

[文章编号] 1007-3949(2010)18-12-0975-04

• 临床研究 •

阿托伐他汀联合缬沙坦对冠状动脉临界病变患者心血管的保护作用

赵季红^{1,2}, 李玉明², 李学文², 梁国庆², 陈少伯², 姜铁民²

(1. 天津医科大学, 天津市 300070; 2. 武警医学院附属医院心内科, 天津市 300162)

[关键词] 冠状动脉粥样硬化斑块; 阿托伐他汀; 缬沙坦; 脑钠肽; 高敏 C 反应蛋白; 64 层螺旋 CT

[摘要] 目的 观察 64 层螺旋 CT 诊断为冠状动脉临界病变的患者给予阿托伐他汀联合缬沙坦治疗半年后冠状动脉斑块的变化, 探讨他汀类联合血管紧张素 ① 受体拮抗剂抑制炎症反应、稳定冠状动脉斑块的协同作用。方法 经 64 层螺旋 CT 诊断为冠状动脉临界病变的患者 116 例, 分为单纯治疗组 (56 例, 给予阿托伐他汀治疗) 和联合治疗组 (60 例, 给予阿托伐他汀和缬沙坦联合治疗), 分别检测两组患者治疗前后血浆高敏 C 反应蛋白和脑钠肽的水平, 半年后复查冠状动脉 64 层螺旋 CT, 观察冠状动脉斑块的变化。结果 治疗后, 两组患者血浆脑钠肽及高敏 C 反应蛋白水平均降低, 与治疗前相比差异有显著性 ($P < 0.01$), 且联合治疗组较单纯治疗组降低更显著 ($P < 0.05$); 两组左心室射血分数与治疗前相比明显提高 ($P < 0.01$), 且联合治疗组较单纯治疗组提高更明显 ($P < 0.05$); 同时复查 64 层螺旋 CT, 脂质斑块明显减小, 纤维斑块和混合斑块略有缩小, 分别与治疗前相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组相比较联合治疗组缩小幅度更明显 ($P < 0.05$), 钙化斑块两组均无明显变化。结论 应用他汀类降脂药联合血管紧张素 ① 受体拮抗剂加强了抑制炎症反应、稳定冠状动脉斑块的作用。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Protective Effect of Atorvastatin Combined with Valsartan on Cardiovascular Patients with Coronary Borderline Lesions

ZHAO Jihong^{1,2}, LI Yuming², LI Xuewen², LIANG Guoqing², CHEN Shaobo², and JIANG Tiejun²

(1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Medical College of Chinese People's Armed Police, Tianjin, 300162, China)

[KEY WORDS] Coronary Artery Plaque; Atorvastatin; Valsartan; Brain Natriuretic Peptide; High Sensitive C-Reaction Protein; 64-Row Multidetector Computed Tomography

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the combined therapeutic effects of statins (atorvastatin) and angiotensin receptor blocker (ARB, valsartan) for six months on patients with coronary borderline lesions confirmed by 64-row multidetector computed tomography (MDCT), with emphasis on systemic inflammatory response and imaging characteristics of coronary plaques. **Methods** 116 patients with borderline coronary lesions detected by MDCT were enrolled and divided into two groups: single-treatment group (56 patients) and combined-treatment group (60 patients). In single treatment group patients were received atorvastatin, and patients of combined-treatment group were treated with atorvastatin and valsartan. Plasma high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and brain natriuretic peptide (BNP) were examined before and after treatment in each group, and coronary artery lesions was rechecked by MDCT to evaluate the change of coronary artery plaques after six months of treatment. **Results** Significant decreases were observed in plasma hs-CRP and BNP after treatment in both groups ($P < 0.01$), and patients in combined-treatment group exhibited more significant decreases than single-treatment group ($P < 0.05$). Left ventricular ejection fractions (LVEF) in all patients were significantly elevated ($P < 0.01$), and patients of combined-treatment group showed more significant improvement than single-treatment group ($P < 0.05$). In addition, MDCT showed a significant reduction of lipid plaque volume and only a slight reduction in both fibrous plaque volume and mixed plaque volume after treatment ($P < 0.05$), and patients in combined-treatment group exhibited more significant decreases than single-treatment group ($P < 0.05$). However, there was no significant change in calcified plaque of both groups. Incidence of adverse cardiovascular events in combined-treatment group was significantly lower than single-treatment group. **Conclusion** Combination of statins and ARB for six months can significantly inhibit systemic inflammatory response and stabilize coronary plaques.

[收稿日期] 2010-09-21 [修回日期] 2010-11-22

[基金项目] 武警医学院院级课题 (200812)

[作者简介] 赵季红, 博士研究生, 主任医师, 教授, 主要从事心血管疾病诊治, E-mail为 zjh@126.com。通讯作者姜铁民, 主任医师, 教授, 主要研究方向为心血管病诊治及介入治疗。

近年来研究发现,在冠心病的发病机制中,炎症反应起着非常重要的作用,是诱发粥样硬化斑块不稳定的主要原因^[1]。心肌损伤后血管紧张素 Ang^{II} (Ang^{II})水平升高,导致心室重塑,心功能不全。他汀类降脂药阿托伐他汀及 Ang^{II} 受体拮抗剂缬沙坦已广泛应用于临床,但两者联合应用对未行介入治疗的冠状动脉临界病变^[2]的影响临床报道较少。我们对经64层螺旋CT诊断为冠状动脉临界病变的患者,给予阿托伐他汀联合缬沙坦治疗半年后,复查64层螺旋CT,并检测用药前后炎症标志物高敏C反应蛋白(high sensitive C-reaction protein, hs-CRP)以及心功能衰竭的量化指标脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)水平的变化,旨在探讨两者对冠状动脉斑块的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

我院2008年2月至2010年2月期间,临床诊断为冠心病患者行64层螺旋CT冠状动脉成像,患者均为窦性心律,能够一次屏气达10 s,对心率大于80次/min者检查前口服倍他乐克25~200 mg调整心率,直至心率符合检查标准。排除严重心功能衰竭及严重肝肾功能障碍、血压 $< 120/80$ mmHg者,共入选116例患者,年龄42~79岁(平均年龄62.5岁),其中男性69例,女性47例。随机分为单纯治疗组(56例)和联合治疗组(60例)。两组一般情况无统计学差异($P > 0.05$,表1)。

表1 两组患者的一般情况

项目	单纯治疗组 (n=56)	联合治疗组 (n=60)
男/女(例)	44/12	47/13
年龄(岁)	55.26 \pm 10.80	56.29 \pm 10.60
合并高血压(例)	22(39.3%)	24(40.0%)
合并糖尿病(例)	13(23.2%)	14(23.3%)
总胆固醇(mmol/L)	5.82 \pm 1.30	5.83 \pm 1.20
甘油三酯(mmol/L)	1.83 \pm 0.60	1.85 \pm 0.50
心功能IV级(例)	4(7.14%)	5(8.33%)
心功能III级(例)	32(57.10%)	35(58.30%)
心功能II级(例)	20(35.710%)	20(33.30%)
冠状动脉狭窄程度	55.68% \pm 7.20%	55.71% \pm 6.90%

1.2 给药方法

两组均给予常规治疗,包括抗凝、抗血小板、硝酸酯类、 β 受体拮抗剂等,单纯治疗组在常规治疗基础上给予阿托伐他汀(大连辉瑞公司,商品名立普妥)20 mg/d,晚餐后半小时内顿服;联合治疗组在常规治疗基础上给予阿托伐他汀20 mg/d+缬沙坦(北京诺华制药有限公司,商品名代文)40~80 mg/d,口服,开始应用缬沙坦40 mg/d,用药观察3天后,若无低血压反应,增加为80 mg/d,连续用药。两组患者疗程均为6个月。

1.3 血浆脑钠肽水平的测定

治疗前后,分别取患者空腹静脉血1 mL,采用美国博适公司Triage型BNP定量诊断仪,应用免疫荧光法测定BNP浓度,其正常值 < 80 ng/L。

1.4 高敏C反应蛋白浓度测定

在治疗前后,分别取患者清晨空腹静脉血2 mL,采用Behring Nephelometer 100生化分析仪(德林公司),胶乳增强免疫比浊法测定hs-CRP,hs-CRP正常值 < 3 mg/L。

1.5 左心室射血分数的测定

患者治疗前后,采用美国(GE公司)Vivid 7型心脏彩色多普勒超声仪,辛普森法测定LVEF,超声探头频率为2.5~4.0 MHz。

1.6 64层螺旋CT冠状动脉成像及斑块测量

应用GE LightSpeed VCT-XT 64层螺旋CT(美国),采用回顾性心电门控技术,扫描范围自气管隆突下2 cm至膈下2 cm,使用德国高压注射器,经头或肘静脉以4.0 mL/s速率注射造影剂欧乃派克50 mL,再注射20 mL生理盐水,流率为4.0 mL/s。所有患者心率控制在70次/min以下,按确定的延迟时间一次屏气完成扫描。扫描结束后,对扫描的原始数据分别按R-R间期5%~95%,每隔10%相位进行横断面重建。重建后数据传送至AW4.3高级图像处理工作站,分别对上述横断面图像进行容积再现、最大密度投影、曲面重组、血管腔内重组,分别重组出右冠状动脉、左主干、前降支、回旋支的二维及三维图像,按右冠状动脉、左主干、左前降支、左回旋支顺序分别分析。图像检查结果均由2名有经验的放射科医生采用单盲法阅片,经讨论后共同给出诊断。64层检测的斑块组织密度与斑块的病理形态学特征是相对应的。根据CT值对斑块定性,区分为脂质斑块(CT值 < 60 Hu)、纤维斑块(CT值60~129 Hu)、钙化斑块(CT值 > 130 Hu)和混合斑块(包含不同性质的斑块)^[3],并利用处理软件进行斑块分析,分别测量治疗前后斑块大小(mm^2)。对于

直径狭窄在 40% ~ 70% 之间的病变, 诊断为临界病变。

1.7 统计学处理

所有数据经 SPSS11.5 统计软件处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较采用 t 检验, 率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后血浆脑钠肽、高敏 C 反应蛋白及左心室射血分数水平的变化

单纯治疗组与联合治疗组的血浆 BNP、hs-CRP 水平及 LVEF 在治疗前差异无显著性; 治疗后两组 BNP 和 hs-CRP 水平比治疗前均显著降低, 治疗后 LVEF 比治疗前呈显著性 (单纯治疗组) 或非常显著性 (联合治疗组) 改善; 就三项评价指标而言联合治疗组的效果显著优于单纯治疗组 ($P < 0.05$ 表 2)。

2.2 两组治疗前后冠状动脉粥样硬化斑块情况

单纯治疗组患者冠状动脉主要分支处发现不同程度粥样硬化斑块共 132 个 (表 3); 治疗后, 脂质斑

块明显缩小, 缩小幅度为 25.1% ($P < 0.05$), 混合斑块略有缩小, 缩小幅度为 12.7% ($P < 0.05$), 纤维斑块和钙化斑块变化不明显, 缩小幅度分别为 4.1% 和 3.7% ($P > 0.05$)。联合治疗组患者冠状动脉主要分支处发现不同程度粥样硬化斑块共 138 个 (表 4); 治疗后, 脂质斑块与治疗前相比明显缩小, 缩小幅度为 32.4% ($P < 0.01$), 混合斑块略有缩小, 缩小幅度为 21.6% ($P < 0.05$), 纤维斑块和钙化斑块变化不明显, 缩小幅度分别为 4.3% 和 3.9% ($P > 0.05$)。联合治疗组脂质斑块、混合斑块的缩小幅度明显高于单纯治疗组 ($P < 0.05$), 纤维斑块和钙化斑块两组间变化差异无显著性 ($P > 0.05$)。表 3 和表 4 的结果表明, 通过治疗脂质斑块和混合斑块缩小较显著, 而对纤维斑块和钙化斑块缩小不明显; 且脂质斑块的缩小率显著大于混合斑块。治疗后斑块缩小率以联合治疗组脂质斑块最高, 与单纯治疗组相比差异有显著性 (32.4% 比 25.1%, $P < 0.05$); 联合治疗组混合斑块缩小率显著大于单纯治疗组 (21.6% 比 12.7%, $P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后脑钠肽、高敏 C 反应蛋白及左心室射血分数变化 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	单纯治疗组 (n=56)		联合用药组 (n=60)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BNP ($\mu\text{g/L}$)	268.6 \pm 61.5	118.0 \pm 36.7 ^a	266.9 \pm 63.1	86.0 \pm 11.6 ^{bc}
CRP (mg/L)	5.58 \pm 0.80	2.19 \pm 1.60 ^a	5.61 \pm 0.60	2.01 \pm 0.20 ^{bc}
LVEF	41.1% \pm 3.6%	51.3% \pm 5.6% ^a	40.3% \pm 3.8%	58.6% \pm 6.8% ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与本组治疗前比较; c 为 $P < 0.05$ 与单纯治疗组比较。

2.3 治疗中临床不良事件

临床治疗过程中, 单纯治疗组出现 5 例不稳定型心绞痛, 1 例急性心肌梗死, 3 例严重心功能衰竭; 联合治疗组出现 2 例不稳定型心绞痛, 无急性心肌梗死, 1 例严重心功能衰竭。联合治疗组心脏不良事件发生率 (5.0%) 低于单纯治疗组 (16.1%), 表明联合用药疗效优于单纯用药。

表 3 单纯治疗组治疗前后冠状动脉粥样硬化斑块变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

斑块类别	斑块数 (个)	治疗前斑块 (mm^2)	治疗后斑块 (mm^2)	缩小幅度
脂质斑块	27	9.12 \pm 1.75	3.48 \pm 1.68 ^a	25.1%
纤维斑块	34	9.89 \pm 1.94	8.61 \pm 1.79	4.1%
钙化斑块	58	13.63 \pm 2.15	13.34 \pm 2.09	3.7%
混合斑块	13	12.6 \pm 1.86	11.18 \pm 1.74 ^a	12.7%

a 为 $P < 0.05$ 与治疗前相比。

表 4 联合治疗组治疗前后冠状动脉粥样硬化斑块变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

斑块类别	斑块数 (个)	治疗前斑块 (mm^2)	治疗后斑块 (mm^2)	缩小幅度
脂质斑块	29	9.36 \pm 1.71	3.9 \pm 1.33 ^b	32.4%
纤维斑块	36	10.5 \pm 1.91	8.8 \pm 1.68	4.3%
钙化斑块	59	12.96 \pm 2.16	13.16 \pm 2.11	3.6%
混合斑块	14	13.34 \pm 1.88	7.03 \pm 1.68 ^a	21.6%

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与治疗前相比。

3 讨论

本研究结果表明, 治疗半年后, 两组患者炎症指标 CRP 水平均低于治疗前, 联合用药组降低更明显, 说明阿托伐他汀与缬沙坦联合应用加强了抗炎作用; 同时, 联合用药组 BNP 和 LVEF 改善更显著, 表明联合用药明显提高了心功能; 治疗后, 两组脂质

斑块及混合斑块明显缩小,联合用药组缩小幅度明显高于单纯用药组,表明两者协同作用进一步加强了降低斑块炎性和脂质成分的效果,联合用药明显优于单纯用药。

近年来,随着无创检查手段如炎症指标 CRP、64层螺旋 CT 以及有创检查手段如血管内超声、光学相干断层成像等技术的应用,临床心脏不良事件的发生率得到了一定的控制。许多研究表明,64层 CT 对冠状动脉狭窄的诊断具有较高的准确性,对于 50% 以上的狭窄判断,敏感性和特异性达到了 94.9% 和 97%^[4],基本能满足冠状动脉狭窄程度的诊断及介入治疗筛选的需要。“易损”斑块的破裂引发血栓形成是急性冠状动脉综合征、心源性猝死的主要原因^[5],早期及时发现“易损”斑块是预防高危患者心脏不良事件发生、阻止病变进展的关键^[6]。多年来,血管内超声一直被作为诊断易损斑块的“金标准”,但它是一种有创的检查,其危险性和并发症明显高于多层 CT 检查。64层 CT 不仅能够显示管腔的狭窄,同时也提供了斑块形态学的信息,并根据斑块的密度将斑块分为不稳定的脂质斑块和混合斑块、中度稳定的纤维斑块及较稳定的钙化斑块,其结果与血管内超声有很好的一致性^[7],体现了在易损斑块早期诊断上的优势,64层 CT 作为一项安全、无创、准确性高的检查对临床诊断及治疗起到了非常重要的指导作用。我们应用 64层 CT 检查结果,观察治疗前后斑块的变化,结果表明联合用药优于单纯用药。

根据指南,对于临界病变的冠心病患者应首先

考虑积极的药物治疗。他汀类降脂药作为稳定斑块的基石,早已应用于临床,它在调脂的同时,还具有抑制炎症反应的多效性作用。AngⅡ受体拮抗剂缬沙坦除肯定的降压作用外,通过抑制中性粒细胞和巨噬细胞的渗出,减少 AngⅡ活化^[8],从而发挥其抗炎的效应,因此,两者联合使用,在调脂降压的同时,加强了炎症反应的抑制作用,改善心脏功能,稳定和逆转斑块,更好地发挥心血管的保护作用。

[参考文献]

- [1] 袁洪, 阎宏伟, 桑海强, 等. 脂蛋白(a)、纤维蛋白原和高敏 C 反应蛋白联合检测在冠心病诊断中的应用价值 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14 (7): 607-609.
- [2] Reczuch K, Jankowska E, Porada A, et al. Long-term outcome of conservatively treated patients with borderline coronary lesions-role of the fractional flow reserve measurement [J]. *Kardiologia Polska*, 2005, 62 (1): 6-11.
- [3] Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, et al. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography [J]. *Circulation*, 2005, 112 (2): 318-323.
- [4] 李萍, 盖鲁粤. 心脏多排螺旋 CT 的进展及临床应用 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2009, 5 (2): 292-294.
- [5] Ni M, Wang Y, Zhang M, et al. Atherosclerotic plaque disruption induced by stress and lipopolysaccharide in apolipoprotein E knockout mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296 (1): 598-606.
- [6] Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment [J]. *Am J Med*, 2009, 122 (3): S3-S14.
- [7] Staub D, Schinkel AF, Coll B, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of the vasa vasorum: from early atherosclerosis to the identification of unstable plaques [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3 (7): 761-771.
- [8] 芮瑜琳, 李永红, 刘平, 等. 缬沙坦对大鼠主动脉内皮球囊损伤后血管紧张素转化酶与血管紧张素酶Ⅱ表达的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18 (2): 109-113.

(此文编辑 许雪梅)