

· 药物与临床 ·

阿托伐他汀钙联合替米沙坦对冠心病合并高血压患者的影响研究

郭峰, 杨玉兴

【摘要】 目的 探讨阿托伐他汀钙联合替米沙坦对冠心病合并高血压患者的影响。**方法** 选取2014年1月—2016年7月在解放军第940医院就诊的冠心病合并高血压患者214例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组107例。对照组患者给予阿托伐他汀钙联合氨氯地平治疗,观察组患者给予阿托伐他汀钙联合替米沙坦治疗;两组患者均连续治疗1个月。比较两组患者治疗前后血压、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、炎症因子〔包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)]、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)、肝细胞生长因子(HGF)及肝细胞生长因子受体c-Met水平,观察两组患者治疗期间不良心血管事件发生情况。**结果** (1)两组患者治疗前收缩压及舒张压比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者收缩压、舒张压低于对照组($P<0.05$)。(2)两组患者治疗前MMP-9、TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者MMP-9、TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平低于对照组($P<0.05$)。(3)两组患者治疗前PPAR- γ 、HGF和c-Met水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者PPAR- γ 、HGF和c-Met水平低于对照组($P<0.05$)。(4)观察组患者治疗期间不良心血管事件发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 阿托伐他汀钙联合替米沙坦可有效降低冠心病合并高血压患者血压、MMP-9及炎症因子水平,减轻血管内皮损伤并促进血管内皮修复,减少不良心血管事件的发生。

【关键词】 冠心病; 高血压; 阿托伐他汀钙; 替米沙坦; 基质金属蛋白酶9; 炎症因子; 血管内皮

【中图分类号】 R 541.4 R 544.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.04.015

郭峰, 杨玉兴. 阿托伐他汀钙联合替米沙坦对冠心病合并高血压患者的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(4): 87-90. [www.syxnf.net]

GUO F, YANG Y X. Impact of atorvastatin calcium combined with telmisartan on coronary heart disease patients merged with hypertension [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(4): 87-90.

Impact of Atorvastatin Calcium Combined with Telmisartan on Coronary Heart Disease Patients Merged with Hypertension

GUO Feng, YANG Yuxing

940th of the People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: GUO Feng, E-mail: 764600596@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the impact of atorvastatin calcium combined with telmisartan on coronary heart disease patients merged with hypertension. **Methods** A total of 214 coronary heart disease patients merged with hypertension were selected in 940th of the People's Liberation Army from January 2014 to July 2016, and they were divided into control group and observation group according to random number table method, with 107 cases in each group. Patients in control group received atorvastatin calcium combined with amlodipine, while patients in observation group received atorvastatin calcium combined with telmisartan; both groups continuously treated for 1 month. Blood pressure, MMP-9, inflammatory cytokines (including TNF- α , IL-6 and hs-CRP), PPAR- γ , HGF and c-Met were compared between the two groups before and after treatment, and incidence of adverse cardiovascular events was observed during treatment. **Results** (1) No statistically significant difference of SBP or DBP was found between the two groups before treatment ($P>0.05$), while SBP and DBP in observation group were statistically significantly lower than those in control group after treatment ($P<0.05$). (2) No statistically significant difference of MMP-9, TNF- α , IL-6 or hs-CRP was found between the two groups before treatment ($P>0.05$), while MMP-9, TNF- α , IL-6 and hs-CRP in observation group were statistically significantly lower than those

基金项目: 甘肃省卫生厅医药科研计划项目(12925GS2015B1)

730050 甘肃省兰州市, 解放军第940医院

通信作者: 郭峰, E-mail: 764600596@qq.com

in control group after treatment ($P<0.05$)。 (3) No statistically significant difference of PPAR- γ , HGF or c-Met was found between the two groups before treatment ($P>0.05$), while PPAR- γ , HGF and c-Met in observation group were statistically significantly lower than those in control group after treatment ($P<0.05$)。 (4) Incidence of adverse cardiovascular events in observation group was statistically significantly lower than that in control group during treatment ($P<0.05$)。 **Conclusion** In coronary heart disease patients merged with hypertension, atorvastatin calcium combined with telmisartan can effectively reduce the blood pressure, MMP-9 and inflammatory cytokines, relieve the vascular endothelial injury and promote the vascular endothelial repair, is helpful to reduce the risk of adverse cardiovascular events.

【Key words】 Coronary heart disease; Hypertension; Atorvastatin calcium; Telmisartan; Matrix metalloproteinase 9; Inflammatory factors; Vascular endothelial

冠心病是全球致死率较高的疾病之一,主要是动脉粥样硬化导致冠状动脉管腔狭窄,使心肌细胞缺氧缺血。有研究显示,高血糖、高血压是冠心病的主要危险因素,其中冠心病合并高血压是临床上较为常见的^[1],而有效控制血压对冠心病患者的治疗具有重要意义^[2-3]。血管内皮细胞损伤与多种血管疾病进展有关,包括高血压、糖尿病和冠心病等^[4],但临床常用的降压降脂药物对内皮细胞的保护作用并不明显^[5]。替米沙坦是一种新型降压药,其对心血管疾病患者的血管内皮功能具有一定保护作用^[6-7]。本研究旨在探讨替米沙坦对冠心病合并高血压患者的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月—2016年7月在解放军第940医院就诊的冠心病合并高血压患者214例,均符合《冠心病患者高血压患者治疗联合声明》中的冠心病合并高血压诊断标准^[8],并经冠状动脉造影确诊为冠心病,年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)近期服用过他汀类、单抗/双抗、硝酸酯类和降压类药物者;(2)合并严重肾、肝等器质性疾病者;(3)有精神障碍、意识障碍者。采用随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组,每组107例。观察组患者中男69例,女38例;年龄30~75岁,平均年龄(56.8 ± 6.0)岁;高血压分级:1级28例,2级53例,3级26例。对照组患者中男68例,女39例;年龄30~75岁,平均年龄(55.7 ± 6.6)岁;高血压分级:1级30例,2级52例,3级25例。两组患者性别($\chi^2=0.021$, $P=0.887$)、年龄($t=0.212$, $P=0.816$)、高血压分级($u=0.098$, $P=0.952$)比较,差异无统计学意义,具有可比性。本研究经解放军第940医院医学伦理委员会审核批准,患者及其家属对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 方法 对照组患者给予阿托伐他汀钙联合氨氯地平治疗,其中阿托伐他汀钙(辉瑞制药有限公司生产,国药准字H20051408)口服,20 mg/次,1次/d;氨氯地平(苏州东瑞制药有限公司生产,国药准字H20031087)口服,5 mg/次,1次/d。观察组患者给予阿托伐他汀钙联合替米沙坦治疗,其中阿托伐他汀钙用法用量同对照组;替米沙坦(河南润弘制药股份有限公司生产,国药准字H20080331)口服,40 mg/次,1次/d。两组患者均连续治疗1个月。

1.3 观察指标

1.3.1 血压 分别于治疗前后采用HEM-7124型欧姆龙电子血压计测量两组患者收缩压及舒张压。

1.3.2 基质金属蛋白酶9 (MMP-9)、炎症因子、过氧化物

酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)、肝细胞生长因子(HGF)及肝细胞生长因子受体c-Met水平 两组患者入院后第2天清晨和治疗后抽取空腹静脉血5 ml, 3 500 r/min离心5 min (离心半径10 cm),留取血清,采用酶联免疫吸附试验检测MMP-9、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素6 (IL-6)、PPAR- γ 、HGF和肝c-Met水平;采用免疫散射比浊法检测超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。

1.3.3 不良心血管事件 记录两组患者治疗期间不良心血管事件发生情况,包括不稳定型心绞痛、心功能恶化等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件对数据进行分析,计数资料分析采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血压 两组患者治疗前收缩压及舒张压比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者收缩压、舒张压低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者收缩压及舒张压低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$,见表1)。

表1 两组患者治疗前后血压比较($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

Table 1 Comparison of blood pressure between the two groups before and after treatment

组别	例数	收缩压		舒张压	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	107	174 \pm 9	136 \pm 5 ^a	94 \pm 5	91 \pm 4 ^a
观察组	107	172 \pm 9	124 \pm 8 ^a	95 \pm 6	81 \pm 5 ^a
t 值		0.538	2.203	0.416	2.146
P 值		0.714	0.032	0.762	0.041

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$; 1 mm Hg=0.133 kPa

2.2 MMP-9、炎症因子水平 两组患者治疗前MMP-9、TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者MMP-9、TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后MMP-9、TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$,见表2)。

2.3 PPAR- γ 、HGF和c-Met水平 两组患者治疗前PPAR- γ 、HGF和c-Met水平比较,差异无统计学意义

表2 两组患者治疗前后 MMP-9、炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of MMP-9 and inflammatory cytokines between the two groups before and after treatment

组别	例数	MMP-9 ($\mu\text{g/L}$)		TNF- α (ng/L)		IL-6 (ng/L)		hs-CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	107	74.8 \pm 3.9	67.4 \pm 3.7 ^a	13.1 \pm 1.8	9.8 \pm 1.8 ^a	26.4 \pm 2.0	20.4 \pm 2.0 ^a	8.3 \pm 1.0	7.1 \pm 1.1 ^a
观察组	107	75.5 \pm 4.4	58.3 \pm 4.4 ^a	13.0 \pm 1.9	7.2 \pm 1.0 ^a	26.0 \pm 1.3	17.3 \pm 1.2 ^a	8.3 \pm 2.3	5.4 \pm 1.2 ^a
<i>t</i> 值		0.351	11.263	0.242	2.368	0.129	1.962	0.498	3.152
<i>P</i> 值		0.782	<0.01	0.804	0.005	0.915	0.031	0.731	0.004

注: MMP-9= 基质金属蛋白酶 9, TNF- α = 肿瘤坏死因子 α , IL-6= 白介素 6, hs-CRP= 超敏 C 反应蛋白; 与治疗前比较, ^a*P*<0.05

(*P*>0.05); 治疗后观察组患者 PPAR- γ 、HGF 和 c-Met 水平低于对照组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。两组患者治疗后 PPAR- γ 、HGF 和 c-Met 水平低于治疗前, 差异有统计学意义 (*P*<0.05, 见表 3)。

表3 两组患者治疗前后 PPAR- γ 、HGF 和 c-Met 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)Table 3 Comparison of PPAR- γ , HGF and c-Met between the two groups before and after treatment

组别	例数	PPAR- γ		HGF		c-Met	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	107	49.43 \pm 0.03	40.20 \pm 0.04 ^a	294.4 \pm 39.5	226.4 \pm 12.8 ^a	0.54 \pm 0.07	0.44 \pm 0.08 ^a
观察组	107	49.18 \pm 0.04	33.92 \pm 0.10 ^a	296.3 \pm 42.4	185.5 \pm 12.4 ^a	0.58 \pm 0.05	0.34 \pm 0.14 ^a
<i>t</i> 值		0.104	8.796	0.385	7.169	0.149	5.412
<i>P</i> 值		0.936	<0.01	0.771	<0.01	0.903	<0.01

注: PPAR- γ = 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ , HGF= 肝细胞生长因子; 与治疗前比较, ^a*P*<0.05

2.4 不良心血管事件 治疗期间两组患者无一例死亡, 其中对照组患者发生不稳定型心绞痛 5 例, 心功能恶化 2 例, 不良心血管事件发生率为 6.5%; 观察组患者发生不稳定型心绞痛 2 例, 不良心血管事件发生率为 1.9%。观察组患者治疗期间不良心血管事件发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.024$, *P*=0.025)。

3 讨论

冠心病合并高血压是心内科常见的缺血性心血管疾病, 若不及时治疗或治疗不当, 极易导致急性心肌梗死。有研究表明, 高血压不仅是冠心病的独立危险因素, 还与冠心病的发展有关^[9]。缺血性心血管疾病可导致心血管内皮细胞损伤, 进一步加剧疾病进展, 特别是冠心病合并高血压^[4]。因此, 冠心病合并高血压的治疗应该在降压的同时修复心血管内皮细胞损伤。但临床上常见的口服降压降脂类药物对内皮细胞的保护作用并不明显^[5]。替米沙坦是一种新型特异性血管紧张素 II 受体拮抗剂, 其在降压的同时还具有保护心血管内皮细胞的作用^[6-7]。

冠心病合并高血压患者的治疗目的是使血压接近或维持正常。本研究结果显示, 治疗后观察组患者收缩压、舒张压低于对照组, 提示阿托伐他汀钙联合替米沙坦可有效降低冠心病合并高血压患者血压。

有研究表明, 缺血性心血管疾病患者 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 等炎症因子水平较高, 而炎症因子可损伤血管内皮细胞, 进而分泌更多促炎因子, 加剧疾病进展^[10]。本研究结果显示, 治疗后观察组患者 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平低于对照组, 表明阿托伐他汀钙联合替米沙坦可有效降低冠心病合并高血压患者炎症因子水平。血管内皮细胞损伤会导致 MMP-9 水平升高, 促进血管平滑肌细胞迁移和重构, 加剧缺血性心血管疾病进展^[11-12]。本研究结果显示, 治疗后观察组患者 MMP-9 水平低于对照组, 提示阿托伐他汀钙联合替米沙坦可有效降低冠心病合并高血压患者 MMP-9 水平, 进而抑制/延缓血管重构。

HGF 是一种特异性抗损伤修复因子, 研究显示, 血管内皮细胞损伤时 HGF 及 c-Met 分泌增多, 而内皮细胞损伤修复后, HGF 及 c-Met 水平恢复正常, 且该过程影响冠心病的发展, 因此 HGF 及 c-Met 水平可反映冠心病严重程度^[13]。PPAR- γ 可结合过氧化物酶体增殖物激活元件, 调控下游多个基因表达。PPAR- γ 激活可使 HGF 水平升高, 进而对血管内皮产生保护作用^[14]。本研究结果显示, 治疗后观察组患者 PPAR- γ 、HGF 和 c-Met 水平低于对照组, 提示阿托伐他汀钙联合替米沙坦可有效促进冠心病合并高血压患者血管内皮修复。本研究结果还显示, 观察组患者治疗期间不良心血管事件发生率低于对照组, 提示阿托伐他汀钙联合替米沙坦可有效减少冠心病合并高血压患者不良心血管事件的发生。

综上所述, 阿托伐他汀钙联合替米沙坦可有效降低冠心病合并高血压患者血压、MMP-9 及炎症因子水平, 减轻血管内皮损伤并促进血管内皮修复, 减少不良心血管事件的发生, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] SHAH T, PALASKAS N, AHMED A. An update on gender disparities in coronary heart disease care [J]. Curr Atheroscler Rep, 2016, 18 (5): 28. DOI: 10.1007/s11883-016-0574-5.
- [2] RIFKIN D E, KIERNAN M, SARNAK M J. Hitting the mark: blood pressure targets and agents in those with prevalent cardiovascular disease and heart failure [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2015, 22 (2): 140-144. DOI: 10.1053/j.ackd.2014.10.005.
- [3] SALVETTI M, PAINI A, BERTACCHINI F, et al. Acute blood pressure elevation: Therapeutic approach [J]. Pharmacol Res, 2018, 130: 180-190. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.02.026.
- [4] WONG B W, MARSCH E, TREPS L, et al. Endothelial cell

metabolism in health and disease: impact of hypoxia [J].EMBO J, 2017, 36 (15) : 2187–2203.DOI: 10.15252/embj.201696150.

[5] KONUKOGLU D, UZUN H.Endothelial dysfunction and hypertension [J].Adv Exp Med Biol, 2017, 956: 511–540. DOI: 10.1007/5584_2016_90.

[6] KI Y J, SEO J B, KIM H L, et al.Comparison of endothelial function improvement estimated with reactive hyperemia index between ramipril and telmisartan in hypertensive patients [J].Clin Hypertens, 2017, 23: 4.DOI: 10.1186/s40885-016-0060-y.

[7] JIN Z, TAN Q D, SUN B.Telmisartan ameliorates vascular endothelial dysfunction in coronary slow flow phenomenon (CSFP) [J].Cell Biochem Funct, 2018, 36 (1) : 18–26.DOI: 10.1002/cbf.3313.

[8] ROSENDORFF C, LACKLAND D T, ALLISON M, et al.Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension [J].J Am Soc Hypertens, 2015, 9(6): 453–498.DOI: 10.1016/j.jash.2015.03.002.

[9] BHATT H, SAFFORD M, GLASSER S.Coronary heart disease risk factors and outcomes in the twenty-first century: findings from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study [J].Curr Hypertens Rep, 2015, 17 (4) : 541.DOI: 10.1007/s11906-015-0541-5.

[10] LIU J H, ZHUO X Z, LIU W M, et al.Drug-eluting stent, but not bare metal stent, accentuates the systematic inflammatory response in patients [J].Cardiology, 2014, 128 (3) : 259–265.DOI: 10.1159/000358508.

[11] MAHMOOD Z, ENOCSSON H, BÄCK M, et al.Salivary and plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and myeloperoxidase at rest and after acute physical exercise in patients with coronary artery disease [J].PLoS One, 2019, 14 (2) : e0207166.DOI: 10.1371/journal.pone.0207166.

[12] KIM J, KO J.Human sLZIP promotes atherosclerosis via MMP-9 transcription and vascular smooth muscle cell migration [J].FASEB J, 2014, 28 (11) : 5010–5021.DOI: 10.1096/fj.14-259218.

[13] GALLO S, SALA V, GATTI S, et al.Cellular and molecular mechanisms of HGF/Met in the cardiovascular system [J].Clin Sci, 2015, 129 (12) : 1173–1193.DOI: 10.1042/CS20150502.

[14] HU Z P, FANG X L, QIAN H Y, et al.Telmisartan prevents angiotensin II -induced endothelial dysfunction in rabbit aorta via activating HGF/Met system and PPAR γ pathway [J].Fundam Clin Pharmacol, 2014, 28 (5) : 501–511.DOI: 10.1111/fcp.12057.

(收稿日期: 2018–12–27; 修回日期: 2019–03–25)
(本文编辑: 刘新蒙)

· 作者 · 读者 · 编者 ·

《实用心脑血管肺血管病杂志》编委 / 审稿专家申请表

欢迎从事心、脑、肺血管疾病研究和临床工作、愿意承担《实用心脑血管肺血管病杂志》同行评议工作的医务人员、科研管理人员积极申请成为《实用心脑血管肺血管病杂志》编委 / 审稿专家。加入方式: 登录本刊官方网站 (<http://www.syxnf.net>) , 点击下载中心, 下载并填写 “《实用心脑血管肺血管病杂志》编委 / 审稿专家申请表” 后发回至邮箱: syxnfghzz@chinagp.net.cn, 联系电话: 0310-2067168, 0310-4559227。

《实用心脑血管肺血管病杂志》编委 / 审稿专家申请表

姓名		性别		出生日期		学历	
职称		职务		专业及研究方向			
担任导师情况	硕导 <input type="checkbox"/> 博导 <input type="checkbox"/>		工作单位				
联系方式		E-mail		通信地址			
自荐担任	编委 <input type="checkbox"/> 审稿专家 <input type="checkbox"/> 通讯员 <input type="checkbox"/>						
主要学习 / 工作经历							
主要学术成果 / 发表论著							
参与或主持的基金项目 / 课题							

注: 可在□中划 “√” 选择