

# 美托洛尔联合阿托伐他汀对颈动脉粥样硬化患者实验室检查指标和IMT的影响

郭海莉<sup>1\*</sup>, 余娜<sup>2</sup>, 沈正军<sup>2</sup>(1.麻城市第一人民医院,湖北麻城 438300;2.黄冈市中心医院,湖北黄冈 438000)

中图分类号 R972<sup>·</sup>6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)09-1179-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.10

**摘要** 目的:观察美托洛尔联合阿托伐他汀对颈动脉粥样硬化患者实验室检查指标和颈动脉内膜中层厚度(IMT)的影响。方法:选取120例颈动脉粥样硬化患者,随机均分为A组(采用琥珀酸美托洛尔缓释片常规治疗)、B组(采用阿托伐他汀钙片常规治疗)、C组(采用两种药物联合治疗),各组疗程均为24周。观察各组患者治疗前后甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)和超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,以及IMT<sub>max</sub>和斑块积分。结果:治疗后,A组患者TC、TG、LDL-C、HDL-C与本组治疗前比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),而B、C组患者与A组及本组治疗前比较均显著改善,差异有统计学意义( $P<0.05$ );A组患者FIB、APTT、PT与本组治疗前比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),而B、C组患者与A组及本组治疗前比较显著改善,且C组患者FIB较B组改善更显著,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );各组患者hs-CRP均较本组治疗前显著改善,而B、C组患者较A组改善更显著,C组较B组改善更显著,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );各组患者IMT<sub>max</sub>和斑块积分均较本组治疗前显著改善,而B、C组患者较A组改善更显著,C组IMT<sub>max</sub>较B组改善更显著,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:相比单独用药,美托洛尔联合阿托伐他汀用于颈动脉粥样硬化,可更有效地改善患者相关实验室检查指标和IMT。

**关键词** 美托洛尔;阿托伐他汀;颈动脉粥样硬化;实验室检查;颈动脉内膜中层厚度

## Effect of Metoprolol Combined with Atorvastatin on the Laboratory Examination Indexes and IMT of Carotid Atherosclerosis Patients

GUO Hai-li<sup>1</sup>, YU Na<sup>2</sup>, SHEN Zheng-jun<sup>2</sup>(1.The First Hospital of Macheng City, Hubei Macheng 438300, China; 2.Huanggang Central Hospital, Hubei Huanggang 438000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the effects of metoprolol combined with atorvastatin on laboratory examination indexes and carotid artery intima-media thickness (IMT) of carotid atherosclerosis patients. METHODS: 120 patients with carotid atherosclerosis were randomly divided into group A (routine treatment with Metoprolol succinate sustained-release tablets), group B (routine treatment with Atorvastatin calcium tablets) and group C (with combination of 2 kinds of drugs), the course was 24 weeks. The clinic data of before and after treatment in each group was observed, including triglyceride (TG), total cholesterol (TC), levels of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), fibrinogen (FIB), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and level of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), IMT<sub>max</sub> and plaque scores. RESULTS: Compared with before treatment, there were no significant differences among the TC, TG, LDL-C and HDL-C in group treatment A ( $P>0.05$ ), and group B and group C were significantly improved, with significant difference ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, there were no significant differences among the FIB, APTT and PT in group A ( $P>0.05$ ), group B and group C were significantly improved, and FIB in group C was more significantly improved than group B, with significant difference ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, the hs-CRP in each group was significantly improved, group B and group C was more significantly improved than group A, group C was more significantly improved than group B, with significant differences ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, the IMT<sub>max</sub> and plaque scores in each group were significantly improved, group B and group C were more significantly improved than group A, and IMT<sub>max</sub> in group C was more significantly improved than group B, with significant differences ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Compared with single drug, metoprolol combined with atorvastatin can more effectively improve the related laboratory examination indexes and IMT of carotid atherosclerosis patients.

**KEYWORDS** Metoprolol; Atorvastatin; Carotid atherosclerosis; Laboratory examination; Carotid artery intima-media thickness

动脉粥样硬化是一个非常复杂的病理学过程,其核心机制为脂质过氧化损伤血管壁,而平滑肌细胞的增殖及迁移是

斑块形成、管腔狭窄的直接原因<sup>[1]</sup>。随着社会和医学技术的发展,人们对动脉粥样硬化的关注也随之增加。由于动脉粥样硬化的发病率不断攀升,很多患者都承受着该病带来的痛苦,使得该病的治疗药物种类迅速增加,相关药物治疗方案的研

\* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0713-2967002。  
E-mail:109127035ghlghl@sina.com.cn

究报道也逐渐增多。而对药理作用进行分析、探讨治疗方案的有效性,成为其研究的重点。本研究选取美托洛尔、阿托伐他汀两种药物,通过单用或联合用药对颈动脉粥样硬化患者进行治疗,观察其对相关实验室检查指标和颈动脉内膜中层厚度(Intima-media thickness, IMT)的影响,旨在为临床提供更加有效的用药方案。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

资料来源于黄冈市中心医院2012年1月—2013年12月接诊的颈动脉粥样硬化患者,共选取120例作为研究对象。按照随机数字表法将患者均分为3组,分别为A组(采用琥珀酸美托洛尔缓释片常规治疗)、B组(采用阿托伐他汀钙片常规治疗)、C组(采用两种药物联合治疗)。其中,A组女性11例、男性29例,平均年龄(67.02±8.64)岁;B组女性10例、男性30例,平均年龄(65.56±10.34)岁;C组女性11例、男性29例,平均年龄(67.26±9.78)岁。各组患者的性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

### 1.2 诊断标准

IMT的正常值范围为0.8~1.0 mm。颈动脉增厚:颈总动脉分叉IMT $\geq$ 1.2 mm,颈内、颈总以及颈外动脉IMT $\geq$ 1.0 mm;粥样硬化斑块形成:增厚、局部隆起 $\geq$ 1.5 mm。根据斑块的物理特征还可将其分为硬斑块、软斑块、混合斑块,其特征分别为:硬斑块,即斑块表现为钙化、纤维化,并表现出强回声;软斑块,即斑块在管腔中突出,并表现为低回声状态;混合斑块,即斑块中回声不均匀,且表现出混合回声<sup>[2]</sup>。

### 1.3 治疗方法

A组患者根据《心血管用药指南》(第7版)<sup>[3]</sup>中的颈动脉粥样硬化用药指南,采用琥珀酸美托洛尔缓释片(阿斯利康制药有限公司,规格:95 mg)口服治疗,首次给药剂量为47.5 mg、qd,后间隔7~14 d可适当调整剂量,逐渐增加到71.25 mg、qd。因不同患者耐受程度不同,故逐渐增加服用剂量时,应根据患者具体情况进行调节,直至最大耐受剂量(监测血压、心率在规定范围)即可维持服用。B组采用阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,规格:10 mg)口服治疗,20 mg、qd。C组采用琥珀酸美托洛尔缓释片联合阿托伐他汀钙片治疗,用法用量分别与A、B组相同。各组患者疗程均为24周。

### 1.4 实验室检查指标检测

治疗前、后对患者实验室检查指标进行测定。在禁食12 h后空腹采集5 ml仰卧位前臂静脉血,置于经乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝处理的医用抗凝管中,静置,2 h内检测。甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)采用AU2700型全自动生化分析仪(日本OLYMPUS公司)测定;纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)采用ACL TOP全自动血凝分析仪(美国BECKMAN COULTER公司)测定;超敏C反应蛋白(hs-CRP)采用GS200型全自动特种蛋白分析仪(西门子股份公司)测定。

### 1.5 IMT测定

采用790型彩色多普勒超声诊断仪(日本东芝公司)检测双侧颈外动脉、双侧颈总动脉以及内测颈内动脉,注意观察动脉结构显示最清楚处,测定管壁IMT,连续测定3次,取中间值。若同时发现有多块斑块的情况,则以最大斑块作为对象,取斑块最大面积处测定IMT<sub>max</sub>。另外,依次测量并记录双侧颈动脉内各个独立斑块的厚度,将所测得的所有独立斑块厚度相加后即得Crouse斑块积分。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件对本次数据进行分析处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以百分率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组患者治疗前后血脂水平比较

治疗前,各组患者各项血脂指标比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,A组患者TC、TG、LDL-C、HDL-C与本组治疗前比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),而B、C组患者与A组及本组治疗前比较均改善显著,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 各组患者治疗前后TC、TG、HDL-C、LDL-C比较( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)

Tab 1 Comparison of TC, TG, HDL-C and LDL-C of patients among groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)

指标	时间	A组	B组	C组
TC	治疗前	4.59±0.678	4.97±0.635	4.66±1.18
	治疗后	4.52±0.51	3.92±0.44**	3.80±0.92**
TG	治疗前	1.85±0.637	1.91±0.794	1.88±0.96
	治疗后	1.79±0.63	1.34±0.63**	1.65±0.13**
HDL-C	治疗前	1.13±0.221	1.23±0.211	1.22±0.250
	治疗后	1.13±0.19	1.57±0.19**	1.50±0.15**
LDL-C	治疗前	2.61±0.505	2.82±0.641	2.53±0.937
	治疗后	2.55±0.36	1.71±0.54**	1.49±0.12**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与A组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. group A, \*\* $P<0.05$

### 2.2 各组患者治疗前后血凝水平比较

治疗前,各组患者各项血凝指标比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,A组患者FIB、APTT、PT与本组治疗前比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),而B、C组患者与A组及本组治疗前比较改善显著,且C组患者FIB较B组改善更显著,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );各组患者治疗前、后TT均未见显著变化,详见表2。

### 2.3 各组患者治疗前后hs-CRP比较

治疗前,各组患者hs-CRP比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,各组患者hs-CRP均较本组治疗前显著改善,而B、C组患者较A组改善更显著,C组较B组改善更显著,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

### 2.4 各组患者治疗前后IMT<sub>max</sub>和斑块积分比较

治疗前,各组患者间IMT<sub>max</sub>、斑块积分比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,各组患者IMT<sub>max</sub>和斑块积分均较本组治疗前改善显著,而B、C组患者较A组改善更显著,C组IMT<sub>max</sub>较B组改善更显著,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详

见表4。

表2 各组患者治疗前后FIB、APTT、PT、TT比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of FIB, APTT, PT and TT of patients among groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

指标	时间	A组	B组	C组
FIB, g/L	治疗前	4.21 ± 0.65	4.25 ± 0.67	4.30 ± 0.63
	治疗后	4.08 ± 0.70	3.20 ± 0.25**	2.33 ± 0.47***
APTT, s	治疗前	22.37 ± 3.78	22.35 ± 3.71	22.33 ± 3.74
	治疗后	23.15 ± 2.81	26.04 ± 2.96**	28.96 ± 2.74**
PT, s	治疗前	9.92 ± 1.00	9.92 ± 1.01	9.91 ± 1.03
	治疗后	10.06 ± 0.79	11.28 ± 0.84**	11.69 ± 0.93**
TT, s	治疗前	16.33 ± 0.90	16.38 ± 0.91	16.34 ± 0.92
	治疗后	16.76 ± 0.98	16.81 ± 0.92	16.80 ± 1.01

注:与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与A组比较, \*\* $P < 0.05$ ; 与B组比较, \*\*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. group A, \*\* $P < 0.05$ ; vs. group B, \*\*\* $P < 0.05$

表3 各组患者治疗前后hs-CRP比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of hs-CRP of patients among groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

指标	时间	A组	B组	C组
hs-CRP, mg/L	治疗前	5.00 ± 2.30	4.40 ± 2.06	4.63 ± 2.89
	治疗后	2.30 ± 0.90*	1.44 ± 0.74**	0.97 ± 0.69***

注:与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与A组比较, \*\* $P < 0.05$ ; 与B组比较, \*\*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. group A, \*\* $P < 0.05$ ; vs. group B, \*\*\* $P < 0.05$

表4 各组患者治疗前后IMT<sub>max</sub>和斑块积分比较( $\bar{x} \pm s, mm$ )

Tab 4 Comparison of IMT<sub>max</sub> and plaque scores of patients among groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, mm$ )

指标	时间	A组	B组	C组
IMT <sub>max</sub>	治疗前	1.44 ± 0.17	1.47 ± 0.18	1.47 ± 0.14
	治疗后	1.31 ± 0.12*	1.01 ± 0.11**	0.91 ± 0.05***
斑块积分	治疗前	5.89 ± 2.36	6.24 ± 2.35	6.12 ± 2.53
	治疗后	4.83 ± 1.61*	4.03 ± 2.00**	3.91 ± 1.79**

注:与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与A组比较, \*\* $P < 0.05$ ; 与B组比较, \*\*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. group A, \*\* $P < 0.05$ ; vs. group B, \*\*\* $P < 0.05$

### 3 讨论

动脉粥样硬化是心脑血管疾病的病理基础,可导致患者组织或器官无法得到有效供血,因而稳定易损斑块、改善和预防动脉粥样硬化是当前心脑血管疾病控制的重要方法<sup>[4]</sup>。β肾上腺素受体阻滞药(β-adrenoceptor blockers)能与去甲肾上腺素能神经递质或肾上腺素受体激动药竞争结合β肾上腺素受体从而发挥其药理学作用。近期有学者在研究中发现,采用较低剂量的β肾上腺素受体阻滞药美托洛尔可有效发挥抗动脉粥样硬化的效果,且不依赖于其降血压作用,但其机制尚不

明确<sup>[5]</sup>。阿托伐他汀是当前临床使用较为广泛的一种抗动脉粥样硬化治疗药物,该药可抑制羟甲基戊二酰辅酶A(HMC-CoA)还原酶,实现对内源性胆固醇合成的有效控制,使血清胆固醇水平降低<sup>[6]</sup>。另有学者在研究中发现,阿托伐他汀在控制LDL-C与TC的过程中,可对内皮功能进行改善,使血管炎症反应得到控制,且还可通过抗氧化、调脂以及抗炎等作用,消除颈动脉粥样硬化斑块和延缓硬化发展<sup>[7]</sup>。

本次研究结果显示,美托洛尔不会对患者的血脂及血凝水平产生显著影响,而阿托伐他汀则可使患者TC、TG、LDL-C、HDL-C显著改善,并使患者FIB、APTT、PT显著改善,且两药合用相比单用阿托伐他汀可更显著地改善FIB。两种药物均能显著改善患者hs-CRP,且两药合用又优于单用阿托伐他汀,而阿托伐他汀则优于美托洛尔。两种药物均能显著改善患者IMT<sub>max</sub>和斑块积分,且两药合用改善IMT<sub>max</sub>的作用优于单用阿托伐他汀,而阿托伐他汀则优于美托洛尔。

综上所述,相比单独用药,美托洛尔联合阿托伐他汀用于颈动脉粥样硬化,可更有效地改善患者相关实验室检查指标和IMT。由于本研究纳入观察的样本量不大,所得结论尚待大样本、多中心研究进一步证实。

### 参考文献

- [1] 刘松岩, 张晓君, 才华, 等. 不同剂量阿托伐他汀对国人颈动脉粥样硬化影响的Meta分析[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2013, 39(2): 313.
- [2] 严丽洁, 王丽霞, 段红艳, 等. 阿托伐他汀对亚临床动脉粥样硬化患者颈动脉内-中膜厚度的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(2): 180.
- [3] 朗尼, 布纳德. 心血管用药指南: 第7版[M]. 杨庭树, 曹剑, 主译. 北京: 人民军医出版社, 2010: 121.
- [4] 陈巧莲, 钟根明. 阿托伐他汀对ACS患者血浆炎症因子和颈动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 中国药房, 2011, 21(28): 2 612.
- [5] 王庭学, 吴国平, 王光余. 阿托伐他汀联合肠溶阿司匹林对颈动脉粥样硬化患者血清TNF-α、IL-6水平的影响[J]. 海南医学院学报, 2010, 16(10): 1 296.
- [6] 杨倩红, 陆洁, 程小文, 等. 阿托伐他汀与辛伐他汀对老年颈动脉粥样硬化干预的对比分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(2): 151.
- [7] 李继远, 李晓军, 古长义. 阿托伐他汀钙联合阿司匹林对颈动脉粥样硬化斑块稳定性的临床研究[J]. 中华全科医学, 2013, 11(2): 249.

(收稿日期: 2014-10-16 修回日期: 2015-02-06)

(编辑: 周 箐)