

不同剂量阿托伐他汀对高脂血症合并2型糖尿病患者的调脂效果

张旭辉

青海省心脑血管病专科医院高血压、高原病科, 青海 西宁 810012

摘要: **目的** 对比不同剂量阿托伐他汀对高脂血症合并2型糖尿病患者的调脂效果。**方法** 选择2014年1月—2016年12月在青海省心脑血管病专科医院诊治的高脂血症合并2型糖尿病患者140例作为研究对象, 根据随机原则分为观察组与对照组各70例, 对照组给予小剂量阿托伐他汀治疗, 观察组给予大剂量阿托伐他汀治疗, 都治疗观察4周。比较两组糖脂代谢指标, 血脂指标及并发症情况。**结果** 观察组与对照组治疗后的血糖与糖化血红蛋白明显低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组治疗后的血糖与糖化血红蛋白值对比无明显差异。观察组与对照组治疗后的三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)低于治疗前, 高密度脂蛋白(HDL-C)高于治疗前, 对比差异明显($P < 0.05$); 同时治疗后观察组的TG、TC、LDL-C明显低于对照组, HDL-C明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组与对照组的总有效率分别为95.7%和97.1%, 两组对比差异无统计学意义; 治疗后随访调查6个月, 观察组的心律失常、心衰、心源性休克等并发症发生率为8.6%, 对照组为27.1%, 观察组明显少于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 阿托伐他汀治疗高脂血症合并2型糖尿病患者具有很好的效果, 特别是大剂量阿托伐他汀的应用具有更好的调脂效果, 从而减少随访心血管并发症的发生, 有很好的应用价值。

关键词: 阿托伐他汀; 高脂血症; 2型糖尿病患者; 剂量; 血脂

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)08-1153-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.08.025

Effects of different doses of atorvastatin on lipid lowering in patients with hyperlipidemia and type 2 diabetes mellitus

ZHANG Xu-hui

Hypertension and Plateau diseases Department, Heart Brain Vascular Disease Specialist Hospital of Qinghai Province, Xining 810012, China

Abstract: **Objective** To compare the effects of different doses of atorvastatin on lipid lowering in patients with hyperlipidemia and type 2 diabetes mellitus. **Methods** From January 2014 to December 2016, 140 patient with hyperlipidemia and type 2 diabetes mellitus in our hospital for diagnosis and treatment were selected as the research object, all the patients were divided into observation group and control group with 70 cases in each group accorded to randomly. The control group was given low-dose atorvastatin treatment, the observation group was given high-dose atorvastatin treatment, all patients were observed for 4 week. **Results** The blood glucose and glycated hemoglobin in the observation group and the control group after treatment were significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and compared between the two groups were not significant difference compared. The TG, TC and LDL-C in the observation group and the control group after treatment were lower than before treatment, HDL-C was higher than that before treatment ($P < 0.05$), and the TG, TC, HDL-C and LDL-C in the observation group after treatment were significantly difference compared with the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total efficiency in observation group and the control group were 95.7% and 97.1%, there was no significant difference compared between the two groups. After treatment followed-up 6 months, the arrhythmia, heart failure, cardiogenic shock and complication rate in the observation group was 8.6%, so that was 27.1% in the control group, the observation group was significantly less than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin in treatment of hyperlipidemia patients with type 2 diabetes has good effect, especially high-dose atorvastatin has better lipid lowering effect, thereby reduce the follow-up cardiovascular complications, and has very good application value.

Key words: Atorvastatin; hyperlipidemia; type 2 diabetes mellitus; dose; blood lipid

收稿日期: 2017-06-14

作者简介: 张旭辉(1963—), 男, 青海西宁人, 本科, 副主任医师, 研究方向为冠心病、高血压、高原病、心脏冠状动脉介入手术。

Tel: 13519757364 E-mail: zhangxuhui_1963@papmedi.cn

高血脂症 (HLP) 是人体内脂肪代谢或转运异常导致血浆内脂质浓度超过正常的一种病症, 与糖尿病关系十分密切^[1-2]。2 型糖尿病是当前临床上的常见内分泌代谢疾病, 是严重影响健康及威胁人类生命的重要疾病之一^[3]。长期的高血糖使得临床上高脂血症合并 2 型糖尿病患者比较常见^[4]。有研究显示大约有 80% 新增加的糖尿病患者的血糖与高血脂症的发生和发展有关, 为出现预后不良的重要始动因素之一^[5]。他汀类药物能够抑制相关炎症因子的表达, 可影响心肌细胞膜的胆固醇和脂肪酸含量和组分, 具有一定的调脂作用^[6]。阿托伐他汀可降低血浆胆固醇和脂蛋白水平^[7]; 其也能降低低密度脂蛋白 (LDL-C) 生成, 从而降低血脂水平。同时阿托伐他汀也可促进心脏血管新生, 改善心室重构, 但是在应用剂量上还有待考证^[8-9]。本文具体对比了不同剂量阿托伐他汀对高脂血症合并 2 型糖尿病患者的调脂效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2014 年 1 月—2016 年 12 月青海省心脑血管病专科医院收治的 140 例高脂血症合并 2 型糖尿病患者, 诊断标准: 符合高脂血症合并 2 型糖尿病的诊断标准; 年龄 20~75 岁; 知情同意本研究且得到医院伦理委员会的批准; 近两个月未服用影响糖脂代谢药物。排除标准: 正在使用影响血糖、血脂代谢药物的患者; 有胃肠道手术、急慢性胃肠炎、消化道溃疡等胃肠道病史; 合并严重器质性疾病的患者; 精神及疾病患者; 妊娠或哺乳期妇女。按照纳入时间的先后顺序进行编号, 根据随机数字表法, 分为观察组与对照组, 每组 70 例, 两组的一般资料对比差异无统计学意义。见表 1。

1.2 治疗方法

对照组所有患者均口服小剂量阿托伐他汀 (辉瑞制药有限公司, 生产批号 S36969, 规格 20 mg)

表 1 两组基线资料对比

Table 1 Comparison on baseline data between two groups

组别	n/例	性别 (男/女)	年龄/岁	体质指数/(kg·m ⁻²)	病程/年	受教育年限/年
对照	70	32/38	53.10±3.14	24.76±4.55	4.28±1.09	13.09±4.01
观察	70	34/36	54.22±2.45	24.46±3.19	4.33±0.87	13.09±3.22

20 mg, 1 次/d。观察组口服大剂量 (40 mg) 阿托伐他汀治疗, 1 次/d。两组同时给予降糖药物、胰岛素等药物治疗, 治疗观察周期为 4 周。

1.3 观察指标

1.3.1 糖脂代谢指标测定 治疗前后, 所有患者均抽取空腹静脉血 3~5 mL, 4 °C、1 500 r/min 离心 5~10 min, 取上层血清, 采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖 (FBG) 值, 采用免疫法测定糖化血红蛋白 (HbA1c) 值。采用贝克曼全自动化分析仪测定血三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、LDL-C、高密度脂蛋白 (HDL-C) 值。

1.3.2 降脂综合疗效 TC 下降≥20%, TG 下降≥40%, HDL-C 上升≥0.26 mmol/L, LDL-C 下降≥20%, 治疗后血脂检查达到以上任何一项者为显效; TC 下降≥10%但<20%, TG 下降≥20%但<40%, HDL-C 上升≥0.14 mmol/L, 但<0.26 mmol/L, LDL-C 下降≥10%, 但<20%, 治疗后血脂检查达到以上任何一项为有效; 无达到上述标准甚或恶化者为无效。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.3.3 并发症 所有患者随访 6 个月, 记录心律失常、心衰、心源性休克等并发症发生情况。

1.4 统计方法

选择 SPSS20.00 软件, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 用百分比与率表示计数资料, 采用独立样本 t 检验、自身对照的配对样本 t 检验、 χ^2 检验。

2 结果

2.1 总有效率对比

治疗后观察组与对照组的总有效率分别为 95.7% 和 97.1%, 两组对比差异无统计学意义。见表 2。

表 2 两组总有效率对比

Table 2 Comparison on total effective rate between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	70	61	7	2	97.1
观察	70	60	7	3	95.7

2.2 FGB 与 HbA1c 指标变化对比

观察组与对照组治疗后的 FGB 与 HbA1c 明显低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组治疗后的 FGB 与 HbA1c 值对比无明显差异。见表 3。

2.3 血脂水平变化对比

观察组与对照组治疗后的 TG、TC 与 LDL-C 低于治疗前, HDL-C 高于治疗前, 对比差异明显 ($P < 0.05$); 同时治疗后观察组的 TG、TC、LDL-C 明显低于对照组, HDL-C 明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 预后情况对比

治疗后随访调查 6 个月, 观察组的心律失常、心衰、心源性休克等并发症发生率为 8.6%, 对照组

为 27.1%, 观察组明显少于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 两组治疗前后血糖与糖化血红蛋白指标变化对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on blood glucose and glycosylated hemoglobin index before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FGB/(mmol·L ⁻¹)		HbA1c/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70	6.78±3.13	4.39±1.42*	9.08±2.14	5.41±1.01*
观察	70	6.82±2.64	4.24±1.11*	8.99±2.44	5.52±1.11*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

表 4 两组治疗前后血脂水平变化对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on blood lipid levels before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TC/(mmol·L ⁻¹)		TC/(mmol·L ⁻¹)		LDL-C/(mmol·L ⁻¹)		HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70	2.81±0.61	2.14±0.51*	6.81±0.91	5.33±0.71*	4.33±0.78	3.17±0.55*	1.00±0.54	1.11±0.56*
观察	70	2.78±0.55	1.90±0.47**	6.78±0.89	4.36±0.67**	4.28±0.71	2.53±0.34**	1.02±0.54	1.23±0.45**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ** $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组随访预后情况对比

Table 5 Comparison on prognosis between two groups

组别	n/例	心律失常/例	心衰/例	心源性休克/例	发生率/%
对照	70	3	9	7	27.1
观察	70	1	3	2	8.6*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

高脂血症是指脂质和脂蛋白代谢先天性缺陷以及某些环境因素通过各种机制所引起的疾病^[10]。近年来随着人们生活水平的提高, 社会老龄化程度的加重, 高脂血症合并 2 型糖尿病在我国呈快速上升趋势^[11-12]。当前研究也发现 2 型糖尿病不但是糖代谢紊乱为特征, 脂代谢紊乱也普遍存在^[13-14]。

他汀类药物是调脂的一线药物, 他汀类药物可以通过发挥调脂作用来保护心血管系统, 其能竞争性抑制细胞内胆固醇合成早期过程中限速酶的活性, 能够抑制胆固醇的生物合成, 加速血浆 LDL-C 的分解代谢, 从而降低血清 TC 和 LDL-C 水平^[15]。阿托伐他汀在抑制胆固醇合成同时也会抑制胆固醇合成途径中其他产物, 较易通过胞膜进入细胞内抑

制 HMG-CoA 还原酶, 阻止胆固醇的合成^[16]。本研究显示, 观察组与对照组治疗后的 FGB 与 HbA1c 明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 两组治疗后的 FGB 与 HbA1c 值对比无明显差异; 观察组与对照组治疗后的 TG、TC 与 LDL-C 低于治疗前, HDL-C 高于治疗前, 对比差异明显 ($P < 0.05$), 同时治疗后观察组的 TC、TC、HDL-C 与 LDL-C 与对照组对比差异明显 ($P < 0.05$), 表明大剂量阿托伐他汀的应用能更加有效促进血脂的改善, 使患者更多受益。

高脂血症患者如果合并有 2 型糖尿病, 容易出现微血管病变及血管内凝结现象, 导致各种并发症的发生^[17]。他汀类药物在临床应用中更易进入动脉壁, 具有活性羟基代谢物的附加抗氧化作用, 易于达到系统循环中充足的血药浓度, 阻止动脉粥样硬

化斑块的发展^[18-19]。阿托伐他汀能抑制颈动脉粥样硬化的炎症反应,有效保护血管内皮功能^[20]。本研究显示治疗后观察组与对照组的总有效率分别为95.7%和97.1%,两组对比差异无统计学意义;治疗后随访调查6个月,观察组的心律失常、心衰、心源性休克等并发症发生率为8.6%,对照组为27.1%,观察组明显少于对照组($P<0.05$)。表明大剂量阿托伐他汀的应用能预防心血管疾病的发生,减少非致死性心血管病事件的发生率。

总之,阿托伐他汀治疗高脂血症合并2型糖尿病患者具有很好的效果,特别是大剂量阿托伐他汀的应用具有更好的调脂效果,从而减少随访心血管并发症的发生,有很好的应用价值。

参考文献

- [1] Qi S Z, Li N, Tuo Z D, et al. Effects of Morus root bark extract and active constituents on blood lipids in hyperlipidemia rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 2(180): 54-59.
- [2] Arun B K, Gong Y, Liu D, et al. Phase I biomarker modulation study of atorvastatin in women at increased risk for breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 158(1): 67-77.
- [3] 翁德新. 2010-2012年浙江省德清县第三人民医院抗高血压药、治疗糖尿病药和血脂调节药用药分析 [J]. *药学服务与研究*, 2014, 14(1): 55-58.
- [4] Kei A, Filippatos T D, Elisaf M S. The safety of ezetimibe and simvastatin combination for the treatment of hypercholesterolemia [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 2(21): 134-136.
- [5] 陈振奎. 研究阿托伐他汀与辛伐他汀在原发性高脂血症治疗中的药理分析 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2016, 4(07): 38-39.
- [6] Fidèle N, Joseph B, Emmanuel T, et al. Hypolipidemic, antioxidant and anti-atherosclerogenic effect of aqueous extract leaves of *Cassia. Occidentalis* Linn (Caesalpiniaceae) in diet-induced hypercholesterolemic rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 76-83.
- [7] Al Mamun A, Hashimoto M, Katakura M, et al. Effect of dietary n-3 fatty acids supplementation on fatty acid metabolism in atorvastatin-administered SHR.Cg-Lepr(cp)/NDmcr rats, a metabolic syndrome model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85(1): 372-379.
- [8] 马彩香. 阿托伐他汀对冠心病合并高脂血症调脂疗效观察 [J]. *中国实用医药*, 2015, 1(6): 79-80.
- [9] 韩迪, 杨红灵. 阿托伐他汀联合中药治疗高脂血症的疗效观察 [J]. *中医临床研究*, 2015, 15(12): 47-48.
- [10] Elseweidy M M, Zein N, Aldhamy S E, et al. Policosanol as a new inhibitor candidate for vascular calcification in diabetic hyperlipidemic rats [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241(17): 1943-1949.
- [11] Hsiao S H, Chang H J, Hsieh T H, et al. Rhabdomyolysis caused by the moderate CYP3A4 inhibitor fluconazole in a patient on stable atorvastatin therapy: a case report and literature review [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(5): 575-578.
- [12] 赵洪君. 瑞舒伐他汀和阿托伐他汀对冠心病伴高脂血症病人降脂效果的对比研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(06): 622-624.
- [13] 容文明. 瑞舒伐他汀治疗冠心病合并高脂血症患者的疗效及对炎症因子与内皮功能的影响 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 8(06): 753-755.
- [14] Melvin A J, Montepiedra G, Aaron L, et al. Safety and efficacy of atorvastatin in human immunodeficiency virus-infected children, adolescents and young adults with hyperlipidemia [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(1): 53-60.
- [15] Zhao D, Lizardo K, Cui M H, et al. Antagonistic effect of atorvastatin on high fat diet induced survival during acute Chagas disease [J]. *Microbes Infect*, 2016, 18(11): 675-686.
- [16] 成其发, 刘均英, 汤英贤. 阿托伐他汀与辛伐他汀治疗原发性高脂血症疗效比较 [J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(13): 158-159.
- [17] Korolenko T, Johnston T P, Lykov A P, et al. A comparative study of the hypolipidaemic effects of a new polysaccharide, mannan *Candida albicans* serotype A, and atorvastatin in mice with poloxamer 407-induced hyperlipidaemia [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(12): 1516-1526.
- [18] Heintjes E, Kuiper J, Lucius B, et al. Characterization and cholesterol management in patients with cardiovascular events and/or type 2 diabetes in the Netherlands [J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(1): 91-100.
- [19] 井文渠. 临床应用阿托伐他汀治疗原发性高脂血症的疗效研究 [J]. *中国实用医药*, 2016, 11(26): 235-236.
- [20] Kim S H, Jo S H, Lee S C, et al. Blood Pressure and cholesterol-lowering efficacy of a fixed-dose combination with irbesartan and atorvastatin in patients with hypertension and hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, factorial, multicenter phase III study [J]. *Clin Ther*, 2016, 38(10): 2171-2184.