

氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗高血压合并颈动脉粥样硬化的疗效观察

高永兴

江阴市中医院 心内科, 江苏 江阴 214400

摘要:目的 探讨氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗高血压合并颈动脉粥样硬化的临床疗效。方法 选取2011年1月—2014年12月江阴市中医院收治的高血压合并颈动脉粥样硬化患者120例,随机分为对照组和治疗组,每组各60例。对照组在常规治疗的基础上口服阿托伐他汀钙片20 mg/次,1次/d。治疗组在对照组的基础上口服硫酸氢氯吡格雷片75 mg/次,1次/d。两组均连续治疗3个月。比较两组患者治疗前后的临床疗效,血压,血脂指标总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),颈动脉粥样硬化斑块面积和厚度,颈动脉粥样硬化斑块分级的变化。**结果** 治疗后,治疗组的总有效率(93.3%)明显高于对照组(70.0%),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者的收缩压和舒张压均较治疗前明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗组治疗后的收缩压和舒张压均较对照组治疗后显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组的TC、TG、HDL-C、LDL-C均较治疗前显著改善,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗组治疗后的TC、TG、HDL-C、LDL-C均较对照组治疗后显著改善,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗后颈动脉粥样硬化斑块面积、厚度较治疗前均明显变小,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组治疗后的颈动脉粥样硬化斑块面积和厚度均较对照组治疗后显著改善,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组的颈动脉粥样硬化斑块均有改善,治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组治疗后颈动脉粥样硬化斑块较对照组治疗后有所改善,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗高血压合并颈动脉粥样硬化具有较好的临床疗效,能够有效减轻动脉粥样硬化,改善血压血脂,并稳定粥样斑块。

关键词: 硫酸氢氯吡格雷片;阿托伐他汀钙片;高血压合并颈动脉粥样硬化

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)12-1468-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.12.009

Clinical observation of clopidogrel combined with atorvastatin calcium in treatment of hypertension with carotid atherosclerosis

GAO Yong-xing

Department of Cardiology, Jiangyin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangyin 214400, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of clopidogrel combined with atorvastatin calcium in treatment of hypertension with carotid atherosclerosis. **Methods** Patients (120 cases) with hypertension with carotid atherosclerosis in Jiangyin Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2011 to December 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. The patients in the control group were *po* administered with Atorvastatin Calcium Tablets on the basis of conventional treatment, 20 mg/time, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets on the basis of the control group, 75 mg/time, once daily. The patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of blood pressure, blood lipid indexes such as total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), carotid atherosclerotic plaque area and thickness, and carotid atherosclerosis plaque prioritization were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy of patients in treatment group (93.3%) were higher than those in control group (70.0%) with significant difference ($P < 0.05$). Systolic and diastolic blood pressures of two groups were lower than those before treatment with significant difference ($P < 0.05$). Systolic and diastolic blood pressures in treatment group were lower than those in control group, and the difference was significant ($P < 0.05$). After treatment, TC, TG, HDL-C, and LDL-C of two groups were improved more than those before treatment with significant

收稿日期: 2015-07-06

作者简介: 高永兴(1978—),男,江苏省江阴人,主治医师,研究方向为冠脉疾病的诊断与治疗。E-mail: gaoyongx8@163.com

difference ($P < 0.05$). TC, TG, HDL-C, and LDL-C in the treatment group were better than those in control group, and the difference was significant between two groups ($P < 0.05$). Carotid atherosclerotic plaque area and thickness of two groups were diminished more than those before treatment with significant difference ($P < 0.05$). Carotid atherosclerotic plaque area and thickness in treatment group were diminished more than those in the control group, and the difference was significant ($P < 0.05$). After treatment, carotid atherosclerotic plaques of two groups were improved more than that before treatment with significant difference ($P < 0.05$). Carotid atherosclerotic plaque in treatment group was better than those in control group, and there were significant difference ($P < 0.05$).

Conclusion Clopidogrel combined with atorvastatin calcium has clinical curative effect in treatment of hypertension with carotid atherosclerosis, can effectively reduce the atherosclerosis, improve blood pressure and blood lipid, and stabilize the atherosclerotic plaque.

Key words: Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets; Atorvastatin Calcium Tablets; hypertension with carotid atherosclerosis

近年来我国高血压患者发病率呈现逐年上升的趋势, 高血压患者是动脉粥样硬化的易感个体, 动脉粥样硬化的持续发展会导致心脑血管不良事件的发生率倍增。因此, 在控制血压的基础上降低和延缓动脉粥样硬化成为减少心脑血管不良事件发生的关键所在。氯吡格雷是血小板聚集抑制剂, 与血小板的聚集与动脉粥样硬化的形成和发展有关, 并且与斑块的不稳定关系密切, 氯吡格雷能抑制血小板聚集而影响动脉粥样硬化发生与发展^[1]。阿托伐他汀钙除了降低血脂外, 还具有抗动脉粥样硬化的作用, 其机制主要包括降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、改善血管内皮功能、抗氧化、抑制血管平滑肌增殖和抑制血小板聚集等, 对延缓动脉粥样硬化具有重要意义^[2]。目前氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗高血压并动脉粥样硬化的研究较少, 江阴市中医院采用氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗高血压合并颈动脉粥样硬化取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取江阴市中医院 2011 年 1 月—2014 年 12 月心内科收治的高血压合并颈动脉粥样硬化的患者 120 例。男 73 例, 女 47 例, 年龄 42~67 岁, 病程 0.7~3.5 年, 平均病程 (2.3 ± 1.2) 年。该研究经本院医学伦理委员会审批通过。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) 符合 2010 年《中国高血压防治指南》规定的高血压诊断标准, 轻、中度高血压病颈动脉粥样硬化^[3]; (2) 意识清醒, 无精神疾病, 能顺畅沟通; (3) 签署知情同意书, 自愿参加。

排除标准: (1) 有继发性高血压、严重心律失常、心力衰竭; (2) 合并严重肝肾功能障碍; (3) 服药依从性低, 不能坚持完成整个研究项目。

1.3 药物

阿托伐他汀钙片由辉瑞制药有限公司生产, 规

格 20 mg/片, 生产批号 20101124; 硫酸氢氯吡格雷片由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产, 规格 75 mg/片, 生产批号 20100915。

1.4 分组及治疗方法

所有患者随机分为治疗组和对照组, 每组各 60 例。其中, 治疗组男 38 例, 女 22 例, 平均年龄 (54.8 ± 12.4) 岁, 病程 (2.1 ± 1.4) 年。对照组男 35 例, 女 25 例, 平均年龄 (54.1 ± 11.8) 岁, 病程 (2.4 ± 1.2) 年。两组患者性别、年龄、病程、血压、心率等基本资料的比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均给予控制血压、血糖, 及活血化瘀及相应的常规治疗。对照组在常规治疗的基础上口服阿托伐他汀钙片 20 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服硫酸氢氯吡格雷片 75 mg/次, 1 次/d。两组均连续治疗 3 个月。

1.5 临床疗效判定标准^[4]

显效: 斑块或软斑溃疡斑积分较治疗前明显减少; 有效: 斑块或软斑溃疡斑积分较治疗前并无明显改变; 无效: 斑块或软斑溃疡斑积分较治疗前有明显增大或个数增多, 或发现患者出现缺血性脑血管疾病。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 检测两组患者治疗前后的血压、血脂等各项指标 血压具体检测方法: 使用水银血压计进行测量, 测量前 1 h 避免剧烈的运动或锻炼, 进食、喝饮料(水除外), 尤其是含有咖啡因的饮料, 服用影响血压的药物等; 测量前 30 min 应停止吸烟, 精神放松, 排空膀胱, 正式测量前应至少安静休息 5 min。测量 3 次, 取平均值。血脂检测方法: 总胆固醇(TC)测定采用 ALBK 和 Zak 法进行测定, ≥ 5.72 mmol/L 为升高。三酰甘油(TG)测定采用磷酸甘油氧化酶法测定, > 1.7 mmol/L 为升高。高密度脂蛋白胆固醇

(HDL-C)测定采用选择性抑制法测定, <0.91 mmol/L 为降低。LDL-C 测定采用直接匀相法测定, ≥3.64 mmol/L 为升高。

1.6.2 检测两组患者治疗前后颈动脉粥样硬化斑块面积和厚度以及斑块分级 采用美国 GE300 型彩色超声诊断仪, 探头频率 10 MHz, 由同一位医师操作。斑块基本定义: 二维超声检测局部 TMT ≥1.2 mm, 或比邻近部位厚 0.5 mm 或 ≥邻近部位 TMT 的 1.5 倍^[5]。斑块分级: (1) 0 级, 无斑块; (2) 1 级, 单侧斑块 ≤2 mm; (3) 2 级, 单侧斑块 >2 mm 或双侧均有斑块, 且至少一侧斑块 ≤2 mm; (4) 3 级: 双侧斑块均 >2 mm。

1.7 不良反应

观察两组患者在治疗过程中是否有胃肠道不适、皮疹和头晕等不良反应的发生。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件对所得所有数据进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 经 *t* 检验, 计数资料

采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组的临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 6 例, 有效 36 例, 无效 18 例, 总有效率为 70.0%; 治疗组显效 10 例, 有效 46 例, 好转 4 例, 总有效率为 93.3%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 (*P*<0.05), 见表 1。

2.2 两组的血压比较

治疗后, 两组患者的收缩压和舒张压均较治疗前明显降低, 差异具有统计学意义 (*P*<0.05); 治疗组治疗后的收缩压和舒张压均较对照组治疗后显著降低, 差异具有统计学意义 (*P*<0.05), 见表 2。

2.3 两组的血脂比较

治疗后, 两组的 TC、TG、HDL-C、LDL-C 均较治疗前显著改善, 差异具有统计学意义 (*P*<0.05); 治疗组治疗后的 TC、TG、HDL-C、LDL-C 均较对照组治疗后显著改善, 差异具有统计学意义 (*P*<0.05), 见表 3。

表 1 两组的临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 60 | 6 | 36 | 18 | 70.0 |
| 治疗 | 60 | 10 | 46 | 4 | 93.3* |

与对照组比较: **P*<0.05

**P*<0.05 vs control group

表 2 两组的血压比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 2 Comparison on blood pressure between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

| 组别 | 收缩压/mmHg | | 舒张压/mmHg | |
|----|--------------|----------------------------|------------|--------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 155.8 ± 11.6 | 133.5 ± 12.7* | 88.7 ± 4.2 | 80.1 ± 3.0* |
| 治疗 | 156.6 ± 12.4 | 128.4 ± 11.2* [▲] | 89.3 ± 3.8 | 77.3 ± 3.4* [▲] |

与同组治疗前比较: **P*<0.05; 与对照组治疗后比较: [▲]*P*<0.05 (1 mmHg=133 Pa)

**P*<0.05 vs same group before treatment; [▲]*P*<0.05 vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

表 3 两组的血脂比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison on blood lipid between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

| 组别 | TC/(mmol·L ⁻¹) | | TG/(mmol·L ⁻¹) | | HDL-C/(mmol·L ⁻¹) | | LDL-C/(mmol·L ⁻¹) | |
|----|----------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 4.8 ± 1.5 | 4.0 ± 1.3* | 1.8 ± 0.6 | 1.6 ± 0.5* | 1.2 ± 0.2 | 1.3 ± 0.3* | 3.3 ± 0.6 | 3.0 ± 0.6* |
| 治疗 | 4.8 ± 1.3 | 3.7 ± 0.7* [▲] | 1.9 ± 0.7 | 1.1 ± 0.5* [▲] | 1.2 ± 0.3 | 1.5 ± 0.3* [▲] | 3.4 ± 0.6 | 2.4 ± 0.4* [▲] |

与同组治疗前比较: **P*<0.05; 与对照组治疗后比较: [▲]*P*<0.05

**P*<0.05 vs same group before treatment; [▲]*P*<0.05 vs control group after treatment

2.4 两组的颈动脉粥样硬化斑块面积和厚度比较

两组患者治疗后颈动脉粥样硬化斑块面积、厚度较治疗前均明显变小，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗组治疗后的颈动脉粥样硬化斑块面积和厚度均较对照组治疗后显著改善，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表4。

2.5 两组的颈动脉粥样硬化斑块分级比较

治疗后，两组的颈动脉粥样硬化斑块均有改善，治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组治疗后颈动脉粥样硬化斑块较对照组治疗后有所改善，且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表5。

表4 两组的颈动脉粥样硬化斑块面积和厚度的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 4 Comparison on carotid atherosclerotic plaque area and thickness between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

| 组别 | n/例 | 斑块面积/mm ² | | 斑块厚度/mm | |
|----|-----|----------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 60 | 2.4 ± 1.3 | 2.1 ± 1.1* | 1.1 ± 0.5 | 0.6 ± 0.3* |
| 治疗 | 60 | 2.3 ± 1.2 | 1.4 ± 0.7* [▲] | 1.0 ± 0.4 | 0.3 ± 0.2* [▲] |

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两组的颈动脉粥样硬化斑块分级比较

Table 5 Comparison on carotid atherosclerosis plaque prioritization between two groups

| 组别 | n/例 | 0级/例 | | 1级/例 | | 2级/例 | | 3级/例 | |
|----|-----|------|-----------------|------|------------------|------|-----------------|------|-----------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 60 | 0 | 2* | 11 | 23* | 23 | 17* | 26 | 18* |
| 治疗 | 60 | 0 | 9* [▲] | 13 | 34* [▲] | 24 | 8* [▲] | 23 | 9* [▲] |

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.6 两组的不良反应比较

治疗过程中，对照组发生胃肠道不适3例，皮疹3例，头晕2例；治疗组胃肠道不适2例，皮疹3例，头晕2例，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

动脉粥样硬化是血管病中常见的最重要的一种，其主要特点是受累动脉病变从内膜开始。一般先由脂质和复合糖类积聚、出血及血栓形成，纤维组织增生及钙质沉着，并有动脉中层的逐渐蜕变和钙化，病变常累及弹性及大中等肌性动脉，一旦发展到足以阻塞动脉腔，则该动脉所供应的组织或器官将缺血或坏死。高血压患者是动脉粥样硬化的易感个体，动脉粥样硬化的持续发展会导致心脑血管不良事件的发生率倍增。因此，在控制血压的基础上降低和延缓动脉粥样硬化成为减少心脑血管不良事件发生的关键所在。目前动脉粥样硬化形成机制尚未完全掌握清楚，主要有脂质浸润学说、血小板聚集和血栓形成学说、平滑肌细胞克隆学说、损伤反应学说等。这些学说在动脉粥样硬化发生发展过

程中起了非常重要的作用。如何预防和治疗动脉粥样硬化，缓解动脉血管功能障碍，成为临床上治疗心血管疾病及并发心血管事件的关键^[6]。

本研究结果显示，采用氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗后患者的血压、血脂、颈动脉粥样硬化斑块分级等明显优于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗高血压患者颈动脉粥样硬化疗效显著。氯吡格雷能选择性地抑制血小板膜二磷酸腺苷 (ADP) 与血小板受体的结合及抑制 ADP 介导的糖蛋白 GP II b/IIIa 复合物的活化，从而抑制血小板聚集，血小板聚集和血栓形成学说认为动脉粥样硬化实际是机化的血栓^[7]。动脉内膜损伤引起血小板粘附聚集，引起纤维蛋白沉积在损伤的内膜附近，形成微血栓，引起内皮细胞增生覆盖，粘附聚集的血小板和白细胞发生坏死崩解，释放出脂质，引起粥样硬化斑块。使用氯吡格雷抑制血小板聚集，能阻断动脉粥样硬化的形成。有研究报道，抗血小板药物氯吡格雷能够减轻动脉炎症反应，抑制动脉粥样硬化的形成和进展^[8]。阿托伐他汀为 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)

还原酶选择性抑制剂,通过抑制 HMG-CoA 还原酶和 TC 在肝脏的生物合成而降低血浆中 TC 和脂蛋白水平;并能通过增加肝细胞表面 LDL 受体数目而增加 LDL 的摄取和分解代谢;也能减少 LDL 的生成及其颗粒数^[9]。阿托伐他汀能抑制血管平滑肌细胞增殖,改善内皮功能。改变动脉粥样斑块内的细胞构成,稳定斑块。减少血栓形成和减轻动脉粥样硬化斑块处的炎症反应,逆转颈动脉斑块^[10]。本研究结果与国内文献研究报道相一致^[11-12],氯吡格雷联合阿托伐他汀钙能明显改善颈动脉粥样硬化,更有利于抑制炎症、稳定斑块及降低卒中发病率。

综上所述,氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗高血压患者颈动脉粥样硬化,能明显改善患者的临床症状,提高患者预后效果,提高患者生命质量,值得推广应用。

参考文献

- [1] 任宏生. 氯吡格雷防治动脉粥样硬化缺血性疾病的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2006, 27(3): 274-281.
- [2] 胡晓, 楚兰, 刘琦. 阿托伐他汀钙抗颈动脉粥样硬化及稳定斑块的作用 [J]. 中国脑血管病杂志, 2008, 5(9): 390-394.
- [3] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
- [4] 李元元. 试述动脉粥样硬化的诊治 [J]. 世界中医药, 2012, 7(5): 438-439.
- [5] 乔占瑞, 张颀胜, 杜寿龙. 氯吡格雷对高血压合并颈动脉内膜增厚病人内膜厚度的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(10): 1021-1022.
- [6] 王浩然, 于春江. 动脉粥样硬化发生机制及治疗药物的研究进展 [J]. 首都医科大学学报, 2010, 31(6): 828-833.
- [7] 李献玉, 郝少君. 氯吡格雷药物相互作用研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(13): 1123-1127.
- [8] 张倩, 孙福成. 氯吡格雷抵抗的研究进展 [J]. 中国心血管杂志, 2009, 14(5): 410-412.
- [9] 任坤, 陈春怡, 胡燕萍, 等. 阿托伐他汀治疗高血压并颈动脉粥样硬化的临床疗效治疗 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(22): 4311-4313.
- [10] 陈俊禹, 陈宋明. 阿托伐他汀钙对颈动脉粥样斑块的影响 [J]. 中华全科医学, 2011, 9(7): 1078-1079.
- [11] 冯艳, 袁丽品, 徐长水, 等. 阿托伐他汀联合氯吡格雷稳定老年脑梗死患者颈动脉粥样斑块效果分析 [J]. 中华神经医学杂志, 2011, 10(5): 505-508.
- [12] 刘平. 阿托伐他汀钙联合氯吡格雷治疗脑梗死患者颈动脉粥样硬化的临床治疗 [J]. 中外医学研究, 2015, 13(10): 52-53.