

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.25.012

文章编号: 1005-8982(2017)25-0057-04

血脂康联合依折麦布对糖尿病前期不稳定性 心绞痛患者糖代谢的影响*

王振军, 刘洁云, 秦雷

(河南省开封市中心医院 心内科, 河南 开封 475000)

摘要:目的 观察血脂康联合依折麦布对糖尿病前期不稳定性心绞痛患者的糖代谢影响。**方法** 糖尿病前期不稳定性心绞痛患者 210 例。随机分为 A 组和 B 组, 常规治疗基础上, A 组加用阿托伐他汀 40 mg; B 组加用血脂康胶囊 1.2 g 和依折麦布 10 mg 治疗 1、6 和 12 个月, 比较空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、新发糖尿病例数变化, 以及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等。**结果** ①A 组治疗 6 和 12 个月时的 FBG 较基线升高; B 组治疗 6 和 12 个月时的 FBG、1、6 和 12 个月时的 2hPG、12 个月时的 HbA1c 较基线和与 A 组比较, 均差异有统计学意义($P < 0.05$)。②A 组治疗 1、6 和 12 个月时的 hs-CRP、12 个月时的 IL-6、TNF- α 较基线下降; B 组治疗 1、6 和 12 个月时的 hs-CRP、TNF- α 、6 和 12 个月时的 IL-6 较基线和与 A 组比较, 均差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血脂康联合依折麦布通过抗炎作用改善糖尿病前期不稳定性心绞痛患者糖代谢。

关键词: 血脂康; 依折麦布; 不稳定性心绞痛; 糖尿病前期; 糖代谢

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

Effect of Xuezhikang combined with Ezetimibe on glucose metabolism in patients with unstable angina in prediabetes*

Zhen-jun Wang, Jie-yun Liu, Lei Qin

(Department of Cardiology, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng, Henan 475000, China)

Abstract: Objective To explore the effect of Xuezhikang (XZK) combined with Ezetimibe on glucose metabolism of patients with unstable angina in prediabetes. **Methods** A total of 210 unstable angina patients in prediabetes were randomly divided into group A and group B. On the basis of routine treatment, the patients in the group A were given Atorvastatin 40 mg, while those in the group B were given XZK 1.2 g and Ezetimibe 10 mg. All patients were treated for 12 months. Fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), the number of patients of newly-diagnosed diabetes, hs-CRP, interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF- α) were examined and compared after 1, 6 and 12 months of medication. **Results** In the group A, FBG was significantly higher than baseline level after 6 and 12 months of medication ($P < 0.05$). In the group B, FBG after 6 and 12 months, 2hPG after 1, 6 and 12 months and HbA1c after 12 months were significantly lower than the baseline levels and the levels in the group A (all $P < 0.05$). In the group A, hs-CRP after 1, 6 and 12 months of medication, and IL-6 and TNF- α after 12 months were significantly lower than the baseline levels (all $P < 0.05$). In the group B, hs-CRP and TNF- α after 1, 6 and 12 months and IL-6 after 6 and 12 months were significantly lower than the baseline levels and the levels in the group A (all $P < 0.05$). **Conclusions** XZK combined with Ezetimibe can improve glucose metabolism of patients with unstable angina in prediabetes maybe through anti-inflammation.

Keywords: Xuezhikang; Ezetimibe; unstable angina; prediabetes; glucose metabolism

收稿日期: 2016-11-08

* 基金项目: 开封市科技创新人才计划项目(No: 汴科文[2016]124 号); 开封市创新型科技团队计划项目(No: 汴科文[2016]124 号)

[通信作者] 秦雷, E-mail: qinsongjp@sina.com

不稳定性心绞痛(unstable angina,UA)是不稳定斑块破裂或损伤造成冠状动脉不完全堵塞,非常容易发展为急性心肌梗死,造成猝死。强化调脂治疗是稳定斑块的重要治疗方法之一,主要采用强效他汀类增加剂量和调脂药物联合。不稳定性心绞痛易合并糖代谢异常,大规模多中心循证研究证实他汀影响葡萄糖代谢,增加新发糖尿病发病风险。血脂康联合依折麦布有更好的降脂作用^[9],但对其糖代谢的研究较少。对于糖尿病前期不稳定性心绞痛患者进行血脂康和依折麦布联合治疗与阿托伐他汀增加剂量 2 种强化调脂方案,比较其对血糖代谢的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 4 月 -2015 年 4 月开封市中心医院 UA 患者 216 例。入选标准:2011 年 ACC/AHA UA 和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南不稳定性心绞痛诊断标准,同时符合中国 2 型糖尿病诊治指南糖尿病前期诊断标准。排除标准:肝肾功能不全、家族性高脂血症、结缔组织病、恶性肿瘤等。入选者随机分 A、B 组,研究过程中共有 6 例退出研究(A 组因肝酶明显升高和肌痛 4 例退出,A、B 组各有 1 例失访)完成研究随访 210 例。A 组 103 例,B 组

107 例,年龄 45 ~ 78 岁,治疗前两组临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

1.2 方法

入选患者给予抗血小板聚集、抗心绞痛药物,减少心肌氧耗,稳定血压等治疗,同时给予糖尿病健康教育,饮食指导。A 组加用阿托伐他汀(立普妥)40 mg,B 组加用血脂康胶囊(北京北大维信科技有限公司)1.2 g 和依折麦布(益适纯)10 mg,治疗观察 1 年。

1.3 观察指标

治疗前及治疗 1、6 和 12 个月,检测空腹血糖(fast blood glucose,FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hour postprandial blood glucose,2hPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c)、新发糖尿病例数、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)、白细胞介素 6(Interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor,TNF- α)等。检测指标在开封市中心医院检验科检测。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,单独组间比较采用 t 检验,两组组内和组间比较采用重复测量设计的方差分析;计数资料用百分比表示,组间用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组患者临床资料

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性 例 (%)	体重指数 / (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	高血压 例 (%)	吸烟 例 (%)	冠心病家族史 例 (%)
A 组 ($n=103$)	55 \pm 6.8	64 (62.1)	25.3 \pm 0.8	58 (56.3)	58 (56.3)	15 (14.6)
B 组 ($n=107$)	56 \pm 7.2	68 (63.6)	25.2 \pm 1.0	60 (56.1)	62 (57.9)	16 (15.0)

2 结果

2.1 治疗前糖代谢指标和炎症指标比较

治疗前两组 FBG、2 hPG、HbA1c 和 hs-CRP、IL-6、TNF- α 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 治疗后糖代谢指标比较

①治疗前后 FBG、2 hPG、HbA1c 不同时间之间差异有统计学意义 ($F=18.45、50.34$ 和 4.33 , 均 $P<$

0.05);A 组 6 和 12 个月时的 FBG 升高而 B 组降低;B 组 1、6 和 12 个月时的 2 hPG 和 12 个月时的 HbA1c 降低。②B 组与 A 组比较,FBG、2 hPG、HbA1c 不同时间点有差别 ($F=20.33、64.32$ 和 3.88 , 均 $P<0.05$);B 组 6 和 12 个月时的 FBG、1、6 和 12 个月时的 2 hPG、12 个月时的 HbA1c 降低。③B 组与 A 组比较变化趋势有差别 ($F=14.48、38.35$ 和 6.37 , 均 $P<0.05$)。见表 3。

表 2 治疗前糖代谢指标和炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FBG/(mmol/L)	2 hPG/(mmol/L)	HbA1c/%	hs-CRP/(mg/L)	IL-6/(ng/L)	TNF- α /(ng/L)
A 组 ($n=103$)	5.86 \pm 0.66	8.72 \pm 0.74	5.68 \pm 0.42	4.23 \pm 0.46	15.3 \pm 6.7	17.4 \pm 7.8
B 组 ($n=107$)	5.87 \pm 0.58	8.69 \pm 0.69	5.72 \pm 0.54	4.24 \pm 0.52	15.4 \pm 7.2	17.5 \pm 8.2
t 值	0.120	0.300	0.600	0.150	0.100	0.090
P 值	0.907	0.761	0.550	0.883	0.917	0.928

A 组 103 例治疗后 1、6 和 12 个月新发糖尿病 2、6 和 13 例;B 组 107 例治疗后 1、6 和 12 个月新发糖尿病 1、3 和 8 例。两组比较 12 个月新发糖尿病降低 23%。

2.3 治疗后炎症指标比较

①治疗前后 hs-CRP、IL-6、TNF- α 不同时间之间差异有统计学意义 ($F=13.44$ 、 24.37 和 17.32 , 均 $P<0.05$);A 组 1、6 和 12 个月时的 hs-CRP、12 个月

时的 IL-6、TNF- α 下降;B 组治疗 1、6 和 12 个月时的 hs-CRP、TNF- α 、6 和 12 个月时的 IL-6 降低。②B 组与 A 组比较 hs-CRP、IL-6、TNF- α 不同时间点差异有统计学意义 ($F=16.31$ 、 30.52 和 3.64 , 均 $P<0.05$);B 组治疗 1、6 和 12 个月时的 hs-CRP、TNF- α 、6 和 12 个月时的 IL-6 降低。③B 组与 A 组比较变化趋势差异有统计学意义 ($F=16.54$ 、 35.26 、 16.38 , 均 $P<0.05$)。见表 4。

表 3 两组治疗后糖代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FBG/(mmol/L)			2 hPG/(mmol/L)			HbA1c/%		
	1 个月	6 个月	12 个月	1 个月	6 个月	12 个月	1 个月	6 个月	12 个月
A 组($n=103$)	5.96 \pm 0.62	6.04 \pm 0.58 [†]	6.04 \pm 0.60 [†]	8.76 \pm 0.54	8.80 \pm 0.61	8.84 \pm 0.62	5.70 \pm 0.64	5.71 \pm 0.52	5.74 \pm 0.44
B 组($n=107$)	5.82 \pm 0.54	5.72 \pm 0.49 [†]	5.68 \pm 0.56 [†]	8.51 \pm 0.48 [†]	8.02 \pm 0.49 [†]	7.78 \pm 0.63 [†]	5.68 \pm 0.55	5.64 \pm 0.47	5.59 \pm 0.34 [†]

注:† 与治疗前比较, $P<0.05$

表 4 两组治疗后炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP/(mg/L)			IL-6/(ng/L)			TNF- α /(ng/L)		
	1 个月	6 个月	12 个月	1 个月	6 个月	12 个月	1 个月	6 个月	12 个月
A 组($n=103$)	3.28 \pm 0.38 [†]	3.14 \pm 0.50 [†]	2.98 \pm 0.48 [†]	15.0 \pm 7.2	14.4 \pm 5.8	13.6 \pm 5.2 [†]	16.5 \pm 6.5	15.5 \pm 8.4	14.8 \pm 6.6 [†]
B 组($n=107$)	3.12 \pm 0.46 [†]	2.94 \pm 0.42 [†]	2.84 \pm 0.54 [†]	14.2 \pm 6.6	12.8 \pm 5.4 [†]	11.6 \pm 5.5 [†]	14.7 \pm 5.6 [†]	13.0 \pm 7.6 [†]	12.3 \pm 5.9 [†]

注:† 与治疗前比较, $P<0.05$

3 讨论

稳定易损斑块是 UA 治疗的关键, 调脂治疗是稳定斑块的主要手段之一。常规剂量他汀治疗 LDL-C 达标率较低, 加倍剂量符合 6% 规律, 且副作用明显加大, 其中新发糖尿病及糖代谢异常尤为受到关注。研究显示^[2]他汀类药物增加糖尿病的发病风险, 最近进一步证实 2 型糖尿病风险增加了 46%, 并且他汀与新发糖尿病的风险呈剂量依赖性^[3-4]。荟萃分析常规剂量他汀联合依折麦布能很好降低 LDL-C^[5], 对合并糖耐量减低的急性冠状动脉综合征患者血脂降低更好, 且对血糖代无明显影响^[6]。最近研究显示依折麦布能够恢复胰岛第一时相分泌, 保护 β 细胞功能, 降低空腹血糖、糖化血红蛋白和胰岛素抵抗指数, 减少胰岛素抵抗, 促进胰岛素分泌, 降低血糖^[7-9]。

血脂康是天然红曲发酵的提取物, 主要有效成分为多种天然他汀类(主要是洛伐他汀类)、不饱和脂肪酸、异黄酮甾醇等。不饱和脂肪酸(亚油酸占 48.13%)对 TG 升高患者具有良好降脂作用。甾醇与胆固醇竞争吸收部位, 减少外源性胆固醇吸收。研究显示血脂康能够通过减低胰岛氧化应激反应, 改善

葡萄糖代谢, 改善 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性, 降低血糖^[10-11]。血脂康联合依折麦布明显改善 FBG、2 hPG 和 HbA1c, 尤其是 2 hPG, 可能通过减缓糖类的吸收, 促进胰岛素分泌, 改善胰岛素敏感性发挥作用。治疗 12 个月时联合治疗组新发糖尿病较强化他汀组减少 23%。

国外研究结果表明他汀增加新发糖尿病发病风险, 可能与他汀类型及其强效降脂作用相关。本研究选用阿托伐他汀为脂溶性他汀, 血脂康的主要成分为洛伐他汀, 为脂溶性他汀。但应用剂量上有明显不同, 阿托伐他汀采用了中高剂量, 而血脂康仅相当于小剂量。一般认为他汀所致新发糖尿病风险与他汀药物的剂量强度相关, 即剂量越大, 降脂强度越强, 引起新发糖尿病的风险就越大。既往研究^[12]显示血脂康联合依折麦布和强化阿托伐他汀(40 mg)治疗 4 周后 TC、TG、LDL-C 均下降, HDL-C 升高, 但两组间差异无统计学意义; 联合治疗组 LDL-C 达标率提高 29.2%, 两组 MACEs 发生率相似, 联合治疗不良反应发生率减少。在降脂相当的情况下, 减少了他汀的用量是减少新发糖尿病风险的一个原因。

不稳定性心绞痛患者发生炎症反应易对胰岛产

生影响,从而影响葡萄糖代谢。他汀具有调脂以外的多效性,其中抗炎作用尤为重要。血脂康作为天然复合他汀,具有调脂以外的多种作用,主要包括抑制炎症反应、辅助降压、改善肾功能、改善血管内皮等功能,血脂康具有明显抗炎作用,降低 IL-6、hs-CRP、TNF- α ^[13]。依折麦布选择性结合Niemann-Pick C1like1 (NPC1L1)抑制胆固醇在肠道的吸收。NPC1L1主要在肝脏表达,其次为小肠表皮细胞膜。依折麦布同时作用于肝脏,研究显示依折麦布能够通过抗炎作用有效改善非酒精性脂肪肝患者的纤维化,对冠状动脉粥样硬化患者不能降低 hs-CRP,但能够明显降低 TNF- α 等^[14-15],两者联合可能通过不同的分子机制发挥抗炎作用。既往研究显示联合治疗和强化阿托伐他汀治疗降脂效果相当,表明抗炎作用对血糖影响独立于降脂之外。本研究血脂康联合依折麦布治疗降低 hs-CRP、IL-6、TNF- α 等炎症因子,减轻胰岛 β 细胞功能受损,减少胰岛素抵抗^[16],改善血糖代谢。

综上所述,对于不稳定性心绞痛糖尿病前期患者,血脂康联合依折麦布治疗可能通过抑制机体炎症反应,改善糖代谢,降低 FBG 和餐后 2 hPG 和 HbA1c。由于研究样本较少,需要更大样本研究。

参 考 文 献:

- [1] 程艳春. 依折麦布联合血脂康对高胆固醇血症的疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(16): 2397-2399.
- [2] RIDKER P M, DANIELSON E, FONSECA F A, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2195-2207.
- [3] PREISS D, SESHASAI S R, WELSH P, et al. Risk of incident diabetes with intensive dose compared with moderate dose statin therapy: A meta-analysis[J]. *JAMA*, 2011, 305(24): 2556-2564.
- [4] CEDERBERG H, STANAKOVA A, YALURI N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6-year follow-up study of the METSIM cohort[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(5): 1109-1117.
- [5] 张宁楹, 李芳芳, 唐其柱, 等. 低剂量他汀联合依折麦布与高剂量他汀对老年高血脂患者降脂效果 Meta 分析[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(12): 70-74.
- [6] 李岚, 沈祥礼, 李秀芬, 等. 辛伐他汀联合依折麦布在合并糖耐量减低的急性冠状动脉综合征患者中应用的临床观察[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(10): 954-957.
- [7] 钟勇, 江时森, 王俊, 等. 依折麦布对 db/db 糖尿病小鼠胰岛分泌功能的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(11): 990-994.
- [8] 钟勇, 江时森, 王俊, 等. 依折麦布对 db/db 糖尿病小鼠胰岛自身胰岛素信号通路的影响[J]. 东南大学学报: 医学版, 2014, 33(1): 54-58.
- [9] TSUNODA T, NOZUE T, YAMA M, et al. Effects of ezetimibe on atherogenic lipoproteins and glucose metabolism in patients with diabetes and glucose intolerance[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100(1): 46-52.
- [10] 王俊, 张珍, 邵加庆, 等. 血脂康对 db/db 糖尿病小鼠胰岛分泌功能和氧化应激影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(2): 169-173.
- [11] 覃香. 血脂康干预治疗空腹血糖受损并血脂异常的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(13): 2550-2551.
- [12] 王振军, 刘洁云, 秦雷. 血脂康联合依折麦布与强化阿托伐他汀对不稳定性心绞痛疗效和安全性的比较[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(1): 530-531.
- [13] 李铁, 杨柳. 血脂康对腹主动脉缩窄高血压大鼠左心室肥大的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(3): 326-330.
- [14] TAKESHITA Y, TAKAMURA T, HONDA M, et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(5): 878-890.
- [15] TOBARU T, SEKI A, ASANO R, et al. Lipid-lowering and anti-inflammatory effect of ezetimibe in hyperlipidemic patients with coronary artery disease[J]. *Heart Vessels*, 2013, 28(1): 39-45.
- [16] 祁燕, 曾小云, 李凯利, 等. 炎症在 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(16): 2453-2455.

(张蕾 编辑)