

阿托伐他汀联合阿司匹林治疗糖尿病并发动脉粥样硬化的效果研究

张国强

(澄迈县人民医院内分泌科, 海南 澄迈 571900)

【摘要】目的 探讨阿托伐他汀联合阿司匹林治疗糖尿病并发动脉粥样硬化的临床效果, 以及对患者颈动脉斑块厚度、颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 的影响。**方法** 选择 2020 年 4 月至 2022 年 3 月期间澄迈县人民医院收治的 88 例糖尿病并发动脉粥样硬化患者, 以随机数字表法分为对照组、试验组。给予对照组 44 例患者以常规控糖、运动干预 + 阿司匹林肠溶片治疗, 治疗周期为 6 个月, 给予试验组 44 例患者常规控糖、运动干预 + 阿司匹林肠溶片 + 阿托伐他汀治疗, 治疗周期为 6 个月。对比两组患者治疗前后的血脂、颈动脉斑块厚度、颈动脉 IMT、氧化应激指标水平变化, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 与治疗前比, 治疗后两组患者总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及丙二醛 (MDA)、脂质过氧化物 (LPO) 水平均显著降低, 且试验组显著低于对照组; 颈动脉斑块厚度、颈动脉 IMT 均显著缩小, 且试验组显著小于对照组; 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、超氧化物歧化酶 (SOD) 水平均显著升高, 且试验组显著高于对照组 (均 $P < 0.05$); 两组患者恶心呕吐、皮肤瘙痒、腹部不适等不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 阿托伐他汀联合阿司匹林治疗糖尿病并发动脉粥样硬化患者, 可在进一步降低血脂, 减少颈动脉斑块厚度、颈动脉 IMT 的基础上, 缓解患者机体氧化应激状态, 且不会增加患者的不良反应发生风险。

【关键词】 糖尿病; 动脉粥样硬化; 阿托伐他汀; 阿司匹林; 血脂; 颈动脉斑块厚度

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.04.0057.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.04.019

糖尿病是一种因胰岛素分泌不足、胰岛素利用障碍引起的代谢紊乱性疾病, 引起患者机体内氧化应激反应, 进而促进动脉粥样硬化、斑块破裂及血栓形成。目前, 临床常以降糖来控制糖尿病患者慢性并发症的发生, 但由于糖尿病患者高氧化应激状态, 因此单纯降糖治疗并不能完全阻断动脉粥样硬化的形成^[1]。阿司匹林作为临床血管病变的常用治疗药物, 可通过抑制血小板聚集, 改善动脉粥样硬化; 而阿托伐他汀可通过增加肝脏细胞表面的低密度脂蛋白受体, 增强低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 摄取及代谢, 降低胆固醇水平, 延缓动脉粥样硬化的发生和发展进程^[2]。临床研究提出, 将阿司匹林与阿托伐他汀共同作用于糖尿病并发动脉粥样硬化的临床治疗中, 可进一步降低血脂, 稳定斑块, 减少糖尿病所引发的心血管不良事件的发生^[3]。基于此, 本研究通过对比分析单独应用阿司匹林治疗与其联合阿托伐他汀治疗糖尿病合并动脉粥样硬化的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 4 月至 2022 年 3 月期间澄迈县人民医院收治的 88 例糖尿病并发动脉粥样硬化患者, 并以随机数字表法将其分为对照组、研究组 (各 44 例)。

对照组患者中男性 23 例, 女性 21 例; 年龄 50~71 岁, 平均 (61.23 ± 8.11) 岁; 体质指数 (BMI) $23 \sim 27 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(25.01 \pm 1.63) \text{ kg/m}^2$; 糖尿病病程 3~21 年, 平均 (9.53 ± 1.22) 年。试验组患者中男性 22 例, 女性 22 例; 年龄 51~72 岁, 平均 (62.43 ± 8.24) 岁; BMI $24 \sim 27 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(25.43 \pm 1.21) \text{ kg/m}^2$; 糖尿病病程 4~22 年, 平均 (9.49 ± 1.01) 年。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可进行对比。纳入标准: 与《中国 2 型糖尿病防治指南 (基层版)》^[4] 中的相关诊断标准符合, 且经血糖检测显示空腹血糖均 $> 7.0 \text{ mmol/L}$, 餐后 2 h 血糖均 $> 11.1 \text{ mmol/L}$ 者; 颈动脉、下肢动脉显示内膜中层厚度 (IMT) $> 1.2 \text{ mm}$ 者; 近 3 个月内未使用其他降脂药物者等。排除标准: 对本研究所用药物 (阿司匹林、阿托伐他汀) 有过敏史者; 活动性肝病或不明原因转氨酶异常者; 合并全身严重感染、创伤者等。本研究已通过院内医学伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 在患者入院后, 均予以其常规降糖治疗, 并制定合理的饮食方案及运动计划。在此基础上, 对照组患者口服阿司匹林肠溶片 (北京海王中新药业股份有限公司, 国药准字 H13023461, 规格: 25 mg/片) 治疗, 100 mg/次 , 1 次/d , 晚餐前服用。试验组患者在对照组

的基础上口服阿托伐他汀钙片[齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字H20193144,规格:20 mg/片]治疗,20 mg/次,1次/d,晚餐前口服。两组患者均治疗6个月。

1.3 观察指标 ①采集两组患者治疗前后空腹静脉血5 mL并进行离心制备血清(离心时间:10 min,离心转速:3 000 r/min,离心半径:13.5 cm),血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C水平采用全自动生化分析仪(迪瑞医疗科技股份有限公司,型号:CS-1200)检测。②两组患者治疗前后颈动脉斑块厚度、颈动脉IMT变化情况采用彩色多普勒超声诊断仪(深圳开立生物医疗科技股份有限公司,型号:E5 Exp)检测。③采集血液与分离血清方式同①,采用硫代巴比妥酸法检测两组患者治疗前后血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平,采用荧光法检测血清脂质过氧化物(LPO)水平。④治疗期间对比两组患者恶心呕吐、皮肤瘙痒、腹部不适等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件处理数据,计量资料均经K-S法检验及方差齐性检验证实符合正态分布且方差齐,以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用[例(%)]表示,行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血脂水平比较 较治疗前,治疗后两组患者血清TC、TG、LDL-C水平均显著降低,试验组显著低于对照组血清;HDL-C水平显著升高,试验组显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者颈动脉斑块厚度、颈动脉IMT水平比较 较治疗前,治疗后两组患者颈动脉斑块厚度、颈动脉

IMT均缩小,且试验组显著小于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者颈动脉斑块厚度、颈动脉IMT水平比较(cm, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	颈动脉斑块厚度		颈动脉IMT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	0.21±0.01	0.12±0.01*	0.12±0.03	0.10±0.02*
试验组	44	0.21±0.02	0.09±0.01*	0.12±0.01	0.08±0.01*
t 值		0.000	14.071	0.000	5.933
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。IMT:内膜中层厚度。

2.3 两组患者血清SOD、MDA、LPO水平比较 较治疗前,治疗后两组患者血清SOD水平显著升高,试验组显著高于对照组;血清MDA、LPO水平均显著降低,试验组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表3。

2.4 两组患者不良反应发生率比较 两组患者恶心呕吐、皮肤瘙痒、腹部不适等不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

组别	例数	恶心呕吐	皮肤瘙痒	腹部不适	总发生
对照组	44	1(2.27)	1(2.27)	2(4.55)	4(9.09)
试验组	44	1(2.27)	2(4.55)	2(4.55)	5(11.36)
χ^2 值					0.000
P 值					>0.05

3 讨论

糖代谢与脂代谢异常是导致糖尿病并发动脉粥样硬化的重要因素,由于糖尿病患者机体长期处于氧化应激状

表1 两组患者血脂水平比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC		TG		HDL-C		LDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	6.20±0.44	5.85±0.62*	2.22±0.38	1.83±0.12*	0.87±0.16	1.02±0.09*	3.56±0.47	2.64±0.32*
试验组	44	6.32±0.49	4.34±0.31*	2.12±0.39	1.48±0.08*	0.88±0.15	1.24±0.11*	3.62±0.54	1.82±0.21*
t 值		1.209	14.450	1.218	16.098	0.302	10.268	0.556	14.211
P 值		>0.05	<0.05	>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;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇。

表3 两组患者血清SOD、MDA、LPO水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SOD(U/L)		MDA(mmol/L)		LPO(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	71.22±8.91	78.91±10.30*	5.44±1.53	3.91±0.73*	5.43±1.41	4.53±0.90*
试验组	44	70.43±8.72	84.34±9.22*	5.72±1.41	2.62±0.72*	5.71±1.03	3.72±0.71*
t 值		0.420	2.606	0.893	8.346	1.064	4.687
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。SOD:超氧化物歧化酶;MDA:丙二醛;LPO:脂质过氧化物。

态,其体内大分子氧化产物增多,破坏血管内皮细胞的完整性,造成脂质浸润,最终形成动脉粥样硬化。因此,临床治疗糖尿病并发动脉粥样硬化患者应以调节血脂,稳定或减少动脉硬化斑块,降低氧化应激水平为主。阿司匹林通过刺激血小板膜蛋白乙酰化,对血小板膜受体进行抑制,进而控制血小板聚集;此外,其还能够对蛋白质体外非酶糖基化进行抑制,进而抑制糖尿病患者心血管不良事件的发生^[5]。

羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶是一种肝脏组织中对胆固醇生成起关键作用的酶,而阿托伐他汀可通过抑制其活性,以起到减少胆固醇含量、降低血脂的作用,从而达到改善动脉粥样硬化的目的^[6]。本研究中,两组患者分别经单纯阿司匹林与其联合阿托伐他汀治疗后,较对照组,试验组患者血清 TC、TG、LDL-C 水平均显著降低,血清 HDL-C 水平显著升高,从而证明了加用阿托伐他汀对糖尿病并发动脉粥样硬化进行治疗,可进一步改善患者机体血脂水平,更利于抑制动脉粥样硬化病情进展。

颈动脉斑块厚度、颈动脉 IMT 水平均能对早期动脉粥样硬化病情进行反映,有研究表明,颈动脉 IMT 水平每增厚 0.1 mm,其发生卒中的概率即可增加 1.8 倍^[7],该研究通过观察这两项指标,结果发现,治疗后试验组患者颈动脉斑块厚度、颈动脉 IMT 水平均显著小于对照组,表明阿托伐他汀结合阿司匹林可缩小糖尿病并发动脉粥样硬化患者颈动脉斑块厚度、颈动脉 IMT。这可能与阿托伐他汀通过保护血管内皮细胞功能,控制机体内炎症因子的紊乱,抑制血管平滑肌细胞增殖和凋亡,降低基质金属蛋白酶水平,从而阻碍颈动脉粥样硬化的形成有关。

研究证实,若未进行及时、有效的治疗纠正糖尿病并发动脉粥样硬化患者机体应激反应,可能会导致发生级联反应,从而扩大应激反应程度,出现恶性循环,降低胰岛素传导通路活性,产生胰岛素抵抗^[8]。而本研究中,较对照组,治疗后试验组患者血清 SOD 水平显著升高;血清 MDA、LPO 水平均显著降低,表明阿托伐他汀结合阿司匹林可使糖尿病并发动脉粥样硬化患者机体氧化应激状态得以缓解,利于患者预后的改善。究其原因,阿司匹林是一种可刺激血小板内部环氧化酶乙酰化,并使环氧化酶失活的非选择性环氧化酶抑制剂,从而抑制血栓烷 A₂ 的生成,阻碍前列腺素向花生四烯酸的转化,对炎症介质的生成进行抑制,进而拥有抗炎、镇痛的作用;而阿托伐他汀可激活一氧化氮合成酶活性,通过异戊二烯通路,对内皮细胞还原型辅酶 II (NADPH) 氧化酶依赖性氧自由基的形成产生抑制,改善内皮功能,抑制氧自由基产生,起到拮抗炎症应激反应的作用;此外,其还可通过抑制 LDL-C 氧化修饰,发挥抗氧化作用,能够储存、转运、清除过氧化物^[9]。此

外,本研究还发现,两组患者恶心呕吐、皮肤瘙痒、腹部不适等不良反应总发生率比较,差异没有统计学意义,这进一步说明阿托伐他汀的安全性较好。阿托伐他汀通过阻碍 3-羟基-3 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶合成来发挥其调节血脂的作用,从而影响肝细胞胆固醇的合成和储存,其在机体中的吸收率、功能性生物利用度及排泄率均较高,因此不良反应较少^[10]。同时,临床需注意的是,由糖尿病导致的动脉粥样硬化还需进行饮食控制,避免使用甜食,控制高脂肪、高胆固醇食物的摄入,适量摄入高纤维食物,少量多餐。

综上,阿托伐他汀结合阿司匹林可进一步降低糖尿病并发动脉粥样硬化患者血脂,减少颈动脉斑块厚度、颈动脉 IMT 的基础上,缓解患者机体氧化应激状态,且不会增加患者的不良反应发生风险,值得在临床上广泛推广使用。

参考文献

- [1] YU S S, MEN L L, WU J L, et al. The source of circulating selenoprotein S and its association with type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis: a preliminary study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, 15(1): 70.
- [2] 李秀. 阿司匹林抗凝联合阿托伐他汀降血脂治疗糖尿病动脉粥样硬化的疗效观察[J]. 糖尿病天地, 2019, 16(12): 79-80.
- [3] 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.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(基层版)[J]. 中华全科医师杂志, 2013, 12(8): 675-696.
- [5] 周瑞君. 阿司匹林联合阿托伐他汀治疗糖尿病并发动脉粥样硬化对血糖、血脂和氧化应激的影响[J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(14): 67-68.
- [6] 宋云方. 不同剂量阿托伐他汀联合苯磺酸氨氯地平对原发性高血压合并动脉粥样硬化患者动态血压水平的影响[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(7): 607-611.
- [7] 陈亚, 李亚娟, 卞卡. 颈动脉内膜中层厚度与脑卒中的关系及中药干预进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(5): 759-764.
- [8] 王金华, 潘建新, 倪晓容, 等. 复方丹参滴丸对 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化患者炎症及凝血功能的影响[J]. 海南医学, 2020, 31(12): 1507-1509.
- [9] 赵丽娜, 马国库, 高亚楠, 等. 阿司匹林联合阿托伐他汀治疗糖尿病并发动脉粥样硬化对血糖、血脂和氧化应激的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(4): 357-361.
- [10] 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.