

阿托伐他汀对 2 型糖尿病患者大血管病变的影响及机制

谢 英, 段珊瑚, 胡 涛

(株洲市第四人民医院, 湖南省株洲市 412000)

[关键词] 血管内皮; 血管超声; 2 型糖尿病; 阿托伐他汀; 内膜中层厚度; 单核细胞趋化因子

[摘要] 目的 观察阿托伐他汀对 2 型糖尿病患者大血管病变的保护作用, 并初步探讨可能的机制。方法 收集 120 例 2 型糖尿病患者, 随机分为常规治疗组和阿托伐他汀治疗组, 随访 6 个月, 检测治疗前后血管内皮依赖性舒张功能和颈动脉内膜中层厚度, 同时检测血浆中一氧化氮、血管假性血友病因子、单核细胞趋化蛋白 1 水平。结果 治疗 6 个月后常规治疗组和阿托伐他汀治疗组的血糖、血压均控制良好。虽然常规治疗组对血管内皮依赖性舒张功能、一氧化氮和血管假性血友病因子有一定的改善作用 ($P < 0.05$), 但对血脂、单核细胞趋化蛋白 1 水平和颈动脉内膜中层厚度没有明显改善 ($P > 0.05$)。与常规治疗组相比, 阿托伐他汀治疗组对血管内皮的改善作用更为明显。只有阿托伐他汀治疗组血浆中单核细胞趋化蛋白 1 水平明显降低, 颈动脉内膜中层厚度有所减退 ($P < 0.05$)。结论 阿托伐他汀能保护 2 型糖尿病患者大血管病变的发生, 其机制可能与降低血脂、抑制血管炎症反应和强效的血管内皮保护作用有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effect of Atorvastatin on Macroangiopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Possible Mechanism

XIE Ying, DUAN Shanhu, and HU Tao

(The Fourth People's Hospital of Zhuzhou, Zhuzhou, Hunan 412000, China)

[KEY WORDS] Vascular Endothelium; Vascular Ultrasound; Type 2 Diabetes Mellitus; Atorvastatin; Intima-Medial Thickness; Monocyte Chemoattractant Protein-1

[ABSTRACT] **Aim** To determine the effect of atorvastatin on macroangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and further to explore the possible mechanism. **Methods** 120 patients with DM were enrolled in the present study and randomly divided into routine treatment group and atorvastatin treatment group. Flow-mediated dilation (FMD) and intima-medial thickness (MT) was measured before treatment and after 6-month treatment. The levels of plasma monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), nitric oxide (NO), and von Willebrand factor (vWF) were also determined. **Results** After 6 months therapy, the levels of blood glucose and blood pressure were well controlled in two groups. FMD and the levels of NO and vWF were also improved in both groups. However, compared with routine treatment group, endothelial function was more significantly improved by treatment with atorvastatin ($P < 0.05$). Atorvastatin treatment controlled blood lipid, attenuated the levels of MCP-1 and the progress of MT ($P < 0.05$), but routine treatment had no effect. **Conclusion** Atorvastatin may induce a markedly protective effect on the macroangiopathy of DM, which may be related to regulating blood lipids, protecting vascular endothelium and inhibiting vascular inflammation.

糖尿病的心血管并发症日益突出, 已成为威胁糖尿病患者生命的元凶。2001 年美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告明确提出糖尿病是冠心病的等危症^[1]。2 型糖尿病多伴有脂代谢异常, 高血糖和血脂代谢紊乱是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的独立危险因素。因此从理论上说, 纠正糖尿病患者脂质代谢异常有助于防治心脑血管并发症的发生与发展。阿托伐他汀属于 3-羟 3-

甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA, HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 在调脂的同时可在多个环节发挥抗 As 的作用。有小型临床研究报道阿托伐他汀可以延缓 2 型糖尿病患者颈动脉粥样斑块的进展^[2-4], 但作用机制不详, 本文在此基础上进一步探讨阿托伐他汀对 2 型糖尿病患者大血管病变的影响及可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择自 2006 年 10 月 ~ 2008 年 8 月在本院心内科和内分泌科住院治疗的 2 型糖尿病患者 120 例,

[收稿日期] 2009-02-17 [修回日期] 2009-06-20

[作者简介] 谢英, 主治医师, 研究方向为糖尿病大血管病变的防治, Email 为 xieying79@163.com。段珊瑚, 主治医师。胡涛, 主治医师。

男 45 例, 女 75 例, 年龄 44.2 ± 8.3 岁。纳入标准根据 1999 年世界卫生组织对 2 型糖尿病的诊断标准。排除标准: 除外全身感染性疾病和妊娠妇女, 严重肝肾疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、外伤手术者, 排除继发性糖尿病。所有入选者至少有 2 周末服用任何调脂药物。

1.2 实验分组

将 120 例糖尿病患者随机分为常规治疗组和阿托伐他汀组, 每组 60 例。常规治疗组患者接受正规的降糖, 如磺脲类、双胍类和阿卡波糖等, 降压治疗如钙离子拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂等。而阿托伐他汀组患者在接受常规治疗的基础上加用阿托伐他汀 (20 mg 每晚一次, 商品名立普妥, 辉瑞公司), 共治疗 6 月。两组使用的药物有二甲双胍、格列齐特、瑞格列奈、阿卡波糖及胰岛素等, 必要时联合用药, 如无禁忌, 均使用血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 或血管紧张素 E 受体阻断剂 (angiotensin E receptor blocker, ARB) 类药物降压, 血压高者在上述药物的基础上加用氨氯地平片控制血压, 剂量根据血压水平调整。两组间用药情况无明显差异, 检测治疗前后血管内皮功能和颈动脉内膜-中层厚度 (intima-media thickness, MT) 以及血浆中一氧化氮 (nitric oxide, NO)、血管假性血友病因子 (von willebrand factor, vWF) 和单核细胞趋化因子 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 水平。同时检测治疗 1 月和 6 月时肝功能和心肌酶学, 观察阿托伐他汀的副作用。

1.3 血标本收集与检测

入选病例在晨起空腹采集肘静脉血 5 mL, 置于含有枸橼酸钠的抗凝管中, 用 3 kr/min 低温离心机离心 15 min, 分离血浆后置 -20°C 冰箱保存同批待测。血糖、糖化血红蛋白、血脂、肝肾功能采用全自动生化分析仪测定。NO 试剂盒购自南京聚力生物有限公司, 采用分光光度计法; vWF 检测试剂盒购自上海太阳生物有限公司, 采用 ELISA 法检测; MCP-1 试剂盒购自上海森雄生物有限公司, 采用 ELISA 法检测。

1.4 肱动脉超声检测

肱动脉内皮依赖性血流介导的舒张功能 (flow-mediated dilation, FMD) 采用高分辨 Acuson Aspen 彩色多普勒超声仪检测: 将血管超声探头放在患者右侧肘窝上 $2\sim 5\text{ cm}$ 处, 探头频率为 7.0 MHz , 对肱动脉进行纵向扫描, 测量静息时的肱动脉舒张末期内径 D_0 。再取袖带放置在右前臂 (被测血管远端)

充气加压至 250 mmHg 后, 维持 5 min, 按上述方法测量放气后 60~90 s 时的肱动脉舒张末期内径 D_1 。

$$\text{FMD}(\%) = (D_1 - D_0) / D_0 \times 100\%$$

1.5 颈总动脉内膜-中层厚度检测

采用高分辨彩色多普勒超声仪检测, 10 MHz 线阵式探头, 由固定专业人员检测, 分别测定右侧颈总动脉分叉部、分叉部近心端和远心端 $1.0\sim 1.5\text{ cm}$ 处 3 个位点的心室舒张期末的 MT, 取 3 次测量值的平均值为颈总动脉 MT 厚度值。

1.6 统计学分析

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, SPSS11.0 统计软件进行统计学处理。两组比较用 t 检验, 两组间率的比较采用卡方检验。双侧 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

常规治疗组与阿托伐他汀治疗组年龄、性别、体重指数、吸烟例数、血压、血脂、血糖、肝肾功能差异无显著性, 说明组间资料匹配, 具有可比性 (表 1)。

表 1 两组一般临床资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	常规治疗组 ($n=60$)	阿托伐他汀 治疗组 ($n=60$)
年龄 (岁)	47.2 ± 9.7	49.1 ± 8.8
性别 (男/女)	26/34	29/31
吸烟例数 $n(\%)$	23 (38.3%)	25 (41.7%)
体重指数 (kg/m^2)	25.2 ± 2.5	24.9 ± 2.9
收缩压 (mmHg)	134.3 ± 12.2	136.4 ± 11.0
舒张压 (mmHg)	85.2 ± 8.6	87.2 ± 8.2
甘油三酯 (mmol/L)	3.22 ± 0.72	3.36 ± 0.68
胆固醇 (mmol/L)	5.74 ± 0.75	5.77 ± 0.78
低密度脂蛋白 (mmol/L)	3.14 ± 0.67	3.28 ± 0.73
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.03 ± 0.28	1.05 ± 0.32
空腹血糖 (mmol/L)	7.12 ± 1.25	7.14 ± 1.32
餐后血糖 (mmol/L)	11.02 ± 3.42	11.12 ± 3.25
糖化血红蛋白 A1c	$6.92\% \pm 0.62\%$	$6.84\% \pm 0.65\%$
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	106.3 ± 16.2	110.2 ± 16.7
谷丙转氨酶 (U/L)	19.6 ± 8.9	20.4 ± 9.4

2.2 两组治疗前后各生化指标的变化和安全性检测

随访 6 个月, 结束时共有 7 例患者失访, 其中常

规治疗组 2例,阿托伐他汀组 5例。阿托伐他汀组 1例患者因肝功能损害而停药,停药后一个月复查肝功能恢复正常,其余 6例因经济问题不能坚持服药或失访而未能完成实验。两组分别有 3和 4例出现一过性腹胀等胃肠道不适,继续服药后症状消失,没有影响治疗,所有病例无心肌酶学的异常。

两组患者接受常规治疗和阿托伐他汀治疗 6月后,血糖和血压均控制良好,NO水平均有升高 ($P < 0.05$),血浆中 vWF 下降 ($P < 0.01$),但阿托伐他汀组改善更为明显,两组间有统计学差异 ($P < 0.05$)。同时阿托伐他汀明显降低血脂水平,而常规治疗组对血脂无明显影响(表 2)。

表 2 两组患者治疗前后相关指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	常规治疗组 ($n = 60$)		阿托伐他汀治疗组 ($n = 60$)	
	治疗前 ($n = 60$)	治疗后 ($n = 58$)	治疗前 ($n = 60$)	治疗后 ($n = 55$)
收缩压 (mmHg)	134.3 \pm 12.2	116.3 \pm 7.2 ^b	136.4 \pm 11.0	117.4 \pm 6.8 ^b
舒张压 (mmHg)	86.5 \pm 8.6	77.2 \pm 6.2 ^b	87.2 \pm 8.2	78.5 \pm 5.9 ^b
甘油三酯 (mmol/L)	3.22 \pm 0.72	2.97 \pm 0.72	3.36 \pm 0.68	1.56 \pm 0.58 ^{bd}
总胆固醇 (mmol/L)	5.74 \pm 0.75	5.65 \pm 0.82	5.77 \pm 0.78	3.36 \pm 0.66 ^{bd}
低密度脂蛋白 (mmol/L)	3.14 \pm 0.67	3.10 \pm 0.63	3.28 \pm 0.73	1.65 \pm 0.47 ^{bd}
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.03 \pm 0.28	1.08 \pm 0.30	1.05 \pm 0.32	1.16 \pm 0.38
空腹血糖 (mmol/L)	7.12 \pm 1.25	5.13 \pm 0.98 ^b	7.04 \pm 1.32	5.21 \pm 1.05 ^b
餐后血糖 (mmol/L)	11.02 \pm 3.42	7.82 \pm 1.75 ^b	11.12 \pm 3.25	7.72 \pm 1.88 ^b
糖化血红蛋白 A1c	6.92% \pm 0.62%	6.23% \pm 0.34% ^b	6.84% \pm 0.65%	6.22% \pm 0.35% ^b
一氧化氮 ($\mu\text{mol/L}$)	28.3 \pm 6.1	48.9 \pm 12.4 ^a	26.4 \pm 6.5	61.5 \pm 15.8 ^{ac}
vWF (mmol/L)	151.5 \pm 30.3	120.7 \pm 25.9 ^a	156.3 \pm 29.6	105.3 \pm 23.8 ^{ac}
单核细胞趋化因子 (ng/L)	22.9 \pm 7.5	20.3 \pm 6.3	23.4 \pm 7.3	15.9 \pm 5.1 ^{ac}

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$,与各组治疗前相比; c为 $P < 0.05$, d为 $P < 0.01$,与常规治疗组治疗后相比。

2.3 两组治疗前后超声指标的比较

两组间治疗前肱动脉基础内径及加压释放后内径、肱动脉 FMD、颈总动脉 MT 差异均无显著性。常规治疗组在 6个月的系统治疗后,肱动脉 FMD有

一定的改善,但对颈总动脉 MT 没有影响。而接受阿托伐他汀治疗 6个月后,不仅肱动脉内皮依赖性舒张功能得到明显改善,颈总动脉 MT 亦有明显的消退 ($P < 0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后血管彩超结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	常规治疗组 ($n = 60$)		阿托伐他汀治疗组 ($n = 60$)	
	治疗前 ($n = 60$)	治疗后 ($n = 58$)	治疗前 ($n = 60$)	治疗后 ($n = 55$)
肱动脉基础内径 (mm)	3.63 \pm 0.25	3.65 \pm 0.27	3.64 \pm 0.28	3.65 \pm 0.24
加压释放后内径 (mm)	3.95 \pm 0.32	4.12 \pm 0.34 ^a	3.95 \pm 0.33	4.20 \pm 0.36 ^b
FMD	8.9% \pm 1.3%	12.9% \pm 1.5% ^a	8.6% \pm 1.2%	15.0% \pm 1.7% ^{bc}
MT (mm)	1.08 \pm 0.14	1.04 \pm 0.12	1.07 \pm 0.12	0.92 \pm 0.09 ^{ac}

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$,与各组治疗前相比; c为 $P < 0.05$,与常规治疗组治疗后相比。

3 讨论

糖尿病大血管病变是导致糖尿病患者致死最主要的原因。糖尿病患者常合并血脂异常,研究显示合并有血脂异常的糖尿病患者,其心血管病的患病率明显增高。2001年美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南把糖尿病列入冠心病等危症,

建议将低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol LDLC)降至 2.6 mmol/L 以下。阿托伐他汀是新一代的 HMG-CoA 还原酶抑制剂,除有明确的降脂作用之外,还有抑制氧化应激,保护血管内皮功能,稳定斑块,抑制炎症细胞浸润和血小板聚集等调脂外作用。阿托伐他汀糖尿病协作研究共入选

2 838例患者,使用阿托伐他汀治疗后总胆固醇平均下降 26%, LDLC 平均下降 40%,主要终点事件的相对危险减少 37%,脑卒中减少 48%,急性冠状动脉事件减少 36%,冠状动脉血运重建术减少 31%,所有原因死亡减少 27%;并证实即使基线 LDLC 水平无明显升高的糖尿病患者使用阿托伐他汀也可显著减少冠心病和脑卒中的发生^[5]。因此对于 2 型糖尿病患者,在控制血糖、血压的同时,应尽早使用他汀类药物,降低这一高危人群的心血管事件的发生。有研究显示使用较大剂量的阿托伐他汀可以消退糖尿病和冠心病患者颈动脉 MT 的进展^[2-4, 6]。本研究入选了 120 例 2 型糖尿病患者,随机分为常规治疗和阿托伐他汀治疗组,结果发现两组的血糖和血压均得到严格控制,但只有加用了阿托伐他汀治疗,血脂才得到有效控制,颈动脉 MT 有所消退。故推测糖尿病患者尽早使用阿托伐他汀,有益于大血管并发症的防治。

内皮功能紊乱是 As 发生的始动环节。研究显示,NO 是由 L 精氨酸经一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 催化合成,被认为是一种内源性抗 As 的物质。vWF 主要由血管内皮细胞合成,储存在 Weibel-Palade 小体中,当血管内皮细胞受损时,vWF 被释放入血,因此血浆 vWF 水平是反映血管内皮细胞受损的重要指标^[7]。FMD 是评价动脉内皮功能的无创性检查,间接了解血管内皮释放 NO 的功能,进而评估内皮功能状态^[8]。国内早期有研究证实阿托伐他汀治疗不稳定性心绞痛患者可使血中 NO 浓度显著增加的同时,显著改善内皮依赖性血管舒张功能^[9],提示阿托伐他汀具有调脂以外的强效内皮保护作用。本研究结果发现,常规治疗和阿托伐他汀治疗组均增加 NO 水平,降低 vWF 水平,改善 FMD,但阿托伐他汀组对内皮功能的改善更为明显,由于只有阿托伐他汀组 MT 才有显著的改善,提示阿托伐他汀具备的更强的血管内皮保护作用可能参与了颈动脉 MT 的消退。但常规治疗组在改善内皮功能的同时,MT 并没有变化,但用内皮功能的改善不能解释这一现象,提示还存在其他因素参与 MT 的消退过程。

大量研究显示血管的炎症反应参与了 As 发生发展的整个过程。MCP-1 为单核/巨噬细胞的特异

性趋化因子,在体内及体外均有强大的诱导单核巨噬细胞聚集、附壁、游走的功能,是炎症的始动因子,在血管斑块的形成及破裂中起重要作用^[10]。研究显示阿托伐他汀抗 As 作用不仅与降低血浆胆固醇水平有关,还与降低 MCP-1 表达有关^[11]。本研究也发现只有阿托伐他汀对 MCP-1 有降低作用,同时明显降低了颈动脉 MT,提示阿托伐他汀可能通过降低 MCP-1 水平,抑制炎性细胞趋化到血管粥样病变部位,减少血管炎症反应,从而延缓糖尿病大血管病变的发生和发展。

本研究发现糖尿病患者常规使用阿托伐他汀可延缓和消退颈动脉 MT 的进展,其调脂、强效的血管内皮保护作用和抑制炎症反应多个因素共同参与了这一环节,但确切的结论有待于大规模的临床研究加以证实。

[参考文献]

- [1] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [J]. *JAMA*, 2001, **285** (19): 2486-497.
- [2] 黄鹤飞,俞海风,赵冰冰,等. 不同剂量阿托伐他汀对 2 型糖尿病患者颈动脉硬化化的影响 [J]. *心脑血管病防治*, 2008, **8** (2): 110-111.
- [3] 杨建梅,郭晓燕,俞翔,等. 长期强化降血糖及降血脂治疗逆转初发的 2 型糖尿病患者颈动脉内中膜厚度 [J]. *北京大学学报 (医学版)*, 2007, **39** (6): 649-652.
- [4] 王继征,张国清,阚国庆,等. 阿托伐他汀改善高血压合并 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化 [J]. *中华高血压杂志*, 2006, **14** (10): 789-792.
- [5] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2004, **364** (9435): 685-696.
- [6] Yu CM, Zhang Q, Lan L, et al. Comparison of intensive and low-dose atorvastatin therapy in the reduction of carotid intima-media thickness in patients with coronary heart disease [J]. *Heart*, 2007, **93** (8): 933-939.
- [7] Constans J, Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, **368** (1-2): 33-47.
- [8] Schachinger V, Britten M, Zehe A. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease [J]. *Circulation*, 2000, **101** (16): 1899-906.
- [9] 吴健,陈倩. 阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者血管内皮舒张功能的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (3): 367-369.
- [10] Ikeda U. Inflammation and coronary artery disease [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2003, **1** (1): 65-70.
- [11] 张大庆,赵水平,周宏年,等. 阿托伐他汀对高胆固醇饮食兔动脉粥样硬化病变的影响及其机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (6): 745-749.

(此文编辑 李玲玲)