

阿托伐他汀联合阿司匹林治疗糖尿病合并动脉粥样硬化患者的应用研究

陆伟, 杨社珍*

(南通市海门区人民医院内分泌科, 江苏 南通 226100)

摘要: 目的 探讨阿托伐他汀联合阿司匹林对糖尿病合并动脉粥样硬化(AS)患者糖代谢、脂代谢、血管内皮功能指标水平的影响。**方法** 按照随机数字表法将2018年4月至2021年4月于南通市海门区人民医院收治的80例糖尿病合并AS患者分为对照组(40例, 采用阿司匹林治疗)与观察组(40例, 在对照组的基础上联合阿托伐他汀治疗), 两组均治疗3个月。对两组患者治疗后临床疗效, 治疗前后空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、三酰甘油(TG)、内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、颈动脉内膜中层厚度(IMT)水平进行比较。**结果** 治疗后观察组患者临床总有效率为87.50%, 高于对照组的67.50%; 两组患者FPG、FINS、HbA_{1c}、HOMA-IR、TC、TG、LDL、ET-1及IMT水平与治疗前比均降低, 且观察组低于对照组; 而血清NO水平与治疗前比升高, 且观察组高于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 阿托伐他汀联合阿司匹林治疗糖尿病合并AS, 可有效调节患者糖、脂代谢, 改善其血管内皮功能, 且疗效显著, 从而延缓AS进展, 促进患者病情恢复。

关键词: 糖尿病; 动脉粥样硬化; 阿托伐他汀; 阿司匹林; 血管内皮功能

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.02.0018.04

Application of Atorvastatin combined with Aspirin in the treatment of diabetic patients with atherosclerosis

LU Wei, YANG Shezhen*

(Department of Endocrinology, Nantong Haimen People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226100, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of Atorvastatin combined with Aspirin on glucose metabolism, lipid metabolism and vascular endothelial function in diabetic patients with atherosclerosis (AS). **Methods** According to the random number table method, 80 diabetes patients with AS who were treated in Nantong Haimen People's Hospital from April 2018 to April 2021 were divided into the control group (40 cases, treated with Aspirin) and the observation group (40 cases, on the basis of the control group combined with Atorvastatin

作者简介: 陆伟, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 内分泌科相关疾病的诊治。

通信作者: 杨社珍, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 内分泌科相关疾病的诊治。E-mail: 773989100@qq.com

- 22(2): 148-151.
- [3] 吴在德, 吴肇汉. 外科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 544.
- [4] 王玥, 戈晓东, 王云, 等. 美国麻醉医师协会分级IV级患者实施膝上截肢手术的麻醉管理[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 34(11): 1054-1056.
- [5] 殷亚鹏. 复合麻醉对老年人结肠癌术后OASIS评分的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(11): 96-98.
- [6] 周小炫, 谢敏, 陶静, 等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(6): 694-696, 706.
- [7] 杨君君, 赵嫣红, 刘健慧. 比较全身麻醉单纯应用七氟烷、七氟烷复合丙泊酚及七氟烷复合右美托咪定对患者术后认知功能的影响[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(12): 1393-1397.
- [8] 张琳, 任黎栋, 杨冬青, 等. 丙泊酚静脉麻醉与七氟烷吸入麻醉对腹腔镜胃癌治愈性切除术患者炎症反应及术后恢复的影响[J]. 广东医学, 2020, 41(18): 1915-1918.
- [9] 周德宽. 七氟醚吸入麻醉与丙泊酚静脉麻醉对腹腔镜胆囊切除患者麻醉效果及术后疼痛对比分析[J]. 中国实用医药, 2017, 12(35): 109-110.
- [10] 杜艺, 谭晓红, 段红, 等. 七氟烷与丙泊酚对腹腔镜直结肠癌根治术患者认知功能、T淋巴细胞及肝功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(17): 3264-3268.
- [11] 胡志向. SLIPA喉罩在老年腹腔镜手术中的通气效果及对NE、E、Cor水平的影响[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(21): 3145-3147, 3151.
- [12] 陈元良, 徐丽丽, 蓝志坚, 等. 七氟烷与丙泊酚联合右美托咪定对腹腔镜胆囊切除术患者术后认知功能及氧化应激反应的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(8): 1283-1285.

treatment), both groups were treated for 3 months. The clinical efficacy of the two groups of patients after treatment, fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR), total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL), triacylglycerol (TG), endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO) and carotid intima-media thickness (IMT) levels before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rate in the observation group was 87.50%, which was higher than 67.50% in the control group; levels of FBG, FINS, HbA_{1c}, HOMA-IR, TC, TG, LDL, ET-1 and IMT in the two groups decreased compared with before treatment, and the observation group was lower than the control group; while the serum level of NO in the two groups increased compared with before treatment, the observation group was higher than the control group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin combined with Aspirin in the treatment of diabetes with AS can effectively regulate the glucose and lipid metabolism in patients, improve vascular endothelial function, and has a significant effect, thereby delaying the progression of AS and promoting the recovery of the patient's condition.

Keywords: Diabetes; Atherosclerosis; Atorvastatin; Aspirin; Vascular endothelial function

糖尿病是因胰岛素绝对或相对分泌不足和胰岛素分泌障碍,从而引起机体碳水化合物、蛋白质、脂肪代谢紊乱性疾病,多以高血糖为主要标志,也是导致心脑血管疾病、死亡、截肢、肾功能衰竭的重要原因。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是大血管病变的基本病理改变,相比于糖耐量健康人群,糖尿病患者AS的发生率显著增高,同时AS也是糖尿病患者致残、致死的主要原因^[1]。阿司匹林为水杨酸的衍生物,具有抑制血小板聚集,阻止血栓形成的作用,但对改善脂代谢效果较差,而脂类代谢异常会导致血脂升高,进而引起AS^[2]。阿托伐他汀属于他汀类血脂调节药,主要作用部位在肝脏,可减少胆固醇的合成,增加低密度脂蛋白受体的合成,保护内皮功能,延缓AS进程,保护靶器官,改善预后,是目前临床上应用最广的调节血脂和预防心血管疾病的药物之一^[3]。本研究旨在探讨阿托伐他汀联合阿司匹林对糖尿病合并AS患者糖代谢、脂代谢、血管内皮功能指标的影响,现作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将2018年4月至2021年4月于南通市海门区人民医院收治的80例糖尿病合并AS患者分为两组。对照组(40例)中男、女患者分别为19、21例;年龄42~78岁,平均(59.07±6.12)岁;病程1~6年,平均(5.12±0.19)年。观察组(40例)中男、女患者各20例;年龄43~79岁,平均(59.12±6.13)岁;病程2~7年,平均(5.13±0.21)年。两组患者一般资料经比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),组间可进行对比。诊断标准:参照《内分泌疾病诊断与治疗(上)》^[4]中的相关诊断标准。纳入标准:符合上述诊断标准者;年龄40~80岁者;经影像学检测确诊为AS者;治疗前未服用过其他降血脂、抗生素类药物,且对本次研究药物无过敏反应者等。排除标准:合并血液系统疾病者;合并肝、肾、肺、心严重功能不全者;合并凝血功能异常者等。患

者及家属均签署知情同意书,且研究已取得院内医学伦理委员会的批准。

1.2 治疗方法 对照组患者入院后均接受降糖、饮食运动指导等治疗,并于早餐前口服阿司匹林肠溶片(辰欣药业股份有限公司,国药准字H37023270,规格:25 mg/片)100 mg/次,1次/d。以上述治疗为基础,观察组患者于晚饭后口服阿托伐他汀钙片(乐普制药科技有限公司,国药准字H20163270,规格:20 mg/片)20 mg/次,1次/d。若患者合并冠心病、高血压等疾病需对症处理,两组均治疗3个月。

1.3 观察指标 ①治疗后临床治疗效果。参照《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[5]中的疗效判定标准,显效为临床症状完全消失,斑块数量与面积减少 $>80\%$;有效为临床症状改善,斑块数量与面积减少 $50\% \sim 80\%$;无效为临床症状无改善,斑块数量与面积减少 $<50\%$,甚至增加。总有效率=显效率+有效率。②治疗前后两组患者糖代谢指标比较。采集两组患者空腹静脉血5 mL,其中3 mL经3 000 r/min转速离心10 min取血清,采用血糖监测仪检测空腹血糖(FPG)水平,采用全自动糖化血红蛋白分析仪高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平;另2 mL空腹静脉血常规抗凝处理后经3 000 r/min转速离心10 min取血浆,采用化学发光法检测空腹胰岛素(FINS),并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平, $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ 。③治疗前后两组患者脂代谢指标比较。血液采集与血清制备方式同②,用全自动生化分析仪检测两组患者血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)水平。④两组患者治疗前后血管内皮功能指标与颈动脉内膜中层厚度(IMT)水平比较。血液采集与血清制备方式同②,采用放射免疫法、化学比色法、多普勒超声显示仪分别对患者血清内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、IMT水平进行测定。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件分析数据,

糖、脂代谢指标, 血管内皮功能指标与 IMT 水平为计量资料, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行 t 检验; 临床疗效为计数资料, 以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗后观察组患者临床总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	13(32.50)	14(35.00)	13(32.50)	27(67.50)
观察组	40	20(50.00)	15(37.50)	5(12.50)	35(87.50)
χ^2 值					4.588
P 值					<0.05

2.2 糖代谢指标 治疗后两组患者血清 FBG、FINS、

HbA_{1c}、HOMA-IR 水平与治疗前比均降低, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 脂代谢指标 治疗后两组患者血清 TC、TG、LDL 水平与治疗前比均降低, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.4 血管内皮功能指标与 IMT 水平 治疗后两组患者血清 ET-1 水平及 IMT 与治疗前比均降低, 且观察组低于对照组; 血清 NO 水平升高, 且观察组高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病, 其中 2 型糖尿病较为多见, 进食过多、体力活动减少是导致 2 型糖尿病的主要因素, 常出现脂代谢紊乱, 导致机体脂肪细胞功能失调, 血糖持续升高。糖尿病大血管病变的生理病

表 2 两组患者糖代谢指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG(mmol/L)		FINS(mU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	9.12 ± 0.71	8.68 ± 0.52*	18.19 ± 1.82	17.31 ± 1.72*
观察组	40	9.09 ± 0.68	8.14 ± 0.49*	18.15 ± 1.79	15.43 ± 1.68*
t 值		0.193	4.780	0.099	4.945
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	HbA _{1c} (%)		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	8.12 ± 1.82	7.18 ± 1.64*	2.71 ± 0.82	2.14 ± 0.75*
观察组	40	8.09 ± 1.78	6.42 ± 1.59*	2.68 ± 0.81	1.68 ± 0.37*
t 值		0.075	2.104	0.165	3.479
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。FPG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; HbA_{1c}: 糖化血红蛋白; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数。

表 3 两组患者脂代谢指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	例数	TC		TG		LDL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	9.07 ± 1.82	8.19 ± 1.72*	1.41 ± 0.69	1.07 ± 0.49*	3.72 ± 1.08	2.71 ± 0.82*
观察组	40	9.04 ± 1.79	7.12 ± 1.69*	1.39 ± 0.62	0.75 ± 0.31*	3.68 ± 1.05	2.41 ± 0.39*
t 值		0.074	2.806	0.136	3.490	0.168	2.090
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; LDL: 低密度脂蛋白。

表 4 两组患者血管内皮功能指标与 IMT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ET-1(ng/L)		NO(μ mol/L)		IMT(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	90.17 ± 9.04	84.85 ± 8.72*	15.72 ± 1.69	18.82 ± 1.86*	1.89 ± 1.04	1.36 ± 0.23*
观察组	40	89.82 ± 8.96	72.93 ± 7.41*	15.83 ± 1.72	25.73 ± 1.92*	1.88 ± 1.05	1.14 ± 0.21*
t 值		0.174	6.588	0.289	16.348	0.043	4.468
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。ET-1: 内皮素-1; NO: 一氧化氮; IMT: 颈动脉内膜中层厚度。

理基础为AS,而作为AS过程中易受累的血管之一的颈动脉,容易产生脂质沉积、斑块形成、血管壁僵硬等症状。阿司匹林的抗血栓形成的作用机制主要表现在不可逆的抑制环氧合酶的合成,减少前列腺素的生成,抑制血小板血栓素A₂的生成,从而抑制血小板黏附、聚集,影响血栓的形成,对血液黏稠度有明显的改善作用,但其调脂作用显著,单独使用效果不佳^[6]。

糖、脂质代谢异常是引发糖尿病并发AS形成的重要因素,当糖尿病患者血糖处于高水平状态,血脂代谢紊乱,导致小动脉发生纤维病变、心血管疾病及动脉硬化,进而诱发血栓形成,从而促进AS的形成^[7-8]。阿托伐他汀是3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶(HMG-CoA)还原酶选择性抑制剂,可通过增加细胞表面LDL受体以增强LDL的摄取和代谢,同时促进高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平的升高,继而减少血清脂蛋白含量,达到降低血脂的作用,并可使斑块内脂质成分减少,继而降低IMT,延缓AS发展^[9-10]。阿托伐他汀具有抗氧化作用,主要通过抑制氧化应激对机体氧化还原敏感通路激活作用,增高胰岛素传导通路信号活性,对胰岛素效应受抑情况进行缓解,改善胰岛素抵抗,从而起到降糖效果^[11]。本研究结果显示,相比于对照组,观察组患者临床总有效率升高,而血清FPG、FINS、HbA_{1c}、HOMA-IR、TC、TG、LDL及IMT水平均呈降低趋势,提示阿托伐他汀联合阿司匹林治疗糖尿病合并AS患者,可有效改善其糖、脂代谢,延缓AS发展,效果显著。

相关研究显示,血管内皮功能障碍对AS的发生和发展起始动和促进作用,血管内皮功能受损会使血管平滑肌细胞增殖和细胞外基质的沉积,引起新生内膜的增生,最终引起AS的发生^[12]。当出现血管内皮功能障碍时NO合成减少、内皮素(ET)分泌增加,两者的稳态被打破是AS的起始环节。本研究中,相比于对照组,观察组患者血清ET-1水平呈降低趋势,血清NO水平呈升高趋势,提示阿托伐他汀联合阿司匹林治疗糖尿病合并AS患者,可有效改善其血管内皮功能,促进病情恢复。分析其原因可能为,阿托伐他汀通过促进血管平滑肌细胞的增殖分化,促使内皮细胞合成及增加NO释放量,发挥修复血管内皮功能的作用,从而促进患者病情恢复^[13-14]。

综上,阿托伐他汀联合阿司匹林治疗糖尿病合并AS患者,可有效调节其糖、脂代谢,改善其血管内皮功能,且疗效显著,从而延缓AS发展,促进患者病情恢复,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 刘红梅,孙传伯.糖尿病患者血脂水平与动脉粥样硬化的相关

性分析[J].安徽医学,2015,36(6):646-649.

- [2] 夏永梅,于玲,李兰君,等.阿托伐他汀联合氯吡格雷及拜阿司匹林对进展性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的疗效评价[J].蚌埠医学院学报,2016,41(3):337-339.
- [3] 徐庶,吴秋义,郭刚,等.阿托伐他汀对动脉粥样硬化性脑梗死患者的调脂效果及颈动脉粥样硬化斑块的影响[J].中国现代神经疾病杂志,2015,15(11):904-908.
- [4] 郑红志,刘国萍,姚丽丽,等.内分泌疾病诊断与治疗(上)[M].长春:吉林科学技术出版社,2016:445-452.
- [5] 孙明,王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:89-95.
- [6] MATSUO K, AKAKABE Y, KITAMURA Y, et al. Loss of apoptosis regulator through modulating iap expression (aria) protects blood vessels from atherosclerosis[J]. J Biol Chem, 2015, 290(6): 3784-3792.
- [7] 毛琦,项朝君,童武阳,等.冠状动脉粥样硬化患者血清Klotho与脂质代谢紊乱的相关性研究[J].临床心血管病杂志,2020,36(3):238-243.
- [8] WERSCHING H, GARDENER H, SACCO R L. Sugar-sweetened and artificially sweetened beverages in relation to stroke and dementia: Are soft drinks hard on the brain?[J]. Stroke, 2017, 48(5): 1129.
- [9] 齐婷,左红,黎国红,等.不同剂量阿托伐他汀钙片联合阿司匹林肠溶片对糖尿病患者动脉粥样硬化斑块稳定性影响的对比分析[J].陕西医学杂志,2019,48(1):92-95.
- [10] ROUHANI M H, RASHIDI-POURFARD N, SALEHI-ABARGOUEI A, et al. Effects of egg consumption on blood lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. J Am Coll Nutr, 2017, 37(3): 1-12.
- [11] 余显霞,曹蕾,熊雪松.阿司匹林肠溶片联合阿托伐他汀钙片对糖尿病动脉粥样硬化的干预治疗研究[J].川北医学院学报,2017,32(3):358-360.
- [12] LUO M, TIAN R, LU N. Quercetin inhibited endothelial dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice: Critical roles for NADPH oxidase and Heme oxygenase 1[J]. J Agr Food Chem, 2020, 68(39): 10875-10883.
- [13] DALLINGA-THIE G M, BERK-PLANKEN I, BOOTSMA A H, et al. Atorvastatin decreases apolipoprotein C-III in apolipoprotein B-containing lipoprotein and HDL in type 2 diabetes: A potential mechanism to lower plasma triglycerides[J]. Diabetes care, 2019, 27(6): 1358-1364.
- [14] POTEY C, OUK T, PETRAULT O, et al. Early treatment with atorvastatin exerts parenchymal and vascular protective effects in experimental cerebral ischaemia[J]. Brit J Pharmacol, 2015, 172(21): 5188-5198.