

• 临床研究 •

西尼地平对高血压病人血清 C 反应蛋白含量和颈动脉 内膜-中膜厚度的影响

汤圣兴 祁述善 周胜华 张平洋

【摘要】 目的 研究 C 反应蛋白(CRP)在高血压病人中的作用和西尼地平的影响。方法 观察 87 例不同病程的高血压病人使用西尼地平前后血清 hs-CRP 的变化,同时使用多普勒观察颈动脉内径(ID)和内膜-中膜厚度(IMT)的变化,直线相关分析 hs-CRP 与血压、IMT、ID 和 IMT/ID 比值的关系。结果 西尼地平可以降低高血压病人血压,同时降低 hs-CRP、IMT 和 IMT/ID,升高 ID;分析病程<3 年高血压病人,hs-CRP 随病程的增加而增加;但随着病程的进一步增加(≥ 3 年与 > 5 年相比),hs-CRP 并无统计学意义的增加;IMT、ID 和 IMT/ID 也呈现同样的规律。hs-CRP、IMT 和 IMT/ID 随收缩压的增加而增加。多元相关回归分析显示,影响 IMT 的主要因素为 CRP 和高血压的病程。结论 CRP 参与早期高血压的发生发展,炎症因素参与高血压的血管重塑。西尼地平可以改善高血压血管重塑。

【关键词】 C 反应蛋白;颈动脉疾病;重塑;高血压;西尼地平

Cilnidipine on serum C-reactive protein and carotid intima-media thickness in hypertensive patients

TANG Shengxing, QI Shushan, ZHOU Shenghua, et al

Department of cardiology in old, Yijishan Hospital of Wannan Medical college,
Wuhu 241001, China

【Abstract】 Objective To assess whether circulating levels of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) are related to essential hypertension and the effects of cilnidipine on hypertensive patients. Methods A total of 87 outpatients (aged from 18 to 65 years) treated with cilnidipine were enrolled. The changes in serum hs-CRP concentration, carotid intima-media thickness (IMT), intima diameter (ID) and IMT/ID ratio compared with those before therapy were observed. The hs-CRP was determined by nephelometry and carotid IMT and ID was measured by ultrasonography. Linear correlation analysis of the relationships between hs-CRP and blood pressure (BP), IMT, ID and IMT/ID ratio was performed. Multiple regression analysis of relations between IMT and the risk factors, including hs-CRP, body weight index, age, blood lipids, blood glucose and course of hypertension was done. Results BP, IMT and IMT/ID were decreased and ID was increased after cilnidipine therapy. Within 3 years, hs-CRP, IMT and IMT/ID increased and ID decreased with progression of hypertension, whereas hs-CRP, IMT and IMT/ID did not increase and ID did not decrease with further progression of hypertension. The hs-CRP level, IMT and IMT/ID ratio increased with increasing systolic blood pressure. Multiple regression analysis revealed that changes in IMT were mainly related to serum hs-CRP concentration and course of hypertension. Conclusions The results suggest that the CRP may be associated with the development of early hypertension, and support the possible role of hypertension as an inflammatory stimulus contributing to vascular remodeling. Cilnidipine can improve vascular remodeling in patients with hypertension.

【Key words】 C-reactive protein; carotid artery injuries; remodeling; hypertension; cilnidipine

收稿日期:2005-09-19

作者单位:241001 芜湖市,皖南医学院弋矶山医院老年心血管科(汤圣兴、张平洋);410011 长沙市,中南大学湘雅二医院内科(祁述善、周胜华);
作者简介:汤圣兴,男,1964年10月生,安徽无为为人,医学博士,主任医师,现工作于皖南医学院弋矶山医院老年心血管科。Tel:0553-

5739313, E-mail: tsx2229@163.com

通讯作者:祁述善, Tel:0731-5550465, E-mail: qishsh@163.com

目前许多研究表明,高血压病人C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)升高^[1~3], CRP的高低与血压增高的程度一致。但也有相反的报道^[4],认为CRP仅在女性高血压患者中增高。本试验观察高血压病人是否有CRP的升高? CRP与血压增高值的关系,与高血压病人的颈动脉内膜-中膜厚度关系。试验通过使用国内新药西尼地平胶囊,观察高血压病人使用降压治疗后CRP和内膜-中膜厚度的变化,进一步探索高血压血管重塑的机制,为临床更好地防治高血压提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2003年1月至2004年12月期间皖南医学院附属弋矶山医院门诊高血压病人87例,其中男性52例,年龄(50.6±9.9)岁,女性35例,年龄(53.0±6.8)岁。

1.2 血压测量 让入选者静坐至少5 min;一般测量右手臂,注意放在与心脏高度相等的地方;以Korotkoff第1音和第5音时的压力为收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)读数,测量3次,间隔>60 s,取3次平均值。脉压(pulse pressure, PP)=收缩压-舒张压。

1.3 入选标准和排除标准 入选标准:试验前停用所有的降压药物,要求血压≤180/110 mmHg的原发性高血压患者。排除标准:各类继发性高血压;血压>180/110 mmHg;有充血性心衰、稳定或不稳定性心绞痛、6个月以内有急性心肌梗死和临床意义的心律失常;有高血压脑病、脑卒中、一过性缺血发作病史;肝肾功能损害(血肌酐>150 μmol·L⁻¹或蛋白尿或血尿或ALT>正常1.5倍);糖尿病;孕妇;体重指数>30;急性感染、半年内接受手术或创伤者以及吸烟者。

1.4 试验方法 所有入选者停止一切降压药物2周后,抽血生化检查,颈动脉超声,开始服用西尼地平10mg·d⁻¹;每2周复诊1次,测量血压,血压≥140/90mmHg者西尼地平增加10mg·d⁻¹,西尼地平最大用量至30mg·d⁻¹为止。服药后第8周,抽血复查生化指标和颈动脉超声。

1.5 生化检查 包括血、尿、大便常规;肝肾功能;血TC、TG、HDL-C、LDL-C和CRP。入选者按预定时间早晨8时空腹抽取肘静脉血5 ml,送化验室,立即3500转/min离心,保留血清于-30℃冰箱中待测。CRP的测定采用免疫增强的透射比浊法,试剂盒为德国DIASYS公司产品,上海申能公司分装,检测高

敏CRP(high sensitive CRP, hs-CRP),测试范围0.03~20 mg。其它生化指标的检测由试验室专人负责使用HITACHI7170A型全自动生化分析仪测定。

1.6 颈动脉超声检查 按照Pignolip等^[5]的方法,使用惠普SONOS-2000型彩色多普勒超声诊断仪,探头中心频率12 MHz,轴分辨率为0.1 mm,血流声束夹角<60°。先从锁骨内侧端横向检查颈总动脉,然后将探头沿其走行方向向头部移动,从前、中、后3个方向观察双侧颈总动脉的横轴及纵轴实时二维图像,其后壁纵向超声显像表现为相对较低回声分隔的两条平行亮线,内线为内膜与管腔的分界线,外线为中外膜分界线,其间垂直距离即为IMT。冻结颈动脉窦以下1cm处的图像,共测量3次内膜-中膜厚度(intima-media thickness, IMT),取6次双侧测量值的平均值即为平均颈总动脉IMT;同时测量颈总动脉内径(internal diameter, ID),取6次平均值,每次均在同步心电图记录的R波顶端冻结图像,即在心室收缩末期测量;并计算IMT/ID的比值。

1.7 统计学分析 所有计量资料均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。采用SPSS13.0软件统计包进行统计学分析,治疗前后对比采用 t 检验;CRP与IMT关系分析采用多元直线相关;IMT与所有生化指标(包括CRP)、SBP、DBP、PP、年龄和体重指数采用多元相关回归和多因素方差分析;单因素多组采用方差分析,多均数间两两比较使用 q 检验,以双侧 $\alpha=0.05$ 为显著性检验水准。

2 结果

2.1 西尼地平对入选者血清CRP和颈动脉IMT、ID影响 使用西尼地平后,入选者血清CRP值下降[(3.6±3.7)和(1.8±2.1), $P<0.01$]和颈总动脉IMT减少[(0.74±0.20)和(0.63±0.10), $P<0.01$],ID增加[(6.28±0.37)和(6.44±0.37), $P<0.01$],IMT/ID比值下降[(0.119±0.035)和(0.098±0.015), $P<0.01$]。

2.2 西尼地平对入选者血压的影响 使用西尼地平后,入选者SBP[(152.6±12.4)和(131.3±7.7), $P<0.01$],DBP[(94.8±5.3)和(83.0±6.0), $P<0.01$]和PP[(57.8±10.6)和(48.3±6.3), $P<0.01$]均下降。

2.3 SBP水平和CRP、IMT、ID和IMT/ID关系 将所有例次SBP按照<140mmHg; 140~159mmHg; ≥160mmHg分为3组,分析不同SBP水平上述指标的变化。结果发现CRP、IMT和IMT/ID均随着SBP的增加而增加;ID则无统计意

义的变化(表 1)。

2.4 DBP 水平和 CRP、IMT、ID 和 IMT/ID 关系

将所有例次 DBP 按照 < 90mmHg; 90 ~ 99mmHg; ≥100mmHg 分为 3 组,分析不同 DBP 水平上述指标的变化。结果发现 CRP、IMT 和 IMT/ID 随着 DBP 的增加而增加,但部分无统计学意义;ID 则无统计意义的变化(表 2)。

2.5 CRP、IMT、ID 和 IMT/ID 与发病时间的关系

根据入选者高血压发病的时间,将发病时间分为 4 组。I 组:<1 年;II 组:<2 年;III 组:<3 年;IV 组:≥3 年。结果显示 ID 在早期轻度增加(<3 年),接着下降,但并无统计学意义;而 CRP、IMT 和 IMT/ID 都不同程度随病程的增加而增加。

2.6 CRP、IMT、ID 和 IMT/ID 与高血压发病时间的关系

将上述 ≥3 年(III 组)的 47 例次,按 ≥3 年和 >5 年再分为 2 组,进一步分析 CRP、IMT、ID 和 IMT/ID 与病程之间的关系,结果发现随着高血压时间的进一步延长上述指标并无明显改变。

2.7 多元回归分析结果

使用 SPSS13.0 将上述所有生化指标包括 CRP 及血压(SBP 和 DBP)、年龄、体重指数等,以 IMT 作为因变量,进行逐步多元线性回归分析,分析影响 IMT 的因素。结果显示回

归方程为:IMT=0.562+0.035×CRP+0.002×高血压病程;方差分析显示:影响 IMT 的主要因素为 CRP 和高血压病程(表 3)。

2.8 西尼地平疗效与 CRP、IMT、ID 和 IMT/ID 的关系

按照使用西尼地平后血压降至正常为显效;有下降但未降至正常为有效;无变化为无效。显效与有效、无效组相比,除 CRP 有统计学意义的升高外(无效与显效、有效组相比 P 分别为 0.008 和 0.028),其余指标三组并无统计学意义的变化。

3 讨论

西尼地平是一个对 L-型和 N-型 Ca²⁺ 通道都有拮抗作用的二氢吡啶类钙拮抗剂^[6,7]。同时,在自发性高血压大鼠(SHR)中西尼地平对小血管的二氢吡啶受体阻断的选择性比其他组织高并且持久,这种受体结合特异性是其降压作用持久的原因^[8]。因此,尽管西尼地平的半衰期仅 2.5~3 h,却可以很好地控制 24h 血压^[9~11]。同时,西尼地平可以降低 SHR 脉压和总外周阻力,但不改变心率和心脏指数,故没有短效硝苯吡啶可能导致的心肌缺血^[12]。本试验证实西尼地平的降压作用,其降低收缩压的作用更为明显;同时发现使用西尼地平后

表 1 收缩压水平和 CRP、IMT、ID 和 IMT/ID 关系 (x±s, n=174)

组别	例次	CRP (mg·L ⁻¹)	IMT (mm)	ID (mm)	IMT/ID
<140mmHg	72	1.7±1.8	0.63±0.09	6.43±0.39	0.099±0.015
140~159mmHg	69	2.5±2.9*	0.69±0.17* [△]	6.34±0.32	0.109±0.027* [☆]
≥160mmHg	33	5.1±4.5*	0.81±0.24*	6.24±0.43	0.131±0.041*

注:与<140mmHg 组相比,* P<0.05, # P<0.01;与≥160mmHg 组相比[△] P<0.05,[☆] P<0.01

表 2 舒张压水平和 CRP、IMT、ID 和 IMT/ID 关系 (x±s, n=174)

组别	例次	CRP (mg·L ⁻¹)	IMT (mm)	ID (mm)	IMT/ID
<90mmHg	76	1.9±2.4	0.65±0.13	6.41±0.40	0.101±0.022
90~99mmHg	70	2.9±3.6	0.69±0.17*	6.32±0.32	0.109±0.028*
≥100mmHg	28	4.0±3.2*	0.79±0.22*	6.32±0.42	0.126±0.042*

注:与<140mmHg 组相比,* P<0.05, # P<0.01;与≥160mmHg 组相比,[△] P<0.05,[☆] P<0.01

表 3 多元回归统计分析结果

模型	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
1 回归	2.296	1	2.296		
1 残差	1.331	87	0.015	150.137	0.000*
1 总计	3.627	88			
2 回归	2.597	2	1.298		
2 残差	1.030	86	0.012	108.437	0.000*
2 总计	3.627	88			

注:* 预测变量;CRP;# 预测变量;CRP,高血压病程;因变量:IMT

CRP、IMT 和 MT/ID 下降, ID 增大, 说明西尼地平可以改善高血压患者的血管重塑; 其机制可能就是通过降压作用, 减轻慢性炎症, 从而抑制 CRP 的产生。尽管西尼地平疗效统计结果并未说明显效与有效或无效之间有差别, 但显然其统计效率不如统计每个患者自身用药前后对照 (而疗效统计使用的是组间对照)。

本试验结果显示 CRP、IMT 和 IMT/ID 与血压有相关性; 尤其随着收缩压的增高而增高; 同时发现在高血压发病早期 (1~3 年之间), CRP 随着病程的增加而增加; 而随着病程的进一步增加, CRP 并没有进一步的增加。说明 CRP 参与了高血压的发生发展过程, 一旦高血压持续时间较长时, 慢性炎症可能趋于稳定, IMT 也有同样的趋势。CRP 参与高血压发生发展的可能机制有: (1) 炎症介质可以激活内皮细胞、巨噬细胞和多形核白细胞, 释放内皮素-1 及内皮素-1 免疫样激活物, 使血管收缩^[13], 血压升高。(2) CRP 损伤血管内皮细胞, 内皮细胞释放的 NO 及前列腺素减少, 使其舒张血管、抗血栓、抗病原的特性丧失, 这些改变在高血压的病理过程中起重要作用^[14,15]。(3) 高浓度血清 CRP 可促进血管内皮细胞增生、迁移, 促进血管平滑肌细胞的增殖, 导致血管重塑, 血管的阻力增加^[16]。(4) 高浓度 CRP 直接参与局部和全身炎症反应损伤血管内皮细胞, 使血管对内皮依赖性舒血管物质的反应性减弱, 血管阻力增加^[17]。虽然 CRP 与高血压之间的确切关系尚不完全明了, 但 CRP 浓度增高在高血压中的普遍存在, 提示研究 CRP 在高血压发病中的重要性。

自 1986 年 Pignoli 等^[5]首次报道用超声方法测量动脉的 IMT 以来, 颈动脉的 IMT 测量已经成为超声检测动脉粥样硬化的最常用的指标之一。经超声观察血管 IMT 的形态变化, 可在高血压出现血管病变症状之前, 及时发现血管病变的程度, 从而预示动脉粥样硬化的进展^[18~20]。高血压时高压力、高流量的血流动力学改变是高血压靶器官损伤的原因; 在靶器官损伤中, 血管重塑是最常见的原因。本试验证实, 高血压患者动脉重塑在高血压的早期就已经发生, 并随着病程的延长而加重; 但病程进一步延长时, 重塑的速度减缓。以往报道是随高血压分级增加, 颈动脉 IMT 随之对应增厚^[21]。可能是未经治疗的高血压分级越高, 高血压的病程就越长的缘故。高血压的发病初期, 血压经常不稳定, 这种血流动力学的频繁变化, 一方面, 激活血管平滑肌细胞的核因子- κ B, 继发激活多种细胞因子参与; 另一方面,

导致机体交感神经反复兴奋, 进一步激活肾素-血管紧张素系统。同时, 这种血流动力学的频繁变化, 损伤血管内膜, 导致炎性细胞积聚, 促进 CRP 产生; 内皮细胞受损, 内皮素等收缩血管的物质产生等, 使血管结构发生改变, 主要表现为血管平滑肌细胞肥大、增生及结缔组织增加, 其结果使血管壁增厚, 尤其是中层肥厚, 壁腔比例明显加大, 血管重塑, 导致血流阻力和血管反应性增加。这些变化的结果导致高血压患者的血压进一步升高^[22]。然而, 随着病程的继续, 血压渐趋稳定, 上述的许多血管活性物质所依赖的相应受体可能出现下调, 重塑的血管反应性下降, 炎性细胞的积聚也会相应减少; 同时, 长效降压药物的干预, 使许多患者的血压平稳下降等因素, 都可能是高血压血管重塑的速度减缓的原因。本试验证实高血压病程 ≥ 3 年与 > 5 年的患者之间相比, CRP、IMT、ID 和 IMT/ID 均无明显差异的原因可能正是如此。多元相关回归分析显示, 影响 IMT 的因素主要为 CRP 和高血压的病程, 说明炎症因素参与血管的重塑过程。同时也符合一般自然规律, 随着时间的延长, 血管硬化的过程始终在继续, 只是速度不同而已。正如 Tartiere 等^[23]研究的那样, 即使使用药物控制血压正常后, 颈动脉硬化不能终止, 但硬化的速度减慢。

参考文献

- [1] Schillaci G, Pirro M, Gemelli F, et al. Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures. *J Hypertens*, 2003, 21:1841-1846.
- [2] Sung KC, Suh JY, Kim BS, et al. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am J Hypertens*, 2003, 16:429-433.
- [3] Choi H, Cho DH, Shin HH, et al. Association of high sensitivity C-reactive protein with coronary heart disease prediction, but not with carotid atherosclerosis, in patients with hypertension. *Circ J*, 2004, 68:297-303.
- [4] Bautista LE, Atwood JE, O'Malley PG, et al. Association between C-reactive protein and hypertension in healthy middle-aged men and women. *Coron Artery Dis*, 2004, 15:331-336.
- [5] Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall; a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 1986, 74: 1399-1406.
- [6] Uneyama H, Takahara A, Dohmoto H, et al. Block-

- ade of N-type Ca^{2+} current by cilnidipine (FRC-8653) in acutely dissociated rat sympathetic neurons. *Br J Pharmacol*, 1997, 122; 37-42.
- [7] Uneyama H, Uchida H, Konda T, et al. Selectivity of dihydropyridines for cardiac L-type and sympathetic N-type Ca^{2+} channels. *Eur J Pharmacol*, 1999, 373; 93-100.
- [8] Nakajima M, Yamada S, Uchida S, et al. *In vivo* measurement of 1,4-dihydropyridine receptors in mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats and effect of nifedipine and cilnidipine. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25; 24-28.
- [9] Minami J, Ishimitsu T, Kawano Y, et al. Comparison of 24 hour blood pressure, heart rate, and autonomic nerve activity in hypertensive patients treated with cilnidipine or nifedipine retard. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, 32; 331-336.
- [10] Ahaneku JE, Sakata K, Urano T, et al. Influence of baseline values on lipids, lipoproteins and fibrinolytic parameters during treatment of hypertension with cilnidipine. *Pharmacol Res*, 2000, 41; 81-84.
- [11] Minami J, Ishimitsu T, Higashi T, et al. Comparison between cilnidipine and nisoldipine with respect to effects on blood pressure and heart rate in hypertensive patients. *Hypertens Res*, 1998, 21; 215-219.
- [12] Varagic J, Susic D, Frohlich ED. Cilnidipine improves spontaneously hypertensive rat coronary hemodynamics without altering cardiovascular mass and collagen. *J Hypertens*, 2002, 20; 317-322.
- [13] Zerher AM. Tissue endothelin immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque; a clue to the mechanism of increased vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation*, 1995, 91; 941-947.
- [14] Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation and infarction; does acute endothelium dysfunction proceed a link. *Lancet*, 1997, 349; 1391-1392.
- [15] Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium dependent dilation in human veins *in vivo*. *Circulation*, 1997, 96; 3042-3047.
- [16] Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Katakami N, et al. Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25; 1432-1438.
- [17] Fichtlscherer S, Rosenberer G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2000, 102; 1000-1006.
- [18] Bots ML, Evans GW, Riley WA, et al. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies; design options, progression rates, and sample size considerations; a point of view. *Stroke*, 2003, 34; 2985-2994.
- [19] Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, et al. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke*, 2003, 34; 58-63.
- [20] Schut AFC, Janssen JAMJL, Deinum J, et al. Polymorphism in the promoter region of the insulin-like growth factor I gene is related to carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension. *Stroke*, 2003, 34; 1623-1627.
- [21] 王文统, 周剑宇, 金宏江, 等. 高血压病患者颈动脉超声检测与分析. *中国超声诊断杂志*, 2004, 5; 81-83.
- [22] Cao JJ, Thach C, Manolio TA, et al. C-Reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly, the cardiovascular health study. *Circulation*, 2003, 108; 166-170.
- [23] Tartiere JM, Kesri L, Safar H, et al. Association between pulse pressure, carotid intima-media thickness and carotid and/or iliofemoral plaque in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*, 2004, 18; 325-331.