

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.35.015

普伐他汀改善 2 型糖尿病合并高血压患者颈动脉粥样硬化研究*

刘璟瑜¹, 贺攀峰¹, 何辉¹, 张莉¹, 刘强¹, 周健¹, 赵明生², 陆静², 钟伟³, 汪洋³, 康力⁴
(成都市第七人民医院:1. 内分泌代谢科;2. 肾内科;3. 神经内科;4. 医保科 610021)

[摘要] **目的** 探讨普伐他汀对 2 型糖尿病合并高血压患者颈动脉粥样硬化的影响。**方法** 选取 2015 年 4 月至 2016 年 4 月该院收治的 2 型糖尿病合并高血压患者 106 例,将其分为常规治疗组(52 例)和普伐他汀组(54 例);常规治疗组患者给予控制饮食、降血糖、控制血压及对症支持治疗等常规治疗,普伐他汀组患者在常规治疗的基础上加用普伐他汀;治疗前后应用高频超声检测技术检测颈动脉内膜中层厚度(IMT),记录斑块检出率、颈动脉斑块积分的变化,同时检测血清血脂和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的变化。**结果** 常规治疗组患者上述各项指标在治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$);普伐他汀组患者治疗后 IMT 值、斑块积分、斑块检出率均较治疗前降低,血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇及 hs-CRP 水平亦较治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),并且治疗后普伐他汀组上述各项指标均明显低于常规治疗组($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 普伐他汀可以有效而安全地改善 2 型糖尿病合并高血压患者颈动脉粥样硬化程度。

[关键词] 普伐他汀;糖尿病,2 型;高血压;动脉粥样硬化;高敏 C 反应蛋白

[中图分类号] R587.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)35-4946-03

Study on pravastatin for improving carotid atherosclerosis in patients type 2 diabetes mellitus complicating hypertension*

Liu Jingyu¹, He Panfeng¹, He Hui¹, Zhang Li¹, Liu Qiang¹, Zhou Jian¹,
Zhao Mingsheng², Lu Jing², Zhong Wei³, Wang Yang³, Kang Li⁴

(1. Department of Endocrine and Metabolic; 2. Department of Nephrology; 3. Department of Neurology;
4. Department of Medical Insurance, Chengdu Municipal Seventy People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610021, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of pravastatin on carotid atherosclerosis in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicating hypertension. **Methods** One hundred and six patients with T2DM complicating hypertension treated in this hospital from April 2015 to April 2016 were selected and divided into the conventional treatment group ($n=52$) and pravastatin group ($n=54$). The patients of conventional treatment group were given the conventional therapy of diet control, reducing blood glucose, controlling hypertension, symptomatic and support treatment, while on the basis of conventional therapy the patients of pravastatin group were added with pravastatin. The carotid intima-medial thickness (IMT), detection rate of carotid atherosclerotic plaque and carotid plaque score were measured by ultrasound before and after the treatment in all cases. Meanwhile the levels of serum lipid and hyper sensitive C reactive protein (hs-CRP) were determined. **Results** The above indicators in the conventional treatment group had no statistically significant difference between before and after treatment ($P>0.05$), but the IMT value, detection rate of carotid atherosclerotic plaque and carotid plaque score after treatment in the pravastatin group were decreased compared with before treatment, the levels of serum total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and hs-CRP were also significantly reduced compared with before treatment, the differences were statistically significant ($P<0.05$), moreover the above indicators after treatment in the pravastatin group were remarkably lower than those in the conventional treatment group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Pravastatin can effectively and safely improve the carotid atherosclerosis degree in the patients with T2DM complicating hypertension.

[Key words] pravastatin; diabetes mellitus, type 2; hypertension; atherosclerosis; hs-CRP

糖尿病是一种以高血糖为临床特征的慢性代谢性疾病,该病患者常会合并高血压,从而引起一系列严重的心脑血管并发症^[1-2],这是造成糖尿病高血压患者死亡的重要原因。研究发现炎症反应引发的血管内皮损伤、功能紊乱及体内脂质代谢异常,可以造成微血管病变和动脉粥样硬化的发生^[3-4],从而引起严重的心脑血管并发症的发生。因此,减少和逆转血管动脉粥样硬化的发生,对降低 2 型糖尿病合并高血压患者严重心脑血管并发症的发生有着积极的意义。他汀类药物具有抗炎降脂、

抗氧化等多种作用,能够对抗动脉粥样硬化的发生,近 10 年来在临床上被尝试用于治疗糖尿病继发大血管病变的患者^[5-6]。本研究应用普伐他汀对 2 型糖尿病合并高血压患者进行治疗,并在治疗前后行颈动脉超声检查,同时检测患者血液相关指标的表达情况,以评估普伐他汀的抗动脉粥样硬化作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 4 月至 2016 年 4 月本院内分泌科收治的 2 型糖尿病合并高血压患者 106 例,所有患者均符合世界

* 基金项目:四川省卫生厅科研项目(110057)。 作者简介:刘璟瑜(1973—),副主任医师,硕士,主要从事糖尿病高血压方面研究。

卫生组织(WHO)制定的 2 型糖尿病诊断标准及国际高血压学会(ISH)制定的高血压诊断标准,颈动脉血管内膜粥样硬化斑块的等级大于或等于 1 或者颈动脉内膜中层厚度(IMT)≥1.0 mm。排除标准:(1)严重心功能不全患者;(2)严重肝、肾衰竭患者;(3)恶性实体肿瘤患者;(4)继发性高血压患者;(5)自身免疫性疾病和感染性疾病患者;(6)急性脑卒中患者;(7)急性应激患者。所有患者根据治疗方法的不同分为常规治疗组和普伐他汀组。常规治疗组 52 例,男 27 例,女 25 例;年龄 41~70 岁,平均(56.17±4.33)岁;糖尿病病程 2~12 年,平均(5.48±2.15)年;高血压病程 2~11 年,平均(5.23±1.34)年。普伐他汀组 54 例,男 29 例,女 25 例;年龄 42~69 岁,平均(56.24±4.81)岁;糖尿病病程 2~12 年,平均(5.74±1.69)年;高血压病程 2~10 年,平均(5.28±2.91)年。两组患者在年龄、性别、病程等一般资料上比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者对本次研究均知情同意,研究经本院伦理委员会审核并通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗期间两组患者均采取低盐低糖的饮食控制并加强锻炼。常规治疗组依据患者血糖水平给予二甲双胍、磺脲类药物及胰岛素控制血糖,同时口服钙离子通道阻滞剂、利尿剂、血管紧张素受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、β受体阻滞剂等降压药物控制血压。普伐他汀组在常规治疗的基础上加用普伐他汀进行治疗,每次 10 mg,每日口服 1 次,治疗时间为 6 个月。两组患者在治疗前、后行颈动脉超声检测,并检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。

1.2.2 颈动脉超声检测 测量时患者头偏向一侧,采取仰卧位,由一位专业的医师进行操作。使用彩色多普勒超声显像仪,把频率 5~15 MHz 的高频线阵式探头放置在被检测患者颈外动脉系的体表位置上进行横断面和纵断面扫描。扫描时间为 30 min,探头的中心频率为 5~12 MHz,轴分辨率为 0.1 mm。纵断面扫描所示颈动脉内膜和中层外膜界面相对较低

的回声分割的两条平行亮线间的垂直距离即为 IMT,分别在双侧颈总动脉的远端 2 cm 处、分叉处及颈外和颈内动脉近端 1 cm 处等 8 处部位进行扫描,测量 3 次,取平均值为被检测患者的 IMT 值。颈动脉斑块为突出于血管管壁表面或者 IMT>1.3 mm^[7],采用 Crouse 方法^[8]计算颈动脉斑块的积分,即将双侧颈总动脉、颈内动脉和颈外动脉各自孤立的粥样硬化斑块最大的厚度(mm)相加。

1.2.3 血脂和 hs-CRP 检测 采集两组患者清晨空腹静脉血,高速离心分离血清,使用全自动生化仪检测两组患者治疗前后血清 TC、TG、LDL-C 水平的变化。检测 hs-CRP 时,采集患者静脉血 5 mL,高速离心 30 min 分离血清至 EP 管内,-20℃冰箱保存,使用酶联免疫吸附试验(ELISA)双抗夹心试剂盒检测 hs-CRP 水平,严格按照试剂说明书操作。

1.3 统计学处理 所有检测数据都采用 SPSS18.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 普伐他汀降低 IMT 值、斑块积分和斑块检出率 治疗前,两组患者的 IMT 值、斑块积分和斑块检出率相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,常规治疗组患者的 IMT 值、斑块积分和斑块检出率未得到明显改善($P>0.05$);而普伐他汀患者的 IMT 值、斑块积分和斑块检出率在治疗后明显降低($P<0.05$),并且低于常规治疗组($P<0.05$),见表 1。

2.2 普伐他汀降低血脂和 hs-CRP 水平 治疗前,两组患者血清 TC、TG、LDL-C 和 hs-CRP 水平相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清 TC、TG、LDL-C 和 hs-CRP 水平均降低,但常规治疗组的变化不明显($P>0.05$),而普伐他汀组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$),并且普伐他汀组血脂及 hs-CRP 水平低于常规治疗组($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组治疗前后 IMT 值、斑块积分和斑块检出率比较

组别	n	IMT($\bar{x}±s$,mm)		斑块积分($\bar{x}±s$,mm)		斑块检出率[n(%)]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规治疗组	52	1.30±0.13	1.31±0.11	6.06±0.41	6.07±0.28	40(76.9)	45(86.5)
普伐他汀组	54	1.31±0.15	1.05±0.16*	6.16±0.42	4.93±0.33*	42(77.8)	28(51.9)*
t/ χ^2		2.014	10.300	0.117	4.504	32.082	121.013
P		0.768	0.000	0.242	0.000	0.916	0.000

*: $P<0.05$,与同组治疗前比较

表 2 两组治疗前后血脂和 hs-CRP 水平比较($\bar{x}±s$)

组别	n	TC(mmol/L)		TG(mmol/L)		LDL-C(mmol/L)		hs-CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规治疗组	52	5.24±0.63	5.09±0.59	2.56±0.54	2.45±0.50	2.67±0.45	2.53±0.40	8.03±1.09	7.63±1.08
普伐他汀组	54	5.29±0.79	4.01±0.65*	2.59±0.56	1.61±0.25*	2.80±0.51	1.92±0.33*	8.16±1.30	6.89±1.12*
t		3.800	0.916	0.289	32.743	2.462	1.380	4.054	0.709
P		0.677	0.000	0.784	0.000	0.175	0.000	0.582	0.001

*: $P<0.05$,与同组治疗前比较

2.3 两组治疗期间不良反应比较 两组患者在治疗期间均未出现肝脏转氨酶升高、肌痛等不良反应。仅普伐他汀组 1 例 (1.85%) 患者出现恶心,但随着治疗的持续症状消失。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨 论

近年来,随着我国经济和社会的发展,以及人民生活 and 饮食习惯的改变,糖尿病和高血压的发病率逐年升高,严重危害我国人民的生命健康^[9-10]。糖尿病与高血压都是严重心脑血管疾病的独立危险因素,并且有着相近的发病基础和遗传因素,当二者合并发生时能够相互促进,相辅相成^[11-12],增加严重心脑血管疾病的发病概率^[1-2]。动脉粥样硬化在严重的心脑血管疾病发生过程中起着重要作用,是心脑血管疾病的主要病变机制^[13]。研究表明,糖尿病合并高血压患者更易发生动脉粥样硬化,从而增加严重心脑血管疾病的发生风险^[14]。他汀类药物是 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,通过竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶的活性来减少肝脏内胆固醇的合成并增加 LDL 受体的表达,从而降低 LDL-C 和 TG 水平并升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平^[15],在临床上被用于心血管疾病的预防治疗。本研究发现,经过普伐他汀的治疗,糖尿病合并高血压患者血清 TC、TG、LDL-C 水平均明显降低,同时颈动脉 IMT 明显减小,斑块数量明显减少,斑块积分明显下降。表明普伐他汀有效地降低了血脂水平,并可能减少动脉粥样硬化的发生。

炎性反应与动脉粥样硬化有着紧密的联系,C 反应蛋白是初级急性期反应物,其与高血脂、高血压等心血管疾病的危险因素有着紧密的联系,在动脉粥样硬化的形成过程中发挥着重要作用^[16]。临床上 LDL-C 水平是预测心血管复发的重要检测指标。他汀类药物除了具有降脂作用,还具有抗炎、改善血管内皮功能、稳定斑块、减少血管平滑肌增殖和减低血小板高反应性等作用。本研究发现,普伐他汀能明显降低糖尿病合并高血压患者血清 hs-CRP 水平,这有助于改善患者动脉粥样硬化的病情。

综上所述,普伐他汀不仅具有调节血脂的作用,而且还可以降低 hs-CRP 水平,有利于改善糖尿病合并高血压患者动脉粥样硬化情况。

参考文献

[1] Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al. Risk of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the advance study[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(9):1128-1135.

[2] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes[J]. *N Eng J Med*, 2008, 359(15):1565-1576.

[3] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015, 36(2):141-152.

[4] 胡大一. 中国血脂异常与动脉粥样硬化性心血管疾病防控的新证据和新指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(10):826-827.

[5] 李桂平, 彭娜, 李绪娴, 等. 阿托伐他汀对 2 型糖尿病患者血管内皮功能及颈动脉粥样硬化的影响[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(4):631-633.

[6] 胡林骅. 不同剂量阿托伐他汀治疗冠心病伴高脂血症的临床疗效观察[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 22(9):51-52.

[7] Amato M, Veglia F, de Faire U, et al. Carotid plaque thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263:412-419.

[8] Koktzoglou I, Murphy IG, Giri S, et al. Quiescent interval low angle shot magnetic resonance angiography of the extracranial carotid arteries[J]. *Magn Reson Med*, 2016, 75(5):2072-2077.

[9] 卫生部心血管病防治研究中心. 中国心血管疾病报告 2012[M]. 北京:中国大百科全书出版社, 2013:1-30.

[10] Xu Y, Wang L, He J, et al. 2010 China Noncommunicable Disease Surveillance Group. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9):948-959.

[11] Reaven GM. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011, 13(4):238-243.

[12] 胡宾, 周玉杰. 代谢综合征发病机制的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(3):328-329.

[13] Maki KC, Davidson MH, Dicklin MR, et al. Predictors of anterior and posterior wall carotid intima-media thickness progression in men and women at moderate risk of coronary heart disease[J]. *J Clin Lipidol*, 2011, 5(3):141-151.

[14] 杨利英. 高血压合并 2 型糖尿病中老年患者颈动脉更易发生粥样硬化[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2010, 29(6):654-657.

[15] 李曼, 于波. 他汀类药物抗动脉粥样硬化的机制研究进展[J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35(11):919-922.

[16] 向燕, 韩素霞. 白细胞介素-6、C 反应蛋白与冠心病关系的研究进展[J]. *临床内科杂志*, 2016, 33(2):137-139.

(收稿日期:2017-07-06 修回日期:2017-09-15)