

[文章编号] 1007-3949(2004)12-01-0061-04

•临床研究•

舒降之、普罗布考和开搏通对颈动脉和股动脉内膜中膜厚度的影响

张 梅, 张 运, 张园园, 高月花

(山东大学齐鲁医院心内科, 山东省济南市 250012)

[关键词] 内科学; 三种药物对颈动脉内膜中膜厚度的影响; 血管内超声检测; 颈动脉; 股动脉; 内膜中膜厚度; 动脉粥样硬化; 消退治疗

[摘要] 应用高频超声显像技术探讨舒降之、普罗布考和开搏通对动脉粥样硬化患者颈动脉和股动脉内膜中膜厚度的影响。在 102 例患者中, 应用高频超声技术测量颈动脉和股动脉后壁内膜中膜的正常厚度、最大厚度、四条动脉最大厚度的平均值和四条动脉中单个最大厚度, 同时测量管壁的僵硬程度 β 。然后分别服用舒降之、普罗布考、开搏通三年后复查。结果发现, 各组治疗前后斑块部位内膜中膜厚度均增加 (P 均 < 0.05)。对照组正常厚度的变化值 (0.04 ± 0.12 mm) 均显著高于普罗布考组的右颈动脉 (0.04 ± 0.12 mm) 和舒降之组左颈动脉 (0.04 ± 0.26 mm) 及右股动脉 (0.03 ± 0.23 mm) ($P < 0.05$)。舒降之组最大厚度、四条动脉最大厚度的平均值和各治疗组右侧股动脉最大厚度的变化值显著低于对照组 ($P < 0.05$)。舒降之组 (0.17 ± 0.12 mm) 和开搏通组 (0.21 ± 0.15 mm) 四条动脉最大厚度的平均值的变化率显著低于对照组 (0.25 ± 0.20 mm) (P 均 < 0.01)。各组四条动脉中单个最大厚度的变化值及变化率显著低于对照组 (P 均 < 0.05)。本研究结果表明, 动脉粥样硬化斑块较正常内膜—中膜厚度进展较快, 药物治疗延缓动脉粥样硬化的进展, 以舒降之作用最佳。高频超声技术能够可靠的观察颈动脉和股动脉动脉粥样硬化的消长改变。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

The Effects of Simvastatin Probucol and Captopril on the Intima Media Thickness of Carotid and Femoral Arteries

ZHANG Mei, ZHANG Yun, ZHANG Yuan-Yuan, and GAO Yue-Hua

(Department of Cardiology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Ultrasonography; Regression; Carotid Artery; Femoral Artery; Intima Media Thickness

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the therapeutic effects of simvastatin probucol and captopril on the atherosclerotic plaques with high-frequency ultrasound imaging. **Methods** 102 patients with atherosclerosis were randomly divided into 4 groups: the simvastatin group, the probucol group, the captopril group, and the placebo group. Both sides of carotid and femoral arteries were detected with a 4~10 MHz transducer and intima-media thickness (IMT) were determined. IMT of normal segment of each artery was defined as IMTa, the maximal IMT of each artery as IMTb, the mean maximal IMT of 4 arteries as IMTc, the maximal IMTc of 4 arteries as IMTd. The systemic examinations were repeated in 3 years after treatments. **Results** After 3 years treatment IMT values increased significantly in the atherosclerosis arteries ($P < 0.05$). The change values of IMTa in control group (0.04 ± 0.12 mm) was larger than that of the right carotid artery in probucol group (0.04 ± 0.12 mm) and the left carotid artery (0.04 ± 0.26 mm) and right femoral artery (0.03 ± 0.23 mm) in simvastatin group ($P < 0.05$). The progression values of IMTb and IMTc in simvastatin group and IMTb in all therapeutic groups were significantly lowered than that of control group ($P < 0.05$). The progression rates of IMTc in simvastatin group (0.17 ± 0.12 mm) and captopril group (0.21 ± 0.15 mm) were significantly lowered than that of control group (0.25 ± 0.20 mm) ($P < 0.01$). The progression value and rate of IMTd in all therapeutic groups were significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusions** The drug therapy can decrease the progression of atherosclerosis but had no effect on the normal segment of arteries. The high frequency ultrasound technique provides a reliable routine for monitoring progression or regression of atherosclerosis in carotid and femoral arteries.

[收稿日期] 2003-02-15 [修回日期] 2003-01-04

[基金项目] 山东省卫生厅“九五”攻关项目(9711)

[作者简介] 张梅, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心功能及动脉粥样硬化的研究。张运, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 中国工程院院士, 从事心血管疾病的基础与临床研究。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是心脑血管疾病的主要病理学基础。既往认为 As 是在多种危险因素共同作用下缓慢发展而不可逆转。故把治疗重点集中于 As 的晚期并发症。80 年代以来, 已有研究证实 As 消退的可能性, 使人们认识到采取积极措

施消退斑块,是防治心脑血管疾病的根本途径。尽管如此在 As 消退治疗的研究方面尚存在许多问题:以往的临床研究多采用血管造影术作为诊断技术,但这一技术仅能显示管腔的内径而不能定量斑块的大小和组织特性;As 是全身动脉血管性疾病,既往的研究多注重冠状动脉,但周围血管对 As 消退治疗的反应是否一致尚不明;以往研究常常选择单一药物,不同药物消退 As 的对比研究较少。本研究应用高频超声显像技术观察舒降之、普罗布考和开搏通对颈动脉和股 As 的影响。

1 对象与方法

1.1 对象及分组

选择 1998 年 9 月至 1999 年 4 月在本医院心内科就诊的 As 患者 102 例,其中男 73 例,女 29 例,年龄 30~76 岁,平均 57.4 ± 10.6 岁。入选标准:(1)超声检查双侧颈动脉及股动脉中任一条动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT) > 1.2 mm;(2)按 NYHA 标准心功能 iv~ Ⅲ级。102 例中有冠心病患者 85 例,占 0.833,包括陈旧性心肌梗死患者 35 例,心绞痛 9 例,冠心病合并高血压患者 34 例,冠心病合并脑卒中患者 7 例;高血压病患者 10 例,占 0.098;高血压合并脑卒中患者 7 例,占 0.069。随机分为 4 组:第一组 24 例,服用舒降之 5 mg,每日一次;第二组 22 例,服用普罗布考 500 mg,每日二次;第三组 28 例,服用开搏通 12.5 mg,每日二次;第四组 28 例作为对照组。各组患者的性别比例和年龄分布均无显著性差异(P 均 > 0.05)。

1.2 血清检测

入选前一周内血生物化学测定肝功能、空腹血

糖(fasting plasma glucose, FPG)、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)。

1.3 超声检查

使用美国惠普公司 SONOS-5500 型彩色多普勒超声诊断仪,高频血管探头频率 4~10 MHz。

1.3.1 颈动脉检查 自颈动脉起始部作纵向及横向扫查依次显示颈总动脉、分叉部及分叉远端约 2 cm 范围内的颈内和颈外动脉。

1.3.2 股动脉检查 纵向及横向扫查股动脉,显示股动脉、分叉及分叉远端 2 cm 范围内的股浅动脉和股深动脉的图像。

1.3.3 动脉内径、动脉后壁内膜—中膜厚度及僵硬度的测量 测量颈动脉和股动脉后壁最大 IMT 值(IMTb),颈总动脉和股动脉无斑块部位的 IMT 值(IMTa),四条动脉最大 IMT 平均值为 IMTc,四条动脉中的单个最大 IMT 为 IMTd。在本研究中,将 IMT ≥ 1.20 mm 定义为有 As 斑块。

1.4 重复测量

上述各项指标在一年及三年后系统复查。

1.5 统计学分析

各项测定值均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验和方差分析。

2 结果

2.1 治疗三年前后血脂的变化

三种药物治疗三年前后血脂的变化见表 1 (Table 1)。

表 1. 患者治疗前后血液生物化学指标测定值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of serum indexes before and after treatment

指标	对照组		舒降之组		普罗布考组		开搏通组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC (mmol/L)	5.25 \pm 1.20	5.26 \pm 0.76	5.93 \pm 1.04	5.39 \pm 1.09 ^a	5.31 \pm 0.92	4.72 \pm 1.35 ^{ab}	5.16 \pm 1.15	5.28 \pm 0.78
HDLC (mmol/L)	1.27 \pm 0.28	1.24 \pm 0.42	1.18 \pm 0.34	1.23 \pm 0.23	1.29 \pm 0.45	1.18 \pm 0.47 ^a	1.25 \pm 0.26	1.29 \pm 0.41
LDLC (mmol/L)	3.42 \pm 0.81	3.33 \pm 0.61	3.52 \pm 0.79	3.23 \pm 0.80 ^a	3.36 \pm 0.87	3.03 \pm 0.91 ^a	3.47 \pm 0.74	3.52 \pm 0.89
TG (mmol/L)	1.31 \pm 0.65	1.29 \pm 0.57	1.71 \pm 0.82	1.59 \pm 0.79	1.60 \pm 0.61	1.52 \pm 0.56	1.31 \pm 0.68	1.43 \pm 0.82
血糖 (mmol/L)	5.63 \pm 2.1	5.52 \pm 1.47	5.74 \pm 2.14	5.42 \pm 1.02	4.89 \pm 1.39	5.05 \pm 0.79	5.11 \pm 1.28	5.07 \pm 0.70

a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; b: $P < 0.05$, 与其他各组比较。

2.2 治疗三年前后颈动脉和股动脉内膜—中膜厚度变化

治疗前后颈动脉及股动脉超声测量指标见表 2 (Table 2)。可见舒降之组右颈动脉的 IMTa 测得值

大于其他各组 (P 均 < 0.05), 四组患者 IMTc 及 IMTd 的差异无统计学意义。

表 2. 治疗前后周围动脉超声测值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of indexes of peripheral arteries by ultrasound before and after treatment

指标	对照组		舒降之组		普罗布考组		开搏通组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
RC-IMTa(mm)	0.77±0.25	0.82±0.21	0.88±0.25	0.92±0.16	0.82±0.24	0.86±0.28	0.72±0.19	0.78±0.24
RC-IMTb(mm)	1.49±0.77	1.75±0.91 ^a	1.62±0.84	1.84±0.72	1.33±0.57	1.51±0.63	1.26±0.62	1.47±0.53 ^a
RC-β	7.8±4.1	9.1±3.9	8.6±7.3	9.6±5.1	8.1±4.9	9.2±5.9	8.3±6.0	9.7±6.9
LC-IMTa(mm)	0.74±0.23	0.79±0.26	0.86±0.30	0.90±0.45	0.81±0.26	0.85±0.21	0.73±0.21	0.78±0.27
LC-IMTb(mm)	1.36±0.58	1.58±0.63 ^a	1.71±0.69	1.85±0.60	1.48±0.91	1.70±0.54 ^a	1.29±0.71	1.51±0.82
LC-β	8.1±6.3	9.7±7.5	9.8±4.2	10.6±8.3	8.9±7.6	10.3±8.2	7.8±5.2	9.1±0.5
RF-IMTa(mm)	0.83±0.27	0.88±0.28	0.86±0.39	0.89±0.28	0.88±0.26	0.92±0.34	0.78±0.21	0.80±0.24
RF-IMTb(mm)	1.32±0.61	1.61±0.86 ^a	1.36±0.62	1.53±0.80	1.23±0.65	1.39±0.69	1.28±0.70	1.43±0.76
RF-β	8.9±7.1	10.3±6.1	10.1±6.3	11.8±8.1	9.1±6.3	9.2±7.3	7.3±3.7	8.6±5.1
LF-IMTa(mm)	0.78±0.27	0.84±0.23	0.80±0.24	0.85±0.26	0.82±0.21	0.85±0.27	0.75±0.22	0.79±0.27
LF-IMTb(mm)	1.39±0.67	1.65±0.58 ^a	1.72±0.87	1.87±0.50	1.43±0.78	1.57±0.68	1.24±0.73	1.41±0.62
LF-β	8.5±7.1	10.7±6.4	10.9±8.7	11.6±7.7	8.9±6.3	9.7±7.5	8.1±6.9	9.2±6.1
IMTc(mm)	1.40±0.56	1.67±0.62	1.60±0.52	1.76±0.61	1.33±0.49	1.54±0.51	1.25±0.62	1.47±0.59
IMTd(mm)	1.86±0.47	2.20±0.68	2.28±0.79	2.51±0.50	2.39±0.62	2.63±0.84	1.96±0.73	2.20±0.62

a: $P < 0.05$, 与治疗前比较。RC: 右颈动脉(right carotid artery); LC: 左颈动脉(left carotid artery); RF: 右股动脉(right femoral artery); LF: 左股动脉(left femoral artery), 下同。

2.3 药物治疗 3 年对动脉粥样硬化的影响

药物治疗 3 年中动脉 IMT 的变化值见表 3 (Table 3)。可见各组治疗前后斑块部位 IMT 均增加 (P 均 < 0.05)。对照组 IMTa 的变化值均显著高于普罗布考组的右颈动脉和舒降之组左颈动脉及右股

动脉 IMTa 的变化值 ($P < 0.05$)。舒降之组 IMTb、IMTc 和各组右侧股动脉 IMTb 的变化值显著低于对照组 ($P < 0.05$)。舒降之组和开搏通组 IMTc 的变化率显著低于对照组 ($P < 0.01$)。各组 IMTd 的变化值及变化率显著低于对照组 (P 均 < 0.05)。

表 3. 3 年后四组患者动脉内膜一中膜厚度变化值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of intima medial thickness changes in four groups after 3 years treatments

指 标	对照组	舒降之组	普罗布考组	开搏通组
RC-IMTa (μm)	70±47	48±160	40±120 ^a	54±140
RC-IMTb (μm)	260±250	200±180 ^a	230±170	220±250
LC-IMTa (μm)	64±20	38±260 ^a	47±220	46±190
LC-IMTb (μm)	240±190	150±230 ^a	220±180	210±170
RF-IMTa (μm)	57±120	30±230 ^a	47±200	45±210
RF-IMTb (μm)	280±260	180±220 ^a	210±130 ^a	150±230 ^a
LF-IMTa (μm)	62±50	46±170	44±220	51±190
LF-IMTb (μm)	230±210	150±180 ^a	170±200	170±200
IMTc (μm)	250±20	170±120 ^a	210±230	210±150
IMTd (μm)	420±350	200±180 ^b	230±210 ^b	250±220 ^a
IMTc 变化率	24.8%±27.7%	13.6%±8.6% ^b	18.5%±23%	15.1%±6.8% ^b
IMTd 变化率	29.2%±28.4%	9.5%±11.5% ^b	11%±12.8% ^b	13.4%±9.8% ^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与对照组比较。

四组患者 IMTc 及 IMTd 变化率与时间的拟和直线发现各组患者的 As 均随时间进展, 对照组进展速度最快, 药物治疗组由大到小依次为开搏通组、普罗布考组和舒降之组。

3 讨论

动脉粥样硬化(As)消退是相对于进展来说的, 它是指 As 病变已经形成后, 在一定条件下, 病变不但向前发展, 反而有所减轻、变小甚至消失的过程。近年来, 由于超声技术可对 As 病变作出定位、定性和定量诊断, 因而高频超声技术测定浅表动脉的 IMT^[1], 可做为临床监测 As 消长改变的一种简单

方法。

本文发现,小剂量舒降之能显著降低血清 TC 及 LDLC(分别为 9.7% 和 8.7%),轻度升高 HDLC(5%)。本研究选择剂量的普罗布考较舒降之可以更大幅度的降低血清 TC(11.1%),并同时降低 LDLC(9.8%) 和 HDLC(10.6%)。普罗布考调脂作用大于舒降之,可能与舒降之剂量偏小有关。

文献[2,3]报道,药物治疗可使 As 早期脂质性病变消退,而对纤维化及钙化斑块只能减缓斑块的进展。由于采用监测方法不同,As 斑块的消退率差别较大。以超声为监测手段的研究中,药物治疗后以延缓斑块进展为主,斑块消退率则较少:AsAP^[4] 临床试验研究中,应用辛伐他汀每日 40 mg 两年后,颈动脉 IMT 的增长速度为 0.036 mm;在 KAPS^[5] 研究中,普伐他汀治疗使颈总动脉斑块每年增长幅度由 0.0285 mm 减至 0.0096 mm,在股动脉斑块由 0.046 mm 减至 0.0412 mm,只有颈总动脉 IMT 等于 2.0 mm 组发生了-0.0071 mm/年的净消退。这种差别,既可能由冠状动脉和周围动脉的生物特性不同造成,也可能与采用的观察技术和方法不同有关。本研究中,动脉的各个部位均处于延缓增长的过程中。药物治疗阻止 As 进展的效果斑块的部位较明显,而对正常内膜的增厚无明显影响,对斑块进展的抑制作用在颈动脉优于股动脉。在三种药物中,以舒降之消退 As 的效果最好,以对照组 IMTc 增长幅度为 1,舒降之减少 IMTc 增长的 32%,普罗布考减少 16%,开搏通减少为 16%。以对照组 IMTd 增长幅度为 1,舒降之减少 IMTd 增长 52.4%,普罗布考为 43.5%,开搏通为 40.5%。对照组斑块进展速度快于各治疗组,各治疗组中舒降之的 As 进展速度最小,普罗布考组和开搏通组的进展速度非常接近。证明在抑制斑块进展方面以舒降之疗效最佳,普罗布考和开搏通稍差。药物对 IMTc 和 IMTd 的不同疗效间接说明斑块越大,则药物的相对疗效越好。

有关斑块消退的机理目前尚未完全明了,斑块进展减小或延缓的可能机制主要有:①LDLC 的降低造成斑块内外胆固醇的浓度梯度,有利于斑块内脂质的清除,减少泡沫细胞的形成和 LDLC 对内皮细胞的毒性。临床研究证实 LDLC 降至 125 mg/dL 以下即可抑制血管壁增厚的进展^[6]; HDL 的逆向转运作用已获得了一致的公认^[7],HDL 的分子质量小,能穿过动脉内膜,并在经过细胞膜时可做为游离胆固醇的合适接受体,将游离胆固醇携带出血管壁,

返回肝脏降解;②通过抑制 PDGF、TGF- β 1 和 bFGF^[8] 的表达,减少血管平滑肌细胞增殖。体外实验证实调脂药物、抗氧化剂和 ACEI 类药物均可减少上述生长因子的表达和分泌;③抗氧化作用^[9],舒降之和普罗布考可通过 HDL 抑制金属离子介导的 LDL 的氧化修饰,并具有摄取、贮存、转运及清除过氧化脂质的作用;开搏通可增加超氧化物歧化酶(SOD)活性,减少丙二醛产生,从而减少丙二醛-LDL 的生成,减少泡沫细胞的产生;④通过成熟胶原的牵引作用,使斑块变得致密^[10];⑤促进平滑肌细胞的凋亡;⑥抑制巨噬细胞和淋巴细胞释放炎性细胞因子^[11]。

本文结果证实:药物治疗对正常部位内膜无影响,可延缓 As 斑块部位的进展。本研究中,舒降之和普罗布考均可降低 TC 和 LDLC,延缓 As 进展的效果以舒降之为佳。高频经体表超声检测颈动脉、股动脉内膜中层厚度可以为临床随访药物干预效果提供一种有效、无创的手段。

[参考文献]

- [1] Espeland MA, Hoen H, Byington R, Howard G, Riley WA, Furberg CD. Spatial distribution of carotid intima-medial thickness as measured by B-mode ultrasonography. *Stroke*, 1994, **25**: 1 812-819
- [2] Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH, et al. On behalf of the REGRESS study group. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation*, 1995, **91**: 2 528-540
- [3] Blankenhorn DH, Hodis HN. Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**: 177-192
- [4] Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (AsAP): a prospective randomised double-blind trial. *Lancet*, 2001, **357**: 577-581
- [5] Nyyssonen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder K, Park JS, et al. Kuopio atherosclerosis prevention study (KAPS): A population based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation*, 1995, **92**: 1 758-764
- [6] Arai Y, Hirose N, Yamamura K, Kimura M, Muragana A, Fujii I. Long-term effect of lipid-lowering therapy on atherosclerosis of abdominal aorta in patients with hypercholesterolemia: noninvasive evaluation by a new image analysis program. *Angiology*, 2002, **53**: 57-68
- [7] Badimon JJ, Fuster V, Badimon L. Role of high density lipoproteins in the regression for atherosclerosis. *Circulation*, 1992, **86**: 386-94
- [8] 石樱,温进坤. 碱性成纤维细胞生长因子、新生小牛血清和肝素对大鼠血管平滑肌细胞迁移的影响. *中国动脉硬化杂志*, 1998, **6**: 189-192
- [9] 张园园,张运,张梅,高月花,李秀昌,李贵华,等. 舒降之、普罗布考、开搏通和祛瘀消斑胶囊对食饵性兔动脉粥样硬化血管内皮收缩功能的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11**: 118-122
- [10] Sukhova GK, Schonbeck H, Rabkin E, Schoen FJ, Poole AR, Billingham RC. Evidence for increased collagenolysis by atheromatous plaques. *Circulation*, 1999, **99**: 2 503-509
- [11] 严鹏科,廖瑞芳,杨永宗. 普罗布考对巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶 9 的抑制作用. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11**: 199-202

(此文编辑 胡必利)