

• 临床检验研究论著 •

瑞舒伐他汀联合甲状腺激素替代治疗对老年甲状腺机能减退症患者血脂、脂质过氧化和颈动脉硬化的影响

杨 骁

(湖北医药学院附属太和医院内分泌风湿科,湖北十堰 442000)

摘 要:目的 研究瑞舒伐他汀联合甲状腺激素替代治疗对老年甲状腺机能减退症(简称甲减)患者血脂、脂质过氧化和颈动脉内膜-中层厚度(IMT)的影响。方法 收集合并颈动脉硬化的老年甲减患者 67 例,将其随机分为 2 组,其中对照组 34 例,给予甲状腺激素替代治疗;试验组 33 例,在对照组治疗的基础上给予瑞舒伐他汀治疗,2 组总疗程均为 6 月。比较治疗前后 2 组患者血脂、血浆 ox-LDL 和 LPO 水平和颈动脉 IMT 的变化。结果 治疗前,2 组患者血脂、ox-LDL、LPO 和颈动脉 IMT 差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,试验组 TG、TC 水平显著下降,与治疗前及对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者血浆 ox-LDL、LPO 和颈动脉 IMT 均较治疗前显著降低($P<0.05$),而试验组颈动脉 IMT 和 ox-LDL 水平较对照组的降低更具显著性($P<0.05$)。结论 瑞舒伐他汀联合甲状腺激素替代治疗老年甲减可有效调脂、减轻脂质过氧化,延缓动脉粥样硬化的发展。

关键词:甲状腺功能减退症; 瑞舒伐他汀; 动脉粥样硬化
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.02.011 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2013)02-0151-02

Influence of rosuvastatin treatment combined with thyroid hormones replacement therapy on carotid arteriosclerosis, levels of plasma lipids and lipid peroxidation in old patients with hypothyroidism

Yang Xiao

(Department of Endocrine Rheumatology, Taihe Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of rosuvastatin combined with thyroid hormones replacement therapy on carotid artery intima-media thickness(IMT), plasma levels of lipids and lipid peroxidation in old patients with hypothyroidism. **Methods** 67 old patients with hypothyroidism were collected and divided into control group($n=34$) and experimental group($n=33$). Patients in the control group were given thyroid hormones replacement therapy. Patients in the experimental group were given rosuvastatin on the basic treatment of control group. The total treatment course last 6 months. The carotid artery IMT, levels of plasma lipids, levels of ox-LDL and LPO were compared before and after treatment. **Results** There were no significant difference in IMT, the levels of lipid ox-LDL and LPO between control group and experimental group before treatment. The levels of TG and TC decreased significantly in experimental group compared with control group after treatment($P<0.05$). The levels of plasma ox-LDL, LPO and IMT of carotid artery were decreased obviously in two groups after treatment($P<0.05$). The levels of ox-LDL and IMT decreased significantly in experimental group compared with control group($P<0.05$). **Conclusion** Combination of rosuvastatin and thyroid hormones replacement therapy could decrease the levels of lipid peroxidation and plasma lipids, and delay the progression of arteriosclerosis in patients with hypothyroidism.

Key words: hypothyroidism; rosuvastatin; atherosclerosis

甲状腺机能减退症(简称甲减)在一般人群中的发病率为 1%~3%,与年龄呈正相关性,随着全球老龄化趋势日益明显,其发病率逐年攀升^[1]。大量临床研究表明甲减患者的临床特征除表现为低代谢状态外,通常还伴有血脂代谢紊乱及脂质过氧化作用增强,且甲减与冠心病的发生密切相关^[2]。颈动脉内膜-中层厚度(IMT)是反映动脉硬化的特异性指标,并广泛用于动脉硬化进展评估与干预措施的疗效评价。瑞舒伐他汀不仅能降低血清胆固醇、三酰甘油水平。有研究表明,它对抑制血管平滑肌细胞增殖、减轻脂质过氧化也有一定作用^[3]。本研究旨在探讨瑞舒伐他汀联合甲状腺激素替代治疗对老年甲减患者血脂、脂质过氧化水平和颈动脉硬化的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选择 2009 年 6 月至 2012 年 5 月在本院

内分泌科住院合并颈动脉硬化的甲减患者 67 例,其中男 39 例、女 28 例,年龄(69 ± 13.2)岁。所有患者均具有淡漠、迟钝、水肿等典型临床表现,且经甲状腺功能、甲状腺吸碘率试验、甲状腺 ECT 等常规检查证实为甲减。排除标准:合并严重心、肝、肾及自身免疫性疾病者;4 周内服用降脂药物和抗氧化药物者;合并严重感染者;合并肿瘤者;年龄小于 60 岁者。

1.2 仪器与试剂 意大利百胜 MyLAB90 型诊断仪;全自动生化分析仪,检测试剂由罗氏公司提供;ELISA 测定试剂盒由武汉优尔升医药科技股份有限公司提供;硫代巴比妥法试剂盒由南京建成科技有限公司提供。左甲状腺素钠(德国默克公司生产),瑞舒伐他汀钙片(阿斯利康制药公司生产)。

1.3 方法

1.3.1 分组及治疗方法 按随机、配对、对照原则将 67 例患

者分为对照组(34 例)和试验组(33 例),2 组患者在年龄、性别和病情严重程度等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组患者于确诊后立即给予左甲状腺素钠替代治疗,第 1 周 25 $\mu\text{g}/\text{d}$,每周增加 25 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。到 100 $\mu\text{g}/\text{d}$ 后维持治疗,每 3 月复查 1 次,直至甲状腺功能恢复正常。试验组在对照组治疗的基础上加用瑞舒伐他汀钙片治疗,每晚 10 mg,睡前服用。2 组患者总疗程均为 6 月。

1.3.2 检测方法 分别在治疗前后测量所有受试对象颈动脉 IMT、血脂、ox-LDL 和 LPO 等指标。颈动脉 IMT 检查选择双侧颈总动脉远端分叉水平连线下 1~1.5 cm 处测量,测 5 次取平均值(颈动脉 IMT >0.85 mm 定义为颈动脉硬化,IMT >1.3 mm 为斑块形成)。测量工作由本院同一位高年资 B 超医师完成;血脂采用酶法测定;ox-LDL 采用 ELISA 法测定;LPO 采用硫代巴比妥法测定。

表 1 2 组治疗前后血脂的变化($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	<i>n</i>	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	34	治疗前	5.18 $\pm$ 2.24	2.36 $\pm$ 0.89	3.28 $\pm$ 1.27	0.97 $\pm$ 0.26
		治疗后	4.76 $\pm$ 1.77	2.28 $\pm$ 0.93	2.98 $\pm$ 1.89	1.17 $\pm$ 0.31
试验组	37	治疗前	5.24 $\pm$ 2.28	2.52 $\pm$ 1.12	3.32 $\pm$ 1.33	0.96 $\pm$ 0.29
		治疗后	3.45 $\pm$ 1.36** Δ	1.78 $\pm$ 0.64* Δ	2.78 $\pm$ 0.86	1.24 $\pm$ 0.45

*: $P<0.05$; **: $P<0.01$,与同组治疗前比较; Δ : $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

表 2 2 组治疗前后血浆 ox-LDL、LPO 浓度和颈动脉 IMT 的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	ox-LDL($\mu\text{g}/\text{L}$)	LPO(nmol/mL)	IMT(mm)
对照组	34	治疗前	755.2 $\pm$ 323.3	9.36 $\pm$ 4.89	1.28 $\pm$ 0.57
		治疗后	654.7 $\pm$ 221.8*	7.28 $\pm$ 3.93*	0.98 $\pm$ 0.39*
试验组	37	治疗前	785.4 $\pm$ 332.8	10.52 $\pm$ 4.12	1.32 $\pm$ 0.33
		治疗后	431.4 $\pm$ 121.4** Δ	6.78 $\pm$ 5.64*	0.78 $\pm$ 0.46* Δ

*: $P<0.05$; **: $P<0.01$,与同组治疗前比较; Δ : $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

3 讨 论

大量临床研究表明,甲减与心血管疾病,尤其是冠心病、脑梗死等动脉粥样硬化性疾病关系密切,其原因可能与甲减患者容易发生脂质代谢紊乱、高血压及甲状腺激素缺乏后导致的心脏结构和功能的改变相关^[4]。氧化应激和脂质代谢紊乱在动脉粥样硬化的发病机制中扮演着重要角色,而脂质过氧化作用,尤其是脂质过氧化产物 ox-LDL 可通过诱导血管内皮细胞损伤、促进泡沫细胞形成、增加黏附分子表达等多种生物学途径促进动脉粥样硬化的发生、发展^[5]。因此,针对甲减,除需进行甲状腺激素替代治疗外,对血脂紊乱及其他心血管疾病危险因素进行规范化治疗显得尤为重要。

瑞舒伐他汀是新一代 HMG-CoA 还原酶抑制剂,对高脂血症具有很强的调节作用,其抗动脉硬化作用除直接作用于血脂外,还可减弱炎症细胞向动脉粥样斑块内的趋化和聚集,抑制巨噬细胞可溶性细胞间黏附分子及金属蛋白酶的表达,对动脉粥样硬化斑块消退和增加斑块稳定性具有双重作用^[3]。本研究中,治疗 6 月后,甲减患者血浆 TC、TG 均明显降低,且脂质过氧化产物 LPO 和 ox-LDL 浓度亦明显下降。治疗后,甲

1.4 统计学处理 计量资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,采用 SPSS11.0 软件进行统计处理,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者治疗前后血脂水平的比较 治疗 6 月后,试验组患者血浆 TC 和 TG 浓度均显著降低;与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 2 组患者治疗前后血浆 ox-LDL、LPO 浓度和颈动脉 IMT 的比较 治疗 6 月后,2 组患者 ox-LDL、LPO 浓度和颈动脉 IMT 均明显下降,与治疗前相比,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组中 ox-LDL 浓度与颈动脉 IMT 的下降较对照组更具显著性($P<0.05$),见表 2。

减患者脂质过氧化作用显著减弱,其原因可能与甲状腺激素水平恢复后,体内抗氧化物质合成增加及易氧化脂质成分大颗粒 LDL 比例下降有关^[6]。本研究中试验组 LPO 和 ox-LDL 浓度的降低较对照组更加显著,提示瑞舒伐他汀在降低血脂的同时,亦有一定抑制脂质过氧化的作用。

研究证实,颈动脉 IMT 每增加 1 个标准差,心肌梗死和脑卒中发生率增加 1.36 倍^[7]。本研究中瑞舒伐他汀联合甲状腺激素替代治疗后,甲减患者颈动脉 IMT 下降明显,且较单独进行甲状腺激素替代治疗后更显著,提示联合治疗可能对降低血脂、抑制脂质过氧化有益,从而在逆转颈动脉硬化和稳定动脉粥样斑块等方面发挥协同作用。本研究提示临床治疗甲减时,在纠正甲状腺功能异常的同时,应考虑使用调脂药物,并酌情增加抗氧化剂或自由基清除剂。

参考文献

[1] Faggiano A, Del Prete M, Marciello F, et al. Thyroid diseases in elderly[J]. Minerva Endocrinol, 2011, 36(3): 211-231.
[2] Neves C, Alves M, Medina JL, et al. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology[J]. Rev Port(下转第 155 页)

续表 3 138 例 VAP 相关因素非条件 Logistic 回归分析结果

相关因素	VAP 组(<i>n</i>)	非 VAP 组(<i>n</i>)	χ^2	<i>P</i> 值	OR	95% <i>CI</i>
口腔护理	37	318	13.812	0.000	0.470	0.314~0.704
抬高床头 30°	29	287	17.120	0.000	0.406	0.263~0.629
每日唤醒排痰	38	347	19.244	0.000	0.4150	0.278~0.619

3 讨 论

VAP 是机械通气呼吸机治疗中最常见的并发症,是医院内获得性肺部感染中死亡率最高的病种之一。本研究中 864 例机械通气患者 VAP 发病率为 16.0%(138/864),VAP 死亡率为 31.9%,均低于国外报道^[2],其原因可能是国外研究对象主要是 ICU 患者,而本研究中还包括了来自其他临床科室接受机械通气的患者,这些患者病情较轻,免疫力较强。138 例 VAP 患者共分离出病原菌 236 株,其中 2 种以上菌混合感染者 83 例,占 VAP 患者的 60.1%,这与陈法余等^[4]报道的结果有所不同。236 株分离菌株中革兰阴性菌最常见,占 59.7%,其次是革兰阳性菌,占 35.2%。金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌是引起 VAP 最常见的病原菌,分别占 32.6%、26.7%和 22.9%,特别是这 3 种菌引起的混合感染占 VAP 感染的 60.1%,应该引起高度关注。

以往研究发现 VAP 与年龄、再插管、气管插管、气管切开、机械通气治疗、应用抗菌药物、吸痰方式及鼻饲体位等有关^[5-7]。而本研究发现 APACHE II>16、意识障碍、留置胃管、机械通气超过 5 d 和神经损伤是 VAP 发生的独立危险因素。APACHE II 评分反映患者疾病的严重程度,患者病情越重,机体免疫状况越差,发生肺炎概率越大,因此可以作为预测 VAP 的危险指标。意识障碍和神经损伤患者排痰反射不健全,容易产生误吸,从而导致 VAP 发生,是 2 个重要的独立危险因素。机械通气留置胃管的目的是引流胃内容物,防止胃扩张并提供营养支持,但也减弱食管下括约肌的功能。胃内容物的误吸为细菌提供了迁移至口咽的通路,进而引起 VAP^[8]。长时间机械通气影响呼吸道的廓清功能,增加病原菌在呼吸道的定植机会;随着通气时间的延长,吸痰等各种操作增多,容易引起气道黏膜损伤;同时患者咳嗽反射及排痰功能减弱明显增加肺部感染的可能性。研究发现机械通气超过 5 d 与 VAP 的发生有明显相关性(*P*<0.05),是 VAP 发生的独立危险因素(OR=5.597,95%*CI* 3.724~8.410)。

国外研究显示^[9],VAP 的防护比治疗更为重要,通过积极有效的护理干预,可以降低 VAP 的发生率。VAP 的护理措施包括口腔护理、抬高床头 30°、每日唤醒排痰、呼吸机湿化与护理人员有效洗手。在本研究中发现口腔护理(OR=0.470,95%*CI* 0.314~0.704)、抬高床头 30°(OR=0.406,95%*CI*

0.263~0.629)、每日唤醒排痰(OR=0.415,95%*CI* 0.278~0.619)是 VAP 的保护性因素,这些措施可有效减少口腔细菌的定植及患者痰液误吸进入肺部,从而减少 VAP 的发生。

总之,机械通气患者具有较高的 VAP 发病率和死亡率,引起 VAP 感染的主要病原菌是金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌,特别是这 3 种细菌引起的混合感染更加严重。对 VAP 发病的多个危险因素合理控制及处理有利于减少 VAP 的发生;积极有效的护理策略也是预防 VAP 发生的重要措施。

参考文献

[1] 莫柳军,黄家宙.重症监护病房呼吸机相关性肺炎的相关危险因素分析[J].吉林医学,2010,31(22):3666-3667.

[2] Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, et al. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia[J]. Indian J Crit Care Med, 2011, 15(2):96-101.

[3] 王炜,李鸿雁,孙海清,等.呼吸机相关性肺炎常见病原菌及耐药性分析[J].华西医学,2012,27(4):44-47.

[4] 陈法余,张俭,林乐清,等. ICU 呼吸机相关性肺炎发生的危险因素及病原菌研究[J].中华医院感染学杂志,2011,21(22):4687-4688.

[5] 陈红辉,缪心军,陈之力,等.急诊插管后呼吸机相关性肺炎的危险因素及对策[J].中华医院感染学杂志,2011,21(16):3349-3351.

[6] 于洪涛,贾金广,王敏,等.呼吸重症监护病房呼吸机相关性肺炎的危险因素分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2011,10(1):69-71.

[7] 黄丽容,方梅,刘胜,等.呼吸机相关性肺炎高危因素分析及非药物性护理预防对策[J].现代中西医结合杂志,2012,21(5):546-548.

[8] 李丽珍,张新日,邢景才,等.呼吸机相关性肺炎相关危险因素分析[J].临床内科杂志,2010,27(2):129-130.

[9] Ruffell A, Adamcova L. Ventilator-associated pneumonia: prevention is better than cure[J]. Nurs Crit Care, 2008, 13(1):44-53.

(收稿日期:2012-07-13)

(上接第 152 页)

Cardiol, 2008, 27(10):1211-1236.

[3] Nicholls SJ, Uno K, Kataoka Y. Clinical experience with rosuvastatin in the management of hyperlipidemia and the reduction of cardiovascular risk[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2011, 9(11): 1383-1390.

[4] Gallowitsch HJ. Thyroid and cardiovascular system[J]. Wien Med Wochenschr, 2005, 155(19/20):436-443.

[5] Mitra S, Goyal T, Mehta JL. Oxidized LDL, LOX-1 and athero-

sclerosis[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2011, 25(5):419-429.

[6] Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches[J]. Curr Cardiol Rep, 2004, 6(6):451-456.

[7] 何静,林俐.苯磺酸氨氯地平联合阿托伐他汀对原发性高血压病患者颈动脉硬化的影响[J].内科急危重症杂志,2009,15(6):302-304.

(收稿日期:2012-06-13)