

阿伐他汀对原发性高血压患者硫化氢和一氧化氮水平的影响

李福萍

(屯留县人民医院内科, 山西 屯留 046100)

[摘要] **目的** 比较不同剂量的阿伐他汀对于原发性高血压患者血浆硫化氢和一氧化氮水平的影响. **方法** 选取 2010 年 1 月至 2012 年 6 月屯留县人民医院内科住院确诊原发性高血压病患者 100 例为研究对象, 选取同期无明确高血压病、冠状动脉性心脏病(冠心病)、糖尿病病史的健康体检者 30 例为健康对照组. 100 例原发性高血压患者中随机选取组成阿伐他汀治疗 40 mg 组 (38 例)、阿伐他汀治疗 20 mg 组 (42 例), 对照组 (未用阿伐他汀, 20 例, 治疗 10 d. 用定量 ELISA 法测定血浆硫化氢, 硝酸还原法检测血清一氧化氮水平, 比较不同剂量阿伐他汀对原发性高血压患者血浆硫化氢、一氧化氮水平的影响. **结果** 原发性高血压患者血浆硫化氢、一氧化氮水平明显低于健康人群. 阿伐他汀治疗 10 d 后, 40 mg 及 20 mg 治疗组患者的硫化氢及一氧化氮含量明显高于治疗前, 40 mg 剂量组和 20 mg 剂量组患者血浆硫化氢和一氧化氮水平治疗前后差值明显高于对照组, 且 40 mg 剂量组差值明显高于 20 mg 剂量组. **结论** 原发性高血压患者血浆硫化氢、一氧化氮水平较低, 应用阿伐他汀治疗后可增加原发性高血压患者血浆硫化氢、一氧化氮水平.

[关键词] 原发性高血压; 硫化氢; 一氧化氮; 阿伐他汀

[中图分类号] R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2013) 09 - 0081 - 04

The Effect of Atorvastatin on the Plasma Hydrogen Sulfide and Nitric Oxide Levels in Patients with Essential Hypertension

LI Fu - ping

(Dept. of Internal Medicine, The People's Hospital of Tunliu County, Tunliu Shanxi 046100, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of different doses of atorvastatin on the plasma hydrogen sulfide (H_2S) and nitric oxide (NO) levels in patients with essential hypertensive. **Methods** One hundred patients with essential hypertension in the People's Hospital of Tunliu County from 2010-2012 were selected as research subjects. Thirty healthy patients were chosen as the control. The patients with essential hypertension were randomly divided into atorvastatin 40 mg/d group ($n = 38$), atorvastatin 20 mg/d group ($n = 42$) and control group (without atorvastatin, $n = 20$). The plasma H_2S level of was detected by ELISA and serum NO by nitrate reductase assay. **Results** The plasma H_2S and NO levels were lower in patients with essential hypertension than those in healthy subjects. The levels of H_2S and NO in patients given atorvastatin (40 mg/d and 20 mg/d) were higher after treatment than before treatment. The differences of plasma H_2S and NO levels between before and after treatment in atorvastatin 40 mg/d group and atorvastatin 20 mg/d group were higher than those in control group, and the differences were also higher in atorvastatin 40 mg/d group than those in atorvastatin 20 mg/d group. **Conclusion** The plasma H_2S and NO levels were lower in patients with essential hypertension. Atorvastatin could increase the plasma H_2S and NO levels in patients with essential hypertension.

[Key words] Essential hypertension; Hydrogen sulfide; Nitric oxide; Atorvastatin

[基金项目] 山西省长治市科技计划项目 (20104024)

[作者简介] 李福萍 (1966~), 女, 山西屯留县人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事心脑血管疾病临床工作.

原发性高血压被认为是遗传易感性和环境因素相互作用的结果, 探讨原发性高血压的发病机制一直是医学领域研究的热点. 近年, 继发现一氧化氮作为气体信号分子参与血压的调节之后, 研究又证实了另外两种气体信号分子一氧化碳和硫化氢也可以参与高血压的发生和发展^[1,2]. 本研究通过对原发性高血压患者治疗前后血浆一氧化氮与硫化氢含量的比较, 同时比较不同剂量阿伐他汀治疗原发性高血压患者后血浆硫化氢及一氧化氮含量的变化, 探讨这两种气体信号分子在原发性高血压发病中的变化和效应, 为深入拓展原发性高血压的防治提供依据.

1 资料与方法

1.1 对象

选取 2010 年 1 月至 2012 年 6 月屯留县人民医院内科住院确诊原发性高血压病患者 100 例为研究对象 (原发性高血压组), 其中男性 57 例, 女性 43 例, 年龄 41 ~ 87 岁, 平均 (63.2 ± 13.1) 岁. 同时选取同期无明确高血压病、冠状动脉性心脏病 (冠心病)、糖尿病病史的健康体检者 30 例作为健康对照 (健康对照组), 其中男性 16 例, 女性 14 例, 年龄 40 ~ 79 岁, 平均 (59.1 ± 10.2) 岁.

1.2 方法

健康对照组抽取体检时肘静脉血 2 mL 及 5 mL 检测. 将 100 例原发性高血压患者随机分为阿伐他汀治疗 40 mg 组 (38 例)、阿伐他汀治疗 20 mg 组 (42 例), 对照组 (未用阿伐他汀, 20 例). 所有入选原发性高血压患者, 均在入院后给与常规降血压治疗 (硝苯地平缓释片 10mg 口服, 每日 2 次), 阿伐他汀治疗组分别给予阿伐他汀 40 mg、20 mg 口服, 每日 1 次, 对照组未用阿伐他汀治疗. 治疗前即刻及治疗 10 d 后, 分别抽取肘静脉血 2 mL 及 5 mL 检测. 血浆硫化氢的检测采用定量 ELISA 法, 一氧化氮采用硝酸还原法测定. 硫化氢

夹心法酶联免疫吸附测定试剂盒购自武汉新启迪生物科技有限公司, 一氧化氮试剂盒由南京建成生物科技有限公司提供.

1.3 统计学方法

采用 SPSS 统计软件进行分析, 计量资料以均数 ± 标准差表示, 健康对照组和原发性高血压组血浆硫化氢水平和一氧化氮水平比较采用 *t* 检验, 阿伐他汀治疗前后血浆硫化氢水平和一氧化氮水平比较 (组内比较) 采用配对 *t* 检验, 组间治疗前后差值比较采用方差分析和 *q* 检验, $P < 0.05$ 判定差异有统计学意义.

2 结果

2.1 高血压患者血浆硫化氢和一氧化氮水平

30 例健康体检者血浆硫化氢水平和一氧化氮水平分别为 (58.73 ± 11.41) μmol/L 和 (140.38 ± 32.69) μmol/L, 而 100 例原发性高血压患者的血浆硫化氢水平和一氧化氮水平分别为 (30.25 ± 8.62) μmol/L 和 (81.36 ± 18.17) μmol/L, 经 *t* 检验分析发现, 2 组差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 表明原发性高血压患者血浆硫化氢和一氧化氮水平明显低于健康人群, 见表 1.

2.2 阿伐他汀对原发性高血压患者血浆硫化氢和一氧化氮的影响

治疗前各组患者血浆硫化氢和一氧化氮水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$). 阿伐他汀治疗 10 d 后, 40 mg 及 20 mg 治疗组患者的血浆硫化氢和一氧化氮水平明显高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而对照组患者血浆硫化氢和一氧化氮水平治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$). 40 mg 剂量组和 20 mg 剂量组患者血浆硫化氢和一氧化氮水平治疗前后差值明显高于对照组, 且 40 mg 剂量组差值明显高于 20 mg 剂量组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 结果表明阿伐他汀能明显升高原发性高血压患者血浆硫化氢和一氧化氮水平, 见表 2、表 3.

表 1 原发性高血压患者血浆硫化氢与一氧化氮含量 [μmol/L, ($\bar{x} \pm s$)]

Tab. 1 The plasma H₂S and NO levels in essential hypertension patients [μmol/L, ($\bar{x} \pm s$)]

组 别	n	硫化氢	一氧化氮
健康对照组	30	58.73 ± 11.41	140.38 ± 32.69
原发性高血压组	100	30.25 ± 8.62**	81.36 ± 18.17**

与健康对照组比较, ** $P < 0.01$.

表2 不同剂量阿伐他汀治疗后硫化氢含量 [$\mu\text{mol/L}$, ($\bar{x} \pm s$)]Tab. 2 The plasma H_2S levels in essential hypertension patients after treatment with atorvastatin [$\mu\text{mol/L}$, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	治疗前	治疗后	差值
40 mg 组	29.32 \pm 7.61	41.25 \pm 10.38*	11.46 \pm 3.35#
20 mg 组	32.35 \pm 9.44	37.43 \pm 7.86*	5.74 \pm 2.09# Δ
对照组	30.01 \pm 8.17	29.19 \pm 6.21	1.42 \pm 1.03

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$; 与 40 mg 组比较, $\Delta P < 0.05$.

表3 不同剂量阿伐他汀治疗后一氧化氮含量 [$\mu\text{mol/L}$, ($\bar{x} \pm s$)]Tab. 3 The plasma of NO levels in essential hypertension patients after treatment with atorvastatin [$\mu\text{mol/L}$, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	治疗前	治疗后	差值
40 mg 组	83.69 \pm 15.47	128.41 \pm 20.19*	46.27 \pm 13.38#
20 mg 组	78.26 \pm 16.63	97.30 \pm 14.28*	20.54 \pm 6.94# Δ
对照组	79.70 \pm 17.02	82.61 \pm 15.52	2.61 \pm 1.43

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$; 与 40 mg 组比较, $\Delta P < 0.05$.

3 讨论

传统观点认为, 硫化氢是一种对中枢神经系统具有毒性作用的气体分子, 但近年来研究发现硫化氢具有血管舒张作用. 在生理状态下, 同型半胱氨酸代谢为半胱氨酸, 半胱氨酸作为底物被两个 5-磷酸吡哆醛 (PLP) 依赖酶 - 胱硫醚 - β - 合成酶 (CBS) 和胱硫醚 - γ - 裂解酶 (CSE) 催化, 产生内源性硫化氢. 此外, 一种非 PLP 依赖酶 3- 巯基丙酮酸硫基转移酶 (3-MST) 也可以催化 3- 巯基丙酮酸产生硫化氢. CBS、CSE 和 3-MST 这 3 个酶的表达是组织特异性的, CBS 主要表达于中枢神经系统, CSE 主要表达在血管平滑肌、内皮细胞以及肝脏和肾脏, 而 3-MST 只表达在血管内皮细胞. 因此心血管系统的内源性硫化氢主要通过 CSE 和 3-MST 催化产生. 内源性硫化氢在体内通过 2 种途径代谢: (1) 大多数经氧化代谢生成硫代硫酸盐和硫酸盐; (2) 少数通过甲基化代谢生成甲硫醇和甲硫醚. 内源性硫化氢在体内的代谢产物主要由肾脏排出, 少部分以原型经呼吸道呼出^[3].

研究发现, 内源性硫化氢与高血压的形成有关. 源性硫化氢生成减少是自发性高血压形成的重要原因, 而给予外源性硫化氢处理可以阻止大鼠高血压形成. 自发性高血压大鼠血浆硫化氢的浓度和生成速率明显降低, 同时 CSE 基因表达下调, 提示硫化氢/CSE 系统参与自发性高血压的形成^[4], 胸主动脉硫化氢/CSE 体系受到严重抑制, 是高血压主动脉重构的重要因素, 给予外源性硫化氢可缓解

高血压胸主动脉重构^[5]. 内源性硫化氢减少可促进正常大鼠及自发性高血压大鼠的主动脉平滑肌细胞增殖, 而外源性给予硫化氢可抑制自发性高血压大鼠的主动脉平滑肌细胞的异常增殖, ERK 信号途径可能参与这一过程^[6].

研究发现, 原发性高血压患者存在同型半胱氨酸和硫化氢的代谢不平衡, 经治疗的高血压患者血浆硫化氢水平明显低于正常对照组, 高血压合并冠心病及糖尿病患者的血浆硫化氢水平明显低于单纯高血压患者^[7]. 在经治疗的高血压患者中, 血浆一氧化氮和硫化氢水平均随着血压水平的增加而逐渐降低, 3 级高血压患者的血浆硫化氢和一氧化氮水平均明显低于血压控制良好者, 该研究表明硫化氢和一氧化氮在高血压的发生和发展中发挥了重要作用^[8].

一氧化氮是第一个被发现具有舒张血管功能的气体信号分子. 内源性一氧化氮由 L- 精氨酸在内皮型一氧化氮合酶的催化作用下生成. 一氧化氮的生理功能包括抑制血管平滑肌细胞的增生与迁移; 抑制血小板粘附和聚集; 抑制白细胞与内皮细胞粘附等, 因此具有保护血管内皮及抗动脉粥样硬化作用. 目前, 一氧化氮的供体 L- 精氨酸已经成功用于治疗动脉粥样硬化、血管再狭窄、高血压、心力衰竭等^[9].

阿伐他汀是一种他汀类降脂药物, 其降低血脂的机制是通过阻断羟甲基戊酸化途径, 抑制胆固醇合成, 还可通过清除低密度脂蛋白及其前体, 降低甘油三酯, 升高高密度脂蛋白. 除了降脂作

用外, 他汀类药物还具有改善血管内皮功能、抑制血管重塑、改善胰岛素抵抗等非降脂作用. 研究发现, 他汀类药物可降低高血压患者的血压, 保护动脉系统. 大规模研究证明, 他汀类药物药物治疗还可降低不良心血管事件的发生率^[10].

本研究结果显示, 原发性高血压患者血浆硫化氢、一氧化氮水平明显低于健康对照组, 提示原发性高血压患者体内存在内皮功能障碍. 阿伐他汀治疗 10 d 后, 40 mg 及 20 mg 治疗组患者的硫化氢及一氧化氮含量明显高于治疗前, 40 mg 剂量组和 20 mg 剂量组患者血浆硫化氢和一氧化氮水平治疗前后差值明显高于对照组, 且 40 mg 剂量组差值明显高于 20 mg 剂量组, 提示阿伐他汀可改善原发性高血压患者内皮细胞功能, 而短期应用 40 mg 阿伐他汀可更好的发挥其改善内皮细胞功能的作用.

[参考文献]

- [1] WU L Y, WANG R. Carbon monoxide: Endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications [J]. *Pharmacol Rev*, 2005, 57(4):585 - 630.
- [2] GENG B, YANG J H, QI Y F, et al. H₂S generated by heart in rat and its effects on cardiac function [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313(2):362 - 368.
- [3] WANG R. Two's company, three's crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter [J]. *FASEB J*, 2002, 16(13):1 792 - 1 798.
- [4] YAN H, DU J, TANG C. The possible role of hydrogen sulfide on the pathogenesis of spontaneous hypertension in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313(1): 22 - 27.
- [5] 闫辉, 杜军保, 唐朝枢. 自发性高血压大鼠硫化氢/胱硫醚- γ -裂解酶体系的实验观察 [J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(13):1 114 - 1 117.
- [6] 金红芳, 田悦, 闫辉, 等. 硫化氢对正常及自发性高血压大鼠主动脉平滑肌细胞 PCNA 和 p-ERK 蛋白表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(2):160 - 165.
- [7] 孙宁玲, 喜杨, 杨松娜, 等. 新型气体信号分子硫化氢与同型半胱氨酸在高血压患者中的变化探讨 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(12):1 145 - 1 148.
- [8] 喜杨, 孙宁玲, 马旃. 气体信号分子硫化氢与一氧化氮在高血压患者中的变化探讨 [J]. *中国循环杂志*, 2007, 22(4):246 - 249.
- [9] GADALLA M M, SNIDER S H. Hydrogen Sulfide as a Gasotransmitter [J]. *J Neurochem*, 2010, 113(1):14 - 26.
- [10] SANCHEZ O, FERNANDEZ E, MONGE B, et al. Hypertensive patients under statin treatment are less hypertensive and their vascular system is less damaged [J]. *Am J Hypertens*, 2005, 18(5):193 - 197.

(2013-06-14 收稿)