

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.05.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201126.1543.028.html\(2020-11-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201126.1543.028.html(2020-11-27))

# 依折麦布与辛伐他汀联用对空腹血糖受损合并高胆固醇血症患者糖脂代谢的影响\*

刘廷容<sup>1</sup>,杨景涛<sup>1</sup>,蒋薇薇<sup>1</sup>,余强<sup>2△</sup>

(1.重庆市渝北区人民医院心内科 401120;2.重庆医科大学附属第二医院心血管内科 400010)

**[摘要]** **目的** 探讨依折麦布联用辛伐他汀是否可以延缓空腹血糖受损(IFG)合并高胆固醇血症患者进展为糖尿病。**方法** 符合纳入标准的 IFG 合并高胆固醇血症患者分为 3 组:A 组(辛伐他汀组)、B 组(依折麦布组)及 C 组(辛伐他汀+依折麦布组),进行为期 12 个月的随访,随访指标为总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)。**结果** 与治疗前比较,各组治疗后 TC 和 LDL-C 水平均下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );C 组下降水平比 A、B 组明显( $P < 0.01$ ),A、B 组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与治疗前比较,各组治疗后 FBG、2 h PG 和 HbA1c 水平无明显变化,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后各组间 FBG、2 h PG 和 HbA1c 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但 A 组 FBG 略高于 B 组和 C 组。**结论** 依折麦布联合辛伐他汀较两种药物单独使用更能有效降低 IFG 合并高胆固醇血症患者 TC、LDL-C 水平,联合治疗对 IFG 合并高胆固醇血症患者进展为糖尿病可能有抑制作用。

**[关键词]** 依折麦布;辛伐他汀;空腹血糖受损;高胆固醇血症**[中图分类号]** R969**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)05-0787-04

## The effect study of ezetimibe combined with simvastatin on glycometabolism in patients with hypercholesterolemia and IFG\*

LIU Tingrong<sup>1</sup>, YANG Jingtao<sup>1</sup>, JIANG Weiwei<sup>1</sup>, SHE Qiang<sup>2△</sup>

(1. Department of Cardiology, People's Hospital of Yubei District, Chongqing 401120, China;

2. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** **Objective** To discuss whether the combination of simvastatin and ezetimibe can delay the progression of diabetes in patients with impaired fasting blood glucose (IFG) and hypercholesterolemia. **Methods** Patients with hypercholesterolemia and IFG meeting the inclusion criteria were divided into 3 groups: group A (simvastatin group), group B (ezetimibe group) and group C (simvastatin+ezetimibe group). A 12-month follow-up was carried out. The follow-up indicators included total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting blood glucose (FBG), postprandial 2 h blood glucose (2 h PG), and glycosylated hemoglobin (HbA1c). **Results** Compared with before treatment, the levels of TC and LDL-C in each group decreased after treatment, and the differences were statistically significant ( $P < 0.01$ ); the decreased level in group C was more significant than that in groups A and B ( $P < 0.01$ ), while the difference between group A and group B was not significant ( $P > 0.05$ ). Compared with before treatment, there were no significant changes in FBG, 2 h PG and HbA1c levels in each group after treatment, and the differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ), but the FBG of group A was slightly higher than that of group B and C. **Conclusion** Ezetimibe combined with simvastatin can reduce the levels of TC and LDL-C in patients with hypercholesterolemia and IFG more effectively than the two drugs alone, and may inhibit the progression of diabetes in patients with hypercholesterolemia and IFG.

**[Key words]** ezetimibe; simvastatin; impaired fasting glucose; hypercholesterolemia

他汀类药物是目前使用比较广泛的一类调脂药物,近年来其引起新发糖尿病的风险越来越受到人们关注。依折麦布作为选择性胆固醇吸收抑制剂,其在发挥降脂作用的同时可以改善胰岛  $\beta$  细胞分泌,降低血糖和提高胰岛素敏感性。本研究拟以空腹血糖受损(IFG)合并高胆固醇血症患者为研究人群,通过依折麦布联合辛伐他汀治疗,观察治疗后血脂、血糖变化情况,探讨此方案是否可延缓甚至阻止目标人群进展为糖尿病。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 1—11 月在重庆市渝北区人民医院住院及门诊就诊的 IFG[合并高胆固醇血症,空腹血糖(FBG)  $6.1 \sim < 7.0$  mmol/L,餐后 2 h 血糖(2 h PG)  $< 7.8$  mmol/L]患者 228 例。排除 2 周内使用过任一降脂类药物,有糖尿病家族史,患有高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病、急性心肌梗死、急性感染、恶性肿瘤、严重心肝肾功能不全的患者。本研究通过重庆市渝北区人民医院伦理委员会审核,并签署患者知情同意书。根据数字表法将患者随机分为 3 组:A 组( $n=76$ )、B 组( $n=76$ )及 C 组( $n=76$ ),A 组男 39 例,女 37 例,平均年龄( $53.7 \pm 3.2$ )岁;B 组男 38 例,女 38 例,平均年龄( $53.0 \pm 3.3$ )岁;C 组男 37 例,女 39 例,平均年龄( $52.9 \pm 3.1$ )岁,3 组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),

具有可比性。

### 1.2 方法

A 组晚间定时服用辛伐他汀(舒降之,20 mg),B 组服用依折麦布片(益适纯,10 mg),C 组服用辛伐他汀 20 mg 联合依折麦布片,10 mg,入组时及治疗 12 个月后测量血总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、FBG、2 h PG 及糖化血红蛋白(HbA1c)等指标。比较 3 种治疗方案对 IFG 合并高胆固醇血症患者血脂血糖代谢的影响。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组内比较采用配对  $t$  检验,组间两两比较采用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

入组时各组 TC、LDL-C、FBG、2 h PG、HbA1c 水平差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 1。与治疗前比较,各组治疗后 TC 和 LDL-C 水平均下降,差异有统计学意义(均  $P < 0.01$ );C 组下降比 A、B 组明显(均  $P < 0.01$ ),A、B 组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与治疗前比较,各组治疗后 FBG、2 h PG 和 HbA1c 水平差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),治疗后各组间 FBG、2 h PG 和 HbA1c 水平比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),但 A 组 FBG 略高于 B 组和 C 组。

表 1 各组 TC、LDL-C、FBG、2 h PG、HbA1c 水平比较( $n=76, \bar{x} \pm s$ )

组别	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	FBG(mmol/L)	2 h PG(mmol/L)	HbA1c(%)
A 组					
治疗前	$5.97 \pm 0.62$	$3.90 \pm 1.04$	$6.34 \pm 0.14$	$7.25 \pm 0.33$	$4.90 \pm 0.52$
治疗 12 个月后	$4.41 \pm 0.88^{ab}$	$2.75 \pm 0.54^{ab}$	$6.36 \pm 0.18$	$7.33 \pm 0.31$	$4.92 \pm 0.36$
B 组					
治疗前	$6.01 \pm 0.63$	$4.17 \pm 0.84$	$6.32 \pm 0.13$	$7.24 \pm 0.44$	$4.82 \pm 0.56$
治疗 12 个月后	$4.26 \pm 0.91^{ab}$	$2.78 \pm 0.45^{ab}$	$6.34 \pm 0.16$	$7.33 \pm 0.37$	$4.82 \pm 0.42$
C 组					
治疗前	$5.86 \pm 0.64$	$3.96 \pm 0.71$	$6.35 \pm 0.12$	$7.26 \pm 0.43$	$4.79 \pm 0.56$
治疗 12 个月后	$3.89 \pm 0.84^a$	$2.53 \pm 0.45^a$	$6.34 \pm 0.13$	$7.29 \pm 0.37$	$4.82 \pm 0.40$

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ ,与治疗前比较;<sup>b</sup>:  $P < 0.01$ ,与 C 组比较。

## 3 讨论

最新研究显示,全球范围死于心脏病、脑卒中、糖尿病和高血压病(统称为心脏代谢疾病)的人数逐年增加,心脏代谢疾病防控也成为全球可预防死亡的主要工作方向<sup>[1]</sup>。所有的前瞻性研究、随机临床试验和孟德尔遗传随机研究结果都一致表明,升高的 LDL-C 是诱发心脏代谢疾病的一个主要因素<sup>[2]</sup>。

从血糖正常发展为 2 型糖尿病要经历一个阶段,即糖尿病前期。糖尿病前期被定义为血糖浓度高于正常,但低于糖尿病诊断阈值,是进展为糖尿病的高危阶段,该阶段可不伴有功能损害,且可无症状,IFG 是其中一种类型,IFG 人群进展为 2 型糖尿病的风险远远高于普通人群<sup>[3-4]</sup>。

他汀类药物在胆固醇管理中拥有举足轻重的地

位,随着他汀的广泛使用,其致新发糖尿病的风险越来越引起研究者的关注。早期研究中,ISHIKAWA 等<sup>[5]</sup>的实验表明,应用大剂量脂溶性他汀后随小鼠血糖降低引起胰岛素分泌减少。之后相关研究层出不穷,CULVER 等<sup>[6]</sup>通过对 153 840 人进行跟踪随访得出结论,糖尿病风险增加与他汀类药物的使用相关,该效应在所有类型的他汀类药物中均能观察到;最近,KO 等<sup>[7]</sup>发现,随着他汀类药物使用时间的延长,糖尿病的风险增加,并且高强度他汀类药物治疗,新发糖尿病风险也会更高。他汀类药物影响糖代谢可能与以下机制有关:(1)增加人肝细胞中葡萄糖的生成,从而增强糖异生<sup>[8]</sup>;(2)抑制胰岛  $\beta$  细胞钙离子内流<sup>[9]</sup>;(3)介导脂肪细胞中葡萄糖转运子-4(GLUT-4)的低表达<sup>[10]</sup>。2012 年 2 月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准他汀类药物说明书中安全信息的重要修订,警告他汀类药物可能增加新发糖尿病风险并使血糖控制恶化。同年,欧洲药品管理局针对欧盟上市的他汀类药物,在其说明书不良反应部分增加了新发糖尿病为常见的不良反应。2013 年 10 月,我国食品药品监督管理局向各药厂提出要求,所有他汀类药物说明书中需添加他汀类药物增高血糖和 HbA1c 水平的说明。

依折麦布是一种新型肠道胆固醇吸收抑制剂,通过抑制胆固醇和植物甾醇在小肠刷状缘的吸收,减少胆固醇的转运,从而降低血浆胆固醇水平。临床研究表明,依折麦布在降低血脂的同时,可以改善 2 型糖尿病患者的糖代谢紊乱<sup>[11]</sup>,DEUSHI 等<sup>[12]</sup>通过试验发现,依折麦布能改善高浓度葡萄糖诱导的  $\beta$  细胞功能障碍,从而对胰岛素分泌细胞有益。ZHONG 等<sup>[13]</sup>在糖尿病小鼠模型研究中证实,依折麦布能提高小鼠葡萄糖耐量,恢复胰岛素第一时相分泌,保护  $\beta$  细胞的功能。钟勇等<sup>[14]</sup>发现依折麦布能够改善胰岛  $\beta$  细胞第一时相分泌,并能通过上调葡萄糖转运子-2(GLUT-2)、葡萄糖激酶(GCK)的表达,恢复葡萄糖诱导的胰岛素分泌,从而降低血糖。刘书宇等<sup>[15]</sup>发现依折麦布可以明显调节 db/db 小鼠体内趋化素和脂联素(APN)水平,促进胰岛素分泌,改善胰岛素抵抗程度。综上所述,依折麦布除具有降脂作用外,亦能够改善胰岛素抵抗及糖代谢紊乱。

本研究通过依折麦布联合辛伐他汀治疗,期望降低 IFG 人群进展为 2 型糖尿病的风险,经过 12 个月随访,在治疗效果方面,依折麦布联合辛伐他汀治疗较两者单独使用更能有效降低 TC 和 LDL-C,符合胆固醇管理中“LDL-C 低一些更好”和“低密度脂蛋白原则”的核心理念。在新发糖尿病风险方面,与治疗前比较,各组治疗后 FBG、2 h PG 和 HbA1c 水平无明显

变化,表明辛伐他汀短期治疗仍然是比较安全的,其中 A 组 FBG 略高于 B 组和 C 组,提示联合治疗有可能延缓甚至阻止 IFG 合并高胆固醇血症的患者进展为糖尿病,但该理论仍需更大的样本量及更长的随访周期来验证,这也将是笔者下一阶段的工作重点,以期 IFG 合并高胆固醇血症患者带来调脂方案的新选择。在临床工作中要正确看待他汀类药物,对于心血管疾病高风险人群,他汀类药物的获益远大于新发糖尿病风险,因糖尿病风险避免使用他汀类药物是不明智的,在临床诊疗方案制订中可以选择与糖尿病发病相关性低的他汀类药物,通过使用他汀类药物高心血管获益来平衡极少量糖尿病风险的增加。

## 参考文献

- [1] SHAH N S, LLOYD-JONES D M, O'FLAHERTY M, et al. Trends in cardiometabolic mortality in the United States, 1999-2017 [J]. JAMA, 2019, 322(8): 780-782.
- [2] YE Z, LU H, SU Q, et al. RETRACTED: short-term and long-term effects of a loading dose of atorvastatin before percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials [J]. Eur Heart J, 2019, 40(9): e1-10.
- [3] ABDUL-GHANI M, DEFRONZO R A, JAYYOUSI A. Prediabetes and risk of diabetes and associated complications: impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: does it matter? [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2016, 19(5): 394-399.
- [4] WILSON P W F, POLONSKY T S, MIEDEMA M D, et al. Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American college of cardiology/American heart association task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. Circulation, 2019, 139(25): e1144-1161.
- [5] ISHIKAWA M, OKAJIMA F, INOUE N, et al. Distinct effects of pravastatin, atorvastatin, and simvastatin on insulin secretion from a beta-cell line, MIN6 cells [J]. J Atheroscler Thromb,

2006,13(6):329-335.

- [6] CULVER A L, OCKENE I S, BALASUBRAMANIAN R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the women's health initiative[J]. Arch Intern Med, 2012,172(2):144-152.
- [7] KO M J, JO A J, KIM Y J, et al. Time- and dose-dependent association of statin use with risk of clinically relevant new-onset diabetes mellitus in primary prevention: a nationwide observational cohort study[J]. J Am Heart Assoc, 2019,8(8):e011320.
- [8] GOTOH S, NEGISHI M. Statin-activated nuclear receptor PXR promotes SGK2 dephosphorylation by scaffolding PP2C to induce hepatic gluconeogenesis [J]. Sci Rep, 2015, 5: 14076.
- [9] REAL J, MIRANDA C, OLOFSSON C S, et al. Lipophilicity predicts the ability of non-sulphonylurea drugs to block pancreatic beta-cell KATP channels and stimulate insulin secretion; statins as a test case[J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2018,1(2):e00017.
- [10] BANG C N, OKIN P M. Statin treatment, new-

onset diabetes, and other adverse effects: a systematic review[J]. Curr Cardiol Rep, 2014, 16(3):461.

- [11] BARKAS F, ELISAF M, LIBEROPOULOS E, et al. Statin therapy with or without ezetimibe and the progression to diabetes[J]. J Clin Lipidol, 2016,10(2):306-313.
- [12] DEUSHI M, NOMURA M, KAWAKAMI A, et al. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome[J]. FEBS Lett, 2007, 81(29):5664-5670.
- [13] ZHONG Y, WANG J, GU P, et al. Effect of ezetimibe on insulin secretion in db/db diabetic mice [J]. Exp Diabetes Res, 2012, 2012: 420854.
- [14] 钟勇, 江时森, 王俊, 等. 依折麦布对 db/db 糖尿病小鼠胰岛自身胰岛素信号通路的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2014, 33(1):54-58.
- [15] 刘书宇, 潘涛, 王俊, 等. 依折麦布干预对 2 型糖尿病小鼠体内脂肪因子和胰岛素抵抗的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2016, 30(11):692-695.

(收稿日期:2020-10-20 修回日期:2020-12-19)

(上接第 786 页)

et al. Drug hypersensitivity reactions documented in electronic health records within a large health system [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 7(4):1253-1260.

- [10] DURLANIK S, LOYAL L, STARK R, et al. CD40L expression by CD4<sup>+</sup> but not CD8<sup>+</sup> T cells regulates antiviral immune responses in acute LCMV infection in mice[J]. Eur J Immunol, 2016, 46(11):2566-2573.
- [11] SIRIPASSORN K, RUXRUNGTHAM K, MANOSU THI W. Successful drug desensitization in patients with delayed-type allergic reactions to anti-tuberculosis drugs[J]. Int J Infect Dis, 2018, 68:61-68.
- [12] BÖHM R, PROKSCH E, SCHWARZ T, et al. Drug hypersensitivity [J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(29/30):501-512.
- [13] YE Y M, HUR G Y, KIM S H, et al. Drug-specific CD4<sup>+</sup> T-cell immune responses are re-

sponsible for antituberculosis drug-induced maculopapular exanthema and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome[J]. Br J Dermatol, 176(2):378-386.

- [14] BOONPIYATHAD T, SÖZENER Z C, AKDIS M, et al. The role of Treg cell subsets in allergic disease[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2020, 38(3):139-149.
- [15] MURATA A, HAYASHI S I. CD4<sup>+</sup> resident memory T cells mediate long-term local skin immune memory of contact hypersensitivity in BALB/c mice [J]. Front Immunol, 2020, 11: 775.
- [16] MAYER A, ZHANG Y, PERELSON A S, et al. Regulation of T cell expansion by antigen presentation dynamics[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(13):5914-5919.

(收稿日期:2020-10-03 修回日期:2020-12-12)