

阿司匹林和辛伐他汀干预能缓解糖尿病患者颈动脉粥样硬化

彭化生¹, 孙翠云², 刘美华¹

(山东省菏泽市第三人民医院 1. 神经内科, 2. 彩超室, 山东省菏泽市 274031)

[关键词] 内科学; 糖尿病患者颈动脉粥样硬化的药物干预; 颈动脉粥样硬化; 颈动脉超声检测; 辛伐他汀; 阿司匹林; 脑卒中; 急性冠状动脉综合征

[摘要] 目的探讨糖尿病患者在控制血糖的同时, 辛伐他汀和肠溶阿司匹林联合用药对颈动脉粥样硬化和心脑血管事件的干预作用。方法 选择 158 例糖尿病合并颈动脉粥样硬化的患者, 将其随机分为药物联合干预组和对照组; 干预组 80 例, 在控制血糖的同时应用辛伐他汀(每晚 20 mg)和肠溶阿司匹林(每天 75 mg)。对照组 78 例, 仅给予控制血糖。共随访 3 年, 分别在干预前及干预后第 1、2、3 年检测颈动脉内膜—中膜厚度、颈动脉内径、颈动脉内膜—中膜厚度与颈动脉内径的比值、颈动脉斑块积分及血糖、血脂、血小板聚集率和血浆纤维蛋白原等指标。结果 干预组在随访后第 1 年平均颈动脉内膜—中膜厚度和斑块积分分别为 1.02 ± 0.11 mm 和 3.8 ± 2.4 , 与干预前比较差异无显著性($P > 0.05$); 第 2 年分别为 0.89 ± 0.15 mm 和 2.7 ± 1.6 , 第 3 年分别为 0.89 ± 0.14 mm 和 2.5 ± 1.1 , 这两年与干预前比较明显降低($P < 0.01$)。颈动脉内膜—中膜厚度与内径比值在干预后也明显降低。随访结束时, 干预组心脑血管病的发生率分别为 3.75% 和 10.00%, 与对照组相比明显降低($P < 0.05$)。结论 在有效控制血糖的同时, 给予辛伐他汀和肠溶阿司匹林联合干预能延缓和逆转糖尿病患者颈动脉粥样硬化的进展, 对降低心、脑血管事件的发生有很好的预防作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Long-term Simvastatin and Aspirin Therapy could Effectively Delay and Reverse the Progression of Carotid Arteriosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes

PENG Hua-Sheng¹, SUN Cui-Yun², and LIU Mei-Hua¹

(1. Department of Neurology, 2. Department of Color Doppler, the Third People's Hospital of Heze, Heze 274031, China)

[KEY WORDS] Type 2 Diabetes mellitus; Carotid Artery; Arteriosclerosis; Sonography; Simvastatin; Aspirin; Stroke; Acute Coronary Syndrome

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the interventional efficacy of simvastatin and aspirin as well as blood sugar controlling therapy for carotid arteriosclerosis in patients with type 2 Diabetes. **Methods** 158 patients with type 2 diabetes and carotid arteriosclerosis were randomized into two groups. 80 cases in the treatment group, were treated with both simvastatin and aspirin as well as hypoglycemia drugs; while 78 cases in the control group were treated with hypoglycemia drugs alone. Intima-media thickness (IMT) and internal diameter of Carotid arterial, the IMT and internal diameter ratio, carotid plaques score, glucose levels and the levels of serum lipids and were measured before and once a year after treatment for 3 years. **Results** Mean IMT of carotid artery and carotid plaques score were 1.02 ± 0.11 mm and 3.8 ± 2.4 respectively in the treatment group 1 year after treatment, showed no difference from that before treatment. But they were 0.89 ± 0.15 mm and 2.7 ± 1.6 , 0.89 ± 0.14 mm and 2.5 ± 1.1 after 2 and 3 years respectively, which were reduced significantly compared with that before treatment. The IMT and internal diameter ratio was also reduced significantly after treatment. Overall incidence of cardiac and cerebrovascular events in the treatment group were 3.75% and 10.00% during the 3 years follow-up period, which were significantly lowered compared to the control group. **Conclusions** Long-term simvastatin and aspirin therapy could effectively delay and reverse the progression of carotid arteriosclerosis in patients with type 2 diabetes and prevent cardiac and cerebrovascular events when combined with hypoglycemia drugs.

流行病学资料表明, 颈动脉粥样硬化所致管腔狭窄是脑卒中的重要危险因素。如何控制、延缓甚至逆转颈动脉粥样硬化是预防脑卒中发生的重要方面。颈动脉粥样硬化的发生和发展与高血压、糖尿

病、脂代谢异常等多种因素有关。辛伐他汀或非诺贝特干预颈动脉粥样硬化的临床研究已有报道^[1-4], 但联合应用他汀类调脂药和抗血小板聚集药干预颈动脉粥样硬化和脑卒中的长期随访资料目前报道尚少^[5]。笔者对我院 2001 年 7 月至 2005 年 7 月收治的 158 例糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者的临床资料进行分析, 旨在观察在降血糖治疗的同时联合应用他汀类调脂药物与抗血小板聚集药物对糖尿病患者

[收稿日期] 2005-10-13

[修回日期] 2006-10-21

[作者简介] 彭化生, 副主任医师, 副教授, 研究方向为脑血管病的治疗, E-mail 为 phsh66@163.com。孙翠云, 主管技师, 研究方向为血管超声。刘美华, 医师。

者颈动脉粥样硬化的干预作用和对心、脑血管事件的预防作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2001 年 7 月至 2005 年 7 月在我院接受健康体检、门诊就诊及住院的糖尿病病人。病例入选标准: 均为 2 型糖尿病患者, 诊断标准为: 空腹血糖 ≥ 7.8 mmol/L 和(或)葡萄糖耐量试验(口服 75 g 葡萄糖)2 h 后血糖 ≥ 11.1 mmol/L; ④颈动脉超声指标: 颈动脉内膜-中膜厚度(intima-media thickness, IMT) ≥ 1.0 mm; (四)经询问病史、体检或脑 CT 检查排除脑血管病患者; 除外合并高血压病、肾功能不全者。共有 158 例, 随机(抛硬币法随机抽取, 一元硬币国徽面朝上入选干预组, 否则为对照组)分为药物联合干预组(简称干预组)和对照组, 干预组 80 例, 男 47 例, 女 33 例; 年龄 62.4 ± 12.4 岁, 空腹血糖 8.7 ± 2.6 mmol/L, 糖尿病史 9.6 ± 6.5 年。对照组 78 例, 男 46 例, 女 32 例, 年龄 60.1 ± 11.5 岁, 空腹血糖 8.8 ± 2.9 mmol/L, 糖尿病史 9.1 ± 6.3 年。经统计学分析, 两组在性别、年龄、血糖水平、糖尿病史、血脂、颈动脉 IMT、颈动脉斑块积分方面比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。

1.2 给药方法

干预组给予肠溶阿司匹林每次 75 mg, 早饭后 1 次顿服, 辛伐他汀每次 20 mg, 每晚 1 次口服。同时应用降血糖药物(二甲双胍或二甲双胍+消渴丸), 使血糖水平降至 7.5 ± 1.6 mmol/L, 并控制饮食、改变不良生活方式。对照组仅给予相同的降血糖药, 并控制饮食、改变不良生活方式, 使血糖水平降至 7.6 ± 1.5 mmol/L, 而不加用抗血小板药和调脂药。

1.3 颈动脉超声参数测量方法

1.3.1 颈动脉内膜-中膜厚度(IMT)测量 应用高分辨率彩色多普勒超声诊断仪, 受检者仰卧位, 充分暴露颈部, 用 7.5 MHz 线阵探头检测颈动脉全程后, 在分叉部冻结图像, 避开有动脉粥样硬化的部位, 分别测量单侧分叉部(BIF)、分叉部近心端(CCA)1.0~1.5 cm 和远心端(ICA)1.0~1.5 cm 处 3 个位点的心室舒张期末的颈动脉 IMT(MIMT), CCA 2 个位点的 IMT 平均值为颈总动脉平均 IMT(MCCA-IMT), ICA 2 个位点的 IMT 平均值为颈内动脉平均 IMT(MICA-IMT), 并计算颈动脉 IMT 与血管内径(D)的比值。

1.3.2 颈动脉粥样斑块测量及斑块积分 斑块

为局限性回声结构突出管腔, 回声可不均匀或伴声影, $IMT \geq 1.3$ mm, 厚度测量主要在长轴图像上进行。斑块积分采用 Crouse 方法^[6], 分别将同侧颈动脉各个孤立的动脉粥样硬化斑块的最大厚度进行相加, 从而得到该侧颈动脉的斑块积分, 不考虑各个斑块的长度。每例双侧颈动脉斑块积分之和为其斑块总积分。

1.4 血液指标测定

于早晨 7~8 时, 抽取空腹静脉血 3 mL, 分离血清, 采用全自动生物化学分析仪酶氧化法测定血糖, 酶法测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)。用热沉淀比浊法测定血浆纤维蛋白原(fibrinogen, Fig)。所有标本检测均严格按说明书操作。试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司。

1.5 随访方法

干预组和对照组在给药前均检测血糖、颈总动脉 IMT、颈内动脉 IMT 及其内径、颈动脉 IMT 与血管内径的比值和斑块积分。同时检测血清 TC、TG、HDLC、LDLC、血小板聚集率、Fig 及肝肾功能。每 3 个月由固定的医师门诊或电话随访治疗情况并检测血糖。在治疗后的第 1、2、3 年由固定的超声医师复查以上颈动脉各项超声指标并同时复查各项血液指标。在随访中记录患者心、脑血管病的发生情况, 脑卒中包括缺血性和出血性。医师督促并记录患者服药依从性。由于观察所用药物临床常用和价廉, 患者均能坚持按要求服药。

1.6 统计学分析

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组数据比较采用 t 检验, 同组治疗前后自身比较用配对 t 检验, 计数资料检验用 χ^2 检验。所有数据输入 SPSS10.0 软件包中处理。

2 结果

2.1 干预组治疗前后颈动脉超声指标比较

干预组经联合药物治疗, 一年后颈动脉 IMT 基本保持稳定, 第 2 年和第 3 年较治疗前有所下降。斑块积分经干预一年后并无明显变化, 第 2 年和第 3 年较治疗前明显降低。经干预治疗颈总动脉 IMT 与血管内径比值和颈内动脉 IMT 与血管内径比值比干预前有明显降低, 而且随时间的延长降低幅度逐渐增大。对照组随访结束后颈动脉 IMT、颈动脉

IMT 与血管内径比值及斑块积分均较治疗前明显增加,且有随时间的延长逐渐递增的趋势(表 1)。

表 1. 两组糖尿病患者颈动脉超声指标的比较

指 标	对照组 (n= 78)				干预组 (n= 80)			
	治疗前	治疗后 1 年	治疗后 2 年	治疗后 3 年	治疗前	治疗后 1 年	治疗后 2 年	治疗后 3 年
平均颈动脉 IMT (mm)	1.01 ± 0.16	1.11 ± 0.19	1.16 ± 0.24	1.18 ± 0.30	1.02 ± 0.15 ^d	1.02 ± 0.11 ^a	0.89 ± 0.15 ^{cf}	0.89 ± 0.14 ^{cf}
双侧颈总动脉平均 IMT (mm)	1.02 ± 0.11	1.03 ± 0.12	1.05 ± 0.14	1.08 ± 0.15	1.01 ± 0.16 ^d	1.01 ± 0.14 ^a	0.89 ± 0.12 ^{cf}	0.88 ± 0.12 ^{cf}
双侧颈总动脉 IMT/内径	0.14 ± 0.02	0.13 ± 0.03	0.16 ± 0.04	0.18 ± 0.07	0.15 ± 0.02 ^d	0.13 ± 0.02 ^e	0.13 ± 0.01 ^{cf}	0.11 ± 0.01 ^{cf}
双侧颈内动脉平均 IMT (mm)	1.04 ± 0.10	1.09 ± 0.12	1.11 ± 0.20	1.14 ± 0.21	1.03 ± 0.13 ^d	1.03 ± 0.14 ^a	0.89 ± 0.12 ^{cf}	0.88 ± 0.11 ^{cf}
颈内动脉 IMT/内径	0.14 ± 0.02	0.15 ± 0.04	0.16 ± 0.04	0.17 ± 0.06	0.15 ± 0.03 ^d	0.14 ± 0.02 ^e	0.13 ± 0.01 ^{cf}	0.11 ± 0.02 ^{cf}
斑块积分	3.8 ± 2.4	3.9 ± 2.3	4.4 ± 2.1	4.5 ± 1.8	3.8 ± 2.5 ^d	3.8 ± 2.4 ^a	2.7 ± 1.6 ^{cf}	2.5 ± 1.1 ^{cf}

a 为 $P > 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与治疗前相比; d 为 $P > 0.05$, f 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 干预组治疗前后血脂等血液指标比较

两组糖尿病患者血脂等指标的变化见表 2。可以看出,干预组在随访结束后血清 TC、TG、LDLC、血

小板聚集率及血浆 Fig 均比干预前明显降低,而血清 HDLC 比干预前明显升高。

表 2. 两组糖尿病患者血脂等血液指标比较

指 标	对照组 (n= 78)				干预组 (n= 80)			
	治疗前	治疗后 1 年	治疗后 2 年	治疗后 3 年	治疗前	治疗后 1 年	治疗后 2 年	治疗后 3 年
TC (mmol/L)	6.08 ± 1.98	6.24 ± 1.22	6.35 ± 1.73	6.39 ± 1.79	6.13 ± 2.00	5.31 ± 1.02 ^c	5.15 ± 0.89 ^c	5.01 ± 0.56 ^c
TG (mmol/L)	2.24 ± 1.21	2.26 ± 1.30	2.32 ± 1.22	2.52 ± 1.30	2.25 ± 1.22	1.67 ± 0.66 ^c	1.58 ± 0.44 ^c	1.50 ± 0.31 ^c
HDLC (mmol/L)	1.33 ± 0.24	1.35 ± 0.22	1.32 ± 0.23	1.30 ± 0.25	1.34 ± 0.26	1.46 ± 0.30 ^b	1.50 ± 0.41 ^c	1.61 ± 0.41 ^c
LDLC (mmol/L)	3.26 ± 1.10	3.24 ± 1.11	3.23 ± 1.12	3.25 ± 1.13	3.27 ± 1.08	2.90 ± 1.06 ^b	2.6 ± 1.03 ^c	2.1 ± 1.04 ^c
血小板聚集率	66% ± 13%	66% ± 12%	67% ± 12%	68% ± 11%	66% ± 12%	61% ± 11% ^b	55% ± 1% ^c	51% ± 1% ^c
Fig (mg/L)	4.24 ± 1.02	4.26 ± 1.01	4.20 ± 0.8	4.12 ± 0.9	4.24 ± 1.24	4.20 ± 1.22	4.20 ± 1.15	3.8 ± 1.01 ^c

b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与治疗前比较。

2.3 随访期间心、脑血管事件发生情况

经统计,在随访期间干预组共发生脑卒中 8 例(缺血性卒中 5 例、出血性卒中 3 例),卒中发生率 10.00%。急性冠状动脉综合征 3 例,发生率 3.75%。对照组共发生脑卒中 17 例(缺血性卒中 11,出血性卒中 6 例),卒中发生率 21.79%。急性冠状动脉综合征 7 例,发生率 8.97%。两组间心、脑血管事件发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

大小血管损害是糖尿病的重要并发症。在糖尿病患者中颈动脉粥样硬化的发生率非常高,达 70% ~ 80%^[7,8]。颈动脉粥样硬化又是缺血性卒中的常见原因,在西方国家,因颈动脉粥样硬化造成的缺血性卒中达 19% ~ 35%。颈动脉粥样硬化斑块造成动脉管腔狭窄引起血流量减少,或是斑块自身破裂后脱落组织导致远端动脉阻塞是颈动脉粥样硬化造成缺血性卒中的发病机制。近年来,大量研究发现不稳定性颈动脉斑块破裂脱落是缺血性卒中更重要

的发病机制^[9]。目前针对颈动脉粥样硬化狭窄的外科治疗如颈动脉内膜切除术,介入治疗如颈动脉内支架成形术都取得了明显疗效^[10]。鉴于基层医院尚不能开展颈动脉狭窄的外科治疗或介入治疗或颈动脉粥样硬化程度较轻,因而单纯的药物治疗能否干预颈动脉粥样硬化的发展和脑卒中的发生是目前临床研究的热点。

他汀类药物能够抑制内源性胆固醇的合成,通过受体途径促进肝脏对 LDLC 的摄取,升高 HDLC,促进斑块内胆固醇的逆转运,减少斑块内脂质成分和炎性细胞,抑制单核细胞向内皮的粘附和跨膜迁移,减轻炎症反应,使巨噬细胞分泌的基质金属蛋白酶减少,防止巨噬细胞引起的基质降解,促进胶原纤维增生。并且还能使脂质核心的硬度增加,增强斑块的稳定性。抗血小板药能抑制血小板在血管内膜损害处的粘附和聚集,从而可防止动脉粥样硬化斑块的增大^[11]。本研究对糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者在有效降血糖治疗的同时,联合应用辛伐他汀和阿司匹林进行干预,结果发现干预组在随访后

第一年颈动脉 IMT 就基本保持稳定,在第 2 年和第 3 年颈动脉 IMT 都有所下降。而对照组患者在仅控制血糖的情况下,颈动脉 IMT 逐年都有增加。同时还发现,干预组在治疗后颈总动脉 IMT/血管内径比值和颈内动脉 IMT/血管内径比值较治疗前明显降低,而对照组在随访结束时却明显增加。说明联合用药干预不仅能阻止、延缓甚至逆转颈动脉 IMT 增加,而且能增加颈动脉管壁弹性,降低颈动脉管壁僵硬,增加血管扩张度,使血管管径增大。另外,干预组经联合用药颈动脉粥样硬化斑块积分较治疗前明显减少,而对照组则较治疗前有所增大,说明联合用药干预能使斑块缩小,增加斑块的稳定性。

干预组经联合用药,心、脑血管事件的发生率较对照组明显减少。其防治机制包括抗血小板聚集防止血栓形成,调整血脂及其代谢,改善血管内皮细胞功能,减缓逆转颈动脉 IMT 增厚及稳定颈动脉斑块等因素。本研究结果表明,对糖尿病合并颈动脉 IMT 增厚或斑块形成的患者,联合应用辛伐他汀和阿司匹林干预不仅能减缓甚至逆转颈动脉粥样硬化的进展,而且对心、脑血管事件的发生有重要的干预作用。这也说明糖尿病患者防止心、脑血管事件必须综合防治,针对不同的危险因素全面考虑。

[参考文献]

- [1] 陈杭军,余毅,林雪香. 辛伐他汀治疗颈动脉粥样硬化疗效观察[J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25 (7): 621-622
- [2] 周青,郭瑞强,孙彬,郝力丹. 高频超声监测舒降之干预颈动脉粥样硬化的临床研究[J]. 中国医学影像技术, 2003, 19 (6): 685-686
- [3] 初洪钢,张祖德,周青,孙有刚,郭瑞强,陈文卫,等. 舒降之对颈动脉粥样硬化影响的超声评价[J]. 中国超声医学杂志, 2003, 19 (2): 89-92
- [4] 朱世明,刘爽,王立启,吕以杰,宋志民. 调脂治疗对高血压患者颈动脉粥样硬化及合并脑卒中的干预[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 1 (6): 545-548
- [5] 王晓新,袁华琴,陈小花. 辛伐他汀、肠溶阿司匹林治疗高血压并颈动脉粥样硬化斑块疗效观察[J]. 宁夏医学杂志, 2004, 26 (9): 546-547
- [6] Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR. Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound [J]. Stroke, 1986, 17: 270-274
- [7] 陈兴雅,沈庆乐,林闽溪,林美明. 老年 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化与选择素 P、L、E 的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14 (18): 76-78
- [8] 江翠华,储继志,汤燕芳. 彩色多普勒超声对糖尿病患者颈动脉粥样硬化的诊断价值[J]. 上海医学影像, 2001, 10 (4): 278-279
- [9] 周志斌,郭毅. 不稳定性动脉粥样硬化斑块的特点及主要形成机制[J]. 国外医学脑血管疾病分册, 2004, 12 (2): 137-140
- [10] 李继海,徐忠宝,陈学明,高凤玲,张春玲,徐彬. 颈动脉内膜切除术预防和治疗缺血性卒中的疗效分析[J]. 国外医学脑血管疾病分册, 2004, 12 (2): 119-121
- [11] 贾伟华,田桂玲. 颈动脉斑块稳定性的研究进展[J]. 国外医学脑血管疾病分册, 2004, 12 (2): 145-147

(此文编辑 胡必利)

欢迎投稿! 欢迎订阅! 欢迎引用! 欢迎刊登广告!

《中国动脉硬化杂志》

中国科技核心期刊

作为专业性极强的高级学术期刊,我刊主要报道国内外防治动脉硬化性疾病中的研究论文、诊治经验、研究综述、文献综述、病例报道、知识讲座等。其办刊宗旨是:通过报道防治动脉硬化性疾病的新理论、新观点、新疗法、新药物;介绍防治的新经验和新知识;既引导和弘扬我国的学术研究,促进国内外学术交流,将中国这一领域的研究推向世界和未来;又普及防治知识,提高全民的健康水平。我刊是科技部《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、中国科学院《中国科学引文数据库》来源期刊和《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,被美国《化学文摘(CA)》、俄罗斯《文摘杂志(AJ)》和国内全部数据库收录。据中国科技期刊引证报告,我刊 2004 年的影响因子(IF)为 0.953,位居当年全国 1 608 种统计源期刊中的第 93 位;总被引频次 689,列第 266 位,这二项指标都进入优秀期刊行列。

我刊为月刊,每月 26 日出版,A4 开本,高档双胶纸印刷。定价 11 元,全年 132 元。由湖南省报刊发行局发行,医药卫生类,邮发代号 42-165。我刊热忱欢迎海内外同仁和社会各届朋友向《中国动脉硬化杂志》投稿,到当地邮局订阅。若错过邮局征订日期,可直接写信和邮汇订购费到编辑部补办订购手续。同时欢迎并采取下述措施激励广大同仁引用:凡在《中国科技论文统计源期刊》和《中国科学引文数据库来源期刊》上发表的文章中引用了我刊的文章者,凭当期刊封面、目次页和文章的复印件可获赠第二年全年刊物一份。

主编杨永宗教授和副主编兼编辑部主任胡必利教授率全体办刊人员向长期关心、爱护和支持《中国动脉硬化杂志》的海内外同仁和社会各界朋友致以衷心的感谢!祝愿您健康长寿,万事如意!