

· 临床研究 ·

氯沙坦钾治疗心脏X综合征临床疗效观察及预测因素分析

朱茂芳¹, 季 军², 周 鹏², 刘柏杨², 俞 建³, 黄菁菁^{4*}¹南京医科大学第二附属医院急诊科, 江苏 南京 210011; ²南京医科大学第二临床医学院, 江苏 南京 211166; ³南京医科大学第二附属医院心内科, ⁴老年科, 江苏 南京 210011

[摘要] 目的:探讨氯沙坦钾对心脏X综合征(cardiac syndrome X, CSX)的临床疗效并对治疗效果进行预测因素分析。方法:将2015年1月—2019年6月南京医科大学第二附属医院门急诊收治的86例X综合征女性患者随机分为两组:治疗组($n=42$)予氯沙坦钾口服20周,安慰剂组($n=44$)予安慰剂治疗。通过颈部血管彩色多普勒超声及西雅图心绞痛量表(Seattle angina questionnaire, SAQ)进行随访,对比治疗后两组患者的临床疗效,并对治疗效果进行预测因素分析。结果:86例患者均完成了20周的治疗,并重复进行了SAQ评估,治疗组与安慰剂组基线资料匹配度高。与安慰剂组相比,治疗组心绞痛频率明显降低,生活质量及机体功能状态较好($P=0.031$)。氯沙坦钾治疗($P=0.04$)、颈内动脉阻力指数($P=0.037$)和较低的基线心绞痛发生率($P<0.001$)是改善心绞痛评分的重要独立预测因素。结论:在无梗阻性冠心病的情况下,予氯沙坦钾治疗可改善有缺血症状和体征的X综合征女性的微血管功能,这种改善与动脉阻力下降和心绞痛的减少有关。

[关键词] 心脏X综合征;微血管功能;氯沙坦钾;肾素-血管紧张素系统

[中图分类号] R541.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)01-114-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20210121

Clinical observation and exploratory factor analysis of losartan potassium in the treatment of cardiac syndrome X

ZHU Maofang¹, JI Jun², ZHOU Peng², LIU Boyang², YU Jian³, HUANG Jingjing^{4*}¹Emergency Department, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011; ²the Second Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ³Department of Cardiology, ⁴Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of losartan potassium in the treatment of cardiac syndrome X (CSX) and to analyze the predictive factors of its therapeutic effect. **Methods:** A total of 86 female patients with CSX admitted to our hospital from January 2015 to June 2019 were randomly divided into two groups: the treatment group ($n=42$) received losartan potassium orally for 20 weeks, and the placebo group ($n=44$) received placebo treatment. The clinical efficacy and predictive factors of treatment effect were compared between the two groups. **Results:** 86 women completed 20 weeks of treatment and repeated the Seattle angina questionnaire (SAQ) assessment. The baseline data of the treatment group and the placebo group matched well. Compared with placebo group, the treatment group was associated with improved frequency of angina pectoris, lower incidence of angina pectoris, better quality of life and body function ($P=0.031$). Losartan potassium treatment ($P=0.04$), Internal carotid artery resistance index ($P=0.037$) and lower baseline angina freedom ($P<0.001$) were important independent predictors of improving angina score. **Conclusion:** In the absence of obstructive coronary heart disease, losartan potassium therapy can improve microvascular function in CSX women with ischemic symptoms, which is related to the decrease of arterial resistance and angina.

[Key words] cardiac syndrome X; microvascular function; losartan potassium; renin-angiotensin system

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(01): 114-117, 134]

[基金项目] 江苏省大学生创新创业训练计划重点项目(201910312002Z);南京医科大学科技发展基金重点项目(2013NJMU057)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: jingjinghuang@njmu.edu.cn

心脏X综合征(cardiac syndrome X, CSX)又称为微血管性心绞痛(microvascular angina, MVA),是指临床上具有典型的劳力型心绞痛症状,运动负荷试验有ST段压低,但冠状动脉造影正常的一类综合征,以绝经后女性为主要患病人群^[1]。这类患者常反复就诊于各大医院门急诊,但由于目前医学界对这类无梗阻性冠心病的缺血病理机制并不明确^[2],仅临时给予药物对症处理并建议患者心理科进一步治疗,使得这类患者很少接受正规有效的治疗。因此寻找有效的治疗方案成为本研究的主要任务。本研究旨在探讨氯沙坦钾治疗CSX的临床疗效并对治疗效果进行预测因素分析。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2015年1月—2019年6月南京医科大学第二附属医院门急诊收治的CSX女性患者86例,随机双盲分为两组:治疗组($n=42$)予氯沙坦钾口服20周,安慰剂组($n=44$)予安慰剂治疗。入组患者为年龄55~75岁的绝经女性,均符合下列标准^[3]:①有典型的劳力型心绞痛;②心电图平板运动试验阳性;③冠状CTA或冠脉造影提示冠状动脉主干及主要分支无50%以上狭窄;④停用硝酸酯类、激素类及精神类药品超过1个月。排除标准:急性冠状动脉综合征;合并心肌桥;未控制的高血压;纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级Ⅲ或Ⅳ级心力衰竭,射血分数 $\leq 35\%$;有行冠状动脉搭桥或经皮冠状动脉介入治疗手术史;未经纠正的先心病或瓣膜性心脏病;肥厚型心肌病;合并严重肝肾功能不全、卒中或肿瘤患者(可能在6个月内住院或死亡);有甲状腺相关疾病及用药史;有酗酒或镇静类药品使用记录;有心理医疗障碍;近期有创伤或行外科手术等病史;有药物过敏史的受试者;在计划入组后30 d内服用了血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)的受试者;本研究经南京医科大学第二附属医院伦理审查委员会审核通过(2014-KY-057),所有患者在入组前均签署知情同意书。

1.2 方法

基线评估包括综合人口统计学、临床数据、临床检查和血液结果分析。符合诊断标准的受试者以双盲方式随机分配到氯沙坦钾治疗组或安慰剂组,分配至治疗组的患者每天服用氯沙坦钾100 mg。

颈部血管彩色多普勒超声检测:使用GE ViVid3型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为7~12 MHz。两组患者分别在入组前和20周后接受2次CDUS检测。检测按颈动脉走行,分别检查右颈总动脉(right common carotid artery, RCCA)、右颈内动脉(right internal carotid artery, RICA)、左颈总动脉(left common carotid artery, LCCA)、左颈内动脉(left internal carotid artery, LICA)及分叉。测量指标包括:颈动脉内膜-中层厚度(intima-media thickness, IMT)、收缩期峰值流速(V_s)、舒张末期流速(V_d)、阻力指数(resistance index, RI)。

西雅图心绞痛量表(SAQ):收集治疗前后SAQ问卷,疗效参数使用SAQ随时间变化的标准积分。SAQ测定共有11项问题,包括躯体活动受限程度(physical limitation, PL)、心绞痛稳定状态(angina stability, AS)、心绞痛发作频率(angina attack frequency, AF)、治疗满意程度(treatment satisfaction, TS)和疾病认知程度(disease cognition, DS)5个维度^[4]。对受试者进行逐项评分获得SAQ各维度总分,将得分按以下公式转化成标准积分:标准积分=(实际得分-该方面最低得分)/(该方面最高分-该方面最低分) $\times 100$ 。评分越高,患者心绞痛发生率越低,生活质量及机体功能状态越好,其内部一致性系数为0.81^[5]。

1.3 统计学方法

使用SPSS22.0软件分析数据。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本 t 检验;计数资料以百分数表示,采用 χ^2 检验。在无结构型(UN)方差/协方差结构下,将基线SAQ心绞痛评分作为固定疗效输入,将氯沙坦治疗、RI等协变量纳入模型。混合线性模型的建模使用SAS(PROC MIXED)完成。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

在随机接受治疗的90例女性中,86例完成了20周的检测和SAQ评估。42例在治疗组,44例在安慰剂组,治疗耐受性良好。其中1例患者因怀疑与药物有关的原因过早停药:因头痛在揭盲后接受安慰剂治疗。其余停药原因与拒绝继续随访有关。治疗组与安慰剂组匹配良好,差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 两组患者治疗前后SAQ评分比较

两组治疗前SAQ各维度评分比较差异无统计

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics in two groups

临床资料	安慰剂组(n=42)	治疗组(n=44)	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.0 ± 9.1	54.0 ± 8.6	0.53
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	31.7 ± 7.6	30.1 ± 6.5	0.09
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	128 ± 16	127 ± 18	0.65
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	76 ± 8	76 ± 11	0.38
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	75 ± 10	76 ± 9	0.51
糖尿病(%)	11.9	13.3	0.37
高血压(%)	40.5	40.0	0.68
高脂血症(%)	45.2	44.4	0.71
吸烟(%)	21.4	15.6	0.27
他汀类(%)	28.6	26.7	0.75
利尿剂(%)	23.8	22.2	0.91
β-阻滞剂(%)	47.6	44.4	0.62
钙拮抗剂(%)	26.2	24.4	0.56

BMI: 体重指数; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压。

学意义($P > 0.05$)。治疗20周后治疗组AF维度标准积分较本组治疗前和安慰剂组治疗后均显著提高($P < 0.05$)。TS维度标准积分在治疗组内差异有统计学意义($P < 0.05$),但与安慰剂组治疗后差异无统计学意义($P > 0.05$)。AS维度标准积分仅在安慰剂组内差异有统计学意义($P < 0.05$)。PL、DP维度标准积分无论与本组治疗前或与安慰剂组治疗后比较差异均无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

2.3 两组患者颈部血管彩色多普勒超声结果比较

两组治疗前后颈内动脉IMT、Vs、Vd比较差异差异无统计学意义。治疗20周后治疗组RI值较本组治疗前和安慰剂组治疗后均显著降低($P < 0.05$,表3)。

2.4 两组患者SAQ标准积分比较

与安慰剂组相比,氯沙坦钾治疗组与心绞痛频率改善相关,治疗组患者心绞痛发生率更低,生活质量及机体功能状态更好($P=0.031$,图1)。基线

表2 两组患者治疗前后SAQ评分比较

Table 2 Comparison of SAQ scores in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PL	AS	AF	TS	DP
治疗组(n=42)	治疗前	69.31 ± 10.23	46.31 ± 10.72	65.22 ± 10.34	46.57 ± 11.83	50.24 ± 12.01
	治疗后	70.37 ± 9.77	47.29 ± 11.11	83.79 ± 11.02 [#]	50.71 ± 10.79 [*]	52.33 ± 12.18
安慰剂组(n=44)	治疗前	68.73 ± 10.52	47.01 ± 10.79	64.07 ± 10.75	47.62 ± 10.62	48.73 ± 11.06
	治疗后	69.97 ± 10.01	51.73 ± 12.56 [*]	74.96 ± 9.73 [*]	48.42 ± 10.73	49.08 ± 12.12

与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与安慰剂组治疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后颈部血管彩色多普勒超声结果比较

Table 3 Comparison of the main carotid color ultrasonography parameter in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	IMT(mm)	Vs(cm/s)	Vd(cm/s)	RI
治疗组(n=42)	治疗前	0.86 ± 0.19	62.4 ± 13.4	23.4 ± 5.3	0.79 ± 0.06
	治疗后	0.85 ± 0.23	64.6 ± 12.8	24.2 ± 7.8	0.59 ± 0.08 [#]
安慰剂组(n=44)	治疗前	0.85 ± 0.43	63.1 ± 15.2	23.3 ± 6.9	0.77 ± 0.12
	治疗后	0.87 ± 0.15	62.4 ± 16.3	23.9 ± 8.3	0.74 ± 0.09

与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与安慰剂组治疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。

时,治疗组的平均SAQ心绞痛评分相似。在4周时,治疗组评分明显增加,并在受试期间保持在该水平(从基线到20周的回归斜率: $\beta=0.15$, $P < 0.001$)。安慰剂组也有改善,提示安慰剂效应(回归斜率: $\beta=0.08$, $P=0.04$)。

2.5 治疗效果预测因素混合线性模型拟合结果

应用混合线性模型将氯沙坦钾治疗、RI等具有统计学意义的变量纳入,分析影响治疗效果的独立预测因素。结果提示,氯沙坦钾治疗($P=0.04$)、RI($P=0.037$)和较低的基线心绞痛频率($P < 0.001$)是改善心绞痛评分的重要独立预测因素(表4)。症状

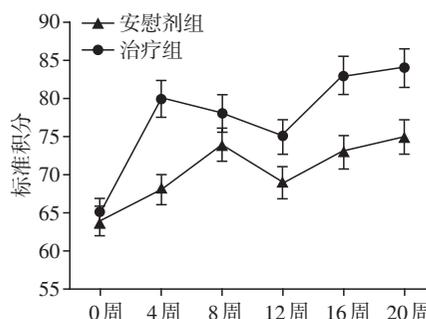


图1 两组患者SAQ标准积分比较

Figure 1 Comparison of SAQ standard scores in two groups

改善评价使用SAQ心绞痛频率子量表(AF), 分数越高意味着心绞痛频率越低。

表4 随访期间心绞痛频率的独立预测因素

Table 4 Independent predictors of angina frequency over follow-up visits

观察指标	β	SE	P值
RI	5.73	2.32	0.037
氯沙坦钾治疗	7.94	3.88	0.040
SAQ评分	0.42	0.07	<0.001

SE: 标准误差; RI: 阻力指数; SAQ: 西雅图心绞痛量表(高分=更低的心绞痛频率); 治疗组: 1=氯沙坦钾, 0=安慰剂。将氯沙坦治疗组、RI等变量纳入模型。

3 讨论

CSX 作为以绝经后女性为主要发病人群的疾病, 其发病机制尚不明确。可能与雌激素的缺乏以及多种调控因素有关, 包括: 血管紧张素 AT₁受体结合率增加、脑血管紧张素原的直接转录、肿瘤坏死因子 α 和肾血管紧张素 AT₂受体的上调^[6-7]等。有报道表明, 有效抑制肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)可以调节微血管功能, 且具有明显的性别差异^[8]。

血管紧张素 II 是 RAS 的主要活性物质, 具有较强的血管收缩作用, 在高血压的病理生理过程中起主要作用^[9]。在血管平滑肌、心脏、肾脏和肾上腺等组织内, 血管紧张素 II 可以与 AT₁受体结合, 达到促进血管收缩和醛固酮释放的生物学效应。氯沙坦钾是全球第 1 个以治疗高血压为目的的 ARB^[10]。其主要成分“氯沙坦”是一种合成的、具有强效口服活性的药物, 它能与 AT₁受体选择性结合, 并阻断所有来源或途径合成的血管紧张素 II 所产生的生理作用, 且无激动作用。而氯沙坦对于 AT₁受体具有选择性, 不影响其他激素受体以及离子通道的功能, 也不抑制血管紧张素转化酶(又称激肽酶 II)的活性。与此同时, 氯沙坦钾含有钾离子。有研究表明, 细胞外钾离子浓度轻度升高是一种局部的生理性血流调节因素, 可通过 Na⁺/K⁺-ATP 酶和/或内向整流钾通道(inward rectifier potassium channel, Kir)发挥血管扩张作用^[11]。以上化学特性为氯沙坦钾用于治疗 CSX 提供了可行性。

本研究利用 SAQ 评价氯沙坦钾对于绝经期女性 CSX 的疗效。共有 84 例妇女完成了 20 周的治疗, 并重复进行了 SAQ 评估, 治疗组与安慰剂组基线资料匹配度高。与安慰剂组相比, 治疗组与心绞

痛频率改善相关, 心绞痛发生率更低, 生活质量及机体功能状态更好($P=0.031$)。氯沙坦钾治疗($P=0.04$)、RI($P=0.037$)和较低的基线心绞痛频率($P<0.001$)是改善心绞痛评分的重要独立预测因素。本研究证实氯沙坦钾对于绝经期女性 CSX 有良好的疗效, 这可能因为氯沙坦钾作为含有钾离子的 ARB, 有益于改善微血管功能障碍, 增加微血管血供, 从而缓解患者症状。

本研究选取颈部血管彩色多普勒超声作为评价微血管功能的指标, 分别检测了 RCCA、RICA、LCCA 和 LICA 的相关指标, 包括 IMT、Vs、Vd、RI。研究发现, 较治疗组治疗前和安慰剂组治疗后, 治疗 20 周后治疗组 RICA 和 LICA 平均 RI 显著降低($P<0.05$)。CSX 不同于急性冠脉综合征, 该病症状明显, 阳性检测结果少, 确诊困难, 疗效差。目前公认的致病因素是微血管功能障碍, 但由于没有无创经济的检测手段, 故患者需要反复接受冠脉造影以测量冠状动脉血流储备、微血管阻力指数等微血管功能相关指标, 患者的检测及治疗依从性差。本研究结果提示颈内动脉 RI 值可间接反映微血管功能状况, 为 CSX 的疗效判断提供有利依据。

本研究相较于以往研究, 氯沙坦钾不良反应小, 服用方便, 故患者接受度好, 易于坚持, 有利于患者长期服用。同时超声与问卷调查的形式方便医务人员收集数据, 减少了丢失数据的可能性。但由于随访时间长, 入组要求严格, 研究时间有限, 故样本量较小。

综上所述, 氯沙坦钾可以有效改善微血管功能缺陷的绝经后女性的微血管血供, 降低心绞痛发生率, 提高 CSX 患者的生活质量。

[参考文献]

- [1] ÇETIN M S, ÖZCAN Ç E, CANPOLAT U, et al. Increased myocardial energy expenditure in cardiac syndrome X: more work, more pain[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2018, 46(6): 446-454
- [2] 俞建, 钱琦. 稳定性心绞痛患者 SIRT1 表达与氧化应激的相关性研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(5): 637-638
- [3] KANAR B G, SÜNBÜL M. Cardiac syndrome X: an important cause of microvascular angina [J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2018, 46(6): 437-438
- [4] TAHERI-KHARAMEH Z, HERAVI-KARIMOOI M, REJEH N, et al. Translation and psychometric testing of the Farsi version of the Seattle angina questionnaire [J].

(下转第 134 页)

- states following severe primary intracerebral hemorrhage [J]. *J Crit Care*, 2018, 48: 269-275
- [2] GANG X, HAN Q, ZHAO X, et al. Dynamic changes in Toll-like receptor 4 in human perihematoma tissue after intracerebral hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2018, 118: e593-e600
- [3] NOGUEIRA J, ABREU P, GUILHERME P, et al. Frequent emergency department visits after spontaneous intracerebral hemorrhage: who is at risk? [J]. *Neurohospitalist*, 2018, 8: 166-170
- [4] 薛元峰, 潘榆春, 曾武, 等. 重症脑出血患者颅内压相关参数与预后的关系 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(8): 1211-1213
- [5] HEMPHILL 3RD J C, GREENBERG S M, ANDERSON C S, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2015, 46(7): 2032-2060
- [6] NAKANO T, OHKUMA H. Surgery versus conservative treatment for intracerebral haemorrhage-is there an end to the long controversy? [J]. *Lancet*, 2005, 365(9457): 361-362
- [7] XU X, CHEN X, LI F, et al. Effectiveness of endoscopic surgery for supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage: a comparison with craniotomy [J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(2): 553-559
- [8] ZHANG H Z, LI Y P, YAN Z, et al. Endoscopic evacuation of basal ganglia hemorrhage via keyhole approach using an adjustable cannula in comparison with craniotomy [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(2): 898762
- [9] HSIEH P C. Endoscopic removal of thalamic hematoma: a technical note [J]. *Minim Invasive Neurosurg*, 2003, 46(6): 369-371
- [10] 左建东, 刘文广, 倪洪早, 等. 微创血肿穿刺术治疗高血压脑出血的疗效及其对炎症因子表达水平的影响 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(10): 1273-1277
- [11] CHARIDIMOU A, SCHMITT A, WILSON D, et al. The Cerebral Haemorrhage Anatomical Rating Instrument (CHARTS): Development and assessment of reliability [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372: 178-183
- [12] FARAJI A H, ABHINAV K, JARBO K, et al. Longitudinal evaluation of corticospinal tract in patients with resected brainstem cavernous malformations using high-definition fiber tractography and diffusion connectometry analysis: preliminary experience [J]. *J Neurosurg*, 2015, 123: 1133-1144

[收稿日期] 2019-06-04

(上接第117页)

- Health Qual Life Outcomes, 2017, 15(1): 234
- [5] PATEL K K, ARNOLD S V, CHAN P S, et al. Validation of the Seattle angina questionnaire in women with ischemic heart disease [J]. *Am Heart J*, 2018, 201: 117-123
- [6] RAHMAN H, DEMIR O M, KHAN F, et al. Physiological stratification of patients with angina due to coronary microvascular dysfunction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(20): 2538-2549
- [7] MARINESCU M, LÖFFLER A I, OUELLETTE M, et al. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(2): 210-220
- [8] SARTORI-VALINOTTI J C, ILIESCU R, YANES L L, et al. Sex differences in the pressor response to angiotensin II when the endogenous renin-angiotensin system is blocked [J]. *Hypertension*, 2008, 51(4): 1170-1176
- [9] 沈焯娇, 陆艳, 孙伟, 等. 牛磺酸对血管紧张素 II 诱导的高血压的保护作用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(8): 1017-1021, 1076
- [10] ARUMUGAM S, SREEDHAR R, THANDAVARAYAN R A, et al. Angiotensin receptor blockers: focus on cardiac and renal injury [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2016, 26(3): 221-228
- [11] GARCIA M L, GJ K. Targeting the inward-rectifier potassium channel ROMK in cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2014, 15: 1-6

[收稿日期] 2019-08-21