

# 替米沙坦对不稳定型心绞痛患者内皮祖细胞数量及高敏C-反应蛋白的影响

倪卫(内江市第一人民医院心内科, 四川省内江市 641000)

## 文章亮点:

试验通过检测使用替米沙坦的不稳定型心绞痛患者内皮祖细胞数量及高敏C-反应蛋白水平,发现替米沙坦具有动员内皮祖细胞,促进血管内皮修复,降低高敏C-反应蛋白水平及抑制炎症反应的作用,为临床防治动脉粥样硬化性疾病提供更好的依据。

## 关键词:

组织构建; 血管内皮细胞; 冠状动脉粥样硬化型心脏病; 不稳定型心绞痛; 替米沙坦; 内皮祖细胞; 高敏C-反应蛋白; 炎症反应; 过氧化物酶增殖物活化受体 $\gamma$ ; 治疗

## 主题词:

不稳定型心绞痛; 替米沙坦; 内皮祖细胞; 高敏C-反应蛋白; 治疗

## 基金资助:

四川省科技厅自然科学基金计划(05JY029-105-1)

## 摘要

**背景:** 动脉粥样硬化斑块是人体内低程度的慢性炎症反应。替米沙坦具有降血压、保护靶器官和抑制炎症的作用,还可部分激动过氧化物酶增殖物活化受体 $\gamma$ 受体,增加内皮祖细胞数量,抑制粥样斑块血管壁细胞的炎症反应。

**目的:** 观察替米沙坦对不稳定型心绞痛患者外周血内皮祖细胞及高敏C-反应蛋白的影响。

**方法:** 选择2012年1月至2013年12月期间于内江市第一人民医院就诊的不稳定型心绞痛患者200例,随机分为常规治疗组和替米沙坦治疗组,每组100例。统计每位患者的一般临床资料,测定治疗前、治疗4、8周后患者外周血中内皮祖细胞的数量和高敏C-反应蛋白水平。

**结果与结论:** 治疗4、8周后,替米沙坦治疗组的内皮祖细胞数量百分比均较治疗前和常规治疗组有明显升高( $P < 0.05$ )。外周血高敏C-反应蛋白水平分析表明,治疗4、8周后,两组高敏C-反应蛋白水平均降低,且替米沙坦治疗组明显低于常规治疗组( $P < 0.05$ )。结果证实,替米沙坦具有动员内皮祖细胞,促进血管内皮修复,降低高敏C-反应蛋白水平,抑制炎症反应的作用。

倪卫. 替米沙坦对不稳定型心绞痛患者内皮祖细胞数量及高敏C-反应蛋白的影响[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(29):4701-4705.

## Effects of telmisartan on endothelial progenitor cells and high sensitive C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris

Ni Wei (Department of Cardiology, First People's Hospital of Neijiang, Neijiang 641000, Sichuan Province, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** Atherosclerotic plaque is chronic low-level inflammation in human body. Telmisartan can lower blood pressure, protect the target organs and inhibit inflammation, also partially activate peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , increase the number of progenitor cells, and inhibit inflammation of vascular wall cells.

**OBJECTIVE:** To observe the effects of telmisartan on endothelial progenitor cells and high-sensitivity C-reactive protein in peripheral blood of patients with unstable angina pectoris.

**METHODS:** 200 patients with unstable angina pectoris who consulted the doctors of the First People's Hospital of Neijiang from January 2012 to December 2013 were randomly divided into contrast group and telmisartan group, with 100 patients in each group. The general clinical data of each patient was collected. Peripheral venous blood was taken before treatment and 4, 8 weeks after treatment. Endothelial progenitor cells and high-sensitivity C-reactive protein level were detected.

**RESULTS AND CONCLUSION:** At 4 and 8 weeks after treatment, the percentage of endothelial progenitor cells in telmisartan group was significantly higher than those before treatment and that of contrast group ( $P < 0.05$ ). At 4 and 8 weeks after treatment, the high-sensitivity C-reactive protein level was decreased significantly in telmisartan group compared with before treatment. The telmisartan group had a significantly lower level than the contrast group ( $P < 0.05$ ). Telmisartan can promote the proliferation of endothelial progenitor cells and restoration of damaged vessels. It can also reduce high-sensitivity C-reactive protein level and inhibit the inflammatory reaction.

倪卫, 副主任医师, 内江市第一人民医院心内科, 四川省内江市 641000

通讯作者: 倪卫, 副主任医师, 内江市第一人民医院心内科, 四川省内江市 641000

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.29.019  
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2014)29-04701-05

稿件接受: 2014-06-13

Ni Wei, Associate chief physician, Department of Cardiology, First People's Hospital of Neijiang, Neijiang 641000, Sichuan Province, China

Corresponding author: Ni Wei, Associate chief physician, Department of Cardiology, First People's Hospital of Neijiang, Neijiang 641000, Sichuan Province, China

Accepted: 2014-06-13

**Subject headings:** unstable angina pectoris; telmisartan; endothelial progenitor cells; high sensitive C-reactivity protein; treatment

**Funding:** Natural Science Foundation of Sichuan Provincial Science and Technology Department, No. 05JY029-105-1

Ni W. Effects of telmisartan on endothelial progenitor cells and high sensitive C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(29):4701-4705.

## 0 引言 Introduction

不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)是冠状动脉粥样硬化性心脏病急性事件的一种,多由动脉粥样斑块不稳定引起。现已表明动脉粥样硬化斑块是人体内低程度的慢性炎症反应<sup>[1]</sup>。斑块的稳定性与斑块脂质池大小、炎症细胞数量和纤维帽厚度等因素相关,但斑块内的炎症反应是斑块不稳定的重要因素。高敏C-反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)是反映炎症反应的重要标记物,是由白细胞介素6及肿瘤坏死因子等细胞因子诱导的急性时相蛋白<sup>[2]</sup>。在最初,高敏C-反应蛋白仅作为动脉粥样硬化的一种生物学标志物,现在已成为动脉粥样硬化的递质<sup>[3]</sup>,血管内皮具有炎症时,会产生大量的高敏C-反应蛋白沉积,由于炎症细胞中含有高敏C-反应蛋白,所以其可通过活化炎症细胞的途径引起血管内皮的损伤,造成血管功能障碍。有研究表明,高敏C-反应蛋白与冠状动脉痉挛综合征有着密切联系,可作为冠状动脉疾病炎症反应程度的指标之一,具有很强的预测性<sup>[4-5]</sup>。

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)源于骨髓细胞,由于其具有增殖、迁移、分化为成熟内皮细胞的能力,对维持正常血管内皮损伤与修复的平衡具有重要作用。有研究在20世纪90年代首次证实外周血中存在能分化为血管内皮细胞的前体细胞。近年来研究显示内皮祖细胞在受损血管的内皮修复过程中起关键作用,并在外周血管疾病、心脑血管疾病、创伤愈合及肿瘤血管形成过程中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。Kawamoto等<sup>[7]</sup>研究发现,在冠状动脉前降支结扎的心肌缺血模型中,静脉注射经体外扩增的内皮祖细胞可明显增加缺血区血供,减少缺血面积,改善心室功能。此外,有研究发现动脉粥样硬化患者外周血内皮祖细胞数量下降约50%,可能是内皮祖细胞减少促进了斑块的发生发展<sup>[8]</sup>。

替米沙坦是一种口服非肽类Ang II受体拮抗剂,可选择性不可逆结合AT1受体,起到降压和保护靶器官、抑制炎症的作用;还可部分激动过氧化物酶增殖物活化 $\gamma$ 受体,增加内皮祖细胞数量,抑制粥样斑块血管壁细胞的炎症反应<sup>[9-10]</sup>。过氧化物酶增殖物活化受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR- $\gamma$ )是一类配体激活的核转录因子超家族成员之一。过氧化物酶增殖物活化 $\gamma$ 受体在炎症、糖代谢和脂代谢的调节中起着重要的作用,炎症反应中,过氧化物酶增殖物活化 $\gamma$ 受体可通过竞争抑制炎症信号通路(如JAK-STAT, NF-KB, NFAT和AP-1等)和炎症递质的生成起到抑制炎症反应的作用;而且在人类和小鼠粥样斑块损伤中明显表达<sup>[11]</sup>。已有研究发现过氧化物

酶增殖物活化 $\gamma$ 受体激活剂可增加骨髓和外周血内皮祖细胞的数量,抑制炎症反应,进而抑制动脉粥样硬化的进展<sup>[12-15]</sup>。替米沙坦作为激动过氧化物酶增殖物活化 $\gamma$ 受体的常用药物之一,是否发挥抑制炎症反应的作用,同时影响内皮祖细胞数量,目前仍不清楚。

因此,试验通过检测使用替米沙坦不稳定型心绞痛患者的内皮祖细胞数量及高敏C-反应蛋白水平,以探讨替米沙坦是否具有动员内皮祖细胞,抑制炎症反应的作用,为临床防治动脉粥样硬化型疾病提供参考依据。

## 1 对象和方法 Subjects and methods

**设计:** 回顾性病例分析。

**时间及地点:** 于2012年1月至2013年12月期间于内江市第一人民医院完成。

**对象:** 选择2012年1月至2013年12月期间于内江市第一人民医院就诊的不稳定型心绞痛患者200例,平均(63.21±11.02)岁,男109例,女91例。文章用分层抽样方法随机分为常规治疗组和替米沙坦治疗组。患者均已签署知情同意书。

**不稳定型心绞痛诊断标准:** 根据WHO制定的冠状动脉粥样硬化型心脏病不稳定型心绞痛诊断标准,病程持续1个月以上,日常生活中或运动后诱发心绞痛发作,静息心电图正常,心绞痛发作时或负荷试验后出现缺血性ST段改变或静息呈缺血性心电图异常者,心肌酶学水平不超过正常高限,无心肌梗死病史。

**纳入标准:** ①符合不稳定型心绞痛的诊断标准。②首次就诊者。③既往未服用过治疗冠状动脉粥样硬化型心脏病的药物。

**排除标准:** ①既往服用过血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂类药物治疗的患者。②对血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂药物过敏或有禁忌证的患者。③脑血管病、肝肾功能异常、凝血功能异常、内分泌紊乱、甲状腺功能异常、肿瘤以及感染性疾病患者。④临床资料或试验数据不全者。

对所有入选患者采集相关资料,包括姓名、性别、年龄、血压、体质量指数、吸烟、高血压病病史、冠状动脉粥样硬化型心脏病家族史、糖尿病史。

**方法:**

**药物治疗:** 两组患者均服用阿司匹林、氯吡格雷等药物。常规治疗组按要求服用单硝酸异山梨酯片(山东力诺科峰药业,批号:H10940140)20 mg/次,2次/d,酒石酸美

## 替米沙坦干预不稳定型心绞痛患者试验用相关试剂及仪器:

试剂及仪器	来源
藻红蛋白(phyco-erythrin, PE)标记的VEGFR-2 <sup>+</sup> /KDR <sup>+</sup> 单克隆抗体	R&D公司, 美国
FTIC标记的CD34抗体	Beckman公司, 美国
流式检测专用红细胞裂解液试剂盒	R&D公司, 美国
超敏C-反应蛋白(hs-CRP)测定试剂盒(胶乳增强免疫透射比浊法)	上海捷门
流式细胞仪, CX9全自动生化分析仪	Beckman公司, 美国

托洛尔片(阿斯利康制药, 批号: H32025391)50 mg/次, 2次/d, 苯磺酸氨氯地平片(辉瑞制药, 批号: H10950224)5 mg/次, 1次/d, 及阿托伐他汀钙片(辉瑞制药, 批号: J20120050)20 mg/d, 加服安慰剂。替米沙坦治疗组除服用以上药物外, 加服替米沙坦片(Boehringer-Ingelheim公司, 批号: J20090089)80 mg/d, 连服2个月。

**内皮祖细胞数量和高敏C-反应蛋白的检测:** 抽取入选患者在治疗前、治疗4周后和8周后的空腹外周静脉血, 应用FTIC标记的CD34抗体, 藻红蛋白(phyco-erythrin, PE)标记的VEGFR-2<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>单克隆抗体, 流式检测专用红细胞裂解液试剂盒(R&D公司, 美国)及流式细胞仪检测分析CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>双标记阳性细胞的百分比。内皮祖细胞数量以内皮祖细胞占外周血有核细胞的百分比表示。

**流式检测方法:** 从抽取的外周静脉血中各取100 μL, 分别加入2个15 mL的离心管中。其中一支作阴性对照(未加PE标记和APC标记的抗体), 另一支中加入10 μL FTIC标记的CD34抗体及10 μL PE标记的VEGFR-2<sup>+</sup>/KDR单克隆抗体, 振荡混匀, 室温避光孵育15 min。加入2 mL经稀释的红细胞裂解液, 振荡混匀, 避光放置10 min, 离心5 min (300×g), 弃上清。加入缓冲液清洗后离心5 min (300×g), 弃上清。加入400 μL稀释后洗液及50 μL固定液, 上流式检测分析CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>双标记阳性细胞的百分比。以内皮祖细胞占外周血有核细胞的百分比代表外周血内皮祖细胞数量。

采用免疫透射比浊法, 严格按试剂盒说明书操作, 测定血清高敏C-反应蛋白水平。

**主要观察指标:** 观察两组患者在治疗前、治疗4周后和8周后的外周血内皮祖细胞数量和高敏C-反应蛋白水平变化。

**统计学分析:** 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料以百分率表示, 应用SPSS 12.0软件进行统计学分析, 组间计量资料差异的比较采用两样本 $t$ 检验, 组间计数资料差异的采用 $\chi^2$ 检验分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

## 2 结果 Results

**2.1 受试者数量分析** 纳入对象常规治疗组和替米沙坦治疗组各100例, 常规治疗组中途退出3例, 替米沙坦治疗

组中途退出5例, 后经及时补充研究对象。最终100例患者纳入结果分析。

**2.2 受试者基线资料比较** 常规治疗组与替米沙坦治疗组患者的性别构成比例和年龄差异无显著性意义( $P > 0.05$ ); 两组内有吸烟史、冠状动脉粥样硬化型心脏病家族史、糖尿病史和高血压病史的患者例数差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 见表1。

**2.3 不稳定型心绞痛患者联合用药情况比较** 治疗过程中, 常规治疗组与替米沙坦治疗组患者联合使用单硝酸异山梨酯片、酒石酸美托洛尔片、苯磺酸氨氯地平片和阿托伐他汀钙片8周的情况比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 见表2。

**2.4 不稳定型心绞痛患者联合用药治疗后内皮祖细胞数量和血清高敏C-反应蛋白水平的比较** 治疗前两组的内皮祖细胞数量和血清高敏C-反应蛋白水平比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。治疗4, 8周后, 替米沙坦治疗组的内皮祖细胞数量百分比均较常规治疗组有明显升高( $P < 0.05$ )。替米沙坦治疗组, 治疗4, 8周后的内皮祖细胞数量比治疗前均有显著提高( $P < 0.05$ ); 常规治疗组, 治疗4, 8周后的内皮祖细胞数量比治疗前差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。血清高敏C-反应蛋白水平分析表明, 治疗4, 8周后, 两组高敏C-反应蛋白水平均降低, 且替米沙坦治疗组明显低于常规治疗组( $P < 0.05$ )。见表3。

## 3 讨论 Discussion

不稳定型心绞痛是老年患者常见的心脏疾病, 临床表现介于稳定型心绞痛和急性心肌梗死之间, 具有绞痛症状进行性增加、持续时间延长等特征, 其病理基础是冠状动脉粥样硬化斑块的破裂, 在血管狭窄的基础上引发血栓形成、微血管堵塞, 导致急性或亚急性心肌供血的减少; 而炎症反应是动脉粥样斑块发生发展过程中最重要的病理改变<sup>[16]</sup>。由于其具有独特的病理生理机制以及临床预后, 处理不当可能会发展为急性心肌梗死, 预防和治疗不稳定型心绞痛就显得极为重要。在心血管疾病的损伤反应的学说中, 动脉粥样硬化与血管内皮细胞有着十分密切的关系, 内皮细胞损伤导致的血管内皮功能失常是引起动脉粥样硬化的起始因素。血管内皮细胞位于血管内膜的表层, 是血管内表面的屏障, 通过产生和分泌多种生物活性物质, 起到调节血管舒张和收缩、血管平滑肌细胞生长和增殖的作用, 此外, 还可以防止血小板黏附, 抑制血栓形成<sup>[17]</sup>。一旦内皮细胞出现损伤, 就有可能导致血管舒缩功能失常, 血小板及炎性细胞活化黏附。这也是动脉粥样硬化及经皮冠脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)后再狭窄重要的病理生理过程。在动脉粥样硬化的发展过程中, 血管会出现内皮损伤和修复不全, 这也会导致血管平滑肌迁移和增殖, 促发血管腔狭窄<sup>[18]</sup>。因此, 促进血管内皮修复、改善内皮功能在预防和改善增殖性血管疾病中具有不容忽视的作用。

表 1 两组不稳定型心绞痛患者临床资料比较

Table 1 Clinical data of patients in two groups

(n=100)

组别	性别(男/女, n)	年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	吸烟史[n(%)]	冠状动脉粥样硬化型心脏病家族史[n(%)]	糖尿病史[n(%)]	高血压病史[n(%)]
常规治疗组	56/44	63.78 $\pm$ 10.51	45(45)	18(18)	36(36)	38(38)
替米沙坦治疗组	53/47	62.23 $\pm$ 11.72	40(40)	14(14)	40(40)	42(42)

表注: 常规治疗组与替米沙坦治疗组患者的性别构成比例和年龄差异无显著性意义( $P > 0.05$ ); 两组内有吸烟史、冠状动脉粥样硬化型心脏病家族史、糖尿病史和高血压病史的患者例数差异均无显著性意义( $P > 0.05$ )。

表 3 两组患者用药前、用药后 4 周和 8 周内皮祖细胞数量和血清高敏 C-反应蛋白水平比较

Table 3 Comparison of endothelial progenitor cells and high-sensitivity C-reactive protein before treatment and 4, 8 weeks after treatment ( $\bar{x}\pm s$ , n=100)

组别	内皮祖细胞数量百分比 (%)			血清高敏C-反应蛋白水平 (mg/L)		
	治疗前	治疗4周后	治疗8周后	治疗前	治疗4周后	治疗8周后
常规治疗组	0.029 $\pm$ 0.020	0.033 $\pm$ 0.025 <sup>b</sup>	0.035 $\pm$ 0.023 <sup>b</sup>	8.23 $\pm$ 1.98	5.46 $\pm$ 1.05 <sup>b</sup>	4.51 $\pm$ 0.99 <sup>b</sup>
替米沙坦治疗组	0.025 $\pm$ 0.022	0.053 $\pm$ 0.028	0.069 $\pm$ 0.032	8.55 $\pm$ 2.06	3.53 $\pm$ 0.87 <sup>ab</sup>	2.58 $\pm$ 0.67 <sup>ab</sup>

表注: 治疗 4, 8 周后, 替米沙坦治疗组的内皮祖细胞数量百分比均较常规治疗组有明显升高( $P < 0.05$ )。血清高敏 C-反应蛋白水平分析表明, 治疗 4, 8 周后, 两组高敏 C-反应蛋白水平均降低, 且替米沙坦治疗组明显低于常规治疗组( $P < 0.05$ )。与常规治疗组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。与治疗前相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 不稳定型心绞痛患者治疗 8 周内联合用药情况比较

Table 2 Drug combination within 8 weeks after treatment

[n=100, n(%)]

组别	单硝酸异山梨酯片	酒石酸美托洛尔片	苯磺酸氨氯地平片	阿托伐他汀钙片
常规治疗组	77(77)	83(83)	60(60)	94(94)
替米沙坦治疗组	82(82)	89(89)	65(65)	88(88)

表注: 常规治疗组与替米沙坦治疗组患者联合使用单硝酸异山梨酯片、酒石酸美托洛尔片、苯磺酸氨氯地平片和阿托伐他汀钙片 8 周的情况比较差异无显著性意义。

对于不稳定型心绞痛患者, 治疗的关键是抑制炎症反应, 重建冠状动脉血流。研究表明ACEI或ARB药物可以抑制冠状动脉粥样硬化型心脏病炎症反应的途径有以下几种: 首先, 由于Ang II是肾素血管紧张素系统中重要的血管活性因子, 可激活多种前炎症因子的表达, 诱导血清高敏C-反应蛋白水平增加, 因此Ang II受体拮抗剂可竞争性抑制Ang II与血管紧张素II 1(AT1)的结合, 降低血清高敏C-反应蛋白水平, 同时上调AT2的活性, 促使血管内皮产生使血管扩张的活性物质, 如一氧化氮、前列腺素、缓激肽等, 从而起到稳定斑块, 降压和保护靶器官的作用<sup>[19-20]</sup>。再者, 内皮祖细胞是成熟内皮细胞的前体细胞, 存在于外周血中的内皮祖细胞可参与出生后的血管新生和损伤血管的再内皮化过程, 对内皮修复、维持血管稳定具有重要作用, 从而抵抗炎症反应<sup>[21-22]</sup>; 近研究发现存在于外周血中的内皮祖细胞可参与出生后的血管新生和损伤血管的再内皮化过程, 对内皮修复、维持血管稳定有利的生物学功能具有重要作用<sup>[23]</sup>。一些研究发现在组织缺血、血管损伤、心血管危险因素、严重烧伤等病理性刺激及药物作用下循环内皮祖细胞数量可发生变化。过氧化物酶增殖物活化 $\gamma$ 受体激活剂除了具有促进胰岛素介导的骨骼肌摄取葡萄糖和降低血压的作用外, 还具有增加内皮祖细胞数量, 抑制炎症反应的作用<sup>[24-25]</sup>。

近年来临床研究表明, Ang II受体拮抗剂类药物能够降低血压, 保护靶器官, 降低心血管事件的发生率<sup>[26]</sup>; 替米沙坦是一种Ang II受体拮抗剂, 可有效控制血压, 对靶器官有良好的保护作用。有研究表明<sup>[27]</sup>, 替米沙坦可以有效改善血管内皮细胞的功能, 对血压具有调控作用。但是替米沙坦是否具有动员内皮祖细胞, 降低血清高敏C-反应蛋白水平的的作用目前尚不十分清楚。高敏C-反应蛋白是机体敏感反映炎症反应状态的指标之一, 与冠状动脉粥样硬化的发生发展有密切关系<sup>[28-29]</sup>。因此, 本试验采用成组对照研究的方法, 探讨替米沙坦对不稳定型心绞痛患者外周血内皮祖细胞及高敏C-反应蛋白水平的影响。

试验结果显示药物治疗4周及8周后, 替米沙坦治疗组的内皮祖细胞数量百分比均较治疗前有明显升高, 而常规治疗组治疗前后的内皮祖细胞数量无统计学差异。在治疗4周及8周后, 替米沙坦治疗组的内皮祖细胞数量百分比与常规治疗组相比均有明显升高。上述结果提示替米沙坦有增加内皮祖细胞数量的作用, 而硝酸酯类、 $\beta$ 阻滞剂、钙拮抗剂及他汀类药物没有这一作用, 从而间接地说明替米沙坦可激动过氧化物酶增殖物活化 $\gamma$ 受体, 进而动员内皮祖细胞, 使得内皮细胞修复大于损害, 稳定动脉粥样斑块。血清高敏C-反应蛋白水平分析显示, 药物治疗4, 8周后, 替米沙坦治疗组和常规治疗组都降低, 但替米沙坦治疗组降低程度更为明显。试验结果提示, 不稳定型心绞痛患者的常规用药可以在一定程度上降低高敏C-反应蛋白水平, 但替米沙坦组降低得更多, 说明替米沙坦在常规药物治疗的基础上进一步降低高敏C-反应蛋白水平。常规药物降低高敏C-反应蛋白可能与血管扩张, 稳定斑块, 炎症反应降低有一定的关系, 具体作用机制尚需要研究; 而替米沙坦能够更好地抑制炎症反应, 可能与具有拮抗AT1受体, 激动过氧化物酶增殖物活化 $\gamma$ 受体的途径有关<sup>[30]</sup>, 能够更强烈地抑

制炎症反应。试验只是选择了替米沙坦作为研究,未与其他血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂类药物进行比较,尚需进一步验证替米沙坦具有激动过氧化物酶增殖物活化 $\gamma$ 受体而动员内皮祖细胞的独特作用。

综上所述,替米沙坦可增加外周血内皮祖细胞数量,促进血管内皮修复,并有降低高敏C-反应蛋白水平、抑制炎症反应,进而稳定斑块并改善心肌功能的作用,有利于预防和治疗不稳定型心绞痛。

**致谢:** 本文曾得到泸州医学院附属医院范忠才教授的指导,特此深表谢意!

**作者贡献:** 试验的设计、研究过程及论文写作由倪卫副主任医师独立完成。

**利益冲突:** 文章及内容不涉及相关利益冲突。

**伦理要求:** 根据中华人民共和国国务院颁发的《医疗机构管理条例》,在试验前将试验方案和风险告知对方,并签署知情同意书。

**学术术语:** 不稳定型心绞痛-是介于劳累性稳定型心绞痛与急性心肌梗死和猝死之间的临床表现,特征是心绞痛症状进行性增加,新发作休息或夜间性心绞痛或出现心绞痛持续时间延长。不稳定型心绞痛如得不到及时治疗,患者可能发展为急性心肌梗死。

**作者声明:** 文章为原创作品,无抄袭剽窃,无泄密及署名和专利争议,内容及数据真实,文责自负。

#### 4 参考文献 References

- [1] 李雪艳,吴新华.炎症在急性冠脉综合征中的作用及意义研究[J].实用心脑血管病杂志,2012,20(5):927-928.
- [2] 熊军,陈铭,柳文菊,等.冠状动脉粥样硬化型心脏病患者检测高敏C-反应蛋白的意义[J].国际检验医学杂志,2011,32(4):483-484.
- [3] Luo P, Li L, Wang LX, et al. Effects of atorvastatin in combination with ezetimibe on carotid atherosclerosis in elderly patients with hypercholesterolemia. Genet Mol Res. 2014;13(2):2377-2384.
- [4] Ridker PM, Burntnng JE, Shih J, et al. Prospective study of C reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. Circulation. 1998;98(8):731-736.
- [5] Tataru MC, Heinrich J, Jun ker R, et al. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. Eur Heart J. 2000;21(12):1000-1008.
- [6] 白小涓.内皮祖细胞在动脉粥样硬化易损斑块中的作用[J].中国动脉硬化杂志,2011,19(7):543-546.
- [7] Kawamoto A, Gwon HC, Lwaguro H, et al. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. Circulation. 2001;103(5):634-637.
- [8] 郭长磊,李红军.内皮祖细胞与冠状动脉病变严重程度的分析[J].中国现代药物应用,2010,4(20):53-54.
- [9] 林泽鹏,金光临,张志伟.替米沙坦对老年高血压不稳定型心绞痛患者脂联素及C-反应蛋白的影响[J].中华老年医学杂志, 2005, 24(8):631-633.
- [10] 郭完计,李晶,郭倩云,等.替米沙坦对不稳定型心绞痛患者血清hs-CRP、MMP-9和Ang II 水平的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2012,4(1):20-22.
- [11] 马晶晶,章涛.PPAR $\gamma$ 功能与疾病关系研究进展[J].中国药理学通报,2012,28(5):601-604.
- [12] 王静,徐萍,侯彦强,等.PPAR $\gamma$ 激动剂对单核细胞炎症反应的调控作用[J].上海交通大学学报(医学版),2012,32(7):861-865.
- [13] 郭倩云,郭完计,李晶,等.替米沙坦对老年不稳定型心绞痛患者血清hs-CRP、MMP-9和Ang II 水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(7):775-777.
- [14] 杨大春,马双陶,唐兵,等.替米沙坦对高血压伴不稳定型心绞痛患者单核细胞中PPARs表达的影响[J].中国药理学通报, 2010, 26(7): 882-885.
- [15] 郑虹,米树华,杨红霞,等.替米沙坦对老年原发性高血压伴代谢综合征血尿酸和超敏C-反应蛋白的影响[J].心肺血管病杂志, 2011, 30(2):107-109.
- [16] 董西刚,孙林,张戈.易损斑块的血清标记物研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2012,20(6):568-572.
- [17] Michiels C. Endothelial cell functions. J Cell Physio. 2003; 196(3):430-443.
- [18] Ferns GA, Avades TY. The mechanisms of coronary restenosis: insights from experimental medels. lint J Exp Pathol. 2000;81(2):63-88.
- [19] 印章.替米沙坦对不稳定型心绞痛患者内皮祖细胞和高敏C-反应蛋白的作用[J].临床荟萃,2013,28(8):858-860.
- [20] 杨军,张桂芳.血管紧张素 II 受体拮抗剂特征及应用进展[J].中国当代医药,2011,18(23):22-23.
- [21] Siragusa M, Sessa WC. Telmisartan exerts pleiotropic effects in endothelial cells and promotes endothelial cell quiescence and survival. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33(8):1852-1860.
- [22] 曹政,杨勇,吴瑞霞,等.替米沙坦通过磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶途径改善内皮祖细胞的功能活性[J].中国动脉硬化杂志,2012,20(12):1083-1087.
- [23] Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization:a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow derived endothelial progenitor cells. Circulation. 2002;105(25):3017-3024.
- [24] Yang N. Apolipoprotein A-I mimetic peptidereverse D-4F improves the biological functions of mouse bone marrow derived late EPCs via PI3K/AKT/eNOS pathway. Mol Cell Biol Chem. 2013;377(1-2):229-236.
- [25] Mills NL, Tura O, Padfield GJ, et al. Dissociation of phenotypic and functional endothelial progenitor cells in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Heart. 2009;95(14):2003-2008.
- [26] Klinghammer L, Urschel K, Cichal I, et al. Impact of telmisartan on the inflammatory state in patients with coronary atherosclerosis-Influence on IP-10, TNF- $\alpha$  and MCP-1. Cytokine. 2013;62(2):290-296.
- [27] 于海波,韩雅玲,王祖禄,等.替米沙坦降压疗效的临床研究[J].高血压杂志,2004,12(6):515-518.
- [28] 李萍,田毅.急性冠状动脉综合征患者治疗前后血浆炎症因子水平的变化及意义[J].中国药物与临床,2012,12(9):1176-1177.
- [29] 刘继烈.瑞舒伐他汀对不稳定型心绞痛患者C-反应蛋白的影响[J].实用心脑血管病杂志,2012,20(5):774-775.
- [30] 贺芬芬,李哈妮,孙芳玲,等.药物稳定动脉粥样硬化易损斑块的研究进展[J].中国康复理论与实践,2012,18(10):934-938.