

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.07.027

❖ 临床研究 ❖

不同剂量阿托伐他汀联合胰激肽原酶肠溶片治疗糖尿病动脉粥样硬化患者的疗效

桑丽丽¹, 朱丽丽², 王海彦², 傅绪栋²

(聊城市人民医院, 1. 老年医学科·查体中心; 2. 老年医学科, 山东 聊城 252000)

【摘要】目的: 研究不同剂量阿托伐他汀与胰激肽原酶肠溶片结合治疗糖尿病动脉粥样硬化的疗效及其对炎症因子的影响。**方法:** 选取 146 例糖尿病动脉粥样硬化患者作为研究对象, 按照治疗方式不同将患者分为对照组和观察组, 每组各 73 例。对照组接受低剂量 (20 mg/d) 阿托伐他汀与胰激肽原酶肠溶片治疗; 观察组接受高剂量 (40 mg/d) 阿托伐他汀与胰激肽原酶肠溶片治疗。对比两组在治疗前后的血糖、血脂、治疗效果、炎症指标、血管内皮功能、动脉粥样硬化状态及不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 观察组的甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C 反应蛋白 (CRP)、内皮素 1 (ET-1) 水平、斑块面积及厚度均低于对照组, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、一氧化氮 (NO) 和 6 酮前列环素 1 α (6-Keto-PGF1 α) 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗有效率优于对照组 ($P < 0.05$)。两组不良反应总发生率无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论:** 对于糖尿病导致的动脉粥样硬化, 高剂量阿托伐他汀配合胰激肽原酶肠溶片能更有效地减轻症状, 有助于降低血脂和炎症反应, 同时有助于减小斑块和改善血管内皮功能, 具有显著的临床疗效和良好的安全性。

【关键词】 阿托伐他汀; 糖尿病; 动脉粥样硬化; 疗效; 炎症

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A

Effect of different doses of atorvastatin combined with pancreatic kininogenase enteric-coated tablets in the treatment of diabetic atherosclerosis

SANG Li-li¹, ZHU Li-li², WANG Hai-yan², FU Xu-dong²

(1. Physical Examination Center, Department of Geriatric Medicine; 2. Department of Geriatric Medicine, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical effect of different doses of atorvastatin combined with pancreatic kininogenase enteric-coated tablets in the treatment of diabetic arteries sclerosis patients and the effect on inflammatory factor. **Methods:** 146 cases of patients with diabetes arteriosclerosis were divided into control group and observation group according to different treatment methods, with 73 cases in each group. The control group was treated with conventional 20 mg/d atorvastatin combined with pancreatic kininogenase enteric-coated tablets, and the observation group was treated with high-dose 40 mg/d atorvastatin combined with pancreatic kininogenase enteric-coated tablets. Blood glucose, blood lipids, clinical efficacy, inflammatory factors, vascular endothelial function, atherosclerotic status and the occurrence of adverse effects before and after treatment were recorded and compared between the two groups. **Results:** The triglycerides (TG), total cholesterol (TC), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α), C-reactive protein (CRP), endothelin-1 (ET-1), plaque area, and plaque thickness levels in the observation group were lower than those in the control group after intervention, while the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), nitric oxide (NO), and 6-Keto-Prostaglandin F1 α (6-Keto-PGF1 α) levels in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The treatment effectiveness rate of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$), while the incidence of adverse reactions was no statistically significant difference compared with the control group ($P > 0.05$). **Conclusion:** For patients with diabetes-induced atherosclerosis, the use of high-dose atorvastatin combined with pancreatic kininogenase enteric-coated tablets is more conducive to the relief of the patient's condition, which can be conducive to lowering the patient's blood lipids and the degree of inflammatory response, as well as reducing the plaque and improving the function of the vascular endothelium, with significant clinical efficacy and better safety.

【Key words】 Atorvastatin; Diabetes; Atherosclerosis; Efficacy; Inflammation

基金项目: 山东省聊城市人民医院院级青年科研项目 (LYQN201917)

作者简介: 桑丽丽 (1982 -), 女, 硕士, 副主任医师。E-mail: lili789yishi@sina.com

通讯作者: 朱丽丽。E-mail: zhulili1191119@126.com

糖尿病为一种慢性代谢性疾病,易导致患者出现代谢紊乱,从而增加患者并发心血管疾病风险^[1-2]。研究^[3]显示,高血糖会损害血管内皮细胞,促进动脉粥样硬化形成,增加动脉壁炎症反应及斑块形成。动脉粥样硬化是血管壁内脂质沉积及钙化造成的结果,其导致血管狭窄及血流受阻,易并发冠心病及心肌梗死,严重威胁患者生命安全^[4]。临床上多采用他汀类药物对脂代谢进行调节,其中阿托伐他汀为一种常用的他汀类药物,可有效缓解并逆转动脉粥样硬化。另外,联合应用胰激肽原酶肠溶片能够有效增强血管舒张功能,从而改善由糖尿病引发的血管闭塞问题,这一观点得到了文献^[5-6]的部分支持。然而,对于糖尿病患者动脉粥样硬化的治疗,特别是使用阿托伐他汀的理想剂量,现有的研究并未给出明确的共识。同时,关于阿托伐他汀与胰激肽原酶肠溶片的不同剂量组合的疗效探讨尚显匮乏。因此,本研究旨在通过探究不同剂量的阿托伐他汀与胰激肽原酶肠溶片联合疗法在治疗糖尿病引发动脉粥样硬化方面的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 8 月聊城市人民医院收治的 146 例糖尿病并发动脉粥样硬化的患者作为研究对象,按照治疗方式不同将患者分为:对照组($n=73$)和观察组($n=73$)。对照组接受低剂量(20 mg/d)阿托伐他汀与胰激肽原酶肠溶片治疗;观察组接受高剂量(40 mg/d)阿托伐他汀与胰激肽原酶肠溶片治疗。两组患者一般资料无统计学差异($P>0.05$)。见表 1。该研究已获聊城市人民医院伦理委员会审批。纳入标准:(1)患者及其家属知情同意;(2)参考《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[7],所有患者均诊断为糖尿病;(3)经影像学检测,诊断为动脉粥样硬化;(4)患者近 1 个月内未服用任何调脂类药物。排除标准:(1)患有精神类疾病或无法正常沟通者;(2)患有感染性疾病或自身免疫性疾病者;(3)患有恶性肿瘤或肝肾功能不全者;(4)对本研究所用药物过敏者;(5)严重贫血、甲状腺功能不全或近期出现糖尿病酮症者。

表 1 两组患者的一般资料比较 [$n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	病程(年)
	男	女		
对照组($n=73$)	48(65.78)	25(34.22)	58.60 \pm 4.88	8.87 \pm 2.56
观察组($n=73$)	46(63.01)	27(36.99)	59.23 \pm 5.13	9.10 \pm 2.42
χ^2/t 值	0.119		0.760	0.558
P 值	0.730		0.448	0.578

1.2 方法

所有患者都遵循标准的糖尿病管理程序,包括实施个体化的饮食调控,定期监测血糖,如有需要则施以适当的降糖药物。同时接受全面的健康教育,理解糖尿病的风险、日常生活中的预防措施及疾病的治疗策略。对照组采用了北京嘉林药业的低剂量阿托伐他汀,20 mg/d,搭配上海丽珠制药的胰激肽原酶肠溶片,每剂 120 单位,3 次/d。观察组采用 40 mg/d 阿托伐他汀治疗,其余治疗手段与对照组保持一致。两组患者疗程均为 3 个月。

1.3 观察指标

(1)血糖与血脂水平:在治疗的起始和结束时,于患者晨起空腹状态及食用 100 g 馒头后的 2 h,采集 3 mL 外周静脉血液样本。样本静置 15 min 后以 3 000 r/min 的速度离心处理,提取上清液。随后运用美国贝克曼 Au5800 全自动生化分析仪检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)及高密度脂蛋白(HDL-C)的水平。(2)临床疗效:疗效分为 4 个等级,分别为痊愈、显效、有效及无效;痊愈表示患者各项症状均消失,经影像学检测基本恢复正常;显效表示患者症状有所好转,经影像学检测改善效果明显,血流循环亦得以改善;有效表示患者虽自觉症状得以改善,但经影像学检测发现略有改善或改善不明显;无效表示未达到上述标准;治疗有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ ^[8]。(3)炎症因子:于治疗初始及结束后,均在晨起空腹时取患者外周静脉血 3 mL。样本静置 15 min 后,以 3 000 r/min 的速度离心,后收集上清液。使用上海酶联生物科技有限公司提供的试剂盒评估患者的白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及 C 反应蛋白(CRP)水平,所有实验操作均严格遵循试剂盒的说明进行。(4)血管内皮功能:采用硝酸还原酶法测量一氧化氮(NO),采用放射免疫法测量内皮素 1(ET-1)及 6 酮前列腺素 1 α (6-Keto-PGF1 α)水平。(5)动脉粥样硬化状况:于治疗前后,采用 voluson E10 多普勒超声诊断仪对患者颈动脉斑块面积及斑块厚度进行测量。(6)不良反应:记录患者不良反应发生情况,包括恶心呕吐、肠胃不适、肌痛及肌酸激酶升高、肝功能异常等,并计算不良反应总发生率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较行配对样本 t 检验,组间比较行独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖及血脂水平比较

治疗前,两组患者血糖及血脂水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组各项指标均优于治疗前,且观察组 TG 及 TC 水平低于对照组;HDL-C 水平高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者血糖及血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	FPG		2 hPG		TG		TC		HDL-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	治疗前	治疗后
对照组($n=73$)	11.06±1.89	6.54±1.32*	15.12±2.58	8.05±1.44*	2.13±0.29	1.65±0.22*	4.98±0.60	4.13±0.48*	1.14±0.20	1.30±0.22*
观察组($n=73$)	11.12±1.95	6.40±1.29*	15.30±2.75	7.96±1.57*	2.15±0.32	1.50±0.19*	5.02±0.57	3.82±0.43*	1.12±0.18	1.42±0.26*
t 值	0.189	0.648	0.408	0.361	0.396	4.409	0.413	4.110	0.635	3.010
P 值	0.851	0.518	0.684	0.719	0.693	<0.001	0.680	<0.001	0.526	0.003

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者血管内皮功能比较

治疗前,两组患者血管内皮功能相关指标水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组 NO 及 6-Keto-PGF1 α 水平较对照组均升高,ET-1 较对照组降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者炎症水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6 (pg/mL)		TNF- α (ng/L)		CRP (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=73$)	7.25±1.13	3.52±0.76*	30.54±4.79	21.65±3.21*	12.68±2.14	6.01±1.35*
观察组($n=73$)	7.41±1.20	2.87±0.63*	31.06±4.48	18.34±2.74*	12.77±2.32	5.23±1.12*
t 值	0.829	5.626	0.677	6.701	0.244	3.799
P 值	0.408	<0.001	0.499	<0.001	0.808	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 5 两组患者血管内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NO (μ mol/L)		ET-1 (pg/mL)		6-Keto-PGF1 α (pg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=73$)	50.44±6.82	59.15±7.52*	102.33±7.84	90.07±6.84*	57.25±6.88	63.06±6.45*
观察组($n=73$)	49.91±7.10	66.43±6.50*	103.29±7.46	83.62±7.17*	57.63±7.01	69.74±6.12*
t 值	0.460	6.258	0.758	5.561	0.331	6.419
P 值	0.646	<0.001	0.450	<0.001	0.741	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者动脉粥样硬化状况比较

治疗前,两组患者血糖及血脂水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组斑块面积及斑块厚度水平均减小,且观察组小于对照组($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者动脉粥样硬化状况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	斑块面积(cm^2)		斑块厚度(mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=73$)	1.28±0.14	0.89±0.10*	1.50±0.12	1.13±0.11*
观察组($n=73$)	1.26±0.15	0.81±0.07*	1.49±0.10	0.94±0.08*
t 值	0.833	5.600	0.547	12.86
P 值	0.406	<0.001	0.585	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.2 两组患者临床疗效比较

观察组治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.679, P = 0.031$)。见表 3。

2.3 两组患者炎症水平比较

治疗前,两组患者炎症水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者炎症水平各项指标均降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者临床疗效比较[$n(\%)$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=73$)	4(5.48)	30(41.10)	21(28.77)	18(24.66)	55(75.34)
观察组($n=73$)	9(12.33)	41(56.16)	15(20.55)	8(10.96)	65(89.04)

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

观察组与对照组患者不良反应总发生率比较(6.58% vs. 9.59%),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.392, P = 0.531$)。

3 讨论

糖尿病通常伴随着持续的高血糖和代谢紊乱,这极大地增加了动脉粥样硬化的风险,从而快速促进相关疾病的发生^[9-10]。动脉粥样硬化是造成心血管疾病如冠心病和脑卒中的核心原因^[11-12]。胰激肽原酶肠溶片因其能够刺激纤溶酶的活性,增强血栓溶解机制,有助于防止血栓形成,维护血液畅通

无阻^[13-14]。同时,它还能激活磷脂酶 A2,有助于减轻炎症反应,维持血管内皮的正常运作。另一方面,阿托伐他汀是一种常用的降脂药物,通过抑制 HMG-CoA 还原酶,它能阻止胆固醇的生成,降低动脉中胆固醇的积累,避免动脉粥样硬化斑块的产生和发展^[15-16]。因此采用阿托伐他汀联合胰激肽原酶肠溶片治疗,可通过降低胆固醇水平、抑制炎症反应及保护血管功能等多种途径,起到综合干预效果,以达到治疗动脉粥样硬化效果^[15-17]。

弋文等^[18]研究同样表明采用高剂量阿托伐他汀治疗,患者血脂水平下降明显,该结论与本次研究结果相似。分析原因可能为采用高剂量用药,对胆固醇合成的抑制作用更为强力,同时利于通过增加肝细胞上的 LDL 受体数量或提高这些受体的亲和力,进一步促进胆固醇的代谢,因此对于血脂调节能力更佳。阿托伐他汀作为一种他汀类药物,除了降低胆固醇水平外,还能抑制炎症反应。高剂量使用可能通过抑制炎症细胞的激活和炎症因子的释放,更有效地减轻血管壁的炎症,进而增强治疗效果。同时,观察组患者在治疗后 NO、6-Keto-PGF1 α 和 ET-1 水平改善效果优于对照组,表明高剂量治疗更有助于患者的血管内皮功能恢复。这种疗效可能是因为胰激肽原酶肠溶片具备扩张血管的作用,可以预防血栓的形成,改善微循环。阿托伐他汀能够减少血管壁脂质的沉积,并且抑制炎症介质的释放,保护血管内皮细胞免受炎症的侵害,最终改善血管内皮的功能。而高剂量的药物可以更有效地降低脂质和抑制炎症,因此对血管内皮功能的改善效果更显著。同时本研究中,经治疗后观察组斑块面积及斑块厚度均低于对照组,且治疗有效率高于对照组。分析原因可能为大剂量药物治疗能更有效地降低斑块内的炎性细胞侵袭和炎症活动。此外,增强剂量的用药策略不仅可以促进斑块的稳定,降低斑块破裂的可能性,还能控制平滑肌细胞的增生,减少斑块内部的平滑肌细胞含量,因而有助于减小斑块的体积和厚度。本研究中,两组患者的不良反应总发生率无统计学差异,说明两种治疗方案均具有良好的安全性,适宜在临床上广泛应用。

综上,采用高剂量阿托伐他汀联合胰激肽原酶肠溶片治疗更利于缓解患者糖尿病引起的动脉粥样硬化,降低其血脂及炎症反应程度,同时缩小斑块及改善血管内皮功能,临床疗效显著,安全性较好。

参考文献

[1] 朱晓晓. 利拉鲁肽、利司那肽分别联合恩格列净对 T2DM 的血糖、血脂代谢及不良反应的影响[J]. 川北医学院学报, 2024,

39(1):108-111.
[2] 谢佩含,周宏,董雨岚,等. 2 型糖尿病伴缺血性卒中患者基底动脉 VW-MRI 成像的临床应用[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(4):432-435.
[3] Wang Z, Fang S, Ding S, et al. Research progress on relationship between iron overload and lower limb arterial disease in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2022, 15:2259-2264.
[4] Kloska A, Węsierska M, Malinowska M, et al. Lipophagy and lipolysis status in lipid storage and lipid metabolism diseases[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(17):6113.
[5] 冯彦景,殷智晔,李素方,等. 胰激肽原酶肠溶片联合贝前列素钠治疗糖尿病下肢动脉硬化狭窄的疗效观察[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(8):910-914.
[6] Boppana SH, Syed HA, Antwi-Amoabeng D, et al. Atorvastatin-induced necrotizing myopathy and its response to combination therapy[J]. *Cureus*, 2021, 13(1):e12957.
[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5):482-548.
[8] 崔公让. 糖尿病肢体动脉硬化闭塞症诊断及疗效标准(草案)[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2003, 9(2):150-151.
[9] 孙景熙,陈剑明,王福斌. 2 型糖尿病合并骨质疏松患者血清 PINP 和 β -CTX 与颈动脉硬化相关性研究[J]. 现代实用医学, 2022, 8(10):1284-1286.
[10] Rusdiana R, Moradi A, Widjaja SS, et al. The effect of hypoxia inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth factor level in type 2 diabetes microvascular complications and development[J]. *Medical Archives*, 2022, 76(2):135-139.
[11] Beverung S, Wu J, Steward R Jr. Lab-on-a-chip for cardiovascular physiology and pathology[J]. *Micromachines*, 2020, 11(10):898.
[12] 邓小如,钟海洋,练露萍. H 型高血压患者血浆 Hcy 水平、凝血因子与动脉硬化、心室肥厚的相关性[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(8):1022-1026.
[13] 何斌. 前列地尔联合胰激肽原酶对早期糖尿病足患者血浆纤维活性指标的影响[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(20):3468-3469.
[14] Shi H, Jiang X, Wang L, et al. Missed diagnosis of POEMS syndrome with onset of progressive fatigue and numbness: a case report[J]. *The Journal of International Medical Research*, 2021, 49(2):300060520986706.
[15] Tiliya PN, Jeong CH. Statin as a potential chemotherapeutic agent: current updates as a monotherapy, combination therapy, and treatment for anti-cancer drug resistance[J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(5):470.
[16] Li YQ, Li LY, Yang X, et al. Prediction and validation of common targets in atherosclerosis and non-small cell lung cancer influenced by atorvastatin[J]. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2023, 23(1):415.
[17] 邱晨,米丽芬,郭芳. 阿托伐他汀钙片联合胰激肽原酶肠溶片治疗 2 型糖尿病周围血管病变的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(27):45-47.
[18] 弋文,杨川,何英,等. 不同剂量阿托伐他汀联合盐酸沙格雷酯对下肢动脉硬化闭塞症介入术后患者的临床效果[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2022, 8(4):411-416.

(收稿日期:2024-01-27

修回日期:2024-04-11)