

瑞舒伐他汀联用雷米普利对高血压患者自主神经功能、血压变异性的影响

遂宁市中心医院 余冬梅 杨瀚珉 侯斌 刘益均 唐川苏*, 遂宁 629000

摘要 目的:探讨瑞舒伐他汀联用雷米普利对高血压患者自主神经功能、血压变异性及血管内皮功能的影响。方法:采用随机数字表法将 108 例高血压患者分为对照组与观察组,每组 54 例,其中,对照组患者仅给予雷米普利口服治疗,观察组患者给予瑞舒伐他汀联合雷米普利口服治疗,比较 2 组患者治疗前、后血脂、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、心率变异性、血压变异性、血浆内皮素和一氧化氮(NO)水平的变化。结果:治疗后,2 组患者血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及 hs-CRP 水平均显著降低(均 $P < 0.05$),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显升高(均 $P < 0.05$),且观察组改善明显优于对照组(均 $P < 0.05$);治疗后,2 组患者自主神经功能各项指标均显著增加,且观察组患者上述各指标改善效果明显优于对照组(均 $P < 0.05$);治疗后,观察组白昼收缩压变异性(SBPV)、夜间 SBPV、24h SBPV、白昼舒张压变异性(DBPV)、夜间 DBPV 以及 24 h DBPV 均明显降低(均 $P < 0.05$);但对照组患者治疗后上述各指标未见明显改善($P > 0.05$);治疗后,2 组患者血清内皮素水平均明显降低,而一氧化氮水平均明显增高,且观察组该 2 项指标改善明显优于对照组($P < 0.05$);2 组患者均未见明显不良反应($P > 0.05$)。结论:瑞舒伐他汀联用雷米普利治疗高血压患者能够明显降低患者血脂及 hs-CRP 水平,同时对患者自主神经功能、血压变异性以及血管内皮功能均有显著改善作用。

关键词 瑞舒伐他汀;雷米普利;高血压;自主神经功能;血压变异性;血管内皮功能;血浆内皮素;超敏 C 反应蛋白

中图分类号 R544.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20170612

Effect of Rosuvastatin combined with Ramipril on autonomic nerve function and blood pressure variability in patients with hypertension YU Dong-mei, YANG Han-xuan, HOU Bin, LIU Yi-jun, TANG Chuan-su*, Suining Central Hospital, Suining 629000, China

Abstract Objective: To explore the effect of Rosuvastatin combined with Ramipril on autonomic nerve function, blood pressure variability and blood vessel endothelium function in patients with hypertension. Methods: A total of 108 patients with hypertension were divided into control group and observation group (54 cases in each group). Control group was treated with Ramipril, and observation group was treated with Rosuvastatin combined with Ramipril. The serum lipid, hypersensitive C-reactive protein, heart rate variability, blood pressure variability, and plasma endothelin and nitric oxide levels were compared between two groups before and after treatment. Results: After treatment, the total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) levels were significantly reduced, and the high density lipoprotein cholesterol levels were increased markedly in both two groups as compared with those before treatment, more significantly in the observation group than in control group (all $P < 0.05$). After treatment, the various indicators of autonomic nerve function were improved significantly, and each of these indicators in observation group was improved more significantly than in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of day time systolic blood pressure variability (SBPV), night time SBPV, 24 h SBPV, day time diastolic blood pressure variability (DBPV), night time DBPV and 24 h DBPV in observation group were significantly lowered (all $P < 0.05$), but those in control group showed no obvious improvement ($P > 0.05$). After treatment, the endothelin levels were significantly decreased and the nitric oxide levels were significantly increased in both two group, more significantly in observation group than in control group ($P < 0.05$). There were no significant adverse reactions in both two groups ($P > 0.05$). Conclusion: Rosuvastatin combined with Ramipril in the treatment of hypertension not only can reduce serum lipid and hs-CRP levels, but also can significantly improve the autonomic nerve function, blood pressure variability and blood vessel endothelium function.

Key words Rosuvastatin; Ramipril; Hypertension; Autonomic nerve function; Blood pressure variability; Blood vessel endothelium function; Plasma endothelin; Hypersensitive C-reactive protein

* 通信作者:唐川苏, E-mail:642838145@qq.com

心率变异性(heart rate variability, HRV)是心脏自主神经功能有效反应指标,其水平下降可作为预测心血管事件独立危险因素^[1]。高血压患者常伴有血压变异性(blood pressure variability, BPV)显著提升,这将直接导致血管内皮细胞损伤^[2]。本研究探讨瑞舒伐他汀联用雷米普利治疗高血压的临床疗效及对患者自主神经功能、血压变异性及血管内皮功能的影响。

资料与方法

一般资料 选择 2013 年 5 月~2015 年 5 月在遂宁市中心医院诊治的 108 例高血压患者,采用随机数字表法将患者分为对照组与观察组,每组 54 例。2 组患者一般资料(性别、年龄、病程等)均无显著性差异(均 $P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已获得我院伦理委员会的批准。所有入选者及其家属自愿签订知情同意书。

纳入标准 ①初诊判定为高血压,符合《中国高血压防治指南》(2010 年颁布)诊断标准^[3];②患者年龄 < 75 岁;③近 1 个月内未使用过任何影响血压血脂药物治疗;④ LDL-C 水平 ≥ 3.37 mmol/L。排除标准:①曾服用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)类药物或他汀类药物的患者;②明确诊断为脑血管疾病或冠心病的患者;③治疗过程中未能按要求服药、复查或药物口服治疗难以有效控制高血压的患者;④合并有严重心、肝、肾等重要器官功能障碍的患者;⑤继发性高血压患者;⑥合并有精神类疾病的患者。

治疗 对照组患者仅给予雷米普利(瑞素坦,国药准字:H20030724,昆山龙灯瑞迪制药有限公司)口服治疗,2.5 mg/次,2 次/d;观察组患者在对照组治疗基础上加用瑞舒伐他汀(可定,国药准字:J20120006, AstraZeneca UK limited 公司)口服治疗,20 mg/d,每晚睡前服用。2 组患者均连续用药 6 个月,定期随访,详细掌握患者血压变化,密切观察并详细记录所有患者用药不良反应,分析比较 2 组患

者临床疗效。

检测血脂及超敏 C 反应蛋白水平 分别于患者入院次日和治疗 6 个月后,采集 6 mL 清晨空腹外周静脉血,4 000 r/min 离心 10 min,分离血清,并保存于 -80°C 待检。剩余血清需尽快用于检测患者血清总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平采用爱瑞德干式免疫分析仪(型号是:RP-1000)及原装试剂盒检测。

检测自主神经功能 分别于治疗前和治疗 6 个月后,采用美高仪动态心电监护仪 MGY-H4(自北京富泰科技有限公司)对所有患者进行全天监测。并采用配套动态心电图记录分析系统,测量并分析 2 组患者 HRV 相关指标:R-R 间期的标准差(standard deviation of normal RR intervals, SDNN):检测时间内所有 R-R 间期的标准差;5 min R-R 间期平均值标准差(standard deviation of 5 min average normal RR intervals, SDANN):检测时间内每 5 min 正常窦性 R-R 间期平均值的标准差;相邻 R-R 间期差值的均方根(square root of the mean of the squared differences between adjacent normal RR intervals, RMSSD):全部相邻 R-R 间期差值均方根;R-R 间期标准差均值(SDNNindex):检测时间内每 5 min 内 R-R 间期标准差的平均值;相邻 R-R 间期差值 ≥ 50 ms 占总窦性心搏百分数(percentage of differences between adjacent normal RR intervals exceeding 50 milliseconds, PNN50):检测时间内相邻正常心搏差值 ≥ 50 ms 个数占该段检测时间内所有心搏数百分比^[4]。

计算血压变异性 分别于治疗前和治疗 6 个月后检测所有患者 24 h 动态血压。采用全自动血压动态监护仪(美高仪 MGY-ABP1 型)监测患者 24 h 动态血压,自动统计白天、夜间、24 h 相关参数:平均舒张压标准差(diastolic blood pressure standard deviation, DBPSD);平均收缩压标准差(systolic blood pressure standard deviation, SBPSD)。根据相关参数计算 DBPV、SBPV 及血压昼夜节律^[5]。

检测血管内皮功能 所有患者分别于入院当天

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例	性别(例)		年龄(岁)	病程(年)	体重指数(kg/m ²)	饮酒史[例(%)]	吸烟史[例(%)]	合并糖尿病[例(%)]	冠心病家族史[例(%)]	高血压家族史[例(%)]
		男	女								
对照组	54	35	19	64.3 $\pm$ 7.3	9.1 $\pm$ 2.4	23.5 $\pm$ 3.8	33(61.1)	31(57.4)	14(25.9)	26(48.2)	42(77.8)
观察组	54	33	21	63.7 $\pm$ 7.8	9.4 $\pm$ 2.5	24.2 $\pm$ 3.9	28(51.9)	35(64.8)	12(22.2)	22(40.7)	46(85.2)

和治疗 6 个月后,采集清晨空腹静脉血,用于检测血浆内皮素和 NO 水平。其中 NO 通过硝酸盐还原酶法进行测定,所需试剂盒购自上海弘顺生物科技有限公司;血浆内皮素通过放射免疫法进行检测,所用试剂盒购自上海哈灵生物科技有限公司。所有操作均严格参照试剂盒说明书执行。

不良反应 所有患者治疗期间均需密切观察病情变化情况,详细记录患者在用药期间是否发生头晕、头痛、发热、乏力及胃肠道反应等不良反应。

统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件,计数资料采用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布,采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

观察组和对照组分别有 2 例和 3 例患者由于其自身原因导致失访。

血脂及血 hs-CRP 水平 治疗后,2 组患者血清 TG、TC、LDL-C 及 hs-CRP 水平均降低,HDL-C 水平

升高(均 $P < 0.05$);且治疗后,观察组血清 TG、TC、LDL-C 及 hs-CRP 水平均低于对照组,HDL-C 水平高于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

自主神经功能 治疗后,2 组患者自主神经功能各项指标均显著增加($P < 0.05$);且观察组患者自主神经功能各项指标改善效果明显优于对照组(均 $P < 0.05$),见表 3。

血压变异性 治疗前,2 组患者血压变异性各项指标均无显著差异($P > 0.05$);治疗后,观察组白昼 SBPV、夜间 SBPV、24h SBPV、白昼 DBPV、夜间 DBPV 以及 24h DBPV 均明显降低(均 $P < 0.05$);对照组患者上述各指标均有一定下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$);此外,2 组患者治疗后,昼夜节律均明显改善,且观察组患者改善效果显著优于对照组(均 $P < 0.05$),见表 4。

血管内皮功能 治疗后,2 组患者内皮素水平均明显降低,而一氧化氮含量均明显升高(均 $P < 0.05$);且观察组较对照组更加明显(均 $P < 0.05$),见表 5。

表 2 2 组患者血压、血脂及 hs-CRP 水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	hs-CRP (mg/L)
观察组	52					
治疗前		4.0 ± 1.8	7.9 ± 1.0	6.0 ± 0.9	1.7 ± 0.5	29.4 ± 6.0
治疗后		1.5 ± 0.4 ^{*△}	3.1 ± 0.8 ^{*△}	2.1 ± 0.4 ^{*△}	3.7 ± 0.8 ^{*△}	8.3 ± 2.2 ^{*△}
对照组	51					
治疗前		3.8 ± 0.9	7.7 ± 1.0	5.9 ± 0.9	1.6 ± 0.5	29.2 ± 5.9
治疗后		2.8 ± 0.6 [*]	6.1 ± 1.2 [*]	4.3 ± 0.7 [*]	2.3 ± 0.7 [*]	12.5 ± 2.7 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表 3 2 组患者自主神经功能比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	SDNN (ms)	SDANN (ms)	RMSSD (ms)	SDNNindex (ms)	PNN50 (%)
观察组	52					
治疗前		116.1 ± 19.9	87.3 ± 18.5	24.3 ± 6.8	42.8 ± 11.4	5.0 ± 1.5
治疗后		136.5 ± 24.8 ^{*△}	104.8 ± 23.5 ^{*△}	39.4 ± 8.8 ^{*△}	53.4 ± 12.2 ^{*△}	9.0 ± 2.5 ^{*△}
对照组	51					
治疗前		115.8 ± 19.1	86.7 ± 18.3	23.8 ± 6.9	43.0 ± 11.7	5.1 ± 1.5
治疗后		124.1 ± 21.4 [*]	94.4 ± 20.1 [*]	30.4 ± 7.4 [*]	48.1 ± 12.0 [*]	7.7 ± 2.2 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表 4 2 组患者血压变异性比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	白昼 SBPV	夜间 SBPV	24h SBPV	昼夜节律	白昼 DBPV	夜间 DBPV	24h DBPV
观察组	52							
治疗前		0.119 ± 0.026	0.104 ± 0.031	0.116 ± 0.029	0.016 ± 0.004	0.154 ± 0.043	0.135 ± 0.039	0.148 ± 0.035
治疗后		0.091 ± 0.020 ^{*△}	0.082 ± 0.027 ^{*△}	0.087 ± 0.026 ^{*△}	0.038 ± 0.010 ^{*△}	0.129 ± 0.036 ^{*△}	0.117 ± 0.028 ^{*△}	0.123 ± 0.031 ^{*△}
对照组	51							
治疗前		0.120 ± 0.028	0.107 ± 0.032	0.114 ± 0.026	0.017 ± 0.005	0.155 ± 0.041	0.132 ± 0.039	0.151 ± 0.040
治疗后		0.112 ± 0.025	0.097 ± 0.028	0.105 ± 0.027	0.028 ± 0.008 [*]	0.145 ± 0.039	0.129 ± 0.032	0.138 ± 0.035

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表5 2组患者血管内皮功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	内皮素 (ng/L)	NO ($\mu\text{mol/L}$)
观察组	52		
治疗前		45.9 $\pm$ 9.6	28.2 $\pm$ 7.4
治疗后		32.1 $\pm$ 4.4 * Δ	62.8 $\pm$ 14.0 * Δ
对照组	51		
治疗前		46.2 $\pm$ 9.7	29.0 $\pm$ 7.8
治疗后		38.3 $\pm$ 6.1 *	46.4 $\pm$ 10.5 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

不良反应 对照组患者有3例(5.88%)患者出现心悸、面色潮红等症状,观察组患者有2例(3.85%)患者出现心悸、面色潮红等症状。治疗过程中2组患者上述不良反应发生率均无统计学差异($P > 0.05$)。所有患者均未出现肝、肾功能损害。

讨论

目前,临床上对高血压发病机制尚未形成统一一定论。瑞舒伐他汀属于羟甲基戊二酰辅酶A(hydroxy methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂的一种,能够增加肝表面的LDL细胞受体数量,能够有效促进LDL代谢,并抑制肝组织合成极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL),同时能够减低自由基生成,促进NO的合成与释放,并抑制内皮素-1生成,从而延缓动脉粥样硬化,改善血管舒张功能,减少血管不良事件的发生,临床多用于高胆固醇血症和高脂血症治疗^[6]。雷米普利是一种用肾素-血管紧张素抑制剂,能够有效促进机体前列腺素生长,扩张血管,并显著降低血压,临床上广泛用于高血压,尤其是伴有体液流失的高血压或严重高血压的治疗。^[7]

目前,脂蛋白代谢紊乱是公认的高血压诱发独立危险因素,大量研究表明,高血压发病与总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇的代谢紊乱存在一定关系^[8,9]。本研究结果发现,瑞舒伐他汀联用雷米普利可显著降低患者TG、TC、LDL-C和hs-CRP水平,且能够明显提升HDL-C水平,改善效果明显优于单纯给予雷米普利治疗效果。此外,2组患者经过治疗后,血浆内皮素水平均明显降低,NO含量均显著提升,且观察组患者治疗后上述各指标改善效果明显优于对照组。与王志等^[10]研究结果相同。提示瑞舒伐他汀与雷米普利联用能够明显改善高血压患者血脂水平,延缓动脉粥样硬化,并有效改善患者血管内皮功能,降低心脑血管不良事件发生率。

HRV是心脏自主神经功能评估重要指标,研究表明HRV在预测恶性心血管事件中具有重要价值,HRV降低时,心血管发病风险显著增加^[11]。高血压患者多出现自主神经功能障碍,且随病程进展不断加重,将显著提升高血压心血管不良事件发生风险。本研究结果显示,瑞舒伐他汀与雷米普利联用可显著改善高血压患者HRV相关指标(SDNN、SDANN、RMSSD、SDNNindex以及PNN50),其改善效果显著优于雷米普利单独治疗。提示两药联用能够明显恢复高血压患者心脏自主神经功能。近年来发现血压变异性与高血压患者心脑血管不良事件有密切关联,BPV在预测心血管风险中较血压均值更可靠。Diza等^[12]报道,BPV升高与血管内皮功能损伤有密切关联。生理状态时,血压在血管壁上有一定剪切力,BPV升高将造成该剪切力发生变化,此种变化将导致内皮细胞受损,从而促进动脉粥样硬化发生。研究发现,不同降压药将对高血压患者BPV产生不同的影响,从而导致不同降压药物对心血管不良事件防治效果存在一定差异^[13]。

参考文献

- Iliescu R, Tudorancea I, Irwin ED, et al. Chronic baroreflex activation restores spontaneous baroreflex control and variability of heart rate in obesity-induced hypertension[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 305(7): H1080-H1088.
- 傅广, 马丽霞, 黄树斌, 等. 阿托伐他汀对血脂正常高血压患者血压和血压变异性的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(24): 102-106.
- 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.
- 沈安娜, 郑德仲, 胡兆霆. 原发性高血压患者昼夜节律与自主神经功能及心肌能量消耗的相关性[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(5): 713-717.
- 吴泽兵, 张颖, 余其贵, 等. 贝那普利与氯氯地平联合口服对老年高血压患者血压变异性及血浆一氧化氮、内皮素水平的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(11): 46-48.
- 刘昕明, 韩雅玲, 浦奎, 等. 瑞舒伐他汀对糖尿病合并轻、中度肾功能不全老年患者介入诊疗术后对比剂肾病的影响[J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(4): 265-270.
- 王茵, 张燕林. 雷米普利治疗老年2型糖尿病肾病患者尿蛋白的疗效观察[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(11): 1204-1206.
- 王小凤, 王毅, 杨建国, 等. 高血压伴肥胖患者视黄醇结合蛋白4与胰岛素抵抗的相关分析[J]. 河北医科大学学报, 2014, 35(8): 911-914.
- Laz TH, Rahman M, Berenson AB. Trends in serum lipids and hypertension prevalence among non-pregnant reproductive-age women: United States National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2008[J]. Matern Child Health J, 2013, 17(8): 1424-1431.
- 王志, 戴莉玲, 张宏, 等. 瑞舒伐他汀联用雷米普利对高血压患者血清hs-CRP及MMP9水平的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(7): 626-629.
- 杨法, 苏明兰, 李小珠, 等. 动态心电图心率变异性指标对急性脑卒中患者心脏自主神经功能的评估价值[J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(3): 490-492.
- Diaz KM, Veerabhadrapa P, Kashem MA, et al. Relationship of visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability to vascular function in african americans[J]. Hypertens Res, 2012, 35(1): 55-61.
- 傅雪芹, 数学容. 不同降压药物对原发性高血压患者血压变异的影响[J]. 重庆医学, 2014, 43(12): 1454-1456.

(2016-11-17 收稿 2017-03-21 修回)