

瑞舒伐他汀联合二甲双胍对冠状动脉支架内再狭窄及血糖的影响

李新峰, 张 领, 李满生, 蔡 华

(河南省平顶山市第二人民医院心内三科, 河南省平顶山市 467000)

[关键词] 瑞舒伐他汀; 二甲双胍; 冠状动脉支架内再狭窄; 血糖

[摘要] 目的 探讨冠心病患者行冠状动脉介入术后采用瑞舒伐他汀联合二甲双胍治疗降低冠状动脉支架内再狭窄发生率的效果及对血糖的影响。方法 218 例冠心病支架术后患者, 依据随机数字表法分为观察组(109 例)和对照组(109 例)。对照组患者给予瑞舒伐他汀 20 mg 加常规治疗, 观察组患者在常规治疗基础上给予瑞舒伐他汀 20 mg 联合二甲双胍 250 mg, 一日 2 次, 比较两组 1 年后冠状动脉支架内再狭窄率及血糖异常发生率。结果 观察组与对照组患者冠状动脉支架内再狭窄发生率分别为 2.9%(3/103)和 12.0%(12/100), 新发糖尿病比率为 5.8%(6/103)和 15.0%(15/100), 新发糖耐量减低分别为 4.9%(5/103)与 18.0%(18/100), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组血脂达标率(56.0%)明显高于对照组(43.0%), 尤其是对甘油三酯的影响, 与对照组相比差异有显著性($P < 0.01$)。结论 冠心病患者行冠状动脉介入术后采用瑞舒伐他汀联合二甲双胍治疗能够显著降低冠状动脉支架内再狭窄发生率, 且并不增加糖尿病发病率、低血糖症状发生率, 对肾功能影响与对照组无显著差异。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Effects of rosuvastatin combined with metformin on coronary stent restenosis and blood glucose

LI Xin-Feng, ZHANG Ling, LI Man-Sheng, CAI Hua

(The Second People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan, Henan 467000, China)

[KEY WORDS] Rosuvastatin; Metformin; Coronary stent restenosis; Blood glucose

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of rosuvastatin calcium combined with metformin on coronary artery stent restenosis after coronary intervention in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** 218 patients with coronary artery disease after stenting were divided into observation group (109 cases) and control group (109 cases) according to the random number table method. The control group were treated with rosuvastatin calcium 20 mg and routine treatment, the observation group was treated with rosuvastatin calcium (20 mg) combined with metformin (250 mg, Bid) on the basis of conventional treatment, after 1 year of treatment, coronary stent restenosis rate and the incidence of abnormal blood glucose were compared between the two groups. **Results** Coronary artery stent restenosis rate was 2.9% (3/103) and 12.0% (12/100), new onset diabetes ratio was 5.8% (6/103) and 15.0% (15/100), new onset diabetes impaired were 4.9% (5/103) and 18.0% (18/100) in patients of observation group and control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The blood lipid compliance rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (56.0% vs 43.0%), especially TG, the difference was statistically significant compared with the control group ($P < 0.01$).

Conclusion In patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention, rosuvastatin combined with metformin can significantly reduce coronary artery stent restenosis rate, and does not increase the incidence of diabetes, hypoglycemia incidence. There was no significant difference in the effect on renal function compared with control group.

近年来支架内再狭窄 (in-stent restenosis, ISR) 越来越受到介入医生的重视。支架内再狭窄发生率由

[收稿日期] 2017-06-01

[修回日期] 2017-09-03

[基金项目] 河南省卫生科技创新人才工程专项经费资助项目[豫卫科(2010)40]

[作者简介] 李新峰, 主治医师, 研究方向为心血管介入与临床, E-mail 为 445430894@qq.com。通讯作者张领, 硕士, 主任医师, 研究方向为心血管介入与临床, E-mail 为 zlpds@126.com。

单纯经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)时代的40%~50%降低至药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)时代的5%~10%^[1]。我们常应用他汀类(statins)调脂药物预防支架内再狭窄,取得了一定疗效。他汀类药物调控血脂的同时具有诸多降脂以外的效应,如改善内皮功能、减轻炎症反应、稳定斑块、改变血液流变学、降低血小板黏性、抑制脂蛋白氧化防止泡沫细胞形成等^[2],但是长期服用大剂量他汀类药物有增加新发糖尿病的风险^[3],发生率约10%~12%,属他汀类效应。他汀类对心血管疾病的总体获益远大于新增糖尿病风险,无论是糖尿病高危人群还是糖尿病患者只要有他汀适应证,都应坚持服用他汀^[4]。二甲双胍是常用的降糖药,在非糖尿病患者中具有减肥、改善代谢和内皮功能、降低血压等作用^[5]。本研究旨在探讨冠心病患者行冠状动脉介入术后采用瑞舒伐他汀钙联合二甲双胍治疗降低冠状动脉支架内再狭窄发生率效果及对血糖的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2012年10月至2014年10月本院收治的218例非急诊手术冠心病支架术后的患者。排除标准:急慢性感染、严重肝肾功能不全、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)在40%以下、年龄大于80岁、合并恶性肿瘤、酗酒的患者^[6]。剔除标准:不符合纳入标准而误纳入者;患者中途换药或自行改变药物剂量;合并应用了本方案禁用药物,影响了他汀、二甲双胍的安全性。脱落标准:失访者;受试者发生严重并发症或因其他原因自动退出者。本研究获我院伦理委员会批准,入选患者均签署知情同意书。依据随机数字表法将这些患者分为观察组(109例)和对照组(109例)。

1.2 治疗方法

对照组患者入院后给予瑞舒伐他汀钙(阿斯利康制药有限公司)20 mg加常规治疗,支架术后长期服用。观察组患者入院后给予瑞舒伐他汀钙20 mg加常规治疗,术后长期服用。支架术后48 h予以二甲双胍片(江苏正大天晴药业有限公司生产)^[7]250 mg,一日2次,长期口服。经皮介入治疗(percutaneous interventional therapy, PCI)术中置入支架为山东吉威雷帕霉素药物涂层支架及/或北京乐普雷帕霉素药物涂层支架。运用经皮右侧桡动脉或股动脉对患者进行常规经皮冠状动脉腔内成形术

与支架植入术,术前24 h均予以阿司匹林300 mg,氯吡格雷300 mg负荷,术后均予以阿司匹林100 mg,氯吡格雷75 mg双联抗血小板治疗至少1年,对所有患者均给予改善心肌供血、抑制心肌重构治疗,合并高血压的患者予以降压治疗,控制收缩压在100~140 mmHg,合并糖尿病已服用二甲双胍的患者不再加用二甲双胍片。

1.3 观察指标

术后1年复查冠状动脉造影,对血管直径进行定量测量。再狭窄判定标准:对支架近端、支架远端、支架内3个节段进行定量分析,近端和远端包括支架内距离支架边缘5 mm的范围。冠状动脉支架内再狭窄定义为冠状动脉造影显示支架置入节段管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ 参考管径直径^[8]。支架术后第1、3、6、12个月抽血复查空腹血糖及早餐后2 h血糖及肝功能、肾功能、血脂、糖化血红蛋白水平。新发糖尿病诊断标准:糖尿病症状加随机静脉血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹静脉血糖 ≥ 7.0 mmol/L,口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)2 h静脉血糖 ≥ 11.1 mmol/L,且经2次证实^[9]。低血糖诊断标准:符合Whipple三联征,静脉血糖 < 2.8 mmol/L。

1.4 统计学方法

运用SPSS16.0统计学软件对上述数据进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料及冠状动脉病变特征

两组入选患者基线资料除体重指数及糖尿病外均无统计学差异($P > 0.05$),可能与糖尿病及体重较重的患者更易接受二甲双胍治疗有关,依从性更高(表1)。两组冠状动脉病变特点及置入支架数量、类型、部位均无统计学差异($P > 0.05$;表2)。

2.2 支架内再狭窄发生率及血脂、肝肾功能、血糖情况

对两组患者进行1年的随访,失访15例,获得随访203例,其中观察组103例,对照组100例。观察组与对照组冠状动脉支架内再狭窄发生率分别为2.9%(3/103)和12.0%(12/100),新发糖尿病比率为5.8%(6/103)和15.0%(15/100),新发糖耐量减低分别为4.9%(5/103)和18.0%(18/100),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组血脂达标率(56.0%)明显高于对照组(43.0%),尤其是对甘油三酯的影响,与对照组相比差异有显著性($P < 0.01$;表3)。

表 1. 基线资料

Table 1. Baseline data

项 目	对照组 (n=109)	观察组 (n=109)	t/ χ^2	P 值
年龄(岁)	58.3±10.2	60.3±9.5	1.4980	>0.05
男/女(例)	78/31	71/38	1.0390	>0.05
收缩压(mmHg)	138.4±13.4	140.4±14.0	1.0775	>0.05
舒张压(mmHg)	88.4±8.3	87.8±7.9	0.5467	>0.05
体重指数(kg/m ²)	23.4±2.3	24.6±2.1	4.0226	<0.05
心肌梗死史[例(%)]	21(19.2)	17(15.6)	0.5099	>0.05
PCI 史[例(%)]	28(25.7)	17(15.6)	3.3883	>0.05
CABG 史[例(%)]	2(1.8)	1(0.9)	0.0000	>0.05
心功能不全[例(%)]	16(14.7)	15(13.7)	0.0376	>0.05
高血压[例(%)]	56(51.4)	49(44.9)	0.9003	>0.05
糖尿病[例(%)]	24(22.0)	38(34.9)	4.4177	<0.05
吸烟史[例(%)]	40(36.7)	25(22.9)	0.5082	>0.05
利尿剂[例(%)]	18(16.5)	17(15.6)	0.0340	>0.05
β 受体阻滞剂[例(%)]	34(31.2)	37(33.9)	0.1880	>0.05
钙离子拮抗剂[例(%)]	26(23.9)	22(20.2)	0.4275	>0.05
转化酶抑制剂[例(%)]	40(36.7)	38(34.9)	0.0799	>0.05

表 2. 冠状动脉病变特征

Table 2. Characteristics of coronary artery disease

项 目	对照组 (n=109)	观察组 (n=109)	t/ χ^2	P 值
前降支[例(%)]	72(66.1)	68(62.3)	0.3194	>0.05
回旋支[例(%)]	39(35.8)	34(31.2)	0.5149	>0.05
左主干[例(%)]	13(11.9)	9(8.2)	0.8089	>0.05
右冠状动脉[例(%)]	65(59.6)	58(53.2)	0.9142	>0.05
单支血管病变[例(%)]	37(33.9)	31(28.4)	0.7694	>0.05
双支血管病变[例(%)]	34(31.2)	27(24.8)	1.1154	>0.05
三支血管病变[例(%)]	38(34.9)	51(46.9)	3.2090	>0.05
A 型病变[例(%)]	43(39.4)	57(52.3)	3.6210	>0.05
B 型病变[例(%)]	39(35.8)	29(26.6)	2.1373	>0.05
C 型病变[例(%)]	27(24.8)	23(21.1)	0.4152	>0.05
Gensini 积分	87.6±50.2	84.5±55.0	0.4346	>0.05

表 3. 两组支架内再狭窄发生率及血脂、肝肾功能、血糖情况比较

Table 3. Comparison of the incidence of in-stent restenosis and blood lipid, liver and kidney function and blood glucose between groups

项 目	对照组 (n=100)	观察组 (n=103)	t/ χ^2	P 值
支架内再狭窄[例(%)]	12(12.0)	3(2.9)	6.1230	<0.05
新发糖尿病[例(%)]	15(15.0)	6(5.8)	4.6050	<0.05
糖耐量减低[例(%)]	18(18.0)	5(4.9)	8.7276	<0.01
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.3±2.1	1.6±2.3	2.2626	<0.05
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.2±0.4	1.1±0.6	1.3930	>0.05
总胆固醇(mmol/L)	4.2±2.4	3.9±1.7	1.0301	>0.05
甘油三酯(mmol/L)	2.5±1.9	1.6±2.1	3.1990	<0.01
糖化血红蛋白(%)	5.6±1.5	5.3±2.3	1.0973	>0.05
低血糖[例(%)]	4(4.0)	5(4.9)	0.0021	>0.05
谷草转氨酶(U/L)	42±14	39±17	1.3703	>0.05
谷丙转氨酶(U/L)	36±12	38±14	1.6371	>0.05
总胆红素(μ mol/L)	14.2±2.4	13.9±1.7	1.0301	>0.05
肌酐(mmol/L)	66.9±12.9	68.0±9.0	0.7063	>0.05

2.3 两组随访主要心脏不良事件

观察组随访中心绞痛、非致死性心肌梗死、再次血运重建及心脏性猝死等主要心脏不良事件

(major adverse cardiac events, MACE) 发生率均明显低于对照组, 总的发生率分别为 15.5% (16/103) 和 37.0% (37/100) ($P < 0.01$; 表 4)。

表 4. 两组随访主要心脏不良事件

Table 4. Major adverse cardiac events during follow-up in two groups

项 目	对照组 (n=100)	观察组 (n=103)	χ^2 值	P 值
反复心绞痛[例(%)]	18(18.0)	7(6.8)	5.8981	<0.05
非致死性心肌梗死[例(%)]	5(5.0)	3(2.9)	0.1628	>0.05
再次血运重建[例(%)]	13(13.0)	4(3.9)	5.4958	<0.05
心脏性猝死[例(%)]	1(1.0)	0(0.0)	1.0000	>0.05
总计[例(%)]	37(37.0)	16(15.5)	12.119	<0.01

3 讨 论

目前, 支架内再狭窄的发生机制尚不明确, 普遍认为其主要机制为血管内膜的增生反应^[10-11], 与局部炎症反应密切相关^[12]。他汀类降脂药已广泛应用于冠心病及支架术后患者, 能明显减少支架内再狭窄, 且其效果呈剂量相关性。但他汀, 尤其是大剂量的他汀增加了不良反应, 可导致空腹胰岛素和糖化血红蛋白水平显著升高, 出现胰岛素抵抗和血糖升高^[13]。胰岛素抵抗会增加氧化应激, 加速动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 进程。近年来, 在二甲双胍降低冠心病风险方面的多项研究中, 发现其有抗氧化和抑制氧化应激、抗血栓形成等降糖外的效应。二甲双胍联合他汀类调脂药联合治疗时, 血糖、胰岛素 C 肽、胰岛素水平均有所下降, 与其本身降糖作用有一定关系, 另外与外周循环血浆中肿瘤坏死因子、C 反应蛋白的表达下降有关, 提示二甲双胍具有抑制炎症及抗血栓形成的作用^[14]。瑞舒伐他汀联合二甲双胍在体外干预实验及临床观察中均有明确的疗效, 其分子生物学机制还有待进一步研究明确。有研究认为二甲双胍对高同型半胱氨酸损伤的内皮细胞有保护作用, 其机制可能与二甲双胍激活一磷酸腺苷活化的蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 有关^[15], AMPK 是细胞能量代谢的感受器^[16], 是生物能量代谢调节的关键分子, 是研究糖尿病及其他代谢相关疾病的核心。它表达于各种代谢相关的器官中, 能被机体各种刺激激活, 包括细胞压力、运动和很多激素及能影响细胞代谢的物质。敲除小鼠编码 AMPK α 2 的基因后血管内皮细胞会出现明显的炎症反应, 表现为 NF- κ B 活化、NADPH 氧化酶的表达上调、I κ B α 蛋白水平下降以及大量活性氧的产

生。他汀类降脂药及二甲双胍均能激活 AMPK, 产生抗 As 作用及内皮保护作用^[17]。二甲双胍通过阻断线粒体呼吸链复合体 I 的电子传递, 减少三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的合成, 使 AMP/ATP 比例上升, 间接的激活 AMPK^[18-19]。有研究^[20]认为二甲双胍是通过结合于 γ 亚基激活 AMPK; 亦有研究提示^[21]二甲双胍通过激活细胞的 AMPK α 亚单位第 172 位的苏氨酸残基, 从而促使 AMPK 磷酸化、直接激活 AMPK。本研究中对对照组及观察组的冠状动脉支架内再狭窄发生率分别为 12.0% (12/100)、2.9% (3/103), 新发糖尿病比率为 15.0% (15/100)、5.8% (6/103), 新发糖耐量减低分别为 18.0% (18/100)、4.9% (5/103), 两组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组血脂达标率明显高于对照组, 尤其是对甘油三酯的影响更为明显, 与对照组相比差异有显著性 ($P < 0.01$), 且并未增加其他严重不良反应。瑞舒伐他汀联合二甲双胍能更有效的调脂、抑制炎症反应、稳定血管内皮、提高胰岛素敏感性, 从而降低支架内再狭窄发生率。

综上所述, 二甲双胍能抑制氧化应激和黏附分子的形成, 具有抗炎、改善血管内皮功能并激活纤溶系统、改善生物钟功能等降糖以外的血管保护作用^[22]。联合瑞舒伐他汀能有效发挥药物之间的协同作用, 减少他汀引起的新发糖尿病及胰岛素抵抗等不良反应, 减少冠心病支架术后支架内再狭窄, 改善预后。本观察时间较短, 但随着观察时间的延长及在非介入治疗冠心病患者中的应用, 他汀联合二甲双胍定会越来越广泛, 笔者建议他汀联合二甲双胍制成复合制剂应用于冠心病及支架术后患者, 提高患者的依从性。

[参考文献]

[1] Hao PP, Chen YG, Wang XL, et al. Efficacy and safety of

- drug-eluting stents in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Tex Heart Inst*, 2010, 37(5): 516-524.
- [2] Takemoto M, liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21: 1 712-719.
- [3] Maki KC, Ridker PM, Brown WV, et al. An assessment by the statin diabetes Safety Task Force: 2014 update[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8: S17-S29.
- [4] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 10: 937-950.
- [5] 孙宁玲. 《肥胖相关性高血压管理的中国专家共识》的关键点及亮点[J]. *中华高血压杂志*, 2016, 12: 1 104-109.
- [6] 许建国, 宫剑滨. 冠状动脉介入术患者对比剂肾病的相关危险因素分析[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2012, 21(2): 24-28.
- [7] 李瑞建. 动脉粥样硬化未干预病变斑块易损机制的实验及临床研究[D]. 山东大学, 2013; 1-71.
- [8] 顾民, 施健学, 邵春来, 等. 冠心病患者支架置入术后再狭窄原因的临床研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2012, 20(11): 1 760-762.
- [9] 严励. 糖尿病//葛均波, 徐永健. 内科学[M]第八版. 北京:人民卫生出版社, 2013; 733-756.
- [10] Kang SJ, Mintz GS, Park DW, et al. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation: intravascular ultrasound analysis [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, (1): 9-14.
- [11] Kuntz RE, Baim DS. Prevention of coronary restenosis: the evolving evidence base for radiation therapy[J]. *Circulation*, 2000, 101(18): 2 130-133.
- [12] Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(11): 1 769-776.
- [13] Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Atorvastatin causes insulin resistance and increase ambient glycemia in hypercholesterolemic patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1 209-216.
- [14] 印小荣, 顾明霞, 王春宁, 等. 阿托伐他汀联合二甲双胍对急性冠脉综合征患者 TF 的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2010, 30(10): 1 423-425.
- [15] 付勇男, 胡金兴, 杨媛, 等. 二甲双胍通过激活 AMPK 降低同型半胱氨酸对内皮细胞的损伤[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(11): 1 081-085.
- [16] Seinberg GR, Kemp BE. AMPK in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2009, 89: 1 025-078.
- [17] Jia F, Wu C, Chen Z, et al. Atorvastatin inhibits homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress through activation of amp-activated protein kinase[J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30: 317-325.
- [18] El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(1): 223-228.
- [19] Dowling RJ, Goodwin PJ, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment [J]. *BMC Med*, 2011, 9: 33.
- [20] Zhang Y, Wang Y, Bao C, et al. Metformin interacts with AMPK through binding to gamma subunit [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 368: 69-76.
- [21] Hawley SA, Gadalla AE, Olsen GS, et al. The antidiabetic drug metformin activates the amp-activated protein kinase cascade via adenine nucleotide-independent mechanism [J]. *Diabetes*, 2002, 51: 2 420-425.
- [22] 陈丽莉. 二甲双胍对 2 型糖尿病大血管病变的保护作用机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(6): 629-632.
- (此文编辑 许雪梅)