

辛伐他汀对 2 型糖尿病患者血管脆性的影响

龚世富¹, 吴冀川^{2△}, 毛 继¹, 刘俊强¹, 黄 谦¹, 余中国¹, 王资安¹, 田祝平¹
 (1. 安岳县第三人民医院内分泌科, 四川资阳 642350; 2. 四川省医学科学院·
 四川省人民医院内分泌科, 成都 610000)

[摘要] **目的** 探讨辛伐他汀对 2 型糖尿病(T2DM)患者血管脆性的影响。**方法** 选取 2013 年 10 月至 2014 年 3 月于安岳县第三人民医院就诊的 T2DM 患者 95 例, 将其分为观察组(50 例, 其中 2 例退出研究)与对照组(45 例), 均采用联合口服药物或胰岛素强化治疗, 将试验开始前 1 个月内患者血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)水平控制在空腹血糖小于或等于 7.0 mmol/L、HbA1c \leq 7.0%, 并维持在该水平。观察组在此基础上每晚加服辛伐他汀 40 mg, 观察 12 个月。测定干预前后血三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、C 反应蛋白(CRP)水平和颈动脉内膜中膜厚度(IMT)。**结果** 观察组与对照组干预后空腹血糖、HbA1c、CRP、TG 及 LDL-C 水平与干预前比较, 差异均有统计学意义(均 $P=0.000$)。观察组干预前后 IMT 比较, 差异有统计学意义($P=0.002$); 而对照组干预前后 IMT 比较, 差异无统计学意义($P=0.910$)。两组干预后空腹血糖和 HbA1c 水平比较, 差异均无统计学意义(P 值分别为 0.851、0.646); 其余各项指标均观察组低于对照组, 差异均有统计学意义($P=0.000$)。**结论** T2DM 患者在无他汀类药物禁忌证的情况下, 长期口服他汀类降脂药物对防治动脉粥样硬化及降低血管脆性具有积极作用。

[关键词] 辛伐他汀; 糖尿病, 2 型; 血管脆性

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)35-4995-03

Effect of simvastatin on blood vessel brittleness in patients with type 2 diabetes mellitus

Gong Shifu¹, Wu Jichuan^{2△}, Mao Ji¹, Liu Junqiang¹, Huang Qian¹, Yu Zhongguo¹, Wang Zian¹, Tian Zhuping¹

(1. Department of Endocrinology, the Third People's Hospital of Anyue County Endocrinology, Ziyang, Sichuan 642350, China; 2. Department of Endocrinology, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Province People's Hospital Endocrinology, Chengdu, Sichuan 610000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of simvastatin on blood vessel brittleness in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 95 cases of patients with T2DM treated in the Third People's Hospital of Anyue County were selected and divided into observation group(50 cases, 2 cases of patients were excluded) and control group(45 cases). The two groups adopted combined oral medications or insulin intensive therapy to controlling blood glucose(\leq 7.0 mmol/L) and HbA1c(\leq 7.0%) 1 month before intervention, and maintained fasting blood glucose and HbA1c on this level. Additionally, the observation group received 40 mg simvastatin one night, which lasted for 12 months. The levels of blood TG, LDL-C, CRP and common carotid artery intima-media thickness(IMT) were determined before and after intervention. **Results** There were statistically significant differences in levels of fasting blood-glucose, TG, LDL-C and CRP in the observation group and control group between before intervention and after intervention($P=0.000$). In the observation group, statistically significant difference was found in the IMT before and after intervention($P=0.002$), while no obvious difference was found in the control group($P=0.910$). After intervention, there was no statistically significant difference in fasting blood-glucose and HbA1c between the observation group and control group($P=0.851$, 0.646), while statistically significant differences were found in the levels of TG, LDL-C, CRP and IMT between the two groups ($P=0.000$). **Conclusion** For patients with T2DM in the absence of statins-related contraindications, long-term application of lipid-lowering drugs, oral statins, plays a positive role in the prevention and treatment of atherosclerosis, and reducing blood vessel brittleness.

[Key words] simvastatin; diabetes mellitus, type 2; blood vessel brittleness

随着人们生活水平的逐步提高, 糖尿病的患病率也迅速升高, 糖尿病的慢性并发症已经引起了医学界的高度重视, 尤其是大血管慢性并发症, 其高致残率及致死率严重威胁着人们的身心健康。过往研究对他汀类降脂药物是否能够改善糖尿病患者动脉内皮细胞功能, 减轻炎症反应, 减轻或逆转动脉粥样硬化存在较大的分歧^[1-2]。作者通过对 2 型糖尿病(T2DM)患者血浆三酰甘油(TG)、低密度之蛋白胆固醇(LDL-C)、C 反应蛋白(CRP)进行监测, 并运用彩超监测颈总动脉内膜厚度, 使用辛伐他汀进行干预治疗, 以了解辛伐他汀对 T2DM 患者 TG、LDL-C、CRP 及颈动脉内膜中膜厚度(IMT)的影响, 从而了解其对 T2DM 患者血管脆性的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2013 年 10 月至 2014 年 3 月安岳县第三人民医院门诊接诊的 T2DM 患者进行筛选后纳入本研究。纳入标准: 依据《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[3] 确诊的 T2DM 患者, 年龄在 45 周岁以上, 患病时间长短不限; 排除标准: 1 型糖尿病、妊娠糖尿病患者, 血 TG 和 LDL-C 水平正常、CRP $<$ 10 mg/L 者, 同时患有高血压、冠心病、感染性疾病者。共纳入 95 例患者, 采用随机抽签法将其分为观察组与对照组。观察组 50 例, 有 2 例在试验过程中出现明显的横纹肌溶解现象而退出研究, 实际完成研究者 48 例, 其中男 19 例、女 29 例, 年龄 50~86 岁, 平均(65.02 \pm 11.01)岁。对照组 45 例,

表 1 两组基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	患病时间(年)	血糖(mmol/L)	HbA1c(%)	CRP(mg/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	IMT(mm)
观察组	48	9.90±7.76	11.13±3.68	9.54±2.58	11.56±1.53	5.81±0.69	3.92±0.54	1.12±0.21
对照组	45	11.67±9.45	12.74±3.90	10.08±2.11	11.68±1.57	5.76±0.74	3.93±0.47	1.15±0.19
<i>P</i>		0.33	0.44	0.28	0.71	0.71	0.94	0.57

表 2 两组干预前后各指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	<i>n</i>	空腹血糖(mmol/L)	HbA1c(%)	CRP(mg/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	IMT(mm)
观察组	干预前	48	11.16±3.64	9.54±2.58	11.56±1.53	5.81±0.69	3.92±0.54	1.12±0.21
	干预后	48	5.79±0.48*	5.70±0.51*	3.46±0.43*#	1.83±0.34*#	1.95±0.29*#	0.98±0.21*#
对照组	干预前	45	12.74±3.90	10.01±2.11	11.68±1.57	5.76±0.74	3.93±0.47	1.15±0.19
	干预后	45	5.77±0.48*	5.74±0.50*	9.35±0.90*	2.64±0.70*	2.31±0.48*	1.15±0.17

*: $P < 0.05$, 与同组干预前比较; #: $P < 0.05$, 与对照组干预后比较。

男 22 例、女 23 例, 年龄 49~87 岁, 平均(61.24±11.64)岁。两组患者性别、年龄比较, 差异均无统计学意义(P 值分别为 0.42、0.15)。本研究取得医院伦理委员会批准。所有患者均追问患病年限, 并进行血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂(TG 和 LDL-C)、CRP 及 IMT 检测, 将检测数据作为基线资料, 见表 1。

1.2 方法 入选的所有患者在进入研究后根据血糖控制水平, 采用联合口服药物治疗及胰岛素强化治疗等措施, 使血糖和 HbA1c 水平在进入研究后 1 个月内控制在空腹血糖小于或等于 7.0 mmol/L、HbA1c≤7.0%, 并尽可能维持在该水平内。对照组给予常规的血糖控制治疗, 观察组在常规治疗的基础上每晚加服辛伐他汀 40 mg(由湖南康普药业有限公司生产, 规格: 每片 10 mg, 批号: 130112), 共服用 12 个月。在进入研究及研究结束时分别采取空腹静脉血液, 检测血糖、HbA1c、血脂、CRP 水平及 IMT。期间每月定期随访血糖、血脂及 CRP。

1.3 统计学处理 运用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组内干预前后比较采用配对 t 检验, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

观察组与对照组干预后空腹血糖、HbA1c、CRP、TG 及 LDL-C 水平与干预前比较, 差异均有统计学意义(均 $P = 0.000$)。观察组干预前后 IMT 比较, 差异有统计学意义($P = 0.002$); 而对照组干预前后 IMT 比较, 差异无统计学意义($P = 0.910$)。两组干预后空腹血糖和 HbA1c 水平比较, 差异均无统计学意义(P 值分别为 0.851、0.646); 其余各项指标比较, 差异均有统计学意义(均 $P = 0.000$)。两组干预前后各指标比较, 见表 2。

3 讨论

T2DM 患者血脂异常临床以高 TG 和高 LDL-C 血症最为多见, 而高血脂状态使 T2DM 心血管事件的发生风险进一步增高^[4]。辛伐他汀作为降脂药物, 通过抑制干细胞合成胆固醇的限速酶, 从而降低 TC、TG、LDL-C 水平, 升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平, 进而降低脂质对血管内皮细胞的损伤。有研究纳入 2 912 例未合并心血管疾病(CVD)的糖尿病患者, 给予辛伐他汀(40 mg/d)治疗 5 年, 结果显示: CVD 的发生风险下降 33%, 在 LDL-C≥3.02 mmol/L 的患者中, 辛伐他汀治疗均有益; 研究同时提示, 辛伐他汀不仅可以预防 CVD 的发生(一级预防), 也能改善 CVD 患者的预后(二级预防)^[5]。因此,

他汀类药物对糖尿病患者 CVD 的一级预防和二级预防同样有效, 且效果与非糖尿病患者相似。美国糖尿病学会(ADA)和美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第 3 次报告(NECP-ATP III)制定了降低 LDL-C 的目标值, 对于尚未合并 CVD 的患者, 控制 LDL-C 的基本目标是低于 2.6 mmol/L, 对于已经合并 CVD 的患者或有多个 CVD 危险因素的患者, 降低 LDL-C 的目标更为严格, 无论 LDL-C 的基线水平如何, 均提倡采用他汀类治疗, 使 LDL-C<1.8 mmol/L 或较基线状态下降 30%~40%^[6-7]。欧洲血脂异常管理指南(2011 版)推荐, 所有 1 型糖尿病合并微量清蛋白尿和慢性肾病的患者, 无论基线水平如何, 均应将他汀类降脂药物治疗作为一线治疗, 且 LDL-C 至少降低 30%; T2DM 合并 CVD 或慢性肾病, 或无 CVD 但年龄大于或等于 40 岁且存在不少于 1 个其他 CVD 危险因素或有靶器官损伤证据的患者, 均应将 LDL-C<1.8 mmol/L 作为目标水平; 所有 T2DM 患者均应将 LDL-C<2.5 mmol/L 作为首要目标^[8]。我国 2007 年公布的中国成人血脂异常防治指南建议将糖尿病心血管病患者(极高危)LDL-C 治疗目标控制在低于 2.1 mmol/L, 单纯糖尿病患者 LDL-C<2.6 mmol/L^[9]。因此, 对于同时存在血脂异常的 T2DM 患者, 及时有效的干预应作为基础治疗。

在本研究中, 观察组干预前后 IMT 明显降低($P = 0.002$), 而对照组干预前后 IMT 比较差异无统计学意义($P = 0.910$), 干预后两组比较差异有统计学意义($P = 0.000$), 提示辛伐他汀能够明显缓解和逆转动脉粥样硬化, 其作用机制目前尚不清楚, 可能与辛伐他汀的多重作用有关。有研究证实, 他汀类药物除具有降脂作用外, 还可抑制环氧化酶-2(COX-2)的表达, 从而发挥抗炎作用, 但其抗炎作用具有浓度依赖性^[10]。Constance 等^[11]研究证实, 服用辛伐他汀 40 mg/d 较 20 mg/d 更能降低血浆 CRP 水平。国内已有研究证实, 他汀类药物具有直接抗炎作用, 可降低急性冠状动脉综合征(ACS)患者血浆超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平, 减少心脑血管事件的发生; 同时, 专家总结了他汀类药物防治 ACS 的机制: (1)调脂作用; (2)改善血管内皮功能; (3)稳定粥样斑块, 防止血栓形成; (4)直接抗炎, 而且炎性指标越高者其抗炎作用更明显^[12]。本研究显示, 干预前后两组患者 CRP 水平均明显下降($P = 0.000$), 且观察组 CRP 水平明显低于对照组($P = 0.000$), 由此说明辛伐他汀具有明显的抗炎作用, 可减轻血管内膜的炎症反应。王婉秋等^[13]报道, 用辛伐他汀治疗 T2DM 动脉粥样硬化雄性大鼠, 能够明显下调血管内皮生长因子(VEGF), 上调转

化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、肿瘤坏死因子(TNF)相关蛋白 3 (CTRP3)表达,降低动脉内皮细胞的分裂、增殖、迁移,减轻炎症性细胞的黏附和细胞外基质沉积。Sathyapalan 等^[14]报道,40 mg 辛伐他汀或 10 mg 阿托伐他汀通过提高 25-羟基维生素 D 水平,降低血浆 CRP 和 hs-CRP 水平,发挥明显的抗炎作用。另一方面由于血脂水平降低,脂质对血管的直接侵蚀作用减弱,紊乱的血管内皮细胞功能得到修复或缓解;同时,由于血脂水平下降,血管壁内的脂肪细胞体积缩小,使得血管内膜厚度减小。在本研究中也观察到干预后两组血脂水平均明显下降 ($P=0.000$),且观察组 TG 及 LDL-C 水平明显低于对照组 ($P=0.000$),在以上诸多因素的作用下,使已经发生粥样硬化的动脉内膜软化,血管的脆性降低,弹性增加。

综上所述,无论 T2DM 患者是否存在 CVD 的高危风险,若患者无他汀类降脂药物使用禁忌证,早期并长期使用他汀类降脂药物均对患者有益。他汀类降脂药物通过降脂、降低动脉内膜炎症反应、改善动脉内皮细胞功能等多重作用,降低动脉内膜厚度,减轻动脉粥样硬化,使动脉血管的脆性降低。

参考文献

- [1] 张方芳,陈红,任景怡,等.辛伐他汀对 2 型糖尿病患者血管内皮功能及炎症因子的影响[J].北京医学,2010,32(1):1-3.
- [2] 张发成,白玉云,李海鹰,等.辛伐他汀对 2 型糖尿病患者一氧化氮和内皮素及 C 反应蛋白的影响[J].医师进修杂志,2004,27(21):25-27.
- [3] 中华医学会糖尿病分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J].中国糖尿病杂志,2014,6(7):447-496.
- [4] Summary E. Standards of medical care in diabetes-2010 [J]. Diabetes Care,2010,33(1):S11-61.
- [5] Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5 963 People with diabetes; a randomized placebo-controlled trial[J]. Lancet,361(9374):2005-2016.
- [6] American Diabetes Association. Standards of medical care

in diabetes——2008 [J]. Diabetes Care, 2007, 32 (Suppl1):S12-45.

- [7] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. A summary of implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24 (8):1329-1330.
- [8] Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology(ESC) and the European Atherosclerosis Society(EAS)[J]. Atherosclerosis, 2011, 217(14):3-46.
- [9] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(5):390-419.
- [10] Veillard NR, Mach F. Statins; the new aspirin? [J]. Cell Mol Life Sci, 2002, 59(11):1771-1786.
- [11] Constance C, Westphal S, Chung N, et al. Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 and 10/40 mg compared with atorvastatin 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Obes Metab, 2007, 9(4):575-584.
- [12] 赵水平.急性冠状动脉综合征患者应尽早服用他汀类药物[J].中华心血管病杂志,2004,32(11):961-962.
- [13] 王婉秋,孙侃,靳瑾,等.2 型糖尿病性动脉粥样硬化大鼠血浆 VEGF、TGF- $\beta 1$ 、CTRP3 的表达及辛伐他汀的干预作用[J].天津医药,2015,43(4):370-374,3.
- [14] Sathyapalan T, Shepherd J, Atkin SL, et al. The effect of atorvastatin and simvastatin on vitamin D, oxidative stress and inflammatory marker concentrations in patients with type 2 diabetes: a crossover study [J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(8):767-769.

(收稿日期:2016-07-03 修回日期:2016-09-11)

(上接第 4994 页)

- [5] Dijkshoorn L, Nemeč A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Nat Rev Microbiol, 2007, 5(12):939-951.
- [6] 中华人民共和国卫生部医政司.全国临床检验操作规程[M].南京:东南大学出版社,2006:715-923.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S23 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-third informational supplement [EB/OL]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2013.
- [8] 吴艳,何振扬,谢晓红,等. ICU 患者鲍氏不动杆菌感染耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(12):2676-2677,2680.
- [9] Zhou H, Zhang T, Yu D, et al. Genomic analysis of the multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain MDR-ZJ06 widely spread in China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(10):4506-4512.
- [10] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2013,13(5):321-

330.

- [11] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(5):365-374.
- [12] Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*; evolution of a global pathogen[J]. Pathog Dis, 2014, 71(3):292-301.
- [13] Chaari A, Mnif B, Bahloul M, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors[J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(12):e1225-e1228.
- [14] Scott P, Deye G, Srinivasan A, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(12):1577-1584.

(收稿日期:2016-07-01 修回日期:2016-09-09)