

文章编号: 1672-3384 (2007) -05-0042-04

他汀类药物治疗高血压

——一个尚待进一步研究的课题

【作者】 郑昕 李建军

中国医学科学院阜外心血管病医院 (北京 100037)

【摘要】 他汀类药物的问世视为心血管疾病治疗领域的重要进展。循证医学证明, 他汀在动脉粥样硬化性疾病的一、二级预防中起着重要的作用。因其多效性的特点, 他汀正在成为心血管疾病药物治疗中有前景的药物。新近的研究提示, 他汀类药物可小幅度地降低血压, 且这种降压作用似乎独立于降脂作用之外, 可能是未来高血压治疗的候选或辅助药物之一。本文简述他汀类药物在高血压治疗中的现状与可能机制, 以期对高血压临床治疗与研究提供参考。

【关键词】 他汀类药物; 高血压

【中图分类号】 R972.4

【文献标识码】 B

他汀类药物以其多效性的特点, 在动脉粥样硬化性疾病的一级和二级预防中起着重要的作用, 正在成为目前研究愈加广泛、深入的有前景的药物。除了较强的降脂作用外, 他汀类药物还有抗炎、抗氧化、免疫调节、保护内皮、稳定斑块等作用。近年来, 一些基础和临床研究表明, 他汀类药物可小幅度地降低血压, 且这种降压作用似乎独立于降脂作用之外。那么, 这类以降脂为主要作用的药物, 在高血压的治疗中还会有应用的空间吗?

高血压和高脂血症是动脉粥样硬化性疾病的两个较强的危险因素, 流行病学资料表明, 两者之间又有着一定的联系。研究发现, 有血脂代谢异常的代谢综合征患者常会发展成高血压, 尤其是那些有高血压家族史者^[1]。有高胆固醇血症的血压正常的患者常对应激试验有过度反应。反之, 未经治疗的原发性高血压患者中, 已有血脂代谢异常的患者高达 40% 甚至更高^[2]。因此有人推测高血压和高脂血症在基因水平有一定联系。在自发性高血压大鼠的模型中, 人们发现负责血压调节的基因和与血脂代谢异常有关的基因在 8、19 和 20 号染色体的共同的 3 个区域上^[3]。在人和动物的遗传学研究也提示这两种疾病同时发生是因为继承了共同的遗传危险

因子。同时, 高血压和血脂异常是心血管疾病的重要危险因素, 合并存在使心血管病的风险增加 3~4 倍。因此, 积极采用他汀类药物治疗, 可显著降低心血管疾病的发生率和病死率。

1 他汀类药物对血压的影响

已有一些基础研究显现他汀对高血压有直接作用^[4]。如在自发性高血压大鼠模型中, 用洛伐他汀、西立伐他汀、阿托伐他汀或瑞舒伐他汀喂养后, 均可观察到血压明显降低。在 Dahl 盐敏感性大鼠的实验模型中, 普伐他汀治疗可降低高血压和肾脏损害的严重程度。

在临床研究方面, 他汀对血压的近期与远期影响存在着一定争议。他汀对血压的影响在如下几类包括血压正常者、高血压患者、血脂正常者和高脂血症患者中均有研究。Sung 等^[5]的实验证明, 在精神应激过程中, 收缩压的最大变化和胆固醇水平有关, 洛伐他汀治疗可以明显调节血脂和应激中的高血压状态。在两个开放的临床研究^[6,7]中, 氟伐他汀治疗 12 周, 可以使高胆固醇患者的收缩压和舒张压分别约降低 6~7 mmHg。另外一项临床研究^[8]入选 82 例高胆固醇血症患者, 分为高血压组和血压正常组, 高血压组又分为血压已控制和未控制两

组,用普伐他汀治疗3个月后,高血压组收缩压从 (134 ± 16) mmHg降至 (130 ± 13) mmHg ($P<0.005$),其中血压未控制组收缩压从 (148 ± 7) mmHg降至 (138 ± 12) mmHg ($P<0.005$),血压已控制组和血压正常组血压未见明显降低。此外,辛伐他汀和阿托伐他汀也有类似的降压作用。总体来看,他汀类药物治疗能使收缩压降低5~8mmHg,舒张压降低3~5mmHg。最近,有研究者对已发表的20个关于他汀对血压影响的随机对照临床试验进行荟萃分析^[9],这些试验多数入选的是高胆固醇血症的患者。结果显示,他汀治疗会导致收缩压小幅度但却是显著的降低,舒张压也有降低的倾向,其降压效果在那些血压水平较高的患者中更明显。上述多数研究观察的是短期他汀治疗对血压的影响,有一项研究^[10]分别采用普伐他汀、辛伐他汀和氟伐他汀治疗高脂血症患者12个月,发现几种他汀类药物对血压没有明显影响,而氟伐他汀却改善了主动脉的僵硬度。

也有一些研究不支持他汀的降压作用,多见于血压正常或血压控制理想者,也见于高血压合并高脂血症患者。目前已发表的关于他汀类药物的大规模临床试验并未显示出他汀明显的降压作用。分析其原因主要可能是这些试验在研究设计时没有把观察他汀对血压的影响设计在内,入选大量血压正常的患者掩盖了他汀对高血压患者的降压作用,同时他汀的有益作用也被其他降压药物所掩盖。因此,他汀对血压的近期与远期影响尚有进一步探讨和研究的空间。

2 他汀类药物降压的可能机制

现有研究显示,他汀类药物的降压作用是通过多种机制实现的,且血压的降低和血脂的降低没有显示出特别的联系。业已证实,高血压、糖尿病、胰岛素抵抗和血脂代谢异常的患者中内皮功能受损,他汀类药物通过上调NO合成酶的表达,促进内皮源性NO的产生,保护内皮功能^[11]。内皮素在高血压的发病中起着重要作用。原发性高血压中,血浆内皮素的水平可以不高,但对内皮素的敏感性可明显增高,他汀可降低原发性高血压和高胆固醇

血症患者血浆内皮素的水平,从而对血压产生良性影响。醛固酮作为肾素-血管紧张素-醛固酮系统中重要成分在高血压的发病中起着重要的作用,他汀可以降低循环中的醛固酮水平。此外,高胆固醇血症患者中常存在血管紧张素Ⅱ1型受体(AT1)的过度表达,导致血管紧张素Ⅱ诱发的血压升高。他汀可下调AT1受体的密度,降低其诱发的高血压反应。他汀类药物降压的其他机制还包括促进尿钠的分泌,抑制平滑肌细胞的钙内流等。

3 他汀类药物对高血压患者预后的影响

研究证实,降压治疗本身可降低脑卒中和冠心病相关事件的风险。合并其他心血管病危险因素包括血脂异常的高血压患者,心血管事件的发生率可进一步升高。因此,理论上治疗共存的危险因素应对高血压患者的预后产生有益影响。新近两个大规模临床试验研究了降压和调脂治疗对高血压患者心血管终点事件的影响。ASCOT-LLA试验^[12]入选19342例高血压患者至少伴有3种心血管疾病危险因素,随机接受氨氯地平加培哚普利或阿替洛尔加氯噻酮治疗。其中10305例患者随机双盲接受阿托伐他汀或安慰剂治疗,结果显示他汀治疗组主要终点事件较安慰剂组减少36%,脑卒中减少27%,总心血管事件减少21%,总冠脉事件减少29%,总病死率减少13%,此研究因疗效显著提前2年结束。另外一项ALLHAT-LLT试验^[13]没有得到阳性结果,推测和两组血脂水平差异不大有关。

4 他汀类药物对靶器官的保护作用

保护靶器官功能高血压治疗的重要靶目标之一。基础研究表明,阿托伐他汀和辛伐他汀能减轻左室重量、左室壁厚度和心肌细胞面积。有一项临床研究^[14]表明,高胆固醇血症患者的左心室质量明显高于胆固醇水平正常者,普伐他汀治疗能延缓左心室质量的增加,与减少氧自由基的形成有关。HYRIM试验^[15]采用随机、安慰剂对照、交叉的方法观察了应用氟伐他汀和生活方式干预对颈动脉内膜-中膜厚度和左室肥厚的影响。结果发现氟伐他

汀治疗组明显降低颈动脉内膜-中膜厚度的进展和左心室肥厚的程度。

此外,他汀对高血压导致的肾功能损害有着有益的影响。在 Dahl 盐敏感性大鼠的高血压模型中,普伐他汀治疗可降低高血压和肾脏损害的严重程度^[16]。西立伐他汀通过延缓脑卒中倾向的自发性高血压大鼠的肾脏纤维化和蛋白尿,延缓高血压诱发的肾损害^[17]。洛伐他汀喂养自发性高血压大鼠 4 周后,血压明显降低,肾小球率过滤提高 17%,肾动脉管壁/管腔面积比显著降低,提示洛伐他汀的慢性治疗转变了肾髓质血流、肾组织间隙压、钠外排和肾灌注压的关系,降低了肾动脉血压,从而减缓了高血压的发展和高血压诱发的肾血管肥厚^[18]。近年的几项临床研究也提示他汀治疗能改善肾脏肌酐清除率,降低血清肌酐和尿素氮水平,对肾功能有保护作用。

由此可见,在高血压患者尤其是合并高血脂或其他心血管危险因素的高血压患者中使用他汀,无论是降压、调脂还是改善预后,降低心血管事件的发生率,保护靶器官功能方面,都显示出一定的应用前景。但其在高血压疾病中的应用价值尚需要大样本量的临床试验进一步证实。因此,他汀类药物治疗高血压尚是一个有待进一步研究的课题。

【参考文献】

[1] Lopes HF, Stojiljkovic MP, Zhang D, et al. The pressor response to acute hyperlipidemia is enhanced in lean normotensive offspring of hypertensive parents. *Am J Hypertens*, 2001, 14: 1032-1037

[2] Julius S, Jamerson K, Mejia A, et al. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumseh Blood Pressure study. *JAMA*, 1990, 264: 354-358

[3] Bottger A, van Lith HA, Kren V, et al. Quantitative trait loci influencing cholesterol and phospholipid phenotypes map to chromosomes that contain genes regulating blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *J Clin Invest*, 1996, 98: 856-

862.

[4] Milionis HJ, Liberopoulos EN, Achimastos A, et al. Statins: another class of antihypertensive agents? *J Hum Hypertens*, 2006, 20 (5): 320-335

[5] Sung BH, Izzo JL, Wilson MF. Effects of cholesterol reduction on BP response to mental stress in patients with high cholesterol. *Am J Hypertens*, 1997, 10: 592-599

[6] Jarai Z, Kapocsi J, Farsang C, et al. Effect of fluvastatin on serum lipid levels in essential hypertension. *Orv Hetil*, 1996, 137: 1857-1859

[7] Abetel G, Poget PN, Bonnabry JP. Hypotensive effect of an inhibitor of cholesterol synthesis (fluvastatin): a pilot study. *Schweiz Med Wochenschr*, 1998, 128: 272-277

[8] Kawano H, Yano K. Pravastatin decreases blood pressure in hypertensive and hypercholesterolemic patients receiving antihypertensive treatment. *Circ J*, 2006, 70 (9): 1116-1121

[9] Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, et al. Do statins reduce blood pressure? a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*, 2007, 49 (4): 792-798

[10] Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, et al. Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives. *J Hum Hypertens*, 2005, 19 (2): 103-109

[11] Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*, 1998, 97: 1129-1135

[12] Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149-1158

[13] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*, 2002, 288: 2998-3007

[14] Lee TM, Chou TF, Tsai CH. Association of pravastatin and left ventricular mass in hypercholesterolemic patients: role of 8-

- iso-prostaglandin f₂alpha formation. J Cardiovasc Pharmacol, 2002, 40: 868-874
- [15] Anderssen SA, Hjelstuen AK, Hjermann I, et al. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. Atherosclerosis, 2005, 178: 387-397
- [16] Wilson TW, Alonso-Galicia M, Roman RJ. Effects of lipid-lowering agents in the Dahl salt-sensitive rat. Hypertension, 1998, 31: 225-231
- [17] Yamashita T, Kawashima S, Miwa Y, et al. A 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzyme A reductase inhibitor reduces hypertensive nephrosclerosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. J Hypertens, 2002, 20: 2465-2473
- [18] Jiang J, Roman RJ. Lovastatin prevents development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. Hypertension, 1997, 30: 968-974

文章编号: 1672-3384 (2007) -05-0045-04

短暂性缺血性脑病与脑梗死二级预防中的血压调控

【作者】 马锐华

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R743.3

【文献标识码】 B

近年来尽管有许多针对脑卒中预防的成功努力,但脑卒中复发仍很常见。脑卒中后2年内,25%的患者会再发脑卒中或其他血管性事件,如心肌梗死、猝死等。脑卒中后的5年,42%的男性患者及24%的女性患者会再次发作脑卒中,且其中65%为缺血性脑卒中^[1]。随之而来的问题包括身体残障、认知障碍及抑郁状态越来越多。

短暂性缺血性脑病(TIA)与非TIA者相比,TIA患者发展为脑卒中的风险增高10倍。对于颈内动脉系统TIA伴颈总动脉狭窄>70%者,40%以上的病例将在2年内发生脑卒中。在牛津郡社区脑卒中计划中,TIA患者的脑卒中风险在7d时为8.1%,1个月时为11.15%,3个月时为18.13%。美国俄亥俄州的研究人员在2005年4月报告中指出,TIA发作后3个月内,超过14%的患者会发生脑卒中^[2]。

病因学研究提示脑卒中复发有一些基本因素,例如高血压或高血糖。但是目前尚不清楚如何控制这些危险因素,预防脑卒中复发^[3],其原因可能是因为脑卒中复发的潜在机制非常复杂,并且是多种因素混杂在一起。一般来说,复发脑卒中一般与初

次脑卒中类型相同。心源性脑梗死的病人同种梗死的复发率最高,其次是非腔隙性脑梗死、非心源性脑梗死、脑出血、腔隙性脑梗死。有些病人有多种危险因素:30%患心源性脑梗死,26%患非腔隙性非心源性脑梗死,37%患腔隙性脑梗死的病人中有3种或3种以上的危险因素^[4]。

TIA或脑卒中预防的水平包括3个层次。第一是健康促进,目标人群包括全体公众。第二是一级预防,目标人群是有脑卒中的危险因素,但尚未发生脑卒中的病人。第三是二级预防,指在脑卒中或其他心血管意外发生后启动的措施^[5],目标人群是有TIA和脑卒中病史的人。脑卒中二级预防的目标是针对既往有脑卒中和短暂性缺血发作的病人。

大部分脑卒中危险因素是可以修正的;目前有很多版本的国家指南、会议决议、系统性评审已经出台,指导医学专家进行一级和二级脑卒中预防。

优秀的循证医疗指南强调对脑卒中二级预防。但是目前预防却被极大地忽视了。二级预防中的有效药物往往不能得到、不能提供或不能合理应