

普伐他汀联合美托洛尔对糖尿病合并冠心病患者心功能、糖脂代谢等相关指标的影响

韩莉莎* 王琼 李丹 王思琪

[摘要] 目的 研究普伐他汀联合美托洛尔对糖尿病合并冠心病患者心功能、糖脂代谢等相关指标的影响。方法 选取本院88例糖尿病合并冠心病患者,随机分为对照组(44例)和联合用药组(44例),对照组给予美托洛尔治疗,联合用药组给予普伐他汀+美托洛尔治疗,均治疗8周,比较2组治疗前后糖代谢、脂代谢、心功能、炎症因子等指标的变化。结果 治疗后,2组高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、左室射血射血分数(LVEF)、舒张早期峰值速度/舒张晚期峰值速度(E/A)均显著升高($P < 0.05$),空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、餐后2h血糖、胰岛素敏感指数、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、左室舒张末期内径(LVEDD)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、低密度脂蛋白受体(sLR11)、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)的水平均显著降低($P < 0.05$),且联合用药组上述指标变化幅度均显著大于对照组($P < 0.05$)。结论 普伐他汀联合美托洛尔可有效改善糖尿病合并冠心病患者心功能,改善糖代谢、脂代谢,降低炎症因子水平,从而降低患者发生心血管事件的风险,联合用药优于单一用药。

[关键词] 糖尿病;冠心病;普伐他汀;美托洛尔

Effects of pravastatin combined with metoprolol on the cardiac function, glucolipid metabolism and other related indexes in patients with diabetes mellitus complicated with coronary heart disease

HAN Lisha*, WANG Qiong, LI Dan, WANG Siqi

(Department of Cardiovascular Medicine, First People's Hospital of Ziyang, Ziyang, Sichuan, China, 641300)

[ABSTRACT] Objective To investigate the effects of pravastatin combined with metoprolol on cardiac function, glucolipid metabolism and other related indexes in patients with diabetes mellitus complicated with coronary heart disease (CHD). Methods 88 patients with diabetes mellitus complicated with CHD in the hospital were selected and randomly divided into the control group ($n=44$) and the combined medication group ($n=44$). The control group was treated with metoprolol, and the combined medication group was treated with pravastatin combined with metoprolol for 8 weeks. The changes of glucose metabolism, lipid metabolism, cardiac function, inflammatory factors and other indexes were compared between the 2 groups before and after treatment. Results After treatment, the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), left ventricular ejection fraction (LVEF), the early diastolic peak velocity/advanced diastolic peak velocity (E/A) were significantly increased in the 2 groups ($P < 0.05$), while the levels of fasting blood glucose, fasting insulin,

基金项目:四川省卫计委科研项目(阿伐他汀联合益气复脉注射液治疗冠心病慢性心力衰竭患者的临床疗效观察及对sCD40、sCD146、PAPP-A的影响)(2016027)

作者单位:资阳市第一人民医院心血管内科,四川,资阳 641300

*通信作者:韩莉莎, E-mail:31760106@qq.com

glycosylated hemoglobin, 2 h postprandial blood glucose, insulin sensitivity index, total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), late diastolic peak velocity (A peak), high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP), interleukin -6 (IL-6), interleukin -8 (IL-8) and tumor necrosis factor α (TNF- α), low density lipoprotein receptor (sLR11), N-terminal N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were significantly decreased ($P < 0.05$), and the changes of the above indexes in the combined medication group were significantly greater than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Pravastatin combined with metoprolol can effectively improve the cardiac function, regulate glucose metabolism and lipid metabolism, reduce the inflammatory factors levels, thus decreasing the risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus complicated with CHD. The combined medication is better than single drug.

[KEY WORDS] Diabetes mellitus; Coronary heart disease; Pravastatin; Metoprolol

我国是糖尿病高发国家,2013年的糖尿病患者人数将近1亿,该病最主要的危害是慢性并发症较多,冠心病是其最危险的并发症之一^[1]。由于血糖长期处于高水平状态,导致冠状动脉粥样硬化,病史越长,心血管更狭窄,造成患者心肌缺血,从而引发冠心病^[2]。糖尿病合并冠心病患者多以静养为主,尽量避免大量剧烈运动,主要给予降糖、抗凝、扩张冠状动脉、抗心律失常、止痛等药物进行治疗^[3]。本研究对资阳市第一人民医院收治的糖尿病合并冠心病患者应用普伐他汀联合美托洛尔治疗,旨在探讨两药联用的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月至2016年1月本院收治的88例糖尿病合并冠心病患者。纳入标准:符合《中国2型糖尿病防治指南》(2013年版)^[4];所有患者均临床确诊为II型糖尿病且合并有冠心病;稳定型心绞痛,心功能II级;无甲功异常、心功能不全、肾功能异常、肿瘤、风湿或急慢性感染性疾病等;经本院伦理委员会审核同意,患者均同意参与治疗研究并签署知情同意书。排除标准:严重心衰竭患者;对本研究用药有禁忌症;妊娠期或哺乳期妇女。按随机数字表法,将患者随机分为联合用药组(44例)和对照组(44例)。对照组男23例,女21例,平均年龄(56.49 ± 6.28)岁,平均病程(8.39 ± 2.15)年;联合用药组男22例,女22例,平均年龄(56.83 ± 6.45)岁,平均病程(8.46 ± 2.28)年。2组一般资料比较,均无显著差异($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

所有患者均控制饮食的同时服用抗血小板药物阿司匹林肠溶胶囊(华中药业股份有限公司,国

药准字H42022876,0.3g)口服0.3g/次,3次/d,降糖药格列本脲片(百正药业股份有限公司,国药准字H41022447,2.5mg)口服2.5mg/次,3次/d,扩冠药硝酸甘油控释口颊片(上海信谊天平药业有限公司,国药准字H10900079,1mg)1mg/次,1次/d舌下含服,调脂药烟酸缓释片(华润赛科药业有限责任公司,国药准字H20030714,0.5g)口服0.5g/次,3次/d,除这些基础治疗外,对照组给予美托洛尔(阿斯利康制药有限公司,国药准字H32025392,0.1g)口服治疗,首服剂量为6.25mg/次,2次/d,逐渐增加剂量,最大剂量为100mg/d;联合用药组口服美托洛尔的同时,加用普伐他汀钠片(第一三共制药(上海)有限公司,国药准字H20040101,20mg)每晚口服,20mg/次,1次/d。2组均治疗8周。

1.3 仪器/试剂

ZX7M-7180全自动生化仪购自日本株式会社日立制作所;Thermo Heraeus Multifuge X1离心机购自美国热电公司;IE33彩色多普勒超声诊断仪购自荷兰飞利浦公司;血糖测定试剂盒(葡萄糖氧化酶法)购自北京利德曼生化技术有限公司;胰岛素放射免疫试剂盒购自上海瑞齐生物科技有限公司;高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)及甘油三酯(triglyceride, TG)试剂盒购自上海申索佑福医学诊断用品有限公司;超敏C反应蛋白(hypersensitive C reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)试剂盒购自南京建成生物科技有限公司;可溶性低密度脂蛋白受体11(soluble low density lipoprotein receptor 11,

sLR11)试剂盒购自武汉塞培生物科技有限公司、N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)试剂盒购自苏州达麦迪生物医学科技有限公司。

1.4 观察指标

①血糖水平:分别采集患者治疗前后清晨空腹静脉血,静置离心,取上清液,存于 -80°C 冰箱待测;采用全自动生化仪检测空腹血糖、餐后2h血糖、空腹胰岛素及糖化血红蛋白;②血脂水平:采用全自动生化仪检测血清HDL-C、LDL-C、TC及TG水平;③心功能指标:采用心脏超声检查患者治疗前后舒张早期峰值速度/舒张晚期峰值速度(peak velocity at early diastole/peak velocity of late diastole, E/A)、左室射血射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)及左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD);

④炎症因子水平:采用酶联免疫吸附法测定血清hs-CRP、IL-6、IL-8和TNF- α 水平;⑤预后指标:采用酶联免疫吸附法测定血清sLR11水平,采用化学发光免疫法测定血清NT-proBNP的水平。

1.5 数据分析

应用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,sLR11、NT-proBNP等计量数据用平均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用 t 检验进行分析, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组治疗前后糖代谢比较

治疗后,2组患者空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、餐后2h血糖均显著降低($P<0.05$),联合用药组糖代谢指标变化幅度大于对照组($P<0.05$),差异有统计学意义。见表1。

表1 2组治疗前后糖代谢比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of glucose metabolism before and after treatment between the 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	空腹血糖(mmol/L)	空腹胰岛素(mU/L)	糖化血红蛋白(%)	餐后2h血糖(mmol/L)
联合用药组 (n=44)	治疗前	9.36 \pm 2.29	14.98 \pm 2.07	8.20 \pm 1.38	13.64 \pm 2.99
	治疗后	6.18 \pm 2.02 ^{ab}	9.76 \pm 1.54 ^{ab}	6.82 \pm 0.69 ^{ab}	8.11 \pm 2.26 ^{ab}
对照组 (n=44)	治疗前	9.53 \pm 2.32	15.14 \pm 2.25	8.15 \pm 1.66	13.85 \pm 3.17
	治疗后	7.62 \pm 2.25 ^a	11.42 \pm 2.37 ^a	7.43 \pm 1.85 ^a	10.63 \pm 3.31 ^a

与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 2组治疗前后血脂水平比较

治疗后,2组患者HDL-C均显著升高($P<0.05$),TC、TG及LDL-C均显著降低($P<0.05$);联

合用药组变化幅度大于对照组($P<0.05$),差异有统计学意义。见表2。

表2 2组治疗前后血脂水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of blood lipids levels before and after treatment between the 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
联合用药组 (n=44)	治疗前	5.44 \pm 1.23	2.51 \pm 0.62	4.28 \pm 0.86	1.29 \pm 0.23
	治疗后	4.29 \pm 1.02 ^{ab}	1.73 \pm 0.52 ^{ab}	3.16 \pm 0.58 ^{ab}	1.78 \pm 0.37 ^{ab}
对照组 (n=44)	治疗前	5.62 \pm 1.25	2.43 \pm 0.63	4.17 \pm 0.98	1.30 \pm 0.26
	治疗后	4.86 \pm 1.07 ^a	2.12 \pm 0.56 ^a	3.62 \pm 0.61 ^a	1.51 \pm 0.34 ^a

与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 2组治疗前后心功能指标比较

治疗后,2组患者LVEF、E/A均显著升高($P<0.05$),LVEDD显著降低($P<0.05$),联合用药组各

心功能指标变化幅度显著大于对照组($P<0.05$),差异有统计学意义。见表3。

表3 2组治疗前后心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of cardiac function indexes before and after treatment between the 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	LVEF(%)	LVEDD(mm)	E/A
联合用药组 (n=44)	治疗前	43.54±6.25	55.51±7.28	0.83±0.17
	治疗后	52.60±6.64 ^{ab}	45.37±6.32 ^{ab}	1.07±0.26 ^{ab}
对照组 (n=44)	治疗前	43.20±6.18	56.14±7.06	0.82±0.15
	治疗后	47.18±6.53 ^a	49.54±6.15 ^a	0.93±0.23 ^a

与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ 。

表4 2组治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of inflammatory factors levels before and after treatment between the 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	hs-CRP(mmol/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)	TNF- α (ng/L)
联合用药组 (n=44)	治疗前	7.71±1.30	30.39±9.45	91.85.12±8.93	11.18±3.56
	治疗后	2.98±0.96 ^{ab}	15.83±5.27 ^{ab}	72.53±9.86 ^{ab}	4.68±1.52 ^{ab}
对照组 (n=44)	治疗前	7.65±1.35	31.68±9.56	92.77±10.15	11.35±2.92
	治疗后	4.72±1.23 ^a	24.35±8.11 ^a	80.26±9.94 ^a	8.63±2.76 ^a

与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ 。

表5 2组治疗前后预后指标比较 [$n(\%)$]Table 5 Comparison of prognosis indicators before and after treatment between the 2 groups [$n(\%)$]

组别	时间	sLR11(ng/mL)	NT-proBNP
联合用药组 (n=44)	治疗前	34.79±9.56	2.06±0.65
	治疗后	22.45±7.48 ^{ab}	1.29±0.42 ^{ab}
对照组 (n=44)	治疗前	35.08±9.62	2.09±0.66
	治疗后	28.94±9.53 ^a	1.68±0.54 ^a

与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

糖尿病是冠心病、高血脂症、心血管疾病的高危因素,糖尿病合并有冠心病的临床症状较多且不典型,患者需长期服用多种药物严格控制血糖、血压及血脂^[5]。糖尿病合并有冠心病患者需控制热量的摄入,多吃碳水化合物,作息规律,保证睡眠充足,避免熬夜^[6]。临床研究表明, β 受体阻断药可降低糖尿病合并冠心病患者的病死率,其中以美托洛尔为代表^[7]。

普伐他汀是3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A, HMG-CoA)

2.4 2组治疗前后炎症因子水平比较

治疗后,对照组和联合用药组血清CRP、IL-6、IL-8及TNF- α 水平均显著降低($P < 0.05$),且联合用药组血清炎症因子降低幅度显著大于对照组($P < 0.05$),差异有统计学意义。见表4。

2.5 2组治疗前后预后指标比较

治疗后,2组血清sLR11、NT-proBNP水平均显著下降($P < 0.05$),联合用药组血清sLR11、NT-proBNP水平下降幅度大于对照组($P < 0.05$),差异有统计学意义。见表5。

还原酶的竞争性抑制剂,LDL-C受体表达和胆固醇合成大多不在白天而是夜晚,晚上服用普伐他汀后体内药物浓度较高,能更好的发挥其药理作用且降低不良反应,增加细胞表面LDL-C受体的数量,还能抑制胆固醇的合成,加速LDL-C的分解代谢,减少LDL-C的生成,从而降低血脂^[8]。美托洛尔是 β_1 受体阻断剂,能选择性阻断 β_1 肾上腺素受体,阻断交感-肾上腺素系统,降低儿茶酚胺对心肌细胞的毒性,改善心功能^[9-10]。本研究结果显示,2组患者治疗后糖代谢指标均显著降低,脂代谢和心功能指标均显著改善,说明普伐他汀联合美托洛尔能有效改善患者糖代谢、脂代谢、心功能,普伐他汀与美托洛尔两药的作用有差异,这与2种药物作用的受体不同有关^[11]。普伐他汀与美托洛尔联合用药各自的药理作用不受影响,联合用药组各指标变化幅度显著大于美托洛尔单药,可能与普伐他汀与美托洛尔联合用药具有叠加作用有关。本研究与端木鲁健等^[12]、黄海燕等^[13]的研究结果一致。普萘洛尔和美托洛尔容易造成患者低血糖,但症状不明显,患者使用时应密切监控血糖水平,以防因低血糖导致患者冠心病加重。

炎症因子异常表达是糖尿病合并冠心病患者息息相关的危险因素^[14],本研究发现普伐他汀和美托洛尔均具有抑制炎症细胞和炎症因子表达的作用,普伐他汀联合美托洛尔炎症降低的幅度大于美托洛尔单药,提示联合用药改善患者糖代谢、脂代谢和心功能的作用机制可能与减轻患者炎症反应有关^[15]。hs-CRP异常增高可加速动脉粥样硬化进程,普伐他汀联合美托洛尔可抑制TNF- α 的活性,下调IL-6、IL-8和hs-CRP的转录,通过通路降低胰岛素敏感指数,降低胰岛素抵抗,改善血管内皮功能,抑制血管斑块炎症反应^[16]。Vongprommek等^[17]研究表明,动脉粥样硬化患者血清sLR11水平明显升高,猜测sLR11可能参与了冠心病的发生、发展,与患者预后密切相关。本文中,2组患者治疗后的血清sLR11水平均显著降低,另外,sLR11的表达与患者高血糖状态呈正相关,它还可间接反映患者体内血糖水平,与患者冠脉病变程度息息相关。NT-proBNP是心肌细胞受牵拉或血管透壁压力超负荷时,合成和分泌大量的proBNP在分泌过程或进入血液时转变成的具有生物活性的N端片段,是反映心脏功能的重要指标,同时也对冠心病患者的预后评估具有重要价值^[18]。本文中,2组患者心脏都存在不同程度的异常,治疗后,2组血清NT-proBNP水平均显著下降,联合用药组下降幅度大于对照组,进一步说明普伐他汀联合美托洛尔能有效改善糖尿病合并冠心病患者心功能。

综上所述,普伐他汀联合美托洛尔治疗糖尿病合并冠心病可以有效改善患者心功能,调节糖代谢、脂代谢水平,改善胰岛素抵抗,抑制炎症因子表达,降低其危险因素,且联合用药不存在明显严重不良反应,联合用药优于单一用药,值得临床推广。本研究应用多项指标对普伐他汀联合美托洛尔治疗糖尿病合并冠心病的疗效进行了全面评估,尤其sLR11、NT-proBNP的相关并不多,但本研究样本量有限,仍需大量的临床数据佐证。

参考文献

- [1] 吴刚. 冠心病及其合并2型糖尿病患者的冠脉CT影像特点分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(9):44-46.
- [2] 张伯涛. 益气活血化瘀法治疗2型糖尿病伴冠心病临床研究[J]. 四川中医, 2015, 33(6):68-69.
- [3] 杜文会. 阿托伐他汀对冠心病心力衰竭合并糖尿病的临床疗效观察[J]. 中国基层医药, 2014, 21(18):2846-2848.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10):447-498.
- [5] 王庆忠, 范云, 沈祁焯. 人类微生物组学与健康及其临床检验的需求[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10(1):67-72.
- [6] 徐杰, 王艳. 2型糖尿病患者的血脂水平、血清胎球蛋白A与糖尿病肾病的相关性研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(4):55-57.
- [7] 邹云增, 杨茗. II型糖尿病合并冠心病的机制[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(4):366-369.
- [8] 许文敏. 他汀类药物在糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病防治中的应用[J]. 岭南心血管病杂志, 2016, 22(6):638-640.
- [9] 朱培林, 曹文昕. 美托洛尔与通心络胶囊联合治疗冠心病心力衰竭疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(2):501-503.
- [10] 袁斐, 罗心平. 通心络胶囊联合美托洛尔缓释片对冠心病血管内皮功能和心功能指标的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(4):300-302.
- [11] 刘英, 陈欣, 江霞. 利拉鲁肽对2型糖尿病合并冠心病患者心功能的影响[J]. 山东医药, 2015, 55(10):83-84.
- [12] 端木鲁健, 端木青霞. 美托洛尔联合硝酸甘油、辛伐他汀治疗冠心病合并左心功能衰竭的临床疗效研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(9):129-132.
- [13] 黄海燕, 鄢卫民. 4种他汀类药物治疗动脉粥样硬化的疗效和安全性比较[J]. 中国药房, 2016, 27(36):5100-5103.
- [14] 杨会萍, 任骞, 等. 美托洛尔联合曲美他嗪对冠心病心力衰竭患者炎症反应、T细胞亚群及心功能的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(8):20-23.
- [15] 黄敏, 黄俊, 段微, 等. 罗苏伐他汀对2型糖尿病合并冠心病患者炎症因子水平、调控因子活性和胰岛素抵抗的影响[J]. 河北医药, 2015, 37(2):191-193.
- [16] 姚朝阳, 金凤. 氨氯地平阿托伐他汀钙片对冠心病患者QT离散度与冠脉病变程度的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10(3):51-57.
- [17] Vongprommek R, Bujo H, Hoekstra M, et al. LR11/SorLA links triglyceride-rich lipoproteins to risk of developing cardiovascular disease in FH patients[J]. Atherosclerosis, 2015, 243(2):429-437.
- [18] Mckie PM, Burnett JC. NT-proBNP[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2016, 68(22):2437-2439.