

# 长期应用阿托伐他汀对新发2型糖尿病患者血脂及动脉中层厚度的影响

于冬妮 汪耀 迟家敏 孙明晓 郭立新 蒋蕾 李铭  
李慧 潘琦 王晓霞 鲜彤章

**【摘要】 目的** 观察阿托伐他汀对新发2型糖尿病患者血脂及动脉中层厚度(IMT)的影响。**方法** 使用中国糖尿病并发症防治研究(CDCPS)数据,分析333例新发2型糖尿病患者使用阿托伐他汀24个月前后的血脂水平及颈动脉、股动脉和髂动脉IMT的变化。数据分析采用 $\chi^2$ 检验、单因素方差分析、协方差分析和配对 $t$ 检验。**结果** 新发2型糖尿病患者用药后TC、TG及LDL-C水平显著下降( $P$ 值均为0.000),且均保持在较低水平;用药24个月后股动脉IMT较基线水平显著下降( $P=0.022$ ),颈动脉和髂动脉IMT并无显著变化;研究期间未观察到阿托伐他汀的严重不良反应。**结论** 长期应用阿托伐他汀能安全有效降低2型糖尿病患者血脂水平,并能延缓动脉粥样硬化的发展。

**【关键词】** 2型糖尿病,新发;阿托伐他汀;血脂;动脉中层厚度

**Impacts of atorvastatin on blood lipids and arterial media thickness in new-onset type 2 diabetes patients** Yu Dongni, Wang Yao, Chi Jiamin, Sun Mingxiao, Guo Lixin, Jiang Lei, Li Ming, Li Hui, Pan Qi, Wang Xiaoxia, Xian Tongzhang. Department of Endocrinology, Beijing Hospital, Ministry of Health, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wang Yao, Email: wangyoffice@126.com

This work was supported by a grant from the National Science and Technology Support Project for the "Eleventh Five-Year Plan" of China (No. 2006BAI02B08).

**【Abstract】 Objective** To analyze the impact of atorvastatin on blood lipids and arterial media thickness (IMT) in new-onset type 2 diabetes patients. **Methods** 333 patients, 30–70 years old and diagnosed within one year as type 2 diabetes, were selected from the Chinese Diabetes Complication Prevention Study (CDCPS) to take part in this study. Changes of blood lipids and IMT of carotid, femoral and iliac artery pre and post the administration of atorvastatin were tested and followed for 24 months. **Results** Total cholesterol, triglycerides and low-density lipoprotein decreased significantly ( $P=0.000$ ) and maintained at a low level. The carotid artery IMT decreased significantly ( $P=0.022$ ) at the end of this study, but the femoral and iliac artery IMT did not show any obvious change. There were no serious adverse events noticed, during the study period. **Conclusion** Long-term use of atorvastatin seemed to be safe and effective in reducing blood lipids in patients with type 2 diabetes thus could delay the development of atherosclerosis.

**【Key words】** New-onset type 2 diabetes; Atorvastatin; Blood lipids; Arterial media thickness

2型糖尿病患者常伴有血脂异常,而高血糖、高血脂均为动脉粥样硬化的高危因素。有研究证实2型糖尿病患者发生冠心病的风险提高了至少2~3倍。糖尿病患者发生致死性心肌梗死(心梗)的风险与无糖尿病但有心肌梗病史的患者相似<sup>[1,2]</sup>。且心脑血管病是2型糖尿病的主要死因<sup>[3]</sup>。所以积极治疗2型糖尿病患者的血脂异常非常必要。心脑血管病

的病变基础为动脉粥样硬化,动脉粥样硬化的演变过程包括局部脂质和复合糖类集聚、纤维组织增生和钙质沉着形成斑块,并有动脉中层的逐渐退变,继发性病变内有斑块内出血、斑块破裂及局部血栓形成,主要累及大型肌弹力动脉和中型肌弹力动脉。动脉内膜厚度(IMT)是评价动脉粥样硬化的一项有效指标<sup>[4]</sup>。用B超检测外周大动脉的IMT被证明是一种安全、简便、有效、可重复性高的评价动脉粥样硬化的方法<sup>[5]</sup>。他汀类降脂药是HMG-CoA抑制物,能有效降低胆固醇水平。他汀类药物已经被证实能明显改善无糖尿病的高脂血症患者血管内皮功能,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.06.026

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划(2006BAI02B08)

作者单位:100730 卫生部北京医院内分泌科

通信作者:汪耀, Email: wangyoffice@126.com

其机制可能与上调内皮的NO合成表达,并能抑制超氧化物的产生有关<sup>[6,7]</sup>。而对于糖尿病患者他汀类药物能否改善血管内皮功能目前尚无定论<sup>[8,9]</sup>,国内也鲜有相关研究。

中国糖尿病并发症防治研究(Chinese Diabetes Complication Prevention Study, CDCPS)是首个针对我国新诊断2型糖尿病患者设计实施的大血管并发症一级预防临床研究,为多中心、随机、对照、开放、前瞻性研究。本文分析CDCPS数据中服用阿托伐他汀的333例新发2型糖尿病患者,观察患者服药期间血脂及对IMT的影响。

### 对象与方法

1. 研究对象:采用1999年WHO推荐的诊断与分型标准。纳入条件为一年以内确诊2型糖尿病,IMT<1.0 mm且未合并心、脑、肾及外周血管病变,年龄35~70岁,性别不限,BMI 19~35 kg/m<sup>2</sup>,半年内无酮症或其他应激情况,无肝肾功能不良的患者。入组时间为2007年1—6月,患者分别来自北京、大连、长沙、杭州、济南市共7家三甲医院。

2. IMT检测方法:采用Philips Iu22型彩色多普勒超声诊断仪。患者取仰卧位,颈后稍垫高,头部略向上仰。分别检查颈动脉、股动脉和髂内动脉。采用长轴二维超声扫查,清晰显示“两明一暗”的动脉内中膜,测量并记录数值。

3. 随访方法: CDCPS为目标控制达标研究,参照“中国2型糖尿病防治指南(2007年版)”<sup>[10]</sup>强化血脂控制标准TG≤1.7 mmol/L, TC≤4.7 mmol/L, LDL-C≤2.6 mmol/L。对入组的新发2型糖尿病患者进行生活方式指导及在强化血糖、血压控制的基础上,给予24个月的阿托伐他汀治疗。患者每3个月回研究中心检测血压、血糖、糖化血红蛋白和血脂,每6个月在上述检测项目的基础上加测肝、肾功能,并分别在第12个月和第24个月检测颈动脉、髂

动脉和股动脉IMT。

4. 统计学分析:计数资料用百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料用均数( $\bar{x}$ )的95%CI表示,组间比较用单因素方差分析和协方差分析,干预前后比较使用配对 $t$ 检验。所有数据使用SPSS 16.0软件进行分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结果

1. 一般情况:数据完整入组333例,其中男性170例,女性163例,年龄(57.7±8.5)岁,BMI(25.6±3.2) kg/m<sup>2</sup>。初次随访视时,患者FPG(8.2±2.6) mmol/L, SBP(130.5±17.0) mmHg, DBP(80.2±10.6) mmHg, TC(5.4±1.1) mmol/L, TG(2.2±1.3) mmol/L, LDL-C(3.4±0.9) mmol/L, HDL-C(1.2±0.4) mmol/L, 颈动脉IMT(1.11±0.42), 髂动脉IMT(1.13±0.46), 股动脉IMT(1.27±0.59)。入组患者不同性别、年龄的基线情况见表1。

2. 治疗前后血脂变化及达标率:与基线水平比较,研究结束时患者的TC水平下降了16.5%( $P=0.000$ ), TG水平下降了16.8%( $P=0.000$ ), LDL-C水平下降了23.5%( $P=0.000$ ), HDL-C水平增加了4%( $P=0.000$ )。从图1可见治疗前3个月TC、TG和LDL-C水平有明显的下降, HDL-C稍有升高,之后能平稳的维持在较低的水平。性别对TC、TG、LDL-C和HDL-C变化的影响无统计学意义( $P$ 值分别为0.18、0.63、0.38和0.87),年龄对TC、TG和LDL-C变化的影响无统计学意义( $P$ 值分别为0.57、0.90和0.83),但年龄对HDL-C变化的影响有统计学意义( $P=0.000$ )。以TG≤1.7 mmol/L、TC≤4.7 mmol/L、LDL-C≤2.6 mmol/L为血脂控制目标, TG、TC、LDL-C的达标率分别为68.6%、61.4%和52.1%。

3. 治疗前后IMT的变化:在第12个月随访时,颈动脉和股动脉的IMT与基线水平比较有显著下降( $P$ 值分别为0.017和0.000);在随访的第24个月即

表1 333例2型糖尿病患者入组时基线数据

项目	例数	FPG <sup>a</sup>	SBP <sup>b</sup>	DBP <sup>b</sup>	TC <sup>c</sup>	TG <sup>c</sup>	LDL-C <sup>c</sup>	HDL-C <sup>c</sup>	JIMT	QIMT	GIMT
性别											
男性	170	8.6	129	81	5.3	2.2	3.3	1.2	1.2	1.2	1.3
女性	163	7.8	132	80	5.6	2.1	3.5	1.3	1.1	1.1	1.2
年龄组(岁)											
35~	25	8.9	130	83	5.6	3.1	3.5	1.1	1.0	1.1	1.2
46~	109	8.9	129	82	5.5	2.2	3.4	1.2	1.0	1.1	1.3
56~	134	7.9	130	80	5.4	2.1	3.3	1.3	1.2	1.1	1.3
66~75	65	7.6	133	78	5.3	1.9	3.3	1.2	1.1	1.2	1.3

注:<sup>a</sup> mmol/L; <sup>b</sup> mmHg; JIMT、QIMT、GIMT分别为颈动脉、髂动脉、股动脉IMT

研究结束时,颈动脉、股动脉的IMT较第12个月增高( $P$ 值分别为0.005和0.052),但股动脉IMT较基线水平时仍有显著下降( $P=0.022$ ),但髂动脉的IMT并无显著变化(图2)。

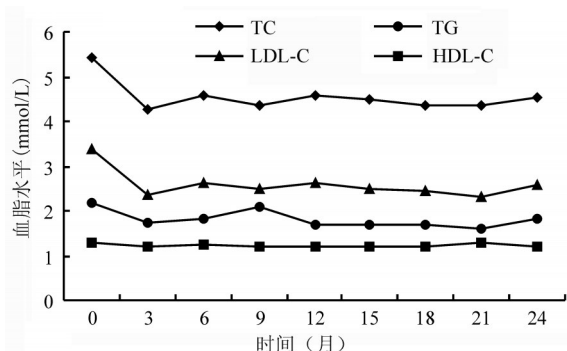


图1 333例2型糖尿病患者阿托伐他汀治疗前后血脂变化

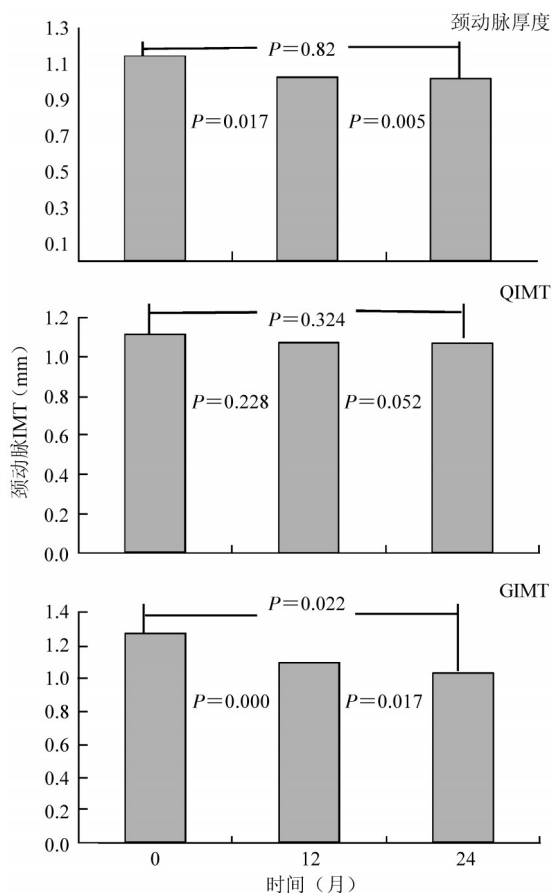


图2 333例2型糖尿病患者阿托伐他汀治疗不同随访时间动脉IMT变化

4. 不良反应:使用阿托伐他汀治疗中,每6个月测肝、肾功能及肌酸激酶值,检测结果显示并未见上述指标升高,患者也未出现肌肉疼痛、横纹肌溶解等不良事件的报告。

### 讨 论

血脂异常和糖尿病均是动脉粥样硬化性疾病的

主要原因,而动脉粥样硬化性疾病作为心血管病的一个重要组成部分近年来引起更多的关注。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的大血管病变部位更弥漫,更复杂,进展更迅速,且动脉硬化斑块中不稳定成分更高。糖尿病患者常伴有小而密的LDL-C水平增高,并与LDL-R的亲合力下降,在血浆中停留时间更长,更易通过动脉壁,更多与氨基葡萄糖结合,也更容易被氧化,导致血管内皮细胞受损,使动脉粥样硬化的风险显著增加<sup>[11]</sup>。巨噬细胞在加速糖尿病动脉粥样硬化进展中也发挥重要作用。2型糖尿病的多种常见代谢产物,如高血糖、升高的循环细胞因子、增高的自由脂肪酸(FFA)、LDL-C及其修饰形式、糖基化终产物(AGEs)及动脉壁中的细胞碎片(如凋亡细胞),均可诱发巨噬细胞的多种反应。如内质网应激(ER应激)、生成氧化应激产物(ROS)、神经酰胺水平升高。这些反应均能下调炎症信号通路,如C-jun氨基末端激酶/激活蛋白-1(JNK/AP1)和核转录因子(NFκB)通路,从而放大促炎细胞巨噬细胞表型的表达<sup>[12]</sup>。且糖基化终产物(AGE)可通过内皮细胞上的AGE受体(RAGE)导致氧化应激反应,并激活NFκB和血管黏附分子(VCAM-1)的表达。糖尿病患者的炎症标记物(CRP、IL-18等)水平明显升高<sup>[13]</sup>。所以对于糖尿病患者应进行更积极的抗动脉粥样硬化治疗。NCEP ATP III(2004)指南和2007年《中国成人血脂异常防治指南》均把糖尿病患者列为冠心病的极高危人群。在2011年欧洲心脏病学会(ESC)和欧洲动脉粥样硬化学会(EAS)联手发布的欧洲首部血脂异常管理指南中更是明确提出所有2型糖尿病患者均推荐LDL-C<100 mg/dl(2.5 mmol/L)作为首要目标(证据为I/B级),且他汀类药物是降脂治疗的基础药物。

本研究333例新发2型糖尿病患者应用阿托伐他汀后TC、TG、LDL-C均有显著下降,证实该药可有效降低血脂。但在研究结束时,TG的达标率为69%,TC的达标率为62%,LDL-C的达标率为52.8%,究其原因可能是在治疗期间担心增加剂量会促发药物不良反应,而更多使用小剂量(10 mg)。但在研究结束时未见不良事件的报告。PROVEIT研究和REVERSAL研究也证实,与标准剂量普伐他汀(40 mg)相比,大剂量的阿托伐他汀(80 mg)不良事件发生率并未见显著性差异。所以建议在严密监测不良反应的前提下积极应用阿托伐他汀,并根据血脂水平及时调整药物的用量以提高血脂达标率。

本研究结束时,显示阿托伐他汀能够延缓甚至

在一定程度上逆转动脉粥样硬化的进展,此结论与 PROVEIT 和 REVERSAL 等多个研究的结论一致。他汀类药物的血管保护作用机制在于能够显著改善内皮功能和具有强效的抗炎作用。阿托伐他汀能显著降低患者体内的炎症水平,使T细胞、单核细胞、中性粒细胞活化减少,炎症细胞因子水平降低<sup>[14]</sup>。2009年ESC上公布的 ARMYDA-EPCs 研究显示阿托伐他汀能使内皮祖细胞(EPCs)计数较安慰剂组显著增加。且 ARMYDA-CAMs 研究证实了大剂量阿托伐他汀(40 mg)治疗,能显著降低细胞间黏附分子1(ICAM-1)和内皮细胞选择素(E-选择素)水平。而ICAM-1和E-选择素都是黏附分子家族的重要成员,介导白细胞与血管内皮细胞的黏附,具有促进动脉粥样硬化的作用。

综上所述,对于伴有血脂异常的新发2型糖尿病患者,在严密监测药物副作用的前提下,应早期积极使用阿托伐他汀,并根据血脂水平及时调整药物的使用剂量,以减少患者心脑血管事件的发生。

[CDCPS 协作组临床工作人员:汪耀、迟家敏、郭立新、周迎生、孙明晓(卫生部北京医院);郭晓蕙、杨建梅(北京大学第一医院);向红丁(北京协和医院);高鑫、林寰东(复旦大学中山医院);邹大进(解放军第二军医大学长海医院);周智广、唐炜立(中南大学湘雅二院);程桦、严励(中山大学孙逸仙纪念医院);李玺(西安交通大学附属第二医院);张忠辉、孟萍、艾智广(解放军第三军医大学西南医院);杜建玲(大连医科大学附属第一医院)]

### 参 考 文 献

- [1] Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339: 229-234.
- [2] Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, et al. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28: 2901-2907.
- [3] Butler WJ, Ostrander LD, Jr Carman WJ, et al. Mortality from coronary heart disease in the tecumseh study. Long-term effect of diabetes mellitus, glucose tolerance and other risk factors [J]. *Am J Epidemiol*, 1985, 121: 541-547.
- [4] Lonn E. Carotid artery intima-media thickness—a new noninvasive gold standard for assessing the anatomic extent of atherosclerosis

- and cardiovascular risk? [J]. *Clin Invest Med*, 1999, 22: 158-160.
- [5] Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review [J]. *Clin Invest Med*, 1999, 22: 149-157.
- [6] Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, et al. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33: 234-241.
- [7] Wagner AH, Kohler T, Ruckschloss U, et al. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20: 61-69.
- [8] Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT) [J]. *JAMA*, 2002, 288: 2998-3007.
- [9] Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5 963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2003, 361: 2005-2016.
- [10] Chinese Medical Association Diabetes Society. Chinese type 2 diabetes prevention guide (2007 Edition) [J]. *National Med J Chin*, 2008, 88(18): 1227-1245. (in Chinese)  
中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2007年版) [J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(18): 1227-1245.
- [11] Mudd JO, Borlaug BA, Johnston PV, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: defining the role of low-density lipoprotein heterogeneity in coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 1735-1741.
- [12] Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies [J]. *Lancet*, 2008, 371: 1800-1809.
- [13] Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2002, 1: 1.
- [14] Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 1425-1433.

(收稿日期:2013-12-24)

(本文编辑:张林东)