

· 临床研究 ·

瑞舒伐他汀对高血脂伴糖尿病患者血管内皮细胞的保护作用

杨 放, 刘雪梅

(湖北省武汉市武昌医院武北门诊部 430063)

摘要:目的 研究瑞舒伐他汀对高血脂伴糖尿病患者血管内皮的保护作用。方法 将 76 例高血脂伴糖尿病患者随机分为阿卡波糖组($n=38$, 口服阿卡波糖 100 mg, 3 次/d)和瑞舒伐他汀组($n=38$, 在阿卡波糖组治疗基础上加服瑞舒伐他汀 20 mg, 1 次/d), 疗程 4 周。检测治疗前后 2 组患者体内血糖、血脂、内皮素(ET)、一氧化氮(NO)、C 反应蛋白(CRT)和循环内皮细胞(CEC)水平。以 38 名健康者作为 ET、NO、CRT 和 CEC 检测的对照。结果 阿卡波糖组治疗前后血脂、ET、NO、CRT 和 CEC 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较, 瑞舒伐他汀组治疗后总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、三酰甘油(TG)、ET、CRT 和 CEC 水平显著降低($P<0.01$), 高密度脂蛋白(HDL)、NO 水平显著升高($P<0.01$), 且与阿卡波糖组比较, 差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 瑞舒伐他汀可能通过调节血脂、NO、ET 水平及其抗炎机制而发挥对血管内皮细胞的保护作用。

关键词: 内皮细胞; C 反应蛋白; 糖尿病; 高血脂; 瑞舒伐他汀

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.18.020

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)18-1815-02

Protective effects of rosuvastatin on vascular endothelial cells in hyperlipidemia patients with diabetes

Yang Fang, Liu Xuemei

(Wubei Outpatient Department, Wuchang Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430063, China)

Abstract: **Objective** To investigate the protective effects of rosuvastatin on vascular endothelial cells in hyperlipidemia patients with diabetes. **Methods** 76 hyperlipidemia patients with diabetes were randomly divided into acarbose group($n=38$, took acarbose 100 mg orally thrice a day) and rosuvastatin group($n=38$, took rosuvastatin 20 mg orally once a day on the basis of administration of acarbose group). Both treatment course were 4 weeks. Levels of blood glucose, blood lipid, endothelin(ET), nitric oxide(NO), C-reactive protein(CRP) and circulating endothelial cells (CEC) of patients were measured in the two groups before and after treatment. 38 healthy persons were selected as control for ET, NO, CRT and CEC detection. **Results** Levels of blood lipid, ET, NO, CRP and CEC of patients in acarbose group showed no significant difference between before and after treatment ($P>0.05$). Compared with treatment before, levels of total cholesterol(TC), low density lipoprotein(LDL), triacylglycerol(TG), ET, CRP and CEC of patients in rosuvastatin group decreased obviously after treatment($P<0.01$), while levels of high density lipoprotein(HDL) and NO increased markedly($P<0.01$), and they demonstrated significant difference when compared with those in acarbose group($P<0.01$). **Conclusion** Rosuvastatin plays a protective role on vascular endothelial cells probably through regulating blood lipid, NO, ET levels and its anti-inflammation mechanism.

Key words: endothelial cells; C-reactive protein; diabetes mellitus; hyperlipidemia; rosuvastatin

血管内皮在心血管生物学中扮演着重要角色,它在维持正常血管张力和预防血栓形成中发挥重要作用^[1-2]。血管内皮功能障碍是发生多种心血管疾病共同的病理生理改变,也是动脉粥样硬化早期的特征之一^[3]。高血糖和高血脂是诱发血管内皮细胞损伤和功能紊乱的重要原因,早期有效防治血管内皮损伤对避免高血脂伴糖尿病患者的血管并发症具有积极意义。瑞舒伐他汀为他汀类药物,研究显示其除了具有调脂作用外,尚具有改善内皮细胞功能、抑制炎症反应及抗氧化等多重作用,可有效治疗心血管疾病及非血管疾病^[4]。本试验对瑞舒伐他汀在高血脂伴糖尿病患者中对血管内皮的保护作用及其可能机制进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院心内科 2009 年 1 月至 2010 年 12 月就诊的高血脂伴糖尿病患者 76 例纳入本研究。纳入标准:(1)确诊为 2 型糖尿病;(2)确诊为高脂血症;(3)患者年龄不低于 18 岁。排除严重心、肝、肾功能障碍的患者。同时选取年龄相当的 38 名健康者作为对照组。所有受试者入组前均签署知情同意书。

1.2 方法 将纳入研究的 76 例高血脂伴糖尿病患者随机分

为 2 组:阿卡波糖组($n=38$)和瑞舒伐他汀组($n=38$)。所有患者均常规控制饮食,进行体育锻炼。阿卡波糖组患者仅口服阿卡波糖 100 mg, 3 次/d。瑞舒伐他汀组在阿卡波糖组治疗基础上加服瑞舒伐他汀 20 mg, 1 次/d。2 组疗程均为 4 周。治疗前及治疗期间抽取餐前及餐后 2 h 肘静脉血。采用血糖测定仪测定空腹血糖及餐后 2 h 血糖水平,全自动生化仪测定血脂水平,放射免疫法测定内皮素(endothelin, ET),比色法测定一氧化氮(nitric oxide, NO),免疫比浊法测定 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRT),循环内皮细胞(circulating endothelial cells, CEC)采用 Percoll 非连续性密度梯度离心法分离,简洁免疫荧光法标记,显微镜计数。除测定血糖外,其他测定均取餐前肘静脉血,并按说明书进行操作。健康者的 ET、NO、CRT 和 CEC 检查相同。

1.3 统计学处理 用 SPSS10.0 软件进行统计学分析,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组、阿卡波糖组及瑞舒伐他汀组一般情况的比较 3 组患者的年龄、性别、身高和体质量两两比较,差异无统计学意

义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 对照组、阿卡波糖组及瑞舒伐他汀组一般情况的比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | 年龄(岁) | 男/女(n) | 身高(cm) | 体质量(kg) |
|--------|----|----------|--------|---------|----------|
| 对照组 | 38 | 51.8±6.9 | 24/14 | 170±6.5 | 63.4±6.2 |
| 阿卡波糖组 | 38 | 52.3±8.7 | 21/17 | 172±8.2 | 62.4±6.9 |
| 瑞舒伐他汀组 | 38 | 53.4±7.5 | 22/16 | 171±7.6 | 61.8±7.3 |

2.2 阿卡波糖组及瑞舒伐他汀组血糖和血脂的比较 阿卡波

表 2 阿卡波糖组和瑞舒伐他汀组治疗前、后血糖和血脂的变化($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

| 组别 | 血糖 | | 血脂 | | | |
|--------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 空腹血糖 | 餐后 2 h 血糖 | TC | HDL | LDL | TG |
| 阿卡波糖组 | | | | | | |
| 治疗前 | 6.0±1.0 | 8.0±1.6 | 6.2±1.5 | 1.7±0.6 | 5.5±1.3 | 2.6±0.7 |
| 治疗后 | 4.5±1.4* | 6.2±1.3* | 5.7±0.9 | 1.6±0.8 | 4.9±1.1 | 2.4±1.2 |
| 瑞舒伐他汀组 | | | | | | |
| 治疗前 | 6.2±0.9 | 7.9±1.5 | 6.5±1.3 | 1.8±0.7 | 5.3±1.4 | 2.4±0.9 |
| 治疗后 | 4.2±1.3* | 6.2±1.5* | 4.6±1.1*# | 3.0±0.6*# | 3.5±0.9*# | 1.5±0.9*# |

*: $P<0.01$, 与同组治疗前比较; #: $P<0.01$, 与阿卡波糖组治疗后比较。

2.3 对照组、阿卡波糖组及瑞舒伐他汀组 ET、NO、CRT 及 CEC 水平的比较 3 组 ET、NO、CRT 和 CEC 结果见表 3。治疗前阿卡波糖组及瑞舒伐他汀组 ET、CRP 和 CEC 水平均显著高于对照组($P<0.01$), 而 NO 水平显著低于对照组($P<0.01$)。阿卡波糖组治疗前、后血浆 ET、NO、CRT 及 CEC 的差异均无统计学意义($P>0.05$)。瑞舒伐他汀组患者治疗后血浆 ET、CRT 和 CEC 水平较治疗前显著降低($P<0.01$), NO 水平较治疗前显著升高($P<0.01$); 且与阿卡波糖组比较, 各项指标的差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 3 对照组、阿卡波糖组及瑞舒伐他汀组 ET、NO、CRT 及 CEC 变化($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | ET(ng/L) | NO(μ mol/L) | CRP(mg/L) | CEC(个/0.9 μ L) |
|--------|--------------------|-------------------|------------------|--------------------|
| 对照组 | 63.8±12.5 | 26.4±6.7 | 2.0±0.4 | 4.5±1.3 |
| 阿卡波糖组 | | | | |
| 治疗前 | 98.7±15.6 Δ | 15.8±6.4 Δ | 4.9±1.3 Δ | 8.2±1.9 Δ |
| 治疗后 | 96.9±18.1 | 16.3±8.4 | 4.5±1.7 | 8.0±2.1 |
| 瑞舒伐他汀组 | | | | |
| 治疗前 | 95.6±18.6 Δ | 16.5±7.3 Δ | 5.2±1.8 Δ | 8.0±1.7 Δ |
| 治疗后 | 73.2±14.5*# | 22.3±8.7*# | 3.4±1.6*# | 5.3±0.9*# |

Δ : $P<0.01$, 与对照组比较; *: $P<0.01$, 与同组治疗前比较; #: $P<0.01$, 与阿卡波糖组治疗后比较。

3 讨论

糖尿病可加速动脉粥样硬化的发生与发展, 增加心肌梗死和脑卒中的发生^[5]。血管内皮损伤是糖尿病早期发生器官功能障碍的重要原因, 已有研究表明在高糖环境下, 血管内皮细胞可发生不同程度的代谢及结构改变, 从而导致血管功能紊乱^[6-9]。因此, 高血脂伴糖尿病患者接受降糖、调脂治疗的同时, 还需重视血管内皮细胞的保护。

糖组和瑞舒伐他汀组血糖和血脂结果见表 2。阿卡波糖组和瑞舒伐他汀组患者治疗后空腹血糖和餐后 2 h 血糖较治疗前均显著降低($P<0.01$)。阿卡波糖组治疗前后患者血脂无明显变化($P>0.05$)。而瑞舒伐他汀组治疗后血脂检查指标总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和三酰甘油(triglyceride, TG)水平较治疗前显著降低($P<0.01$), 而高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平显著升高($P<0.01$); 与阿卡波糖组患者血脂检查指标比较, 差异有统计学意义($P<0.01$)。

高血脂伴糖尿病患者血管内皮细胞受损, 体内由内皮细胞分泌的缩血管物质(如 ET)与扩张血管物质(如 NO)水平失衡, ET 分泌增加, 而 NO 分泌减少, ET 和 NO 在一定程度上反应血管内皮的损伤程度^[10]。随着糖尿病研究的深入, 发现炎症机制也参与了胰岛素抵抗和内皮细胞功能紊乱^[11]。高血脂伴糖尿病的发展与患者体内炎症反应相关, 体内 CRT 水平显著升高。CEC 为外周血所检测到的血管内皮细胞, CEC 数量表明血管损伤程度, 是目前活体组织中惟一反映血管内皮细胞损伤程度的直接、特异标志物^[12]。本试验主要通过检测血浆 ET、NO、CRT 和 CEC 水平来研究血管的受损情况。

瑞舒伐他汀为新一代羟甲基戊二酸单酰辅酶 A(hydroxymethylglutaryl CoA, HMG-CoA)还原酶抑制剂, 其药理作用主要为降低血浆 TC、LDL 和 TG, 升高 HDL, 抑制血栓形成, 抑制平滑肌细胞增殖、迁移, 对抗动脉粥样硬化等。与同类药物相比, 瑞舒伐他汀作用显著^[13]。在临床上广泛用于动脉粥样硬化、血脂异常及心肌缺血等疾病。

本研究中, 高血脂伴糖尿病的患者在常规降糖的基础上加服瑞舒伐他汀可显著改善血脂水平, 瑞舒伐他汀的升 HDL 作用尤为明显。有报道表明 HDL 可能通过 B 族 I 型清道夫受体和磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 A 信号途径而促内皮细胞增殖、迁移以及细胞外基质黏附, 以维护外周血管内皮层的完整性。

本研究检测治疗前后患者血中 ET、NO、CRT 和 CEC 的水平, 以观察瑞舒伐他汀对患者内皮的保护作用。两组患者治疗前血浆 ET、CRT 和 CEC 显著高于对照组水平, 而 NO 水平显著低于对照组($P<0.01$)。瑞舒伐他汀和阿卡波糖联合治疗可以显著降低患者血浆中 ET、CRT 和 CEC 水平而升高 NO 水平, 但单独采用阿卡波糖治疗的患者, 血浆中 ET、CRT、CEC 及 NO 水平无明显改变。此结果表明瑞舒伐他汀对高血脂伴糖尿病患者的内皮功能有改善作用。(下转第 1819 页)

- 神经链切断术治疗手汗症(附 52 例报告)[J]. 中国微创外科杂志, 2010, 13(6): 499-500.
- [5] 刘书友. 胸腔镜下胸交感神经切除术在治疗手汗症中的应用[J]. 中外医疗, 2010, 29(16): 112.
- [6] 明君, 李小明. 电视胸腔镜治疗原发性手汗症的临床体会[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(8): 1221-1222.
- [7] 郑民, 杜振宗, 宋剑非, 等. 胸腔镜下胸交感神经链切断术治疗手汗症 32 例[J]. 广西医科大学学报, 2009, 26(6): 952-983.
- [8] 滕志华, 詹晓洪, 楼国梁. 胸腔镜交感神经链切断术治疗手汗症[J]. 浙江创伤外科, 2009, 14(6): 570-571.
- [9] Tejedor A, Anglada MT, Pons M, et al. Outpatient or short-stay videothoracoscopy-assisted thoracic sympathectomy: anesthesia in 445 cases[J]. Rev Esp Anestesiol Reanim, 2010, 57(9): 553-558.
- [10] Jeong JY, Park HJ. Sympathicotomy under local anesthesia: a simple way to treat primary hyperhidrosis[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 90(5): 1730-1731.
- [11] Yanagihara TK, Ibrahimiyi A, Harris C, et al. Analysis of clamping versus cutting of T3 sympathetic nerve for severe palmar hyperhidrosis [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 140(5): 984-989.
- [12] Wolosker N, Yazbek G, de Campos JR, et al. Quality of life before surgery is a predictive factor for satisfaction among patients undergoing sympathectomy to treat hyperhidrosis[J]. J Vasc Surg, 2010, 51(5): 1190-1194.
- [13] Angouras DC, Dosios TJ, Dimitriou CA, et al. Surgical Thoracic Sympathectomy Induces Structural and Biomechanical Remodeling of the Thoracic Aorta in a Porcine Model[J]. J Surg Res, 2010 Sep 17.
- [14] Vorkamp T, Foo FJ, Khan S, et al. Hyperhidrosis: evolving concepts and a comprehensive review[J]. Surgeon, 2010, 8(5): 287-292.
- [15] Kauffman P, Wolosker N, de Campos JR, et al. Azygos lobe: a difficulty in video-assisted thoracic sympathectomy[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 89(6): e57-59.
- [16] Rieger R, Loureiro Mde P, Pedevilla S, et al. Endoscopic lumbar sympathectomy following thoracic sympathectomy in patients with palmo-plantar hyperhidrosis[J]. World J Surg, 2011, 35(1): 49-53.
- [17] de Campos JR, Wolosker N, Yazbek G, et al. Comparison of pain severity following video-assisted thoracoscopic sympathectomy: electric versus harmonic scalpels[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010, 10(6): 919-922.

(收稿日期: 2010-12-22 修回日期: 2011-04-04)

(上接第 1816 页)

参考文献:

- [1] 贾圣英, 黄全跃, 周祁娜. 脂必泰与阿托伐他汀的调脂疗效及对血管内皮功能影响[J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26(12): 909-911.
- [2] Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease[J]. Circulation, 2003, 108(17): 2054-2059.
- [3] 褚连军, 周开文, 王景和. 性腺机能减退患者进行睾酮治疗前后伐地那非对内皮祖细胞水平的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2010, 31(5): 346-348.
- [4] Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins[J]. Circulation, 2004, 109(23 Suppl 1): III 39-43.
- [5] 张冰, 程罡, 王莉莉, 等. 晚期糖基化终产物靶向治疗药物与糖尿病血管内皮功能紊乱[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(5): 565-567.
- [6] 胡欣, 张弘. 2 型糖尿病患者血管内皮损伤的相关因素分析[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(17): 1748-1749.
- [7] Sobrevia L, Mann GE. Dysfunction of the endothelial nitric oxide signalling pathway in diabetes and hyperglycaemia[J]. Exp Physiol, 1997, 82(3): 423-452.
- [8] Risso A, Mercuri F, Quagliari L, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001, 281(5): 924-930.
- [9] El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia[J]. J Exp Med, 2008, 205(10): 2409-2417.
- [10] 胡智, 刘英明. 普伐他汀对 2 型糖尿病患者血管内皮细胞的保护作用研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2010, 18(2): 113-115.
- [11] 陈发胜, 肖雪云, 周茹, 等. 银杏叶片对 2 型糖尿病 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子与脂联素影响的临床研究[J]. 新中医, 2009, 41(8): 26-27.
- [12] Mancuso P, Peccatori F, Rocca A, et al. Circulating endothelial cell number and viability are reduced by exposure to high altitude[J]. Endothelium, 2008, 15(1): 53-58.
- [13] 郑雅婷, 周立岩, 刘松岭. 瑞舒伐他汀 10 mg · d⁻¹ 对国人调脂作用有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2009, 20(29): 2284-2286.

(收稿日期: 2011-03-09 修回日期: 2011-04-20)