

缬沙坦对冠心病患者颈动脉斑块及血清高敏 C 反应蛋白的影响

马志强¹ 马韬² 刘力¹ 王志权¹

[摘要] 目的:探讨缬沙坦对冠心病患者颈动脉内膜中层厚度(IMT)及颈动脉斑块的影响。方法:177例冠心病患者随机分为两组,治疗组服用缬沙坦 80~160 mg/d,对照组给予安慰剂。对照组中合并高血压者给予其他降压药(除外血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂和血管紧张素转化酶抑制剂)。两组患者血压均控制在 140/90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)以下。治疗前后以彩色多普勒超声检测所有患者 IMT 及颈动脉斑块,并测定血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,同时观察冠心病事件发生率和冠状动脉(冠脉)血运重建率。结果:24 个月后,治疗组颈动脉 IMT 值、血清 hs-CRP 以及颈动脉斑块大小、数量和厚度均较治疗前明显下降(均 $P < 0.01$)。对照组颈动脉 IMT 值、血清 hs-CRP 以及颈动脉斑块大小、数量和厚度呈下降趋势,但差异无统计学意义。随访期间,治疗组冠心病事件发生率和冠脉血运重建率明显低于对照组。结论:血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂缬沙坦能逆转动脉粥样硬化,抑制斑块内炎症反应,消退动脉斑块,降低冠心病事件发生率和冠脉血运重建率。

[关键词] 冠心病;动脉粥样硬化;缬沙坦;颈动脉内膜中层厚度

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.02.015

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A

Effects of valsartan on the carotid artery atherosclerotic plaques and the serum hs-CRP in patients with coronary artery disease

MA Zhiqiang¹ MA Tao² LIU Li¹ WANG Zhiquan¹

(¹Department of Cardiology, 161 Hospital of PLA, Wuhan, 430010, China; ²Institute of Medicine and Nursing of Hubei University of Medicine)

Corresponding author: MA Zhiqiang, E-mail: MZQY1967@TOM.com

Abstract Objective: To evaluate the clinical antiatherosclerosis effects of valsartan on atherosclerotic carotid artery in patients with coronary artery disease. **Method:** All 177 patients with coronary artery disease were randomized to therapy group and control group. The patients in therapy group were received with valsartan 80~160 mg/d. The placebos were given to the control group. Patients with hypertension in control group were treated with other antihypertensive drugs except angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker. Blood pressure of patients in two groups were controlled under 140/90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa). The carotid intima-media thickness (IMT) and atherosclerotic plaques were measured with color Doppler ultrasonograms before and after 24 months treatment. The serum hs-CRP was also determined. The ratio of coronary heart disease events and coronary revascularization were observed. **Result:** The IMT and the size, quantity and thickness of carotid atherosclerotic plaques, the serum hs-CRP in therapy group were decreased more significantly than those in control group. During follow-up period, the ratio of coronary heart disease events and coronary revascularization in therapy group was significantly lower than those in control group. **Conclusion:** Valsartan can decrease IMT and the ratio of coronary heart disease events and coronary revascularization, and inhibit the inflammatory reaction of atherosclerotic plaques and reverse carotid atherosclerotic plaques after long time treatment.

Key words coronary artery disease; atherosclerosis; valsartan; intima-media thickness

血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)因能有效降压,阻止和逆转心脏重构,降低高血压病、慢性心力衰竭和心肌梗死后的死亡率,确立了其在高血压病、心力衰竭中的治疗地位。其抗动脉粥样硬化(AS)的作用日益受到重视,国内目前的报

道多见于实验研究,为此我们进行了临床研究。

1 对象和方法

1.1 对象

随机选择 2002-03-2010-04 在我院心内科门诊和住院确诊的稳定性心绞痛患者 177 例,随机分为治疗组和对照组。治疗组 87 例,年龄 40~76(63.21±8.56)岁,男 48 例,女 41 例,其中合并高血压病 36 例(41.38%,合并糖尿病 30 例(34.48%));对照组 90 例,

¹ 解放军第 161 中心医院心内科(武汉,430010)

² 湖北医药学院药护学院

通信作者:马志强, E-mail: MZQY1967@TOM.com

年龄 42~72(62.58±9.86)岁,男 47 例,女 43 例,其中合并高血压病 40 例(44.44%),合并糖尿病 29 例(32.22%)。冠心病诊断标准:有典型的心绞痛病史及心电图改变,冠状动脉(冠脉)造影或冠脉 CTA 均显示至少 1 支管腔内径狭窄≥50%。排除肝、肾功能不全者和重度高血压病患者。随访观察期因不良反应不能继续治疗者 12 例(腹痛 2 例,头痛、眩晕、恶心、腹泻各 2 例,肝功能异常 2 例)被排除,成功完成治疗和随访的患者共 165 例。

1.2 方法

入选患者均于治疗前后检查血压和心电图。采用生化自动分析仪检测血糖、血脂、肝功能、血肌酐、血清 hs-CRP。治疗组使用缬沙坦(商品名代文,北京诺华有限公司生产),80 mg,1 次/d,口服;对照组给予安慰剂。合并高血压者,治疗组 2 周后血压未降至 140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以下,增加缬沙坦剂量至 160 mg,4 周后未降至降压治疗指标者,加用钙拮抗剂、β-受体拮抗剂或利尿剂等降压药物;对照组降压治疗除 ARB 和血管紧张素 II(Ang II)转化酶抑制剂外,可任意使用,将血压降至 140/90 mmHg 以下。平均每月进行 1 次随访,观察期为 2 年。两组患者均使用阿司匹林和他汀类药物行冠心病二级预防,合并糖尿病患者均使用磺脲类药物和二甲双胍等降糖治疗,空腹

血糖(FPG)控制在 6.0 mmol/L 以下,餐后 2 h 血糖控制在 8.0 mmol/L 以下。

采用美国 GE 公司 VIVID7 彩色多普勒超声诊断仪,频率为 10 MHz,由同一医生检测。静息状态下取平卧位,颈部偏向检查对侧,充分暴露颈部,测量双侧颈总动脉,颈动脉球形膨胀处作为颈总动脉远端和分叉处间的标志,观察斑块表面形状及内部回声,斑块大小、厚度和数量,测量颈动脉分叉处近端 1 cm 处中层内膜厚度(IMT),斑块定义为局限性回声结构突出管腔,厚度≥1.3 mm(伴或不伴声影)。

1.3 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后一般临床指标

治疗前后一般临床指标见表 1。

2.2 治疗前后颈动脉 IMT 和 hs-CRP 水平

治疗前后颈动脉 IMT 和 hs-CRP 水平见表 2。

2.3 随访期间心血管事件发生率

随访期间,治疗组发生心肌梗死、冠心病猝死或其他原因心脏性死亡 3 例(3.7%),需冠脉血运重建(包括 PCI 和 CABG)12 例(14.8%)。对照组发生冠心病事件 12 例(14.3%),需冠脉血运重建 25 例(29.8%)。两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 对照组与治疗组治疗前后基本资料比较

Table 1 General data

$\bar{x} \pm s$

组别	治疗前					
	收缩压/ mmHg	舒张压/ mmHg	TC/ (mmol·L ⁻¹)	LDL-C/ (mmol·L ⁻¹)	TG/ (mmol·L ⁻¹)	FPG/ (mmol·L ⁻¹)
对照组(84 例)	145.50±4.01	88.30±3.41	5.24±0.57	4.28±1.74	1.74±0.35	4.89±0.46
治疗组(81 例)	143.32±4.31	89.8±3.61	5.46±0.87	4.30±1.65	1.78±0.69	5.02±0.65
组别	治疗后					
	收缩压/ mmHg	舒张压/ mmHg	TC/ (mmol·L ⁻¹)	LDL-C/ (mmol·L ⁻¹)	TG/ (mmol·L ⁻¹)	FPG/ (mmol·L ⁻¹)
对照组(84 例)	135.63±3.41 ¹⁾	78.56±3.41 ¹⁾	3.11±0.30 ¹⁾	1.33±0.45 ¹⁾	1.12±0.23 ¹⁾	4.78±0.51
治疗组(81 例)	134.45±3.41 ¹⁾	76.61±3.41 ¹⁾	3.21±0.2 ¹⁾	1.45±0.43 ¹⁾	1.16±0.21 ¹⁾	4.95±0.63

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 对照组与治疗组治疗前后颈动脉 IMT,斑块大小、厚度、数量以及血清 hs-CRP

Table 2 IMT, the size, quantity and thickness of carotid atherosclerotic plaques and levels of hs-CRP

$\bar{x} \pm s$

组别	治疗前				
	IMT/mm	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	斑块大小/mm ²	斑块厚度/mm	斑块数量/个
对照组(84 例)	1.67±0.31	8.30±2.41	22.72±6.93	2.31±0.65	5.12±0.69
治疗组(81 例)	1.79±0.36	9.83±1.61	23.05±6.45	2.45±0.69	4.98±0.79
组别	治疗后				
	IMT/mm	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	斑块大小/mm ²	斑块厚度/mm	斑块数量/个
对照组(84 例)	1.53±0.61	7.86±1.36	21.68±5.52	2.13±0.26	4.88±0.45
治疗组(81 例)	1.04±0.26 ¹⁾²⁾	2.61±0.89 ¹⁾²⁾	12.21±3.96 ¹⁾²⁾	1.45±0.19 ¹⁾²⁾	2.42±0.37 ¹⁾²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

阿司匹林、他汀类药物和降压、降糖治疗是冠心病二级预防的基础。本研究中,两组患者均使用了阿司匹林、他汀类药物,并同时控制血压、血脂和血糖于目标值水平,说明缬沙坦在降压、调脂和降糖治疗之外,具有明显的抗 AS 作用,表现为降低患者颈动脉 IMT,减少了颈动脉斑块数量、大小及厚度。

AS 最常累及的部位有主动脉、冠脉、颈动脉及脑、肾动脉、下肢动脉。超声能清晰显示颈动脉血管壁的情况,因此被广泛用于检测 AS。颈动脉硬化狭窄与冠脉粥样硬化狭窄密切相关,脑卒中患者冠心病的患病率明显升高,颈动脉狭窄患者发生心肌梗死的风险明显高于脑卒中^[1]。SMART 研究提示,无症状的颈动脉狭窄是心血管事件的独立预测因子^[2]。Fujihara 等^[3]研究提示,IMT 的最大值可以预测冠脉狭窄和冠脉易损斑块。

大量的研究证实,肾素-血管紧张素系统参与了 AS 的发病过程,Ang II 激活血管紧张素 II 受体 1(AT1),通过心血管系统 NAD(P)H-Oxidase 途径产生活性氧物质(ROS)。ROS 可损伤血管内皮功能,促进黏附分子的表达和炎性细胞的浸润,促进 LDL 的氧化和被细胞摄取。AT1 受体激活后还可能通过非 ROS 途径直接激活 NF- κ B,上调基质金属蛋白酶的表达,抑制平滑肌细胞(SMC)凋亡,引起 SMC 迁移和增殖,形成 AS 的典型病变。Ang II 也可通过抑制 PPAR γ 的表达,促进胆固醇酰基转移酶-1(ACAT-1)的合成,加速巨噬细胞向泡沫细胞分化^[4]。Huang 等^[5]报道,Ang II 加速蛋白多糖和 LDL-C 沉积于小鼠主动脉壁,促进 AS 的形成,而替米沙坦则可抑制血管壁蛋白二聚糖的积累,显示明显抗 AS 作用^[6]。我们以前的研究证实,缬沙坦可上调 PPAR γ 的表达,抑制 NF- κ B、单核细胞趋化蛋白-1 和 ACAT-1 的表达,以及降低血清白细胞介素-6 的释放,发挥抗炎作用从而抑制 AS^[7-8]。临床研究提示,缬沙坦和卡托普利联合治疗可增加急性心肌梗死患者冠脉管腔的面积^[9]。ARB 联合他汀治疗,可预防冠心病患者的支架再狭窄。LIFE 试验的亚组分析显示,与阿替洛尔比较,氯沙坦能显著降低高血压患者颈动脉斑块的大小及厚度,降低脑卒中的风险 25%,但对颈动脉斑块数量的影响无明显差异^[10]。

炎症反应已被公认为 AS 形成的机制,炎性细胞在 AS 发生发展过程中发挥着重要作用,其产生的各种炎性细胞因子可加快 AS 进展,同时过度激活的炎症反应能导致急性冠脉综合征的发生。慢性稳定性冠心病患者 hs-CRP 明显升高,急性冠脉综合征患者血清 hs-CRP 则进一步升高,且 hs-CRP

水平与冠脉病变严重程度呈正相关。Val-MARC 研究表明,缬沙坦可明显降低高血压患者血清 hs-CRP,其作用独立于降压作用之外。本研究中,冠心病患者长期服用缬沙坦,血清 hs-CRP 水平明显下降,其发生冠心病事件的风险以及需冠脉血运重建的概率也显著下降,说明缬沙坦具有明显抑制斑块内炎症反应和抗 AS 作用。

参考文献

- [1] JASHARI F, IBRAHIMI P, NICOLL R, et al. Coronary and carotid atherosclerosis: similarities and differences[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227:193-200.
- [2] GOESSENS B M, VISSEREN F L, KAPPELLE L J, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study[J]. *Stroke*, 2007, 38:1470-1475.
- [3] FUJIHARA K, SUZUKI H, SATO A, et al. Carotid artery plaque and LDL-to-HDL cholesterol ratio predict atherosclerotic status in coronary arteries in asymptomatic patients with Type 2 diabetes mellitus[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20:452-464.
- [4] 马志强,刘力,成蓓,等. 血管紧张素 II 对巨噬细胞和泡沫细胞 ACAT-1 和 PPAR- γ 表达的影响[J]. *心脏杂志*, 2011, 23(2):169-172.
- [5] HUANG F, THOMPSON J C, WILSON P G, et al. Angiotensin II increases vascular proteoglycan content preceding and contributing to atherosclerosis development[J]. *J Lipid Res*, 2008, 49:521-530.
- [6] NAGY N, MELCHIOR-BECKER A, FISCHER J W, et al. Long-term treatment with the AT1-receptor antagonist telmisartan inhibits biglycan accumulation in murine atherosclerosis[J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105:29-38.
- [7] 马志强,成蓓,曾永利,等. 缬沙坦对动脉粥样硬化兔核因子 κ B 和单核细胞趋化因子-1 的影响[J]. *微循环学杂志*, 2008, 18(3):28-31.
- [8] 马志强,成蓓,丁宇慧,等. 缬沙坦对兔动脉粥样硬化斑块中 ACAT-1 和 PPAR- γ 表达的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2008, 9(33):1105-1108.
- [9] YANO H, HIBI K, NOZAWA N, et al. Effects of valsartan, an angiotensin II receptor blocker, on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction who receive an angiotensin-converting enzyme inhibitor[J]. *Circ J*, 2012, 76:1442-1451.
- [10] FOSSUM E, OLSEN M H, HØIEGGEN A, et al. Long-term effects of a losartan-compared with an atenolol-based treatment regimen on carotid artery plaque development in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: ICARUS, a LIFE substudy[J]. *J Clin Hypertens*, 2006, 8:169-173.

(收稿日期:2013-09-03 修回日期:2013-12-03)