

瑞舒伐他汀联合二甲双胍调脂疗效的长期观察

李新峰, 张 领, 李满生, 蔡 华

(平顶山市第二人民医院心内三科, 河南省平顶山市 467000)

[关键词] 瑞舒伐他汀; 二甲双胍; 联合调脂; 药物安全性; 药物有效性

[摘要] **目的** 探讨高脂血症患者长期口服瑞舒伐他汀联合二甲双胍的有效性及安全性。**方法** 522 例高脂血症患者, 随机分为联合用药组(262 例)和对照组(260 例)。联合用药组给予瑞舒伐他汀钙 10 mg 联合二甲双胍, 对照组给予瑞舒伐他汀钙 20 mg。随访 24 个月, 比较两组血脂水平、新发糖尿病及糖耐量减低发生率、自觉低血糖症状发生率, 以及药物对肝酶、肌酶、肾功能的影响。**结果** 联合用药组血清高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)水平高于对照组, 而血清甘油三酯(TG)水平低于对照组($P<0.05$)。联合用药组新发糖尿病发生率及糖耐量减低发生率均低于对照组, 而消化道反应增加($P<0.01$)。其他指标两组均无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 与较大剂量他汀长期口服比较, 小剂量他汀联合二甲双胍调脂更为安全、有效。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Long-term observation of the effect of rosuvastatin combined with metformin on lipid regulation

LI Xin-Feng, ZHANG Ling, LI Man-Sheng, CAI Hua

(The Second People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan, Henan 467000, China)

[KEY WORDS] Rosuvastatin; Metformin; Combined lipid regulation; Drug safety; Drug efficacy

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the efficacy and safety of long-term oral rosuvastatin combined with metformin in patients with hyperlipidemia. **Methods** 522 patients with hyperlipidemia were randomly divided into combined medication group (262 cases) and control group (260 cases). The combined medication group was given rosuvastatin calcium 10 mg combined with metformin, and the control group was given rosuvastatin calcium 20 mg. Follow-up for 24 months, compared the two groups of blood lipid levels, new diabetes mellitus incidence, impaired glucose tolerance incidence, the incidence of hypoglycemia symptoms, and impact on liver enzymes, muscle enzymes, renal function. **Results** The serum high density lipoprotein cholesterol (HDLC) in the combined medication group was higher than that in control group, and the serum triglyceride (TG) level was lower than that of control group ($P<0.05$). The incidence of new diabetes mellitus and impaired glucose tolerance were lower in combined medication group than that in control group, but gastrointestinal reaction was higher ($P<0.01$). Other indexes had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with the large dosage of statin for a long time, the small dosage of statin combined with metformin is more safe and effective.

随着人们生活水平的提高, 血脂异常及动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)患病率明显增加。2012 年全国调查结果显示, 中国成人血脂异常总体发病率高达 40.40%^[1], 预示未来血脂异常相关性疾病负担将继续加重, 有效调控血脂对防控 ASCVD 具有十分重要的意义^[2]。他汀是临床上常用的调脂药, 随药物

剂量加倍, 进一步降低血清低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)幅度仅 6%左右(他汀疗效 6%原则), 但医疗费用却成倍增加, 因此临床上建议起始应用中强度他汀, 根据个体疗效和耐受性, 调整他汀药物剂量, 必要时联合应用其他调脂药物(如依折麦布、贝特类等)。贝特类和他汀类药物代谢途径相似, 联合用药有潜在发生

[收稿日期] 2017-06-02

[修回日期] 2017-08-12

[基金项目] 河南省卫生科技创新人才工程专项经费资助项目[豫卫科(2010)40]

[作者简介] 李新峰, 主治医师, 研究方向为心血管介入与临床, E-mail 为 445430894@qq.com。通讯作者张领, 硕士, 主任医师, 研究方向为心血管介入与临床, E-mail 为 zlpds@126.com。

肌病和肌炎的风险。另外,长期服用大剂量他汀类药物有增加新发糖尿病的风险^[3],发生率为10%~12%。二甲双胍是当前应用最广泛的口服降糖药之一。近年来,发现其有调脂、减肥、抑制炎症反应、延缓衰老、抗癌、提高胰岛素敏感性等诸多降糖外效应。本文旨在观察瑞舒伐他汀联合二甲双胍长期口服降脂治疗的安全性及有效性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择我院心内科2011年10月至2014年10月住院的高脂血症患者522例,其中男性281例,女性241例,年龄36~70岁,平均 50.8 ± 12.8 岁。依据患者ASCVD发病总体危险的评估方法和危险分层的标准^[2,4,6]及《中国成人血脂异常防治指南》高脂血症的诊断标准,即低危患者血清总胆固醇(total cholesterol, TC) ≥ 5.2 mmol/L和(或)LDLC ≥ 3.4 mmol/L,中危患者血清TC ≥ 4.1 mmol/L和(或)LDLC ≥ 2.6 mmol/L,高危患者血清TC ≥ 3.1 mmol/L和(或)LDLC ≥ 1.8 mmol/L^[2]。排除标准:急慢性感染、肝肾功能不全、左心室射血分数(LVEF)在40%以下、年龄大于70岁、合并恶性肿瘤、酗酒的患者。所有对象受试前至少1个月内未服用任何调脂药物。

1.2 方法

在改善生活方式及低脂饮食的基础上,给予联合用药组患者瑞舒伐他汀片(阿斯利康制药有限公司),每晚10 mg饭后口服,1次/日,联合二甲双胍缓释片(江苏正大天晴药业股份有限公司生产),0.5 g晨起饭后口服,1次/日。对照组患者给予瑞舒伐他汀片,每晚20 mg饭后口服,1次/日。在治疗前及治疗后1个月、3个月、6个月、12个月、24个月分别抽血复查空腹血糖、早餐后2 h血糖、肝肾功能、血脂、心肌酶,比较两组平均血脂水平、新发糖尿病及糖耐量减低发病率、自觉低血糖症状发生率以及对肝酶、肌酶、肾功能的影响。

1.3 统计学方法

运用SPSS17.0统计学软件对上述数据进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

两组在年龄、性别、体重指数、合并疾病史、合并用药等方面均无明显统计学差异。联合用药组与对照组甘油三酯(triglyceride, TG)、LDLC、TC及高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)基线水平差异均无显著性($P > 0.05$;表1)。

表1. 患者基线资料比较

Table 1. Comparison of patients' baseline data

基线资料	对照组($n=260$)	联合用药组($n=262$)	t/χ^2	P 值
年龄(岁)	51.3 \pm 14.2	50.3 \pm 13.5	0.8246	>0.05
男/女[例(%)]	145/115	136/126	0.7827	>0.05
收缩压(mmHg)	138.4 \pm 13.4	140.4 \pm 14.0	1.0291	>0.05
舒张压(mmHg)	88.4 \pm 8.3	87.8 \pm 7.9	0.5197	>0.05
体重指数(kg/m ²)	23.4 \pm 2.3	24.6 \pm 2.1	0.6360	>0.05
心肌梗死史[例(%)]	41(15.7)	37(14.1)	0.2786	>0.05
冠状动脉介入史[例(%)]	48(18.4)	37(14.1)	1.8026	>0.05
冠状动脉搭桥史[例(%)]	22(8.5)	19(7.3)	0.2638	>0.05
高血压[例(%)]	56(21.5)	49(18.7)	0.6533	>0.05
糖尿病[例(%)]	58(22.3)	67(25.6)	0.7638	>0.05
吸烟史[例(%)]	80(30.8)	75(28.6)	0.2871	>0.05
利尿剂[例(%)]	28(10.8)	27(10.3)	0.0298	>0.05
受体阻滞剂[例(%)]	64(24.6)	57(21.8)	0.5993	>0.05
钙离子拮抗剂[例(%)]	55(21.1)	62(23.7)	0.4729	>0.05
转化酶抑制剂[例(%)]	46(17.7)	51(19.5)	0.2712	>0.05
TG(mmol/L)	2.23 \pm 1.08	2.17 \pm 1.13	0.6201	>0.05
LDLC(mmol/L)	3.11 \pm 1.22	3.06 \pm 1.44	0.4279	>0.05
TC(mmol/L)	5.33 \pm 1.89	5.21 \pm 1.77	0.7488	>0.05
HDLC(mmol/L)	1.01 \pm 0.43	0.98 \pm 0.38	0.8448	>0.05

2.2 调脂有效性比较

随访患者两年 TC、TG、HDLc、LDLc 指标发现,与对照组相比,联合用药组 HDLc 升高明显,两组相比 6 个月后出现统计学差异。TG 降幅更为明显,1

个月后两组相比出现统计学差异,24 个月时联合用药组和对照组 TG 分别为 1.55 ± 0.40 mmol/L 和 2.34 ± 0.50 mmol/L ($P < 0.001$)。两组 LDLc 及 TC 变化差异不明显(图 1)。

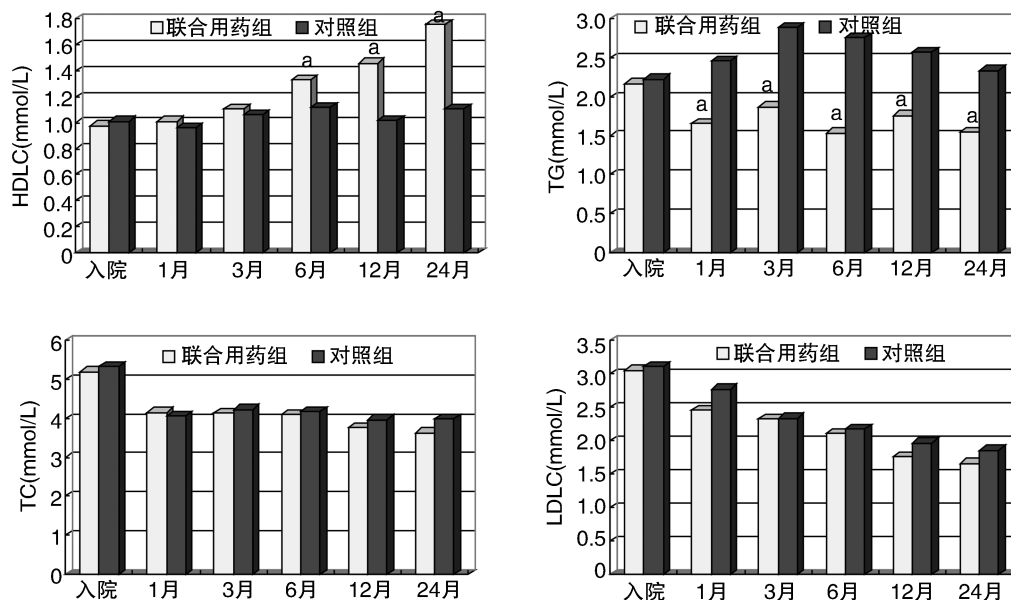


图 1. 两组随访期间血脂水平 a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

Figure 1. Blood lipid levels during the follow-up period in the two groups

2.3 药物安全性比较

与对照组相比,联合用药组消化道反应增加 ($P < 0.01$),与该组联合应用二甲双胍(消化道副作用)有关;联合用药组中新发糖尿病、新发糖耐量减

低发生率较对照组明显减少 ($P < 0.01$),在转氨酶升高方面有减少趋势,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$),自觉低血糖症状亦无明显增加,其他各项安全指标差异无显著性 ($P > 0.05$; 表 2)。

表 2. 两组用药安全性比较

Table 2. Comparison of the drug safety of the two groups

项 目	对照组 ($n = 260$)	联合用药组 ($n = 262$)	χ^2	P 值
消化道反应[例(%)]	17(6.5)	36(13.7)	7.4200	<0.01
乏力不适[例(%)]	19(7.3)	15(5.7)	0.5367	>0.05
转氨酶升高 1~3 倍[例(%)]	35(13.5)	24(9.1)	2.4082	>0.05
转氨酶升高 3 倍[例(%)]	4(1.5)	2(0.8)	0.1686	>0.05
肌酶升高 >10 倍[例(%)]	2(0.8)	1(0.4)	0.0000	>0.05
新发肾功能不全[例(%)]	21(8.1)	14(5.3)	1.5587	>0.05
新发恶性肿瘤[例(%)]	3(1.2)	2(0.8)	0.0001	>0.05
新发糖尿病[例(%)]	33(12.7)	12(4.6)	10.9015	<0.01
新发糖耐量减低[例(%)]	46(17.7)	14(5.3)	19.5615	<0.01
自觉低血糖症状[例(%)]	8(3.1)	9(3.4)	0.0531	>0.05

3 讨论

他汀类药物适用于高胆固醇血症、混合性高脂血症和 ASCVD 患者。长期服用他汀后仍有部分患

者存在高甘油三酯血症,且有新增糖尿病、胰岛素抵抗、糖耐量减低、肿瘤等风险,而联合二甲双胍却能弥补这些方面的不足,发挥它们之间协同作用。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)可能是血脂异常

的发病机制之一,2型糖尿病约50%的患者伴有脂质代谢异常,原发性高甘油三酯血症的患者也存在显著的胰岛素抵抗^[7]。在血脂异常、糖耐量减低及有糖尿病家族史的患者中,游离血清脂肪酸(free fatty acid, FFA)及胰岛素抵抗相互影响。目前认为高脂血症患者存在高胰岛素血症、胰岛素抵抗的机制与肝脏的胰岛素抵抗密切相关。脂肪组织分解,流经肝脏的游离脂肪酸量增加,可加速TG合成。当肝脏发生胰岛素抵抗时,胰岛素抑制血浆FFA的作用下降,导致血浆FFA浓度上升,进入肝脏的FFA也随之增多,从而刺激肝脏合成及释放极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)。同时,胰岛素抵抗可引起脂蛋白酶活性下降,VLDL的代谢变得缓慢,这样VLDL水平就会上升^[8]。有研究认为二甲双胍对高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)损伤的内皮细胞有保护作用,其机制可能与二甲双胍激活一磷酸腺苷活化的蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)有关^[9],AMPK是细胞能量代谢的感受器^[10],是生物能量代谢调节的关键分子,是研究糖尿病及其他代谢相关疾病的核心。通过AMPK的介导,二甲双胍可减少脂肪的合成及诱导脂肪的氧化,增加周围组织对葡萄糖的吸收摄取作用,减少肝糖原的异生及分解,改善胰岛素敏感性和糖代谢。多数研究提示二甲双胍可增加胰岛素的敏感性20%~30%;另外二甲双胍还可显著提高胰岛素受体的数量及亲和力,改善肌肉、脂肪组织、红细胞胰岛素受体酪氨酸激酶的活性。有体外实验表明,二甲双胍能促进胰岛素与受体的结合。同时二甲双胍具有抑制食欲、减轻体重、抗炎作用,可降低血清C反应蛋白,减少患者动脉粥样硬化的风险^[11]。故它对血脂改善是多方位的。本研究中,联合用药组TG水平较对照组明显降低($P<0.001$),在升高HDL方面联合用药组也显示了其优越性($P<0.05$),可见在降低TG及升高HDL上,联合用药组明显获益,可能与二甲双胍减缓Hcy引起的血管内皮细胞活性下降,减少Hcy对肝脏合成载脂蛋白A I (apolipoprotein A I, ApoA I)抑制有关^[9,12]。两组相比LDL及TC降幅相当,无明显统计学差异。他汀联合二甲双胍能明显减少新发糖尿病及糖耐量减低的发生,两组相比均有统计学差异($P<0.01$),仅消化道反应联合用药组较对照组增加,这与该组联合应用二甲双胍(消化道副作用)有关,而其他不良反应两组无明显统计学差异($P>0.05$)。

综上所述,二甲双胍具有降糖外效应,他汀具有降脂外效益,联合二者能有效发挥药物间的协同作用。小剂量他汀联合二甲双胍较增加他汀剂量能获得更好的经济效益比,尤其对混合性高脂血症及合并肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病的患者更为明显,且不增加新发糖尿病及糖耐量减低发病率、低血糖症状发生率,对肌酶、肝肾功能无明显影响,值得推广。

[参考文献]

- [1] 国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015)(M).北京:人民卫生出版社,2015;33-50.
- [2] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志,2016,31(10):937-950.
- [3] Maki KC, Ridker PM, Brown WV, et al. An assessment by the statin diabetes safety task force: 2014 update [J]. J Clin Lipidol, 2014, 8:S17-S29.
- [4] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the ACC/AHA task force on practice guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63: 2 889-934.
- [5] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidemias of the ESC and the EAS [J]. Eur Heart J, 2011, 32: 1 769-818.
- [6] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report [J]. J Clin Lipidol, 2015, 9: 129-169.
- [7] 徐一甄. 胰岛素抵抗与血脂异常 [J]. 国外医学内科分册, 1998, 25(1): 12.
- [8] 李晨钟. 胰岛素抵抗综合征 [J]. 国外医学内分泌学分册, 1995, 15(4): 171.
- [9] 付勇男, 胡金兴, 杨媛, 等. 二甲双胍通过激活 AMPK 降低同型半胱氨酸对内皮细胞的损伤 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(11): 1 081-085.
- [10] Seinerberg GR, Kemp BE. AMPK in health and disease [J]. Physiol Rev, 2009, 89: 1 025-078.
- [11] 祝之明. 代谢综合征的诊断和治疗 [J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(12): 1 163-166.
- [12] 刘佳, 胡延晋, 潘永华, 等. 高同型半胱氨酸血症与健康体检人群的低高密度脂蛋白血症有关 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(8): 803-806.

(此文编辑 许雪梅)