

阿托伐他汀钙对高血压视网膜病变的治疗作用*

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

[摘要] **目的:**观察阿托伐他汀钙治疗原发性高血压视网膜病变(HR)的疗效。**方法:**将高血压合并视网膜病变患者238例随机分为常规治疗组106例与阿托伐他汀钙组132例,两组均给予相同的降压药物治疗,阿托伐他汀钙组在此基础上加用阿托伐他汀钙治疗。观察患者用药前和用药后6、12、24个月的血压、BMI、血脂、视力、眼底视网膜以及视觉电生理各项参数变化情况。**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(均 $P<0.001$),视力、眼底视网膜病变及视觉电生理各项参数均明显改善(均 $P<0.05$),且疗程越长,上述差异越大。和同期常规治疗组比较,阿托伐他汀钙组能更有效控制血压、血脂和BMI(均 $P<0.05$),但血压下降与其调脂作用无显著相关性。自用药后12个月起,阿托伐他汀钙组在提高视力、眼底视网膜病变缓解程度以及视觉电生理各项指标改善方面明显优于同期的常规治疗组(均 $P<0.05$),用药后24个月上述差异更显著(均 $P<0.01$)。多因素回归分析显示,基线SBP、DBP和三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是与HR相关的独立危险因素(均 $P<0.05$)。主成分Logistic回归分析显示,SBP、DBP、TC和LDL-C的下降幅度,以及阿托伐他汀钙的应用是影响HR治疗效果的主要因素(均 $P<0.05$)。**结论:**阿托伐他汀钙协同降压药物治疗安全性高,可能通过调脂和协同降压作用提高了HR的治疗疗效。

[关键词] 阿托伐他汀钙;高血压,原发性;视网膜病变

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.014

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** A

Therapeutical effect of atorvastatin on patients with hypertensive retinopathy

PEI Fang¹ HUANG Ji¹ LI Ruifeng² HUANG Jie¹ TANG Suqiong¹
LI Lin² CHEN Shijia¹ GU Jun¹ WANG Yatu¹ XIAO Rui¹

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

Corresponding author: HUANG Ji, E-mail: huangji6905@163.com

Abstract Objective: To observe the therapeutical effect of atorvastatin on hypertensive retinopathy (HR). **Method:** We enrolled 238 patients with essential hypertension complicated with HR. The patients were randomly divided into two groups, namely routine group ($n=106$) and atorvastatin group ($n=132$). 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 blood pressure, BMI, blood lipid, retinopathy, vision and visual electrophysiology were observed and analyzed before and after 6, 12, 24 months of treatment. **Result:** After treatment by atorvastatin, the systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), BMI, serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels decreased significantly, compared with those before treatment (all $P<0.001$) and the corresponding period in routine group (all $P<0.05$). The same trend was reflected in the improvement of vision and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels, the relief of retinopathy, and the changes of visual electrophysiology, the differences were all statistically significant (all $P<0.05$). The longer the treatment time, the more obvious the effect. However, there was no correlation between antihypertensive and lipid-lowering effect of atorvastatin. Multiple regression analysis showed that baseline levels of SBP, DBP, serum TC, TG, HDL-C and LDL-C were independently correlated with HR (all $P<0.05$). Principle components-logistic regression analysis showed that the decrease range of the SBP, DBP, TC and LDL-C and the treatment of atorvastatin were the main independent influence factors for the treatment effect of HR (all $P<0.05$). **Conclusion:** Atorvastatin therapy on the basis of conventional anti-hypertensive drugs can obviously improve the effect in the treatment of HR with a fair safety and tolerance, which may be possible due to regulate lipid level and produce a synergistic antihypertensive effect on patients with essential hypertension.

Key words atorvastatin; hypertension, essential; retinopathy

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81200193);重庆市卫生计生委医学科研项目(No:20142230)

¹ 中国人民武装警察部队重庆市总队医院心内科(重庆,400061)

² 中国人民武装警察部队重庆市总队医院眼科中心

通信作者:黄骥, E-mail: huangji6905@163.com

高血压性视网膜病变(hypertensive retinopathy, HR)是指继发于原发性高血压而出现的动脉硬化性视网膜病变,往往和心、脑、肾的血管损害同步发生,导致视力下降甚至失明,严重影响患者的生活质量。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,其中 HR 阳性率约 70%,发病率之高,备受瞩目^[1]。目前已有研究报道,他汀类药物可以改善与年龄相关的黄斑退化性改变及糖尿病视网膜病变,但应用于 HR 的研究尚罕见^[2-5]。为了解他汀类药物对 HR 的疗效,本研究将阿托伐他汀钙应用于高血压伴视网膜病变患者,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

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》^[6]高血压诊断标准及 HR 的 Keith-wagener 四级分类法。经体检排除:继发性高血压;血压长期>180/110 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)者;恶性或急进型高血压;HR 出血急性期者;其他原因致视网膜病变者;有青光眼无法散瞳行眼底检查者;重度心功能不全;肝功能不全;肾功能不全;重度慢阻肺;糖尿病;严重脑血管疾病;冠心病;心肌病;瓣膜病;先天性心脏病;外周血管疾病;血液病;自身免疫性疾病;妊娠或哺乳期妇女;有精神异常及不愿合作者;对阿托伐他汀钙过敏或因其他原因不能使用阿托伐他汀钙者。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,随机方法为计算机数字表法。其中,常规治疗组 106 例 212 只眼,阿托伐他汀钙组 132 例 264 只眼。

1.2 给药方法

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 5 mg/d 进行降压治疗,血压控制目标收缩压为<140 mmHg,舒张压为<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 12.5~50 mg/d。阿托伐他汀钙组在此基础上加用阿托伐他汀钙片 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(LDL-C)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。

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 d 做 1 次记录,并观察患者在治疗期间的基本情况。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 视力、眼底和视觉电生理检查 研究前常规检查视力及测量眼压,排除眼科其他疾病。用复方阿托品酰胺散瞳检查眼底,手持检眼镜检测眼底变化并作记录,采用 Rc-Xv 彩色眼底照相机拍摄眼底照片,对 HR 进行分级;视觉电生理检查用美国 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视网膜电图(flash electroretinogram, FERG)中 a 波和 b 波的潜伏期和振幅以及振荡电位(oscillatory potentials, OPs)各子波的潜伏期和振幅。每眼重复 3~4 次,每次间隔 4~5 s,选择最佳波型进行测量,取其平均值。HR 的诊断标准按 Keith-wagener 的四级分类法:Ⅰ级:视网膜小动脉反光带加宽,管径不规则,动静脉交叉不明显;Ⅱ级:动脉反光带加宽,呈铜丝或银丝状外观,动静脉交叉处有明显压迹,视网膜可见硬性渗出;Ⅲ级:动脉管径明显变细,视网膜水肿,有棉絮斑及片状出血;Ⅳ级:在Ⅲ级的基础上发生视乳头水肿。

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 6、12、24 个月后对上述观察指标进行复查,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

根据各眼的临床表现分为:有效:视力提高 1 行以上,交叉压迫减轻,视网膜出血、渗出吸收,视盘及视网膜水肿消退,视觉电生理各指标有改善;无效:视力、眼底改变和视觉电生理改善不明显或加重。视力 0.1 以下者,每增加 0.02 即视作提高 1 行^[1]。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的发生率、生命体征和临床生化指标。临床生化指标包括血、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,计量资料数据采用频数、百分数表示。均数组间比较采用 t 检验或重复测量数据的混合回归模型进行分析。计数资料间比较采用 χ^2 检验,若四格表有格子 $1 \leq T < 5$,则用 Fisher 精确检验。应用多元逐步回归分析影响 HR 严重程度的因素。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 Stata12.0 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 两组一般资料比较

治疗前两组在年龄、性别、病程、血压水平、BMI、空腹血糖(FBG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C、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,具有可比性,详见表 1。

2.2 治疗前后血压、BMI 及血脂变化

两组经治疗 6、12、24 个月后,血压较治疗前明

显下降,且阿托伐他汀钙组表现为治疗疗程越长,血压下降愈明显($P < 0.05$)。阿托伐他汀钙组经治疗 6、12、24 个月后,BMI、TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 水平均较治疗前明显下降,HDL-C 水平较治疗前明显升高,且治疗时间越长,上述指标水平较治疗前改变越大,且改变幅度均显著高于同期常规治疗组(均 $P < 0.05$);常规治疗组治疗前后 BMI、TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 水平均差异无统计学意义。详见表 2、3。

2.3 治疗前后视力变化

两组治疗前视力水平相比较无显著差异。经治疗 12 个月后,阿托伐他汀钙组有效率显著高于常规治疗组,治疗 24 个月后两组间疗效差异更显著(均 $P < 0.05$)。见表 4。

2.4 治疗前后眼底检查结果

经过治疗后,两组视网膜血管病变均有不同程度改善,尤以治疗后 24 个月改善最为显著。两组相比较,阿托伐他汀钙组改善更明显。见表 5。

2.5 治疗前后视觉电生理改变

治疗前两组 a 波、b 波及 Ops 振幅和潜伏期无显著差异,治疗 6 个月后,两组 a 波、b 波 Ops 潜伏期显著缩短,振幅显著延长。治疗 12 个月及 24 个月后,上述变化越大(均 $P < 0.05$)。见表 6。

表 1 两组临床基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

指标	阿托伐他汀钙组(132 例)	常规治疗组(106 例)	P 值
年龄/岁	61.72±10.45	62.88±9.74	0.381
男性/例(%)	87(65.9)	68(64.2)	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	25.89±3.51	26.32±3.38	0.341
生化指标			
FBG/(mmol·L ⁻¹)	5.76±2.33	5.84±1.96	0.778
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.89±1.42	1.73±1.57	0.411
TC/(mmol·L ⁻¹)	6.03±1.92	5.89±1.22	0.515
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	0.98±0.25	1.05±0.35	0.074
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	4.12±0.89	3.96±0.82	0.115
用药情况			
络活喜(5 mg/d)/例(%)	44(33.3)	42(39.6)	0.949
络活喜(10 mg/d)/例(%)	50(37.9)	37(34.9)	
联用双氢克尿噻(12.5 mg/d)/例(%)	22(16.7)	15(14.2)	
联用双氢克尿噻(25.0 mg/d)/例(%)	11(8.3)	8(7.5)	
联用双氢克尿噻(37.5 mg/d)/例(%)	3(2.3)	2(1.9)	
联用双氢克尿噻(50.0 mg/d)/例(%)	2(1.5)	2(1.9)	
视网膜病变情况			
I 级/眼(%)	118(44.7)	106(50.0)	0.718
II 级/眼(%)	104(39.4)	75(35.3)	
III 级/眼(%)	32(12.1)	24(11.3)	
IV 级/眼(%)	10(3.8)	7(3.3)	

表 2 两组治疗前后血压及 BMI 的变化
 Table 2 Changes of blood pressure and BMI before and after treatment

组别	SBP/mmHg	DBP/mmHg	BMI
常规治疗组(106 例)			
治疗前	158.46±13.62	97.36±10.13	26.32±3.38
治疗后 6 个月	137.38±11.35 ¹⁾	92.12±9.74 ^a	26.05±3.21
治疗后 12 个月	135.69±10.47 ¹⁾	88.72±9.56 ^a	25.94±3.13
治疗后 24 个月	134.72±9.88 ¹⁾	86.46±9.11 ^a	25.89±2.96
阿托伐他汀钙组(132 例)			
治疗前	159.25±12.19	96.73±9.82	25.89±3.51
治疗后 6 个月	134.17±10.26 ¹⁾²⁾	89.38±9.36 ¹⁾	24.16±2.89 ¹⁾²⁾
治疗后 12 个月	131.25±9.75 ¹⁾²⁾	85.35±10.12 ¹⁾²⁾	23.95±2.77 ¹⁾²⁾
治疗后 24 个月	128.86±10.34 ¹⁾²⁾	82.11±8.94 ¹⁾²⁾	23.57±2.32 ¹⁾²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ P<0.001;与常规治疗组同时间点比较,²⁾ P<0.05。

表 3 两组治疗前后血脂变化
 Table 3 Changes of blood lipid before and after treatment

组别	TG	TC	HDL-C	LDL-C
常规治疗组(106 例)				
治疗前	1.73±1.57	5.89±1.22	1.05±0.35	3.96±0.82
治疗后 6 个月	1.71±1.53	5.74±1.13	1.06±0.32	3.92±0.81
治疗后 12 个月	1.75±1.61	5.70±1.01	1.10±0.34	3.97±0.88
治疗后 24 个月	1.72±1.49	5.66±1.08	1.02±0.29	3.95±0.79
阿托伐他汀钙组(132 例)				
治疗前	1.89±1.42	6.03±1.92	0.98±0.25	4.12±0.89
治疗后 6 个月	0.87±0.35 ¹⁾²⁾	4.95±1.44 ¹⁾²⁾	1.15±0.22 ¹⁾²⁾	2.46±1.01 ¹⁾²⁾
治疗后 12 个月	0.75±0.32 ¹⁾²⁾	3.87±1.05 ¹⁾²⁾	1.21±0.26 ¹⁾²⁾	2.11±0.93 ¹⁾²⁾
治疗后 24 个月	0.70±0.29 ¹⁾²⁾	3.34±0.96 ¹⁾²⁾	1.26±0.31 ¹⁾²⁾	1.84±0.82 ¹⁾²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ P<0.001;与常规治疗组同时间点比较,²⁾ P<0.05。

表 4 两组治疗前后视力有效率变化
 Table 4 Changes of vision before and after treatment

组别	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月	治疗后 24 个月
常规治疗组(212 眼)	109(51.4)	131(61.8)	154(72.6)
阿托伐他汀钙组(264 眼)	148(56.1)	188(71.2) ¹⁾	219(83.0) ¹⁾

与常规治疗组同时间点比较,¹⁾ P<0.05。

表 5 两组治疗前后眼底变化情况
 Table 5 Changes of retinopathy before and after treatment

组别	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月	治疗后 24 个月
常规治疗组			
I 级(106 眼)	46(43.3)	49(46.2)	51(48.1)
II 级(75 眼)	31(41.3)	33(44.0)	35(46.7)
III 级(24 眼)	4(16.7)	5(20.8)	5(20.8)
IV 级(7 眼)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
阿托伐他汀钙组			
I 级(118 眼)	60(50.8)	71(60.2) ¹⁾	79(66.9) ¹⁾
II 级(104 眼)	48(46.2)	62(59.6) ¹⁾	68(65.4) ¹⁾
III 级(32 眼)	10(31.3)	13(40.6)	17(53.1) ¹⁾
IV 级(10 眼)	2(20.0)	2(20.0)	3(30.0)

与常规治疗组同时间点比较,¹⁾ P<0.05。

2.6 影响 HR 的多因素回归分析

以 HR 病变程度为因变量,以基线年龄、性别、病程、SBP、DBP、BMI、FBG、TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 为自变量进行多元线性回归分析,结果表

明:影响 HR 病变严重程度的主要因素是基线年龄、病程、SBP、DBP、TG、TC、HDL-C 和 LDL-C,高龄、病程长、基线 SBP 高、DBP 高、TG 高、TC 高、LDL-C 高以及 HDL-C 低会加重 HR。详见表 7。

表 6 两组治疗前后 a 波、b 波及 Ops 变化情况

Table 6 Changes of a, b wave and Ops before and after treatment

组别	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月	治疗后 24 个月
常规治疗组(212 眼)				
a 波潜伏期/ms	23.18±3.01	22.61±2.36 ¹⁾	22.29±2.25 ¹⁾	22.16±2.38 ¹⁾
a 波振幅/ μ V	137.58±43.02	145.49±38.79 ¹⁾	149.26±40.65 ¹⁾	162.31±45.14 ¹⁾
b 波潜伏期/ms	44.79±4.05	44.08±3.09 ¹⁾	43.76±3.269 ¹⁾	43.14±3.33 ¹⁾
b 波振幅/ μ V	300.05±42.33	327.61±44.56 ¹⁾	350.26±46.88 ¹⁾	379.38±50.46 ¹⁾
Ops 潜伏期/ms	119.54±11.27	117.16±10.35 ¹⁾	116.90±9.94 ¹⁾	116.48±9.13 ¹⁾
Ops 振幅/ μ V	149.82±23.65	165.93±24.38 ¹⁾	174.58±26.35 ¹⁾	195.26±29.13 ¹⁾
阿托伐他汀钙组(264 眼)				
a 波潜伏期/ms	23.45±2.89	22.32±2.14 ¹⁾	21.81±2.32 ¹⁾²⁾	21.50±2.26 ¹⁾²⁾
a 波振幅/ μ V	136.32±41.64	145.56±45.02 ¹⁾	158.78±45.93 ¹⁾²⁾	15.47±50.28 ¹⁾²⁾
b 波潜伏期/ms	45.18±3.57	44.35±3.34 ¹⁾	43.20±2.89 ¹⁾²⁾	42.26±3.08 ¹⁾²⁾
b 波振幅/ μ V	298.68±41.71	331.42±45.09 ¹⁾	363.35±48.24 ¹⁾²⁾	400.74±52.35 ¹⁾²⁾
Ops 潜伏期/ms	120.38±12.89	118.27±10.63 ¹⁾	115.14±9.26 ¹⁾²⁾	114.29±8.77 ¹⁾²⁾
Ops 振幅/ μ V	148.57±23.24	166.41±24.72 ¹⁾	182.39±27.56 ¹⁾²⁾	224.83±31.60 ¹⁾²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与常规治疗组同时间点比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 7 HR 影响因素的多元回归分析

Table 7 Multiple linear regression analysis of influencing factors of HR

自变量	B 值	SE	β 值	t 值	P 值
年龄	0.186	0.051	0.312	3.958	0.003
性别	0.521	0.192	0.027	0.281	0.783
病程	0.872	0.089	0.584	9.675	<0.001
SBP	0.294	0.094	0.458	6.332	<0.001
DBP	0.278	0.086	0.356	4.539	0.002
BMI	0.889	0.342	0.141	1.512	0.129
FBG	0.415	0.138	0.122	1.311	0.193
TG	0.452	0.197	0.165	2.214	0.028
TC	0.527	0.216	0.431	5.923	<0.001
HDL-C	-0.313	0.122	-0.276	-2.897	0.014
LDL-C	0.369	0.137	0.489	7.186	<0.001

2.7 影响 HR 干预疗效的多因素分析

以干预疗效为因变量(Y,有效=1,无效=0),以基线年龄(X1)、性别(X2)、病程(X3)、视网膜病变程度(X4,I级=1,II级=2,III级=3,IV级=4)、SBP(X5)、DBP(X6)、BMI(X7)、FBG(X8)、TG(X9)、TC(X10)、LDL-C(X11)、HDL-C(X12)、治疗前和治疗 24 个月后 SBP(X13)、DBP(X14)、BMI(X15)、TG(X16)、TC(X17)、LDL-C(X18)、HDL-C(X19)的改变幅度以及是否服用阿托伐他汀钙治疗(X20,是=1,否=0)为自变量进行主成分 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($\beta = -2.396, P = 0.002$)、阿托伐他汀钙($\beta = 1.259, P = 0.001$)以及 SBP($\beta = 2.142, P < 0.001$)、DBP($\beta = 1.793, P < 0.001$)、TC($\beta = 0.989, P = 0.032$)和 LDL-C($\beta = 1.126, P = 0.027$)的下降幅度;对阿托伐他汀钙组来说,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 LDL-C 的下降幅度($\beta = 1.298, P = 0.003$);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钙组进行相关性分析发现,高血压患者治疗24个月后SBP和DBP的降低均与TG、TC、LDL-C的降低以及HDL-C的升高无相关性。

2.8 不良反应

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

3 讨论

HR是高血压常见并发症,几乎全部高血压患者均会出现不同程度视网膜病变,若视网膜出血累及黄斑,则出现明显的视力改变。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。已被证实改善微血管结构和功能的他汀类药物是否具有减轻HR损害的作用尚待澄清。

目前应用最广泛的高血压病眼底改变分级标准是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,现今视觉电生理对视网膜病变的客观反映和描述得到了广泛的认同,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病变^[7]。因此,本研究采用视力、眼底和视觉电生理等多项参数作为观察指标以全面客观评价阿托伐他汀钙对HR的疗效。

反映视网膜功能的视觉电生理临床指标中,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;Ops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^[7]。同时检测FERG中a波、b波、Ops及各子波能较全面反映视网膜全层电生理活动和循环变化情况。长期高血压使视网膜血管发生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,具体表现为FERG中a波和b波的潜伏期延长、振幅降低,Ops潜伏期延长、振幅降低^[8]。

本研究结果显示,阿托伐他汀钙组和常规治疗组治疗后血压均较治疗前显著下降,视力均有提高,眼底病变均有改善,视网膜异常的电生理指标亦均有恢复,具体表现为FERG中a波、b波、Ops及各子波潜伏期均显著缩短,振幅显著延长。和同期常规治疗组比较,阿托伐他汀钙组能更有效控制

血压、血脂和BMI,显著提高视力,改善视网膜病变,缩短a波、b波、Ops及各子波的潜伏期,延长振幅,且疗程越长,效果越明显。进一步分析发现,除了基线年龄和病程,SBP、DBP、TG、TC、HDL-C和LDL-C均是HR相关的独立危险因素,这与国内外一些文献报道的研究结果相似^[9-12]。其中,SBP、DBP、TC和LDL-C的下降幅度,以及阿托伐他汀钙的应用是影响HR治疗效果的主要因素。相关性分析与其他研究者的研究结果相符合,显示阿托伐他汀的协同降压作用与其调脂作用无关^[13-14]。以上结果一方面显示HR的发生发展可能和血脂、血压异常有关;另一方面提示,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。加用阿托伐他汀钙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,可能正是源于其一方面通过独立于调脂作用之外的协同降压作用,进一步降低血压,改善血管重构,另一方面对血脂代谢异常的调节作用减轻了血管张力和脂质氧化对血管的破坏,从而有效改善了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,阿托伐他汀钙具有的抗炎、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构,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,改善视功能。具体机制尚待今后进一步研究阐明。

在本研究中,阿托伐他汀钙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,说明需要长期服用阿托伐他汀钙才能达到更理想的疗效。在阿托伐他汀钙干预治疗的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钙具有较高的安全性。

总之,通过本研究证实,老年高血压患者在降压的同时合用阿托伐他汀钙治疗HR具有疗效显著、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 J G, LI Y. Characteristics of hypertension in the Chinese population [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14: 410-415.
- [2] MOTTAGHI S, LARIJANI B, SHARIFI A M. Atorvastatin: an efficient step forward in mesenchymal stem cell therapy of diabetic retinopathy [J]. *Cytotherapy*, 2013, 15: 263-266.
- [3] 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: 1-8.

• 心肌病 •

抗心肌抗体对中国扩张型心肌病
诊断价值的 Meta 分析*谷晓莹¹ 余森¹ 廖玉华¹ 袁璟¹

【摘要】 目的:系统评价国内抗心肌抗体(AHA)对扩张型心肌病(DCM)的诊断价值。方法:计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、EMbase、CNKI、CBM、VIP、Wanfang Data 数据库中有国内 AHA 诊断 DCM 的诊断性试验,检索时限均为从建库至 2016 年 2 月 25 日。由 2 位研究者独立筛选文献、提取数据和评价纳入研究的方法学质量后,采用 Meta-Disc1.4 软件进行 Meta 分析,并按照 AHA 不同种类及不同检测方法进行亚组分析。最后采用 Stata12.0 软件绘制漏斗图和评估发表偏倚。结果:最终纳入 23 篇文献,共 37 个研究。AHA 诊断 DCM 的 Meta 分析结果显示:Sen_{合并} = 0.69[95% CI(0.67, 0.71), P=0.000 0]、Spe_{合并} = 0.88[95% CI(0.87, 0.89), P=0.000 0]、+LR_{合并} = 7.44[95% CI(5.63, 9.82), P=0.049 1]、-LR_{合并} = 0.39[95% CI(0.32, 0.47), P=0.000 0]和 DOR_{合并} = 26.74[95% CI(18.02, 39.68), P=0.000 0]。SROC 曲线下面积 AUC 为 0.923 2(SE=0.012 6), Q* = 0.857 1(SE=0.014 7)。亚组分析结果显示:①5 种不同 AHA 的灵敏度分别为抗 Ca²⁺ 通道抗体(0.77) > 抗 MHC 抗体(0.72) > 抗 ANT 抗体(0.71) > 抗 β1-AR 抗体(0.68) > 抗 M2R 抗体(0.47), 特异性分别为抗 ANT 抗体(0.94) > 抗 M2R 抗体(0.92) > 抗 MHC 抗体(0.89) > 抗 β1-AR 抗体(0.86) > 抗 Ca²⁺ 通道抗体(0.75)。②酶联免疫吸附测定(ELISA)与免疫转印法检测抗 ANT 抗体对 DCM 诊断准确性的差异有统计学意义(Z=0.92, P=0.042), ELISA 组的诊断效能高于免疫转印组。结论:AHA 对 DCM 的早期诊断具有较高的灵敏度及特异性;ELISA 法临床检测 AHA 适合在临床推广。

【关键词】 抗心肌抗体;扩张型心肌病;诊断性试验;Meta 分析;中国人

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.015

【中图分类号】 R542.2 **【文献标志码】** A

* 基金项目:国家“十二五”科技支撑计划(No:2011BAI11B23);国家自然科学基金面上项目(No:81470502)

¹ 华中科技大学附属协和医院心内科 华中科技大学同济医学院心血管病研究所(武汉,430022)

通信作者:袁璟, E-mail:yhelen13@163.com

- [4] GEHLBACH P, LI T, HATEF E. Statins for age-related macular degeneration[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016. doi: 10.1002/14651858.CD006927.pub5.
- [5] BARBOSA D T, MENDES T S, CINTRON-COLON H R, 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: 472-480.
- [6] 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.
- [7] WHATHAM A R, 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: 99-115.
- [8] RESCH M, SÜVEGES I, NÉMETH J. Hypertension-related eye disorders[J]. Orv Hetil, 2013, 154: 1773-1780.
- [9] KATSI V, SOURETIS G, ALEXOPOULOS N, et al. Exploring the association of retinopathy with metabolic syndrome, ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in hypertensive individuals[J]. Int J Cardiol, 2013, 166: 764-766.
- [10] 黄峰, 朱鹏立, 林帆, 等. 高血压人群视网膜血管定量参数的改变及其与血压的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2015, 24(5): 480-484.
- [11] 王爽, 徐亮, JONAS JOST B, 等. 视网膜微血管异常的 5 年发病率及其与高血压的相关性[J]. 眼科, 2013, 22(6): 397-404.
- [12] 李爱琴, 许和, 李爱军. 体检人群中高血压视网膜病变的患病率及危险因素分析[J]. 河北医药, 2011, 33(6): 932-933.
- [13] 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: 250-258.
- [14] MCGOWAN C L, MURAI H, MILLAR P J, et al. Simvastatin reduces sympathetic outflow and augments endothelium-independent dilation in non-hyperlipidaemic primary hypertension [J]. Heart, 2013, 99: 240-246.

(收稿日期:2016-06-28 修回日期:2016-08-08)