

降压药物对脉搏波传导速度影响的差异及其与高敏 C 反应蛋白和假性血管性血友病因子的相关性

吴志勇¹, 漆红梅², 盛国太¹, 周裔忠¹, 李华泰¹

(1. 江西省心血管病研究所 江西省人民医院心内一科, 2 南昌大学附属第一医院心内科, 江西省南昌市 330006)

[关键词] 单纯收缩期高血压; 脉搏波传导速度; 高敏 C 反应蛋白; 假性血管性血友病因子

[摘要] 目的 研究降压药物对单纯收缩期高血压患者脉搏波传导速度(PWV)影响的差异及其与高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和血浆假性血管性血友病因子(vWF)的相关性。方法 选取单纯收缩期高血压病患者 147 例, 所有入选患者至少停用或未服用降压药物时间达 2 周以上, 血压符合收缩压(SBP) ≥ 140 mmHg 舒张压(DBP) < 90 mmHg 的要求。随机分成三组: 硝苯地平控释片组($n=50$)服用硝苯地平控释片 30 mg/d 贝那普利组($n=49$)服用贝那普利 10 mg/d 缬沙坦组($n=48$)服用缬沙坦 80 mg/d。分别在用药前及用药后 2 周测量血压、臂踝脉搏波传导速度(Ba-PWV)及 hs-CRP、vWF 水平。结果 治疗 2 周后, 缬沙坦组 Ba-PWV 降低最明显, 较贝那普利组和硝苯地平控释片组明显下降($P < 0.01$)。而硝苯地平控释片组收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、脉压(PP)下降明显。同时缬沙坦组 hs-CRP、vWF 降低明显, 贝那普利组次之。直线回归分析显示, 缬沙坦组 Ba-PWV 下降与 Δ SBP、 Δ DBP 及 Δ PP 均无明显相关性, 但与 Δ hs-CRP、 Δ vWF 呈强相关($r=0.96, P=0.02, r=0.67, P=0.01$), 贝那普利组次之, 而硝苯地平控释片组 Δ Ba-PWV 与 Δ SBP、 Δ DBP 及 Δ PP 相关($r=0.45, P=0.03, r=-0.27, P=0.02, r=0.75, P=0.00$), 与 Δ hs-CRP 和 Δ vWF 无明显的相关性。结论 缬沙坦降低 Ba-PWV、降低血管僵硬度的作用主要源于降压以外的抑制炎症反应、改善血管内皮功能。而硝苯地平控释片降低 Ba-PWV、降低血管僵硬度的作用可能主要源于血压下降后对血管壁的牵拉力的下降。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Study on Difference of Various Antihypertensive Drugs on Pulse Wave Velocity and Correlation with High Sensitivity C-Reactive Protein and von Willebrand Factor

WU ZhiYong¹, QI HongMei², SHENG GuoTai¹, ZHOU YiZhong¹, and LI HuaTai¹

(1. Institute of Cardiovascular Disease of Jiangxi Province & Cardiovascular Department of Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 2. Cardiology Department of the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

[KEY WORDS] Isolated Systolic Hypertension; Pulse Wave Velocity; High Sensitivity C-Reactive Protein; von Willebrand Factor

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of various antihypertensive drugs on pulse wave velocity (PWV) and study the correlation of effects with high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and von Willebrand factor (vWF) in patients with isolated systolic hypertension. **Methods** 147 patients with isolated systolic hypertension were enrolled in this study and these patients' blood pressure fulfilled the criteria of systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mmHg and diastolic blood pressure (DBP) < 90 mmHg. These patients were divided randomly into nifedipine GITS group, benazeprilat group and valsartan group and were prescribed nifedipine GITS 30 mg/d, benazeprilat 10 mg/d and valsartan 150 mg/d respectively. Blood pressure, brachial-ankle pulse wave velocity (Ba-PWV), the levels of hs-CRP and vWF were measured at baseline and 2 weeks after treatment. **Results** Compared with nifedipine GITS group and benazeprilat group, Ba-PWV significantly decreased in valsartan group after 2 weeks ($P < 0.01$), the level of Ba-PWV in nifedipine GITS group, benazeprilat group and valsartan group were -413.3 ± 107.3 cm/s, -563.3 ± 100.3 cm/s and -717.3 ± 147.3 cm/s respectively. Compared with the other two groups, the levels of hs-CRP and vWF significantly decreased in valsar-

[收稿日期] 2010-12-06

[作者简介] 吴志勇, 博士, 主治医师, 研究方向为冠心病的诊治, Email为 wzhiyong@sina.com。

tan group ($P < 0.05$), and the SBP, DBP and PP significantly decreased in nifedipine GITS group compared with the other two groups ($P < 0.05$). Correlative study indicates the change of Ba-PWV in valsartan group was positively correlated with the change of hs-CRP and wF ($r = 0.96$, $P = 0.02$; $r = 0.67$, $P = 0.01$), but not with the change of SBP, DBP and PP ($P > 0.05$). And the change of Ba-PWV in the nifedipine GITS group was positively correlated with the change of SBP, DBP and PP ($r = 0.45$, $P = 0.03$; $r = -0.27$, $P = 0.02$; $r = 0.75$, $P = 0.00$), but not with the change of hs-CRP and wF ($P > 0.05$). **Conclusions** Nifedipine GITS, benazeprilat and valsartan all can decrease Ba-PWV. However decreasing Ba-PWV and stiffness of vessel in valsartan group mainly originates from suppressing inflammation and improving endothelial function, but the decrease of Ba-PWV in nifedipine GITS group mainly originates from the decrease of stretching pressure exerted by the blood against the vessel walls combined with expanding of artery.

脉搏波传导速度 (PWV) 作为动脉僵硬度检测的一种方法已广泛应用于临床。临床研究发现单纯收缩期高血压患者最明显的改变为大动脉弹性减退, PWV 明显增快。目前研究通常认为降压药物对 PWV 都可产生影响, 但具体的作用机制及影响程度是否一致尚不明确。本研究主要在了解常用的降压药物对单纯收缩期高血压患者脉搏波影响的基础上进一步探讨这种影响结果是否与炎性因子如高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、血浆假性血管性血友病因子 (wF) 具有相关性。

1 对象和方法

1.1 入选对象

选取年龄 ≥ 60 岁的单纯收缩期高血压患者 147 例, 其中男 114 例, 女 33 例。所有入选患者至少停用或未服用降压药物达两周以上, 血压符合收缩压 (SBP) ≥ 140 mmHg, 舒张压 (DBP) < 90 mmHg。入选对象随机分成三组: 硝苯地平控释片组 50 例, 其中男 38 例, 女 12 例, 服用硝苯地平控释片 (商品名拜新同, 拜耳公司生产) 30 mg/d; 贝那普利组 49 例, 其中男 39 例, 女 10 例, 服用贝那普利 (商品名洛汀新, 北京诺华公司生产) 10 mg/d; 缬沙坦组 48 例, 其中男 37 例, 女 11 例, 服用缬沙坦 (商品名代文, 北京诺华公司生产) 80 mg/d。均在清晨 8:00 服药, 连续服用两周。治疗期间如收缩压超过 180 mmHg 均在口服用药基础上静脉给予乌拉地尔或硝普钠, 直至收缩压降至 160 mmHg。排除心动过速、严重心脏瓣膜病、青光眼、严重肝肾疾病、2 型糖尿病、恶性肿瘤、高血压危象及已服用硝酸酯类药物的患者。入选前均详细告知并签署知情同意书。

1.2 观察指标检测

用药前及用药后两周空腹取血测定总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、血肌酐、尿素氮、尿酸、hs-CRP 和 wF。hs-CRP 的测定采用免疫速

率散射浊度法, wF 的测定采用酶联免疫吸附法。

1.3 血压测量

基线和随访检测均在上午 8:00~11:30 温度 $18^{\circ}\text{C} \sim 22^{\circ}\text{C}$ 的安静房间里进行。具体测定方法参照文献 [1], 测 3 次取均值。脉压 (PP) = 收缩压 - 舒张压。

1.4 Ba-PWV 测量

测定身高、体重、血压, 计算体质指数 (BMI)。具体测定方法参照文献 [2]。连续记录 16 个 PWV 测量值, 舍弃三个最大值和三个最小值, 取 10 个测量值的平均值。

1.5 统计学方法

计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用 ANOVA 分析及 Scheffe' s 检验。相关性分析采用直线回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基本资料

三组患者临床基本资料比较无显著性差异 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1. 临床基本资料

Table 1. Basic clinical data

项目	硝苯地平控释片组	贝那普利组	缬沙坦组
男女 (例)	38/12	39/10	37/11
心率 (次/分)	78.5 \pm 11.2	75.8 \pm 9.7	73.5 \pm 9.1
SBP (mmHg)	160.0 \pm 18.5	158.8 \pm 16.4	168.3 \pm 14.8
DBP (mmHg)	65.7 \pm 9.5	63.8 \pm 7.5	66.8 \pm 5.2
PP (mmHg)	110.8 \pm 11.2	107.7 \pm 10.5	114.3 \pm 10.7
TC (mmol/L)	6.2 \pm 2.3	6.0 \pm 2.1	6.3 \pm 3.2
TG (mmol/L)	2.95 \pm 2.3	2.87 \pm 1.9	2.67 \pm 1.7
LDL-C (mmol/L)	6.2 \pm 2.3	6.0 \pm 2.1	6.3 \pm 3.2
HDL-C (mmol/L)	0.98 \pm 0.35	0.91 \pm 0.24	0.95 \pm 0.34
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	198.2 \pm 18.4	178.8 \pm 14.3	177.8 \pm 13.4
尿酸 (mmol/L)	512.4 \pm 38.4	532.3 \pm 32.7	522.4 \pm 31.7
hs-CRP (mg/L)	3.98 \pm 0.56	4.11 \pm 0.76	3.57 \pm 0.46
wF (%)	115.6 \pm 22.1	129.6 \pm 20.9	119.7 \pm 19.7
Ba-PWV (cm/s)	1850.6 \pm 122.1	1870.8 \pm 112.4	1797.8 \pm 102.9

2.2 治疗后各观察指标的变化

治疗 2 周后, 三组患者心率、TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 及肾功能无显著变化, 而 SBP、DBP、PP、Ba-

PWV、wF 及 hs-CRP 均显著下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 表 2)。三组在合并使用静脉途径用药总量及时间方面无显著差异 (表 3)。

表 2. 治疗后 SBP、DBP、PP、hs-CRP、Ba-PWV 及 wF 的变化

Table 2. The changes of SBP, DBP, PP, hs-CRP, Ba-PWV and wF after treatment

项 目	硝苯地平控释片组 ($n=50$)		贝那普利组 ($n=49$)		缬沙坦组 ($n=48$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SBP(mmHg)	160.0±18.5	145.0±17.5 ^a	158.8±16.4	148.8±15.5 ^a	168.3±14.8	158.3±11.8 ^a
DBP(mmHg)	65.7±9.5	60.7±7.1 ^a	63.8±7.5	60.8±6.5 ^a	66.8±5.2	61.6±5.9 ^a
PP(mmHg)	110.8±11.2	92.8±10.2 ^a	107.7±10.5	97.7±11.3 ^a	114.3±10.7	104.3±10.3 ^a
hs-CRP(mg/L)	3.98±0.56	3.18±0.43 ^a	4.11±0.76	3.00±0.46 ^a	3.57±0.46	2.57±0.76 ^a
wF (%)	115.6±22.1	95.9±20.3 ^a	129.6±20.9	90.6±16.8 ^a	119.7±19.7	97.7±13.7 ^a
Ba-PWV (cm/s)	1850.6±122.1	1411.6±118.3 ^b	1870.8±112.4	1170.8±122.9 ^b	1797.8±102.9	1027.8±110.6 ^b

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$, 与同组治疗后比较。

表 3. 三组患者静脉途径用药比较

Table 3. Comparison of intravenous drugs use in the three groups

项 目	硝苯地平控释片组 ($n=50$)	贝那普利组 ($n=49$)	缬沙坦组 ($n=48$)	
乌拉地尔	总剂量 (mg)	180.2±15.3	160.5±17.6	187.2±20.3
	时间 (h)	66.1±10.2	70.4±11.2	71.8±17.6
硝普钠	总剂量 (mg)	235.6±23.5	255.3±27.1	280.2±25.3
	时间 (h)	70.2±13.5	65.8±12.7	70.1±15.2

2.3 相关性分析

Δ Ba-PWV、 Δ hs-CRP、 Δ wF 在缬沙坦组下降最为明显, Δ SBP、 Δ DBP、 Δ PP 在硝苯地平控释片组下降最为明显 (表 4)。相关性分析发现, 硝苯地平控释片组 Δ Ba-PWV 与 Δ PP、 Δ SBP 正相关, 与

Δ DBP 负相关; 缬沙坦组 Δ Ba-PWV 与 Δ SBP、 Δ DBP、 Δ PP 的相关性不明显, 但 Δ Ba-PWV 与 Δ hs-CRP、 Δ wF 正相关; 贝那普利组 Δ Ba-PWV 与 Δ wF、 Δ hs-CRP、 Δ PP 均存在相关性, 但相关性较硝苯地平控释片组和缬沙坦组均低 (表 5)。

表 4. 治疗后 Δ SBP、 Δ DBP、 Δ PP、 Δ hs-CRP、 Δ Ba-PWV 及 Δ wF 比较Table 4. Comparison of Δ SBP, Δ DBP, Δ PP, Δ hs-CRP, Δ Ba-PWV and Δ wF after treatment

项 目	硝苯地平控释片组 ($n=50$)	贝那普利组 ($n=49$)	缬沙坦组 ($n=48$)
Δ SBP(mmHg)	-16.0±7.8 ^a	-10.6±6.8	-11.5±4.8
Δ DBP(mmHg)	-6.8±3.3 ^a	-6.7±3.9	-5.8±4.3
Δ PP(mmHg)	-14.3±6.6 ^a	-8.3±5.6	-11.5±5.2
Δ hs-CRP(mg/L)	-0.62±0.15	-1.02±0.13	-1.72±0.63 ^b
Δ wF	-22.6%±9.5%	-29.0%±9.3%	-45.7%±10.6% ^b
Δ Ba-PWV (cm/s)	-413.3±107.3	-563.3±100.3	-717.3±147.3 ^c

a为 $P < 0.05$, 与贝那普利组和缬沙坦组比较; b为 $P < 0.05$, c为 $P < 0.01$, 与贝那普利组和硝苯地平控释片组比较。

表 5. 相关性分析

Table 5. Correlation analysis

Δ Ba-PWV	Δ SBP		Δ DBP		Δ PP		Δ hs-CRP		Δ wF	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
硝苯地平控释片组	0.45	0.03	-0.27	0.002	0.75	0.00	0.47	0.35	0.27	0.17
贝那普利组	0.23	0.17	-0.41	0.11	0.71	0.03	0.87	0.02	0.42	0.03
缬沙坦组	0.17	0.19	-0.23	0.09	0.56	0.11	0.96	0.01	0.67	0.01
总体	0.41	0.02	-0.38	0.18	0.69	0.02	0.93	0.02	0.93	0.02

3 讨论

危险因素所引发的心血管并发症归因于两种不同但又相互联系的变化, 结构改变如动脉粥样硬化等和功能改变如血管内皮功能等。研究证实, 在动脉粥样硬化斑块的形成过程中, CRP、补体复合物和泡沫细胞等沉积在动脉壁内, CRP 可与脂蛋白结合, 激活补体系统, 产生大量炎症介质, 释放氧自由基, 造成血管内膜损伤、血管痉挛及不稳定性斑块脱落, 因此内皮功能障碍和炎症反应在动脉粥样硬化形成及发展中起重要作用。某些炎症因子如血清 hs-CRP 以及内皮损伤标记物如 ω F 已经成为动脉硬化性疾病的预后指标^[3]。而 PWV 则可直接反应大动脉顺应性^[4]。其中 Ba-PWV 是肱动脉至脚踝动脉的 PWV, 是大动脉和中动脉弹性功能的重要指标之一。

本研究中, 缬沙坦在降低 SBP、PP 等方面与硝苯地平控释片和贝那普利相比幅度低, 但降低 Ba-PWV 及 hs-CRP、 ω F 的作用显著强于硝苯地平控释片和贝那普利, 且相关性分析提示缬沙坦降低 Ba-PWV 与 hs-CRP、 ω F 下降成正相关, 与血压的变化相关性不明显。因此分析缬沙坦降低 Ba-PWV 并非主要依赖于药物的降压作用, 而是源于降压以外的降低炎症反应, 改善血管重构的效应。可能机制与血管壁含有丰富的血管紧张素 ① 受体有关。血管紧张素 ① 直接作用于血管壁, 损伤内皮、促进氧化应激、胶原和生长因子生成^[5], 而缬沙坦可通过抑制炎症反应从而抑制上述病理生理过程。同时缬沙坦增加了血管紧张素 ① 与血管紧张素 ② 型受体的结合, 可能产生了额外的血管舒张、抗增殖、抗氧化应激的作用^[6]。且这种作用可加强外源性的 NO 供体一硝酸酯类药物发挥降低动脉僵硬度的作用。而贝那普利虽可作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 但由于抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的部位不同及可能存在醛固酮逃逸等原因致使改善血管重构的效应降低。研究也发现硝苯地平控释片降低 Ba-PWV 与血压的下降存在相关性而与 hs-CRP、

ω F 相关性不强, 因此推测其可能机制是降低血压, 导致血流对血管壁的牵拉力下降, 动脉壁张力降低, 动脉扩张性增加, 而非炎症反应的抑制效应。此结论有待进一步研究证实。但大规模的 VALUE 研究结果已经显示尽管缬沙坦的血压控制达标率低于氨氯地平, 但心血管事件的发生却无明显区别, 似从另一角度提示了缬沙坦的降压外功效^[7]。

因此, 缬沙坦、贝那普利及硝苯地平控释片三种降压药物均能不同程度的降低血管僵硬、改善血管重构及降低血管脉搏波速度等效益。但本研究显示缬沙坦降低 Ba-PWV、降低血管僵硬及改善血管重构作用主要源于源于降压以外的抑制炎症反应、改善血管内皮功能。而硝苯地平控释片降低 Ba-PWV 可能主要源于血压下降后对血管壁的牵拉作用下降所致。

[参考文献]

- [1] 苏海, 彭强. 血压测量中值得注意的问题 [J]. 中华高血压杂志, 2010, 5: 404-405
- [2] 薛莉, 梁婷. 踝臂指数、臂踝脉搏波传导速度及高敏 C 反应蛋白在冠心病诊断中的临床意义 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 6: 479-482
- [3] Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events [J]. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-565
- [4] Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress [J]. *Circ Res* 2000; 87: 840-844
- [5] Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms [J]. *Hypertension* 2003; 42: 1075-081
- [6] Siragy HM, Gasparo MD, Carey RM. Angiotensin type 2 receptor mediates valsartan-induced hypotension in conscious rats [J]. *Hypertension* 2000; 35: 1074-077
- [7] 元鹏. VALUE 研究与高血压治疗的现代观点 [J]. 解放军保健医学杂志, 2005, 7: 5-56

(此文编辑 文玉珊)