

[文章编号] 1007-3949(2011)19-07-0597-04

• 临床研究 •

瑞舒伐他汀对 2 型糖尿病伴混合性高脂血症患者 颈总动脉血管弹性的影响

孟晓军, 曾映娟, 孙 辽

(珠海中山大学附属第五医院内分泌科 广东省珠海市 519000)

[关键词] 瑞舒伐他汀; 高血脂; 2 型糖尿病; 血管弹性

[摘要] 目的 观察瑞舒伐他汀对 2 型糖尿病伴混合性高脂血症患者颈总动脉血管弹性功能的改善作用。方法 本院内分泌科 2010 年 1 月~2011 年 1 月就诊的 67 例 2 型糖尿病伴混合性高脂血症患者在饮食指导控制血糖血脂的基础上随机分为对照组和治疗组。对照组患者服用阿卡波糖, 治疗组在阿卡波糖组治疗基础上加服瑞舒伐他汀, 疗程均为 8 周。测量治疗前后两组患者血糖、血脂、血管弹性参数如血管的压力应变弹性系数(E_p)、硬化参数(β)、顺应性(AC)、管径增大指数(AI)和脉搏波传导速度(PWV)。结果 对照组治疗前后血脂无显著变化, 治疗组治疗后总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)和甘油三酯(TG)水平显著降低($P < 0.01$); 对照组治疗前后血管弹性参数差异均无显著性, 治疗组经治疗后 E_p 、 β 、AC、AI 和 PWV 均显著改变($P < 0.05$), 与对照组比较差异具有显著性($P < 0.05$), 此外, 与对照组比较, 治疗组的 E_p 、 β 、AI 和 PWV 变化值具有显著性($P < 0.05$); TC、LDL 和 TG 变化值与 β 、AI、 E_p 和 PWV 变化值成正相关($P < 0.05$)。结论 瑞舒伐他汀具有调节血脂紊乱及改善血管弹性的作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Rosuvastatin on Vascular Elasticity in Type 2 Diabetes Patients Complicated with Combined Hyperlipidemia

MENG Xiao-Jun, ZENG Yin-Juan, and SUN Liao

(Endocrinology Department in the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University Zhuhai, 519000, China)

[KEY WORDS] Rosuvastatin; Hyperlipidemia; Type 2 Diabetes; Vascular Elasticity

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of Rosuvastatin on vascular elasticity in type 2 diabetes complicated with hyperlipidemia. **Methods** 67 hyperlipidemia patients complicated with diabetes visiting endocrinology department of our hospital from January 2010 to January 2011 were randomly divided into control group and treatment group. The patients in control group received Acarbose, and those in treatment group received Acarbose plus Rosuvastatin. Duration of treatment was 8 weeks. Levels of blood glucose, blood lipid and the parameters of vascular elasticity such as E_p , β , AC, AI and PWV, were measured in both groups before and after treatment. **Results** Blood lipid in control group didn't significantly change after treatment ($P > 0.05$). Total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL) and triacylglycerol (TG) significantly decreased ($P < 0.01$) in treatment group. The parameters of vascular elasticity didn't significantly change after treatment in control group, but E_p , β , AC, AI and PWV significantly changed in treatment group ($P < 0.05$), and were significantly different from those in control group ($P < 0.05$). The changes of E_p , β , AI and PWV in treatment group were significantly different from those in control group ($P < 0.05$). The changes of TC, LDL and TG were positively related with E_p , β , AI and PWV ($P < 0.05$). **Conclusion** Rosuvastatin may have a role in regulating blood lipid and protecting vascular elasticity.

2 型糖尿病患者动脉硬化性血管疾病十分常见, 其中大血管病变是 2 型糖尿病患者的主要死亡

原因^[1]。颈动脉为动脉硬化的好发部位, 并且颈动脉硬化病变的出现往往早于冠状动脉及脑动脉。患

[收稿日期] 2011-03-20

[作者简介] 孟晓军, 硕士, 主治医师, 研究方向为糖尿病及其并发症相关机制, E-mail 为 662224@sohu.com。曾映娟, 博士, 主治医师, 研究方向为糖尿病及其并发症相关机制, E-mail 为 zyj_hx@163.com。孙辽, 博士, 主任医师, 研究方向为糖尿病及其并发症相关机制, E-mail 为 sunliao_sx@126.com。

有血管病变的2型糖尿病患者心血管病变的死亡率增加^[2]。因此,2型糖尿病伴混合性高脂血症患者在降低血糖、调节血脂的同时若能保护血管弹性、改善血管硬化将可能给患者带来更多临床受益。本文对瑞舒伐他汀对2型糖尿病伴混合性高脂血症患者的血管弹性作用进行研究,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本院内分泌科2010年1月~2011年1月就诊的2型糖尿病伴混合性高脂血症患者67名纳入本研究。纳入标准:①初诊2型糖尿病(根据1999年WHO糖尿病诊断标准);②高脂血症(TC \geq 5.72 mmol/L, TG \geq 1.70 mmol/L);③患者年龄 \geq 18周岁。排除严重心脏、肝脏和肾脏功能障碍以及严重胃肠功能紊乱的患者。本研究实施前已报医院医学伦理委员会讨论通过并备案,所有受试者进入试验时均签署知情同意书。

1.2 方法

纳入的患者随机分为治疗组和对照组,两组患者均给予糖尿病和低脂饮食控制,配合进行体育锻炼。对照组患者仅服用阿卡波糖,一次100 mg,每日3次。治疗组患者在阿卡波糖组治疗基础上加服瑞舒伐他汀,一次20 mg,每日1次。两组疗程均为8周。治疗前及治疗8周餐前及餐后2 h抽取肘静脉血。采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FPG)及餐后2 h血糖(2 hPG)水平,用色谱法检测糖基化血

红蛋白(HbA1c),全自动生化仪测定餐前血脂水平。颈总动脉血管弹性采用彩色多普勒超声诊断仪SSD-5500SV进行测定,探头频率为13 MHz,检测指标为两组患者治疗前后的血管弹性参数如血管的压力应变弹性系数(E_p)、硬化参数(β)、顺应性(AC)、管径增大指数(AI)和脉搏波传导速度(PWV)。

1.3 统计学方法

用SPSS 10.0软件包进行统计学分析,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关性分析采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本资料

入组患者随机分为治疗组34例和对照组33例,两组患者的平均年龄分别为 51 ± 8 和 49 ± 8 岁,男女比例分别为18/16和17/16,两组患者的身高和体重差异无显著性,具有可比性。

2.2 两组血糖和血脂的比较

两组经治疗后空腹血糖、餐后2 h血糖及糖化血红蛋白均显著降低($P < 0.01$),但组间比较差异无统计学意义;治疗前后阿卡波糖组血脂无明显变化,而瑞舒伐他汀组治疗后TC、LDL和TG与治疗前比较差异具有统计学意义($P < 0.01$),两组间治疗前后TC、LDL和TG变化值差异具有显著性($P < 0.05$;表1)。

表1. 治疗组和对照组治疗前后血糖和血脂变化

Table 1 The glucose and lipid level before and after treatment in treatment group and control group

指 标	对照组($n=33$)			治疗组($n=34$)		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
FPG (mmol/L)	8.0 ± 0.7	5.7 ± 1.1^a	2.5 ± 0.4	8.3 ± 0.6	5.6 ± 1.0^a	2.6 ± 1.0
2hPG (mmol/L)	11.4 ± 1.6	7.1 ± 1.0^a	3.8 ± 0.6	11.2 ± 1.2	6.8 ± 1.3^a	3.9 ± 0.8
HbA1c	8.2 ± 0.5	$7.1\% \pm 0.4\%^a$	$0.8\% \pm 0.3\%$	$8.3\% \pm 0.4\%$	$7.0\% \pm 0.7\%^a$	$1.0\% \pm 0.3\%$
TC mol/L	6.8 ± 1.3	6.6 ± 0.9	0.3 ± 0.4	6.9 ± 1.2	4.4 ± 1.1^{ac}	2.6 ± 0.5^c
HDL mol/L	1.3 ± 0.6	1.4 ± 0.3	-0.1 ± 0.3	1.3 ± 0.5	1.6 ± 0.4	-0.4 ± 0.2
LDL mol/L	4.5 ± 1.1	3.9 ± 1.0	0.6 ± 0.2	4.7 ± 1.0	3.0 ± 0.9^{ab}	1.8 ± 0.3^b
TG mol/L	2.7 ± 1.0	2.5 ± 0.9	0.3 ± 0.3	2.6 ± 1.1	1.5 ± 0.7^{ac}	1.2 ± 0.4^b

a 为 $P < 0.01$, 与治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

3.3 两组颈总动脉血管弹性参数的比较

治疗前两组患者血管弹性参数E_p、 β 、AI、AC和PWV差异均无统计学意义。治疗8周时对照组

E_p、 β 、AI、AC和PWV与治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),但是治疗组上述参数均较治疗前差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗组上述参数均较

对照组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组间治疗前后 E_p 、 β 、AI 和 PWV 变化值差异具有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 2)。

表 2. 两组治疗前后血管弹性的变化情况比较

Table 2. The comparison of vascular elasticity change before and after treatment between two groups

指 标	对照组 ($n = 33$)			治疗组 ($n = 34$)		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
β	23.7 ± 2.1	22.9 ± 2.0	0.7 ± 0.4	24.8 ± 2.2	17.9 ± 1.4^{bd}	7.1 ± 1.2^d
AI	$8.9\% \pm 1.1\%$	$8.7\% \pm 1.5\%$	$0.3\% \pm 0.5\%$	$8.8\% \pm 1.3\%$	$7.5\% \pm 1.1\%^{bd}$	$1.1\% \pm 0.5\%^c$
E_p (Kpa)	273.3 ± 26.7	269.9 ± 27.1	4.1 ± 1.1	262.7 ± 26.7	207.1 ± 24.8^{bd}	55.9 ± 3.9^d
PWV (m/s)	14.9 ± 2.4	14.7 ± 1.9	0.7 ± 0.5	15.3 ± 2.0	9.2 ± 1.0^{bd}	6.2 ± 0.7^d
AC (mm^2/kPa)	1.1 ± 0.5	1.0 ± 0.3	-0.3 ± 0.5	1.0 ± 0.6	1.2 ± 0.5^{ac}	0.5 ± 0.3

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与治疗前比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

3.4 血糖、血脂变化与血管弹性参数变化相关性分析

FPG、2hPG 和 HbA1c 的变化与各血管弹性参数变化无显著相关性; TC、LDL 和 TG 变化值与 β 、AI、 E_p 和 PWV 变化值成正相关 ($P < 0.05$; 表 3)。

表 3. 血糖及血脂变化与血管弹性参数变化相关性分析

Table 3. Correlation analysis between the change of glucose and lipid level and vascular elasticity parameters

指 标	$\Delta\beta$	ΔAI	ΔE_p	ΔPWV	ΔAC
ΔFPG	0.111	0.116	0.176	0.154	-0.187
$\Delta 2\text{hPG}$	0.199	0.127	0.213	0.209	-0.125
ΔHbA1c	0.102	0.153	0.190	0.116	-0.188
ΔTC	0.338 ^b	0.256 ^a	0.319 ^b	0.275 ^b	-0.220
ΔHDL	-0.216	-0.143	-0.197	-0.205	0.107
ΔLDL	0.261 ^a	0.237 ^a	0.331 ^b	0.262 ^a	-0.183
ΔTG	0.264 ^b	0.223 ^a	0.250 ^a	0.239 ^a	-0.201

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$ 。

3 讨 论

2 型糖尿病患者是脑血管疾病的高危人群, 并且糖尿病能够加剧动脉粥样硬化的发生与发展, 增加心肌梗死和中风的危险, 是糖尿病的主要致死及致残原因; 而血脂异常是动脉粥样硬化和冠心病的主要危险因素^[4]。血管内皮功能下降引起的血管弹性下降和硬度增加在疾病发生中的作用越来越受到重视, 动脉弹性和僵硬度被认为是预测心血管疾病的重要指标^[5, 6]。因此对于 2 型糖尿病伴混合性高脂血症患者降低血糖、调节血脂的同时能保护血管弹性将可能给患者带来更多临床受益^[7-9]。

评价动脉弹性方法较多, 而回声跟踪技术是近年来开发的一项超声新诊断技术。此项技术是通过

对动脉血管的超声检测判断血管功能的一项新的检查方法。血管弹性 (ET) 技术通过自动采集血管搏动所产生的射频信号, 实时跟踪、描记血管前后壁运动轨迹, 自动计算血管管径变化并以曲线形式加以显示。ET 技术就是依据血管的可伸缩性、扩张性及顺应性等参数来实现动脉弹性的评估, 是检测心血管功能损害的一个有价值指标。回声跟踪技术的常用参数有: 血管的压力应变弹性系数 (E_p)、硬化参数 (β)、顺应性 (AC)、脉搏波传导速度 (PWV) 及增强指数 (AI) 等指标^[10, 11]。

瑞舒伐他汀为新一代 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 其药理作用主要有降低 TC、LDL 和 TG, 并且升高 HDL, 抑制血栓形成, 对抗动脉粥样硬化等, 与同类药物相比, 瑞舒伐他汀能更有效地降低血浆中 LDL, 同时降低 TC 和载脂蛋白 B, 并且显著增加 HDL^[12]。除了降脂作用外瑞舒伐他汀其他功能越来越受到人们的重视: 瑞舒伐他汀可改善血管内皮功能并促进血管新生、具有抗炎症反应、抑制胆固醇酯在巨噬细胞的堆积、抑制平滑肌细胞增殖和迁移以及抑制组织因子、抑制血小板聚集等。瑞舒伐他汀在临床用于调节血脂、抗动脉粥样硬化、预防和缓解心肌缺血、预防和治疗冠状动脉综合征等^[13]。

已有研究发现, 他汀类药物如阿托伐他汀对高血压患者的大动脉弹性及血压有改善作用^[14]。国内报道瑞舒伐他汀对血脂正常的单纯收缩期高血压患者的动脉弹性和血压也有改善作用^[15]。目前认为他汀类药物改善高血压患者动脉弹性与下列作用密切相关: ①调脂作用; ②改善动脉内皮功能, 增加 NO 含量; ③抑制血管平滑肌细胞增殖、迁徙、减少血管外基质生成; ④抑制血小板聚集; ⑤降低血管炎症反应等作用。本文在现有研究的基础上观察瑞舒

伐他汀对2型糖尿病伴混合性高脂血症患者的动脉血管弹性的影响,并初步讨论其改善动脉弹性的机制。

本研究试验结果显示,两组患者经8周治疗后空腹血糖、餐后2h血糖及糖化血红蛋白均显著降低,但组间比较差异无统计学意义;治疗8周后对照组血脂无明显改善,而治疗组患者TC、LDL和TG水平显著降低。文献报道瑞舒伐他汀对HDL具有升高作用^[12],本研究结果提示瑞舒伐他汀有升高HDL的趋势,但未达到统计学意义,可能与本研究的样本量较小有关,尽管如此,本研究结果仍显示瑞舒伐他汀可以明显改善2型糖尿病伴混合性高脂血症患者的脂代谢紊乱。此外,治疗8周后治疗组血管弹性参数Ep、 β 、AI和PWV均较治疗前显著降低,AC则显著升高,但是对照组却未观察到相似结果($P < 0.01$)。有研究报道^[16],瑞舒伐他汀具有增加一氧化氮释放,降低血浆炎症因子如IL-6、VCAM-1、C反应蛋白等的含量,减少血小板的数量,明显抑制血小板凝血酶受体1的表达;抑制单核细胞源性巨噬细胞的激活和聚集,起到稳定斑块的作用;促进内皮祖细胞向斑块内聚集等调脂外的作用。本研究相关分析结果显示,上述血管弹性参数的变化与血脂变化有一定的相关性,因此瑞舒伐他汀特有的调脂作用可能为其改善血管弹性的原因之一。

[参考文献]

- [1] Akane Kizu, Hidenori Koyama, Shinji Tanaka, et al. Arterial wall stiffness is associated with peripheral circulation in patients with type 2 diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2003, 170(6): 87-91.
- [2] 高洁, 杨漪, 乔治斌, 等. 血管回声跟踪技术对2型糖尿病患者下肢血管弹性功能的检测 [J]. *中国超声医学杂志*, 2009, 25(11): 1073-076.
- [3] 张冰, 程罡, 王莉莉. 晚期糖基化终产物靶向治疗药物与糖尿病血管内皮功能紊乱 [J]. *中国药理学通报*, 2007, 23(5): 565-567.
- [4] 赵水平. 血脂与动脉粥样硬化及其干预新动向 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(3): 169-171.
- [5] Chittari MV, Ternan PM, Bawazeer N, et al. Impact of acute hyperglycaemia on endothelial function and retinal vascular reactivity in patients with Type2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2011, 28(4): 450-454.
- [6] 杨晓英, 张静, 姚运明. 应用E-Tracking技术评价高血

压和高血压合并糖尿病患者颈动脉血管病变 [J]. *中国超声医学杂志*, 2005, 21(5): 370-372.

- [7] Shargorodsky M, Michaelova K, Boaz M, et al. Effect of long-term treatment with rosiglitazone on arterial elasticity and metabolic parameters in patients with Type2 diabetes mellitus: a 2-year follow-up study [J]. *Diabet Med*, 2007, 24(11): 1254-260.
- [8] Barchetta, Sperduti, Germanò G. Subclinical vascular alterations in young adults with type 1 diabetes detected by arterial tonometry [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(8): 756-761.
- [9] Estela Wajcberg, Nimmi Thoppil, Shreya Patel, et al. Comprehensive assessment of postischemic vascular reactivity in Hispanic children and adults with and without diabetes mellitus [J]. *Pediatric Diabetes*, 2006, 7(6): 329-335.
- [10] 肖沪生, 徐智章, 张爱宏, 等. E-TRACKING技术的原理及参数探讨 [J]. *上海医学影像*, 2006, 15(2): 84-86.
- [11] 曲娜, 刘晓方, 王淑霞. 脉搏波速度与冠状动脉粥样硬化的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, 15(3): 217-220.
- [12] Nissen Se, Nicholls Sj, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis the ASTEROID trial [J]. *JAMA*, 2006, 25(4): 215-223.
- [13] Takayamat, Hiro, Yamagishim, et al. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS) [J]. *Circulation*, 2009, 73(11): 2110-117.
- [14] Ferrier KE, Mu hlmanw MH, Baguet JP, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(6): 1020-025.
- [15] 杨秀慧, 谢桥涛, 谷昆鹏, 等. 瑞舒伐他汀对血脂正常老年单纯收缩期高血压患者动脉弹性的影响 [J]. *中国误诊学杂志*, 2010, 10(21): 5044-045.
- [16] Jones SP, Gibson MF, Rimmer DM, et al. Direct vascular and cardioprotective effects of rosuvastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(6): 1172-178.

(此文编辑 李小玲)