组下降 36%。由此, 各国指南在高血压的冠心病一级预防中推广使用他汀类药物。他汀类药物具有调脂和抑制炎症及抗氧化等作用, 临床试验证明他汀类药物治疗可以逆转动脉粥样硬化斑块, 降低主要心血管事件。低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 升高是动脉粥样硬化发生的重要因素, 他汀类药物降低 LDL-C 可以预防动脉粥样硬化形成并延缓其进展, 多个大规模临床试验的结果均证实, 应用他汀类药物进行一级预防或二级预防可以显著降低 ASCVD 事件^[2-4], 其机制与他汀类药物调脂和调脂外作用相关^[5]。随着他汀类药物的市场推广, 大剂量他汀类药物使用似乎成为潮流, 由此带来的经济负担增加, 医保费用不堪重负。如何合理应用他汀类药物, 降低患者的主要心血管事件应成为我国心血管专家关注的课题。本研究以漳州地区高血压患者为研究对象, 调查冠心病一级预防中应用他汀类药物情况, 分析患者的血脂分布。同时对比小剂量阿托伐他汀及常规剂量阿托伐他汀的降脂达标情况, 探求最佳的合理用药方法。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 6 月至 2015 年 2 月在福建医科大学附属漳州市医院门诊就诊或住院, 确诊高血压的患者 333 例。其中男 182 例, 女 151 例, 年龄 (62.1±10.9) 岁。患者均为高血压患者, 选择标准根据 2014 年中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议及 2014 年美国国家脂质协会 (NLA) 制定的血脂异常管理建议。收集患者病史、他汀类药物应用情况。根据病史、体征及实验室检查排除各种感染性疾病、甲状腺疾病、肿瘤及结缔组织病。

1.2 分组

在采集病史及血样检测后, 按随机数字表法随机分为小剂量阿托伐他汀组及常规剂量阿托伐

他汀组。小剂量阿托伐他汀组 (n=170): 在生活方式改善及常规治疗的基础上给予阿托伐他汀 10 mg, 睡前顿服一次。常规剂量阿托伐他汀组 (n=163): 在生活方式改善及常规治疗的基础上给予阿托伐他汀 20 mg, 睡前顿服一次。疗程均为 3 个月。已经应用他汀类药物的患者, 若为同类药物, 10 mg 归入小剂量阿托伐他汀组, 20 mg 归入常规剂量阿托伐他汀组。若为不同类他汀药物, 改为阿托伐他汀进行分组研究。

1.3 血液标本的采集及检测

所有患者于清晨空腹采血, 治疗前及治疗后 3 个月, 分别检测血脂 [三酰甘油 (triacylglycerol, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)]、血糖、肝功能、肾功能、肌酸激酶。

1.4 统计学分析

采用 SPSS17.0 软件对数据进行处理。计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验。计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床情况比较

小剂量阿托伐他汀组及常规剂量阿托伐他汀组的一般临床情况比较, 差异无统计学意义 (*P*>0.05), 详见表 1。

表 1 两组一般临床资料比较 [*n*(%) ; $\bar{x} \pm s$]

组别	小剂量阿托伐他汀组	常规剂量阿托伐他汀组
<i>n</i>	170	163
年龄/岁	61.7±10.3	64.6±10.4
性别/男	92(54.1)	90(55.2)
吸烟史	68(40.0)	60(36.8)
既往卒中/TIA ^a	7(4.1)	8(4.9)
糖尿病	38(22.4)	45(27.6)
家族史	42(24.7)	45(27.6)
蛋白尿	15(8.8)	13(7.9)
TG/mmol·L ⁻¹	1.70±0.93	1.62±0.96
TC/mmol·L ⁻¹	5.53±0.70	5.63±0.70
LDL-C/mmol·L ⁻¹	3.39±0.49	3.44±0.50
HDL-C/mmol·L ⁻¹	1.24±0.32	1.21±0.33

注: ^aTIA 为短暂性脑缺血发作

2.2 漳州地区高血压患者的血脂分布情况

漳州地区高血压患者治疗前 TG 为 (1.67 ± 0.95) mmol/L, TC 为 (5.58 ± 0.67) mmol/L, LDL-C 为 (3.42±0.51) mmol/L, HDL-C 为 (1.23 ± 0.32) mmol/L。

2.3 治疗 3 个月后两组血脂情况比较

两组血清 TC、TG、LDL-C 浓度与治疗前比较,均有显著性下降,差异有统计学意义(P 均 <0.01)。降脂目标值按照 2014 年中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议:危险因素包括年龄(男 ≥ 45 岁,女 ≥ 55 岁)、吸烟、低 HDL-C、肥胖和早发家族史。高血压并发糖尿病或其他危险因素,以 LDL-C ≤ 1.8 mmol/L 为目标值;高血压合并 1 项危险因素,以 LDL-C ≤ 2.6 mmol/L 为目标值;高血压无其他危险因素,以 LDL-C ≤ 3.4 mmol/L 为目标值。小剂量阿托伐他汀组达标率为 78%,降低 LDL-C 的幅度为 36%;常规剂量阿托伐他汀组达标率为 82%,降低 LDL-C 的幅度为 43.9%。两组达标率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组降脂幅度比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。两组均未发生转氨酶及肌酸激酶的 3 倍升高,显示两组用药的安全性相当;但乏力、疲惫、关节痛等明显不良反应发生率小剂量组(5.8%)明显低于常规剂量组(9.6%)。

表 2 两组治疗前、后血脂浓度比较 [mmol/L; $\bar{x}\pm s$]

组别	小剂量阿托伐他汀组		常规剂量阿托伐他汀组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
<i>n</i>	170	170	163	163
TG	1.70 \pm 0.93	1.49 \pm 1.17**	1.62 \pm 0.96	1.40 \pm 0.78**
TC	5.53 \pm 0.70	4.20 \pm 0.97**	5.63 \pm 0.70	4.02 \pm 0.96**
LDL-C	3.39 \pm 0.49	2.17 \pm 0.67**	3.44 \pm 0.50	2.04 \pm 0.67**
HDL-C	1.24 \pm 0.32	1.27 \pm 0.35	1.21 \pm 0.33	1.25 \pm 0.31

注:与同组治疗前比较,** $P<0.01$

3 讨论

心血管疾病是严重影响我国人民健康的常见病和多发病,目前已上升为第一位死亡原因。近年的研究显示,动脉粥样硬化斑块破裂和血栓形成是急性冠脉综合征的主要发病机制。因此,对不稳定斑块的积极干预具有十分重要的临床意义。大规模临床试验证实他汀类药物具有调脂和抑制炎症及抗氧化等作用,他汀类药物可以稳定或逆转动脉粥样硬化斑块,降低主要心血管事件^[6,7]。

目前,ASCVD 发病率居高不下,而高血压是 ASCVD 最为常见的病因之一。在积极控制血压的基础上,如何减少 ASCVD 的发病率即 ASCVD 的一级预防逐渐引起人们的重视。ASCOT 研究表明,对入选的临床上常见的高血压患者,即使按照传统标准血脂胆固醇浓度正常或轻度升高,降压联合使用阿托伐他汀(10 mg/d),不但显著降低致命

和非致命心肌梗死,而且显著减少脑卒中。近 30 余年来,我国居民中血脂异常的流行趋势日趋严重,对 ASCVD 的防治形成严峻挑战。临床研究证据表明,高血压患者合理应用他汀类药物可显著减少 ASCVD 不良事件的发生,应指导患者坚持长期用药治疗^[8,9]。

根据 2014 年中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议及 2014 年美国国家脂质协会(NLA)制定的血脂异常管理建议,高血压患者积极降压同时,应积极应用他汀类药物进行调脂治疗。对高血压合并糖尿病或其他危险因素,以 LDL-C ≤ 1.8 mmol/L 为目标值;高血压合并 1 项危险因素,以 LDL-C ≤ 2.6 mmol/L 为目标值;高血压无其他危险因素,以 LDL-C ≤ 3.4 mmol/L 为目标值^[10,11]。流行病学研究与现有临床试验显示,由于遗传学背景的差异,我国人群对于大剂量、高强度他汀类药物治疗的耐受性和安全性较差,发生肝毒性、肌肉毒性的风险明显高于欧美国家患者,并且中等强度他汀类药物治疗可使大多数患者 LDL-C 达标,因此,不推荐我国患者常规选择大剂量高强度他汀类药物治疗。HPS2-THRIVE 研究则显示,应用常规剂量他汀(辛伐他汀 40 mg/d)可使我国多数受试者(74%)LDL-C 达标;而同样剂量的他汀类药物治疗时,我国患者不良事件发生率较白人增高 10 倍^[12]。这些证据提示,我国多数患者不适用于大剂量强化他汀类药物治疗。本研究中我们应用小剂量阿托伐他汀 10 mg 的达标率为 78%,应用常规剂量阿托伐他汀 20 mg 的达标率为 82%,两组达标率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在降脂幅度来看,小剂量阿托伐他汀降低 LDL-C 的幅度为 36%,阿托伐他汀 20 mg 降低 LDL-C 的幅度为 43.9%,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。从两组的副作用来看,肝损害及肌损害的发生率较低,两组比较差异不明显。从两组的效价比来看,长期应用小剂量的阿托伐他汀防治 ASCVD 是一个值得推广的方法,尤其对漳州地区的居民来说。我们应利用有限的医疗资源,为患者提供最为经济、有效且安全的治疗措施。在血脂异常管理方面同样如此。

总之,尽管国内、外指南对降脂达标要求有不同的声音,但是血脂异常特别是 LDL-C 的升高仍是大家关注的重点^[13],他汀类药物在动脉粥样硬化性疾病中地位没变。由于近年来中高强度他汀

(下转第 69 页)

- human brain natriuretic peptide [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2014 (AHEAD).
- [12] 吴小滢, 周玉杰, 赵迎新, 等. 治疗急性心力衰竭患者的临床观察[J]. *心肺血管病杂志*, 2011, 30(1): 31-34.
- [13] 李宝群, 李海艳, 孙立贤, 等. Gs 蛋白 α 亚基 T393C 多态性对卡维地洛治疗充血性心力衰竭疗效的影响[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(21): 3431-3433.
- [14] LIAN X, YANG G, YANG L, et al. Effects of recombinant human brain natriuretic peptide on plasma TGF- β 1 and PDC5 levels in heart failure[J]. *Life Sci J*, 2013, 10(2).
- [15] PAN H Y, ZHU J H, GU Y, et al. Comparative effects of recombinant human brain natriuretic peptide and dobutamine on acute decompensated heart failure patients with different blood BNP levels[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14(1): 31.
- [16] 重组人脑利钠肽多中心研究协作组. 重组人脑利钠肽治疗心力衰竭安全性和疗效的开放性随机对照多中心临床研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(4): 305-308.
- (收稿日期:2015-07-16)

(上接第 51 页)

药物治疗理念的临床推广, 以阿托伐他汀为例, 20 mg/d 处方多见, 小剂量他汀类药物的应用率较低, 给患者带来不必要的经济负担, 导致医保不堪重负; 笔者认为漳州地区人群由于饮食习惯不同于欧美国家和中国北方地区, 以清淡饮食为主, ASCVD 患者的血脂处于相对较低水平, 而小剂量阿托伐他汀能够显著降低 LDL-C 浓度, 且副作用少, 值得长期推广, 且应秉承早期应用更早获益、长期应用终身获益的理念不变, 亦应摒弃处方剂量常年不变的医生懒惰行为, 根据血脂浓度采取调整治疗方案, 让有限的医保资金惠及更多的二级乃至一级预防人群中去。

参考文献:

- [1] Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia--full report [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(1): 29-60.
- [2] BAIGENT C, KEECH A, KEARNEY P M, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective Meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins [J]. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1267-1278.
- [3] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, BAIGENT C, BLACKWELL L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a Meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials [J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1670-1681.
- [4] Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators, MIHAYLOVA B, EMBERSON J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials [J]. *Lancet*, 2012, 380(9841): 581-590.
- [5] MIHOS C G, SALAS M J, SANTANA O. The pleiotropic effects of the hydroxy-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors in cardiovascular disease: a comprehensive review [J]. *Cardiol Rev*, 2010, 18(6): 298-304.
- [6] STONE G W, MAEHARA A, LANSKY A J, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(3): 226-235.
- [7] D'ASCENZO F, AGOSTONI P, ABBATE A, et al. Atherosclerotic coronary plaque regression and the risk of adverse cardiovascular events: a Meta-regression of randomized clinical trials [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 226(1): 178-185.
- [8] NICHOLLS S J, BALLANTYNE C M, BARTER P J, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(22): 2078-2087.
- [9] LEE C W, KANG S J, AHN J M, et al. Comparison of effects of atorvastatin (20 mg) versus rosuvastatin (10 mg) therapy on mild coronary atherosclerotic plaques (from the ARTMAP trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(12): 1700-1704.
- [10] STONE N J, ROBINSON J, LICHTENSTEIN A H, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2013, pii: S0735-1097(13)06028-2.
- [11] 廖玉华, 诸俊仁. 冠状动脉斑块消退的调脂治疗策略 [J]. *临床心血管病杂志*, 2012, 28(1): 1-3.
- [12] HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(17): 1279-1291.
- [13] 刘欣, 张明明, 牛慧敏, 等. 胆固醇酯转运蛋白基因 1405V 多态性与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系及意义 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(19): 3118-3121.
- (收稿日期:2015-07-16)