

• 临床研究 •

培唑普利对冠心病患者经皮冠状动脉介入术后 肱动脉内皮功能障碍的影响

刘鹏 刘宇 王枫岭 李玉珍 关怀敏 黄振文

【摘要】 目的 探讨培唑普利对经皮冠状动脉介入(PCI)操作所诱发的肱动脉内皮功能不全的影响。方法 实行PCI的冠心病患者62例,随机分为2组,培唑普利组31例,对照组31例,应用高频超声探头分别测量2组PCI术前及术后的肱动脉基础内径、反应性充血内径、含服硝酸甘油后内径,计算肱动脉血流介导的舒张反应(FMD),并运用多普勒技术测定血流速度峰值,最后比较2组间及组内上述参数的差异。超声测量于PCI术前2h和术后30min内完成。结果 培唑普利组的FMD明显改善[(5.9±0.3)%术前 vs (7.7±0.4)%术后 PCI, $P < 0.001$],而对照组明显恶化[(6.0±0.5)%术前 vs (4.8±0.6)%术后 PCI, $P < 0.001$]。两组硝酸甘油介导的血管舒张反应及反应性充血血流速度峰值均无明显变化。结论 培唑普利可改善PCI介导的肱动脉内皮功能不全。

【关键词】 培唑普利;血管成形术,经腔,经皮冠状动脉;肱动脉;冠状动脉疾病

Influence of perindopril on percutaneous coronary intervention-induced brachial artery endothelial dysfunction in coronary artery disease patients

LIU Peng, LIU Yu, WANG Fengling, et al

Department of Cardiology, Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou 450008, China

【Abstract】 Objective To investigate the influence of perindopril on endothelial dysfunction of the brachial artery induced by percutaneous coronary intervention (PCI). Methods Sixty-two patients with coronary artery disease who underwent elective PCI were randomly divided into two groups; perindopril group ($n=31$) and control group ($n=31$). The baseline diameter of brachial artery, the reactive hyperemia diameter and the diameter after sublingual nitroglycerin (NTG) before and after PCI were respectively examined by high-resolution ultrasonic transducer and flow-mediated dilation (FMD) as the percent change in the brachial artery in response to hyperemia was calculated. At the same time, the maximum blood flow velocity at rest and during reactive hyperemia was also determined by pulsed-Doppler signals. The above parameters were respectively compared in two groups and between groups. All patients were examined within 2h before and within 30 min after completion of PCI. Results Perindopril significantly improved FMD [(5.9±0.3)% before vs (7.7±0.4)% after PCI, $P < 0.001$], whereas there was impaired FMD in the patients of the control group [(6.0±0.5)% before vs (4.8±0.6)% after PCI, $P < 0.001$]. The vasodilation reaction induced by NTG and the maximum blood flow velocity of reactive hyperemia in the two groups remained unaltered. Conclusion Perindopril can improve endothelial dysfunction of the brachial artery during PCI.

【Key words】 perindopril; percutaneous transluminal coronary angioplasty; brachial artery; coronary disease

内皮功能的监测在心血管疾病中日益受到重视,尤其是肱动脉内皮依赖性血管舒张反应的超声检测,因其简便易行、无创伤且重复性好,在临床评价内皮功能方面开辟了新的领域。研究证实^[1~3],肱动脉内皮功能变化可以间接反映冠状动脉的内皮

功能情况,可能前者是后者的合理替代检查。经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)作为有创治疗手段可损伤冠脉内皮,导致其功能不全。已知血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)可修

收稿日期:2007-12-07

作者单位:450008 郑州市,河南省胸科医院心内科

作者简介:刘鹏,男,1978年2月生,河南鹤壁人,医学硕士,主治医师。Tel:13592502112, E-mail:nick_208@126.com

复动脉内皮损伤^[4,5],因而推测其也可改善 PCI 引起的肱动脉内皮功能不全。本研究拟观察河南省胸科医院冠心病患者 PCI 操作所致的内皮功能变化,并对 ACEI 是否改善 PCI 所致的内皮功能不全进行研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料 入选 2006 年 3 月至 2006 年 9 月于河南省胸科医院心内科住院的冠心病患者 62 例,按入院先后顺序随机分为两组:培垛普利组和对照组(未服培垛普利)。培垛普利口服剂量 4~8mg/d,服用至少 5 个半衰期。两组其他服药情况按冠心病治疗指南实施。入选标准为择期实施 PCI 的稳定型心绞痛和陈旧性心肌梗死患者(CCS 分级 I~III),其中男 33 人,女 29 人,年龄 37~77 岁。排除急性冠脉综合征、糖尿病、严重肝肾功能障碍或血液系统疾病、肺栓塞、深部静脉血栓形成及合并严重心力衰竭、心律失常等需特殊处理者。对 62 例 PCI 患者记录姓名、性别、年龄、操作时间、支架植入数量、造影剂量、硝酸甘油(nitroglycerin, NTG)剂量、PCI 结束到超声检测的间隔时间,询问有无家族史、是否吸烟、药物服用情况,测量血压、化验血脂及 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。

1.2 肱动脉超声检测 血流介导的血管舒张反应(flow-mediated dilation, FMD)的测量参照 2002 年美国心脏病学会杂志颁布的指南^[6]。超声仪器采用美国 ACUSON-128 型号,探头频率 7~14MHz。由不知情的超声医师实施具体操作。选定右肘窝上端 5~10cm 范围内的肱动脉为靶动脉,取其纵切面,当清晰显示内膜时,调节增益至满意识别管腔的分界为止,然后将图像放大,在血管舒张末期(即同步心电图显示 R 波时)测量肱动脉前后内膜之间的距离作为血管内径。获得肱动脉的基础内径后,将血压

计袖带缚于肱动脉远端,充气加压至 280mmHg,持续 4~5min 后放气,于放气后 60~90s 内测定肱动脉反应性充血内径;休息 15min 后,舌下含化 NTG 0.5mg,3~4min 后进行最后一次测量。所有数据均连续测定 3 个心动周期的肱动脉内径并取其平均值。而且,采用多普勒技术分别测定肱动脉袖带缚扎血流中断、血流恢复和反应性充血时的血流速度。血流介导的肱动脉舒张反应以相对于基础内径的百分率表示,反应性充血及含服 NTG 后的血管内径减去基础内径为肱动脉内径舒张的绝对值。

所有患者的肱动脉超声检测于 PCI 术前 2h 和术后 30min 完成。PCI 操作遵循标准程序^[7]。植入支架的所有患者于 PCI 术前服用相同剂量的氯吡格雷(300mg)。所有患者 PCI 术前接受 10 000U 肝素静脉弹丸注射。以后手术时间每增加 1h,追加肝素 1000U。

1.3 统计学处理 所有数据均由 SPSS13.0 统计软件包处理。计数资料以百分比表示,采用卡方检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用重复测量数据的方差分析,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 培垛普利组与对照组临床参数及 PCI 参数的比较 两组间的年龄、性别、冠心病的传统危险因素高血压、糖尿病、血脂、吸烟等、多支病变、以及药物服用情况相匹配,有可比性(表 1、2)。

2.2 肱动脉超声检测结果 PCI 导致肱动脉 FMD 显著恶化[(6.0±0.5)%术前 vs (4.8±0.6)%术后 PCI, P<0.001],而培垛普利组 FMD 改善明显[(5.9±0.3)%术前 vs (7.7±0.4)%术后 PCI, P<0.001]。然而,两组间 NTG 介导的肱动脉舒张反应及反应性充血时峰值血流速度没有差别(均 P>0.05;表 3)。

表 1 培垛普利组与对照组临床参数的比较

组别	年龄(岁)	男(例,%)	吸烟(例,%)	高血压(例,%)	糖尿病(例,%)
培垛普利组(n=31)	59±10(37~77)	17(54.8%)	10(32.3%)	12(38.7%)	12(38.7%)
对照组(n=31)	58±9(38~72)	16(51.6%)	9(29.0%)	10(32.3%)	13(42.0%)
组别	家族史(例,%)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	
培垛普利组(n=31)	7(22.6%)	1.53±0.42	4.83±0.69	0.90±0.43*	
对照组(n=31)	8(25.8%)	1.36±0.48	4.88±0.63	0.95±0.27	
组别	LDL-C(mmol/L)	CRP	多支病变(例,%)	调脂治疗(例,%)	
培垛普利组(n=31)	3.25±0.51	1.23±0.31	7(22.6%)	13(42.0%)	
对照组(n=31)	3.37±0.73	1.35±0.29	6(19.4%)	12(38.7%)	

注:与对照组比较,*P<0.05。TG:甘油三酯,TC:总胆固醇,HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇,CRP:C 反应蛋白

表 2 培垛普利组与对照组 PCI 参数的比较

组别	操作时间(min)	直接支架 (例,%)	球囊扩张支 架(例,%)	造影剂量 (ml)	NTG 剂量 (μ g)	PCI 后-FMD 间 隔时间(min)
培垛普利组 (n=31)	83 \pm 7	9(29.0%)	10(32.3%)	223 \pm 15	656 \pm 197	25 \pm 7
对照组(n=31)	85 \pm 9	11(35.5%)	8(25.8%)	217 \pm 19	667 \pm 189	20 \pm 5

注:NTG:硝酸甘油,FMD:血流介导的舒张反应

表 3 两组间肱动脉超声检测结果的比较

组别	肱动脉基础内径(mm)			反应性充血内径(mm)		
	PCI 术前	PCI 术后	P 值	PCI 术前	PCI 术后	P 值
培垛普利组 (n=31)	5.16 \pm 0.18	5.22 \pm 0.18	0.25	5.46 \pm 0.19	5.62 \pm 0.20	0.0001
对照组 (n=31)	5.12 \pm 0.11	5.22 \pm 0.2	0.11	5.43 \pm 0.12	5.27 \pm 0.21	0.0001
P 值	0.75	0.99		0.624	<0.0001	

组别	FMD(%)			含服 NTG 内径(mm)		
	PCI 术前	PCI 术后	P 值	PCI 术前	PCI 术后	P 值
培垛普利组 (n=31)	5.9 \pm 0.3	7.7 \pm 0.4	<0.0001	5.68 \pm 0.20	5.78 \pm 0.18	0.072
对照组 (n=31)	6.0 \pm 0.5	4.8 \pm 0.6	0.006	5.63 \pm 0.12	5.68 \pm 0.20	0.337
P 值	>0.05	<0.0001		0.627	0.209	

组别	NTG 介导血管舒张(%)			反应性充血时血流速度峰值(cm/s)		
	PCI 术前	PCI 术后	P 值	PCI 术前	PCI 术后	P 值
培垛普利组 (n=31)	10.1 \pm 0.11	10.1 \pm 0.10	0.82	123.18 \pm 27.24	128.23 \pm 22.14	>0.05
对照组 (n=31)	10.0 \pm 0.09	10.1 \pm 0.12	0.145	132.57 \pm 25.60	135.42 \pm 27.52	>0.05
P 值	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05	

3 讨论

研究^[3, 8]显示,PCI 引起肱动脉内皮依赖性血管舒张反应显著恶化,提示 PCI 操作可以损伤冠状动脉以远的外周动脉内皮,引起内皮功能不全。

然而,PCI 操作不仅损伤冠脉内皮并且损伤肱动脉内皮的详细机制不甚清楚。有人推测血小板的激活与此有关。内皮细胞的血管保护作用与一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列环素(prostacyclin, PGI₂)、前列腺素 E₂、一氧化碳和组织型纤溶酶原激活物的生物合成和释放有关。这些内皮调节剂抑制活化的血小板和白细胞,防止管腔血栓形成,促进纤溶,维持组织灌注,保护血管壁遭受急性损伤和慢性重塑^[9]。而活化的血小板本身富含活性氧(reactive oxygen species, ROS), ROS 可削弱血管 NO 生物活性,导致血管舒张反应的损害和内皮功能不全;此外,活化血小板富含趋化因子和细胞活素,直接引发

血管内皮细胞的炎症反应,而作为最重要的炎症标志物之一 CD40L 通过增加内皮细胞 ROS 生成而削弱其 NO 的生物活性。因而,血小板活化最终在多个方面和环节导致内皮功能障碍的发生^[8]。然而,冠状动脉损伤程度与肱动脉内皮功能不全的程度是否关联并成比例尚无报道,有待进一步研究。

两个大型临床试验 HOPE 和 EUROPE 已证实,ACEI 明显减少心血管事件的危险性,这不仅得益于其经典作用,还包括它的多效性。目前已认识到 ACEI 对内皮细胞的作用包括抗炎、抗栓和血管保护等;其作用不仅仅局限于单独调节内皮,还有其他边际效应^[10]。培垛普利能较好地改善高血压患者的 FMD^[11],但对 PCI 介导的肱动脉内皮功能不全的影响尚不清楚。本研究显示,培垛普利组和对照组术前后的肱动脉基础内径、含服 NTG 后内径、非内皮依赖血管舒张反应、反应性充血时血流速度峰值在 2 组间的差异均无显著性。两组间反应性充

血时血流速度峰值的无差别表明,进行肱动脉内皮功能检测过程中血流速度的刺激程度前后相似,这避免了FMD检测过程中的误差。然而,培垛普利组的内皮依赖性FMD明显改善,而对照组明显恶化。

产生FMD的重要介质是内源性的NO,以上结果提示,培垛普利可能通过抑制血管壁内皮和外膜的血管紧张素II形成,增加eNOS和iNOS的表达,从而逆转内皮功能不全^[12]。研究^[9]发现,组织型ACEI的溶栓作用依赖于缓激肽(bradykinin, BK)促发的PGI₂。BK激动内皮β₂受体后增加胞浆内钙离子浓度,随之伴发结构型COX-1和NOS-3的活化。然后,PGI₂和NO即刻释放增加。因而,即使是短期使用培垛普利仍能改善内皮功能,笔者研究的结果也证实了这一点。

NTG介导的FMD,因为是外源性给予,其经过血管壁直接作用于血管平滑肌发挥舒张作用,中间过程无需媒介物,即不依赖内皮功能,故此两组术前或术后NTG介导的血管舒张反应无差别。此外,造影是否引起冠状动脉内皮功能不全,不同CCS分级的冠心病患者内皮功能障碍是否有差别,以及培垛普利对此的影响是否不同不是本研究的目的。

总之,PCI术前短期应用培垛普利可改善PCI介导的肱动脉内皮功能不全,可能也保护术中冠状动脉内皮功能。至于能否根据肱动脉FMD的改善情况预测PCI术后的不良事件有待于后续研究。本研究结论也需平行和交叉设计研究进一步证实。

参 考 文 献

[1] Kuvin JT, Patel AR, Sline KA, et al. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38: 1843-1849.

[2] Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: prospective study. *Circulation*, 2002, 105:1567-1572.

[3] Warnholtz A, Ostad MA, Heitzer T, et al. Effect of tirofiban on percutaneous coronary intervention-in-

duced endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2005, 95: 20-23.

[4] Kovacs I, Toth J, Tarjan J, et al. Correlation of flow mediated dilation with inflammatory markers in patients with impaired cardiac function. Beneficial effects of inhibition of ACE. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8: 451-459.

[5] Heltianu C, Costache G, Gafencu A, et al. Relationship of eNOS gene variants to diseases that have in common an endothelial cell dysfunction. *J Cell Mol Med*, 2005, 9: 135-142.

[6] Coretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 257-265.

[7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 经皮冠状动脉介入治疗指南. *中华心血管病杂志*, 2002, 30: 707-718.

[8] 张燕,刘鹏,李靖. 国产欣维宁注射液对冠心病PCI术中内皮功能障碍影响的研究. *中国误诊学杂志*, 2006, 6: 3069-3071.

[9] Ryszard JG, Stefan C, Wojciech U, et al. Significance of endothelial prostacyclin and nitric oxide in peripheral and pulmonary circulation. *Med Sci Monit*, 2001, 7: 1-16.

[10] Stefan C, Ryszard JG. Angiotensin converting enzyme (ACE) and hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase inhibitors in the forefront of pharmacology of endothelium. *Pharmac Rep*, 2005, 57 (Suppl): 86-96.

[11] Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al. Different effects of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension*, 2003, 41:1281-1286.

[12] Zhuo JL, Frederick AO. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT1 receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension*, 2002, 39 (Part 2): 634-638.