

· 心血管疾病用药专栏 ·

二甲双胍联合辛伐他汀 治疗中老年高血压前期代谢综合征 240 例

郭素坤¹, 黎丽², 韩莉¹, 于士蕊¹, 张彬¹

(河北省保定市第五医院 1. 内科; 2. 体检中心, 071000)

摘要 **目的** 观察二甲双胍联合辛伐他汀对中老年高血压前期代谢综合征患者的疗效。**方法** 中老年高血压前期代谢综合征患者 480 例, 随机分为两组各 240 例, 均干预生活方式, 治疗组加用二甲双胍(0.5 g, tid)与辛伐他汀(10 mg, qd)。**结果** 治疗组治疗 3 个月后体质量指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hBG)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、C 反应蛋白(CRP)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、颈动脉内膜-中层厚度(CMT)等指标较治疗前明显改善($P < 0.01$), 对照组干预 3 个月后上述指标较本组治疗前改善($P < 0.05$), 组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗组随诊心血管发病率(2.5%)明显低于对照组(13.33%)($P < 0.01$)。**结论** 在干预生活方式的基础上给予二甲双胍联合辛伐他汀, 可作为中老年高血压前期代谢综合征患者的治疗手段。

关键词 二甲双胍; 辛伐他汀; 高血压前期; 代谢综合征

中图分类号 R977; R544

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)08-1005-03

随着人们生活水平的提高, 代谢综合征(MS)的发病率逐渐升高。据统计, 美国 24% 成年人患代谢综合征^[1], 我国代谢综合征的发病率 13% ~ 17%^[2]。河北省保定市成人代谢综合征患病率 18.62%^[3]。高血压前期人群中男性代谢综合征发病率 14.1%, 女性 19.7%^[4]。代谢综合征为心血管疾病发病的重要危险因素, 如不控制, 会给患者带来沉重经济负担。2008 年 7 月 ~ 2009 年 12 月, 笔者在干预生活方式的基础上, 采用二甲双胍联合辛伐他汀治疗中老年高血压前期代谢综合征, 取得较好效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 高血压前期诊断参考 2005 年《中国高血压防治指南》诊断标准^[5]。收缩压(systolic blood pressure, SBP)为 120 ~ 139 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 舒张压(diastolic blood pressure, DBP)为 80 ~ 89 mmHg 为高血压前期; 代谢综合征: 根据 2004 年中华医学会糖尿病学分会确定的诊断标准^[6], 具备以下 4 项条件中的 3 项或全部者即可确诊。①超重, 体质量指数(body mass index, BMI) $\geq 25.0 \text{ kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ 和(或)肥胖 BMI $\geq 30.0 \text{ kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$; ②高血糖, 空腹血糖(fasting plasma glucose, FBG) $\geq 6.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 和(或)餐后 2 h 血糖

(2-hour postprandial blood glucose, 2 hBG) $\geq 7.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 和(或)已确诊为糖尿病者; ③高血压, SBP/DBP $\geq 140/90 \text{ mmHg}$, 和(或)已确诊为高血压者; ④血脂紊乱, 三酰甘油(triglyceride, TG) $\geq 1.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 和(或)高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDL-C) $< 0.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (男)或 $1.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (女)。共纳入在我院体检中心体检的中老年高血压前期代谢综合征患者 480 例, 年龄 45 ~ 65 岁, 采取随机单盲法分为两组各 240 例, 两组性别、年龄、一般状况及患病情况等差异无统计学意义。

1.2 治疗方法 两组实施干预生活方式, 包括低盐低脂饮食、适量运动等。治疗组在干预生活方式的基础上加用二甲双胍肠溶片(北京圣永制药有限公司生产, 批准文号: 国药准字 H20058567) 0.5 g, tid (餐中服); 辛伐他汀(康普药业股份有限公司生产, 批准文号: 国药准字 H20093910) 10 mg, po, 睡前服。督导服药, 共服药 3 个月。

1.3 观察指标 两组治疗前测体质量、血压, 空腹(> 餐后 10 h)后查血糖、血脂、肝功能、肾功能、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、胰岛素水平, 查 2 hBG, 计算 BMI、胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR), 彩色超声多普勒测颈动脉内膜-中层厚度(carotid intima-media thickness, CMT), 3 个月后检测相同指标, 并随诊心血管病发病情况。

1.4 统计学方法 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较

收稿日期 2011-12-06 修回日期 2012-01-20

作者简介 郭素坤(1971-), 女, 河北望都人, 副主任医师, 在读硕士, 研究方向: 心血管疾病。E-mail: guosukun@163.com.cn。

用 *t* 检验,计数资料用卡方检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效 治疗组治疗 3 个月后 BMI、SBP、DBP、TG、HDL-C、FBG、2 hBG、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、CRP、HOMA-IR、CMT 等指标较

治疗前明显改善($P < 0.01$)。治疗组随诊 100 例,心血管发病比例(3.00%)明显低于对照组(随诊 120 例,发病比例 13.33%)($P < 0.01$)。对照组干预 3 个月上述各指标较治疗前改善($P < 0.05$),组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组治疗前后各项指标比较

组别与时间	例数	BMI/ [$\text{kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$]	SBP	DBP	TG	HDL-C	
		mmHg			(mmol · L ⁻¹)		
治疗组							
治疗前	240	28.3±3.2	130±9.0	85.0±4.0	2.46±1.27	1.10±0.32	
治疗后		25.7±2.1 ^{*1}	123±8.9 ^{*1}	75.0±3.9 ^{*1}	1.56±1.15 ^{*1}	1.24±0.26 ^{*1}	
对照组							
治疗前	240	28.1±2.8	130±8.9	85.0±3.9	2.48±1.18	1.05±0.29	
治疗后		27.5±2.6 ^{*2*3}	128±9.0 ^{*2*3}	84.2±3.7 ^{*2*3}	2.14±1.06 ^{*2*3}	1.16±0.28 ^{*2*3}	
组别与时间		FBG (mmol · L ⁻¹)	2hBG	ALT/ (U · L ⁻¹)	CRP/ (mg · L ⁻¹)	CMT/ mm	HOMA-IR
治疗组							
治疗前		7.48±1.38	11.03±1.27	43.1±8.01	5.82±0.68	1.21±0.42	1.93±0.45
治疗后		5.89±2.18 ^{*1}	9.03±1.15 ^{*1}	25.0±6.38 ^{*1}	5.38±0.28 ^{*1}	1.00±0.38 ^{*1}	1.46±0.46 ^{*1}
对照组							
治疗前		7.46±1.29	11.00±1.30	42.5±7.69	5.90±0.71	1.19±0.39	1.89±0.39
治疗后		7.10±1.19 ^{*2*3}	10.70±1.16 ^{*2*3}	41.5±8.23 ^{*2*3}	5.70±0.52 ^{*2*3}	1.11±0.40 ^{*2*3}	1.81±0.43 ^{*2*3}

与本组治疗前比较, ^{*1} $P < 0.01$; ^{*2} $P < 0.05$; 与治疗组治疗后比较, ^{*3} $P < 0.01$

2.2 不良反应 治疗组治疗过程中失访 17 例,3 例因恶心、腹胀等未坚持服药,中途退出,未出现肾功能障碍。对照组无失访病例。

3 讨论

代谢综合征是中老年人最多见的代谢异常,又称 X 综合症,是一组与心血管病危险相关联的多种代谢异常的症候群。常与胰岛素抵抗密切相关,大多并发血脂代谢紊乱。

二甲双胍在临床上用于治疗 2 型糖尿病,近来研究表明,该药分子是 AMPK,通过 AMPK 的介导,二甲双胍可诱导脂肪氧化并减少脂肪合成,增加周围组织葡萄糖的吸收作用,使肌肉组织无氧酵解增加,增加葡萄糖的利用。同时抑制肝糖异生和肝糖输出,改善胰岛素敏感性和糖代谢。另外,二甲双胍还有抗炎作用,可降低代谢综合征患者血清 CRP,降低 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化风险^[7]。二甲双胍还可降低血压,减少心力衰竭及心肌梗死的发生^[8]。可降低非酒精性脂肪肝血清酶谱 ALT、AST^[9]。同时还有降低血脂及抑制食欲,减轻体质量的作用。二甲双胍的最常见不良反应是胃肠道反应,文献报道发生率 20% ~ 30%,该

药无刺激胰岛素分泌作用,对正常人无降血糖作用。

脂代谢紊乱是代谢综合征者发生心脑血管病的重要危险因素之一。他汀类药物通过抑制 3-羟 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶减少胆固醇合成,并能上调肝脏 LDL-C 受体,加速 LDL-C 降解,从而降低 LDL-C 水平,还可通过减少极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)的生成而降低 TG 水平。并可升高 HDL-C,增加胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗。另外还有非调脂作用,可改善内皮功能,从而使一氧化氮、前列环素等血管活性物质分泌增加,同时内皮素生成减少,改善血管舒张功能,减少斑块纤维帽的胶原分解,降低 CRP 水平,减少斑块炎症,从而加强纤维帽的完整性,并可减少血小板聚集。其不良反应主要为肌溶解及肝功能异常,且不良反应随剂量增加而增多^[10]。

二甲双胍和辛伐他汀小剂量联合应用治疗代谢综合征,两种药物起到互相叠加的作用,同时各有优势,二甲双胍侧重调节血糖,改善胰岛素抵抗,辛伐他汀侧重降低血脂,因此可达到良好治疗效果,且两种药物合用后,不良反应减少,可使高血压前期患者恢复正常血压,可推广为治疗中老年高血压前期代谢综合征的联

合应用配伍。

参考文献

- [1] MEIGS J B. Epidemiology of the metabolic syndrome[J]. Am J Manag Care, 2002, 8(11 Suppl): S283-S292.
- [2] 邹大进. 超重和肥胖——代谢综合征的主要原因[J]. 国外医学内分泌学分册, 2003, 25(3): 145.
- [3] 邵玉红, 郝伟, 徐红格, 等. 保定市成人代谢综合征的流行病学调查[J]. 西部医学, 2009, 21(3): 496-497.
- [4] 吴寿岭, 阮春雨, 李冬青, 等. 高血压前期人群中代谢综合征发生情况[J]. 中华高血压杂志, 2010, 18(4): 335-338.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南[J]. 高血压杂志, 2005, 13(增刊): 1-42.

- [6] 中华医学会糖尿病分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(2): 156-161.
- [7] 肖新华. 胰岛素抵抗的病生机制和治疗选择[J]. 国外医学: 内分泌分册, 2005, 25(3): 179.
- [8] 方丽娟, 刘乃丰. 二甲双胍的心血管保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(2): 232-236.
- [9] 俞真旺, 蔡琴. 二甲双胍缓释片在 T2DM 合并非酒精性脂肪肝患者的应用观察[J]. 实用糖尿病杂志, 2010, 7(1): 20-21.
- [10] 杨永革, 王占庆, 姜楠, 等. 他汀类药物的不良反应[J]. 医药导报, 2011, 30(6): 817-820.

DOI 10.3870/yydb.2012.08.012

阿托伐他汀联合依折麦布 降脂有效性及安全性 Meta 分析

杜晓明¹, 庞露¹, 孙浩¹, 麦合木提·麦提如则², 刘立民¹, 肇丽梅¹

(1. 中国医科大学附属盛京医院药学部, 沈阳 110004; 2. 中国医科大学 93 期临床药学专业, 沈阳 110001)

摘要 目的 探讨阿托伐他汀联合依折麦布降脂的有效性及安全性。方法 在 CNKI、Medline 检索 2003~2011 年国内外研究阿托伐他汀与依折麦布联合用药的文献, 应用 RevMan5.1.4 软件对其数据进行 Meta 分析。结果 检出 20 篇英文文献, 3 篇中文文献, 经筛选最终纳入 8 篇研究阿托伐他汀与依折麦布联合用药的文献, 共提供 12 组数据 (4 015 例)。同质性检验: 有效性 LDL-C: $\tau^2 = 0.22$, $\text{Chi}^2 = 244.91$, $\text{df} = 11$, $P < 0.000 01$, $I^2 = 96\%$; 安全性: ALT, AST: $\text{Chi}^2 = 5.89$, $\text{df} = 6$, $P = 0.44$, $I^2 = 0\%$; CK: $\text{Chi}^2 = 1.16$, $\text{df} = 2$, $P = 0.56$, $I^2 = 0\%$; GI: $\text{Chi}^2 = 8.80$, $\text{df} = 4$, $P = 0.07$, $I^2 = 55\%$ 。合并效应量的估计, LDL-C: $Z = 5.85$, ($P < 0.000 01$), 合并 SMD = -0.83, 95% CI (-1.11, -0.55); 安全性: ALT, AST: 合并比值比等于 1.00, 95% 的 CI 为 [0.51, 1.95], $Z = 0.00$, $P = 1.00$; CK: 合并比值比等于 1.40, 95% 的 CI 为 [0.27, 7.14], $Z = 0.41$, $P = 0.69$; GI: 合并比值比等于 0.92, 95% 的 CI 为 [0.65, 1.29], $Z = 0.49$, $P = 0.62$ 。结论 阿托伐他汀联合依折麦布降脂有效性优于单独应用阿托伐他汀, 而两组的安全性相似。

关键词 阿托伐他汀; 依折麦布; 有效性; 安全性; Meta 分析

中图分类号 R972.6; R543

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)08-1007-06

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是发达国家和发展中国家人群致残和致死的重要原因, 也是造成后期心力衰竭的主要病因^[1]。血脂异常已经确认为心血管疾病的危险因素, 是冠心病的主要危险因素之一, 其中低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 是 CHD 最主要的致病因子^[2], 其血浆浓度升高与冠心病危险呈正相关。对 CHD 及其等

危症 (糖尿病) 的高危人群, 其最适降脂目标应为 $\text{LDL-C} \leq 2.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对于极高危人群 (如 CHD 并发糖尿病、急性冠脉综合征) 应为 $\text{LDL-C} \leq 2.08 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[3]。目前大量应用他汀类药物初级预防及二级预防研究表明, 降低 LDL-C 水平能够明显降低 CHD 患者病死率, 改善预后^[4]。但在临床实践中, 对这类人群的调脂治疗多基于单一的他汀类药物, 降脂效果远未达到上述目标水平^[5]。目前有一些新的随机对照临床研究, 他汀类调脂药联合应用胆固醇吸收抑制药依折麦布进行降脂治疗, 可明显降低 LDL-C 水平, 表明在他汀类药物基础上联合使用胆固醇吸收抑制药, 可获得比他汀类药物单药治疗更优越的降脂疗效^[6]。他汀类药物与依折麦布联合应用则可分

收稿日期 2011-11-18 修回日期 2012-01-12

作者简介 杜晓明 (1982-), 男, 黑龙江哈尔滨人, 硕士, 药师, 主要研究方向: 临床药理学。电话: 024-96615-71130, E-mail: duxm@sj-hospital.org。

通讯作者 肇丽梅 (1964-), 女, 博士, 教授。电话: 024-96615-71111, E-mail: zhaolm@sj-hospital.org。