

匹伐他汀对2型糖尿病患者血脂紊乱及氧化应激的影响研究

晏涛^{1*}, 谭明灯², 易汛¹, 刘炼玲¹ (1. 重庆市万州区人民医院内一科, 重庆 404000; 2. 重庆三峡中心医院保安分院, 重庆 404000)

中图分类号 R969.4; R977.1*5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)30-2843-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.30.20

摘要 目的: 研究匹伐他汀对2型糖尿病血脂紊乱的作用及其对氧化应激的影响。方法: 选取2011年3—12月重庆市万州区人民医院门诊80例2型糖尿病伴脂代谢紊乱患者, 随机分为A组(匹伐他汀, 2 mg/d)与B组(洛伐他汀, 20 mg/d), 每组40例, 疗程12周。观察治疗前、后空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平, 与谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)活性及丙二醛(MDA)含量的变化。结果: 在12周治疗过程中, A组和B组各有5例患者因不能坚持退出。两组患者治疗后FBG、TC、TG、LDL-C、MDA均较治疗前明显下降($P < 0.05$), 但A组患者治疗后降低程度更大($P < 0.05$); 两组患者治疗后GSH-Px、HDL-C、SOD均较治疗前明显升高($P < 0.05$), 但A组患者治疗后升高程度更大($P < 0.05$); 两组患者治疗前后HbA_{1c}、AST、ALT及两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 匹伐他汀可改善2型糖尿病患者的脂代谢紊乱, 并可显著减轻氧化应激状态。

关键词 匹伐他汀; 糖尿病; 血脂紊乱; 氧化应激

Effects of Pitavastatin on Dyslipidaemia and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes

YAN Tao¹, TAN Ming-deng², YI Xun¹, LIU Lian-ling¹ (1. First Dept. of Internal Medicine, Chongqing Wanzhou District People's Hospital, Chongqing 404000, China; 2. Baian Branch of Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of pitavastatin on dyslipidaemia and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. METHODS: 80 patients with type 2 diabetes complicating with dyslipidaemia in our hospital during Mar. — Dec. 2011 were randomly assigned to group A (pitavastatin, 2 mg/d) and group B (lovastatin, 20 mg/d) with 40 cases in each group. Treatment course lasted for 12 weeks. The levels of fasting blood glucose (FBG), HbA_{1c}, TC, TG, LDL-C, HDL-C, AST and ALT were determined, and the contents of MDA, and the activities of GSH-Px and SOD were evaluated before and after treatment. RESULTS: During 12 weeks of treatment, 5 patients gave up and withdrew from the study in each group. Compared to before treatment, the levels of FBG, TC, TG, LDL-C and the contents of MDA after treatment were all significantly reduced in both groups ($P < 0.05$), especially in group A ($P < 0.05$). Compared to before treatment, the levels of HDL-C and GSH-Px, SOD activity after treatment were dramatically enhanced in both groups ($P < 0.05$), especially in group A ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the difference of HbA_{1c}, AST and ALT between 2 groups before and after treatment ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Pitavastatin efficiently regulates dyslipidaemia and inhibits oxidative stress in patients with type 2 diabetes.

KEY WORDS Pitavastatin; Diabetes; Dislipidaemia; Oxidative stress

2型糖尿病是最常见的内分泌代谢疾病之一, 常与肥胖、血脂异常等有关^[1], 严重威胁着患者的健康。控制血脂异常对减少糖尿病患者心血管事件有着重要意义^[2]。近年来研究表明, 氧化应激(OS)在2型糖尿病的进展及其慢性并发症中起着重要作用, 降低氧化应激能明显减轻胰岛素抵抗, 减缓糖尿病和心血管疾病的进展^[3]。既往研究表明, 辛伐他汀能减轻血脂异常患者的氧化应激^[4], 但匹伐他汀作为具有较强3-羟-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制作用的新一代他汀类药物^[5], 其对糖尿病脂代谢紊乱及高氧化应激状态的作用目前未见报道。本研究以经典成熟的同类调脂药洛伐他汀作为对照, 观察匹伐他汀对2型糖尿病脂代谢紊乱及氧化应激的影响。

1 资料与方法

* 主治医师。研究方向: 内分泌代谢疾病。电话: 023-58212273。
E-mail: 844358764@qq.com

1.1 临床资料及分组

经医院医学伦理委员会批准, 选取2011年3—12月重庆市万州区人民医院门诊诊断为2型糖尿病伴脂代谢紊乱的患者80例, 根据1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准确诊为2型糖尿病, 同时达到《中国成人血脂异常防治指南》的诊断标准^[6], 合并脂代谢紊乱[总胆固醇(TC) ≥ 5.18 mmol/L, 或甘油三酯(TG) ≥ 2.26 mmol/L, 或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ≥ 4.12 mmol/L, 或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.04 mmol/L]。所有入选患者均为初诊患者, 患者均签署知情同意书。排除标准: 合并严重肝、肾功能损害患者; 家族性高胆固醇血症纯合子型患者; 妊娠期或哺乳期患者; 正在使用如肝素等影响血脂代谢药物的患者; 因其他原因停用上述治疗药物患者。通过查随机表, 患者随机分为A组与B组。A组40例中, 男性25例, 女性15例; 年龄35~65岁, 平均年龄(51.5 \pm 14.2)岁; 糖尿病病程2~8年, 平均病程(5.2 \pm 3.5)年。B组40例中, 男性

28例,女性12例;年龄36~63岁,平均年龄(50.9±13.4)岁;糖尿病病程3~9年,平均病程(4.8±3.9)年。两组患者一般情况差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

两组患者均予低脂饮食及糖尿病常规治疗,包括饮食、运动指导;同时根据患者血糖的严重程度,选用口服降糖药物(盐酸二甲双胍缓释片)或合用皮下注射胰岛素(生物合成人胰岛素注射液)控制血糖,并将血糖控制在2007年《中国糖尿病防治指南》要求目标内。在此基础上,A组患者服用匹伐他汀钙片2 mg,每日1次,晚餐后口服;B组患者服用洛伐他汀片20 mg,每日1次,晚餐时服用。连续治疗12周,在治疗过程中不合并使用其他降血脂药。在治疗过程中避免服用具有抗氧化应激作用的药物如维生素E、维生素C、 β -胡萝卜素和谷胱甘肽等。在干预治疗期间避免急性高血糖、激烈活动、血压明显升高及急性发热性疾病等应激因素,若有上述情况出现的病例立即退出研究。患者每周监测1~2次血糖,并通过问诊和体检排除相关应激因素。

1.3 观察指标

给药前和治疗后12周时分别留取血标本,用全自动生化分析仪测定空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、TC、TG、LDL-C、HDL-C、天冬氨酸氨基转移酶(AST)及丙氨酸氨基转移酶(ALT);血清谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)活性及丙二醛(MDA)含量采用比色法测定,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供(批号分别为20111101、20111026、20111115)。

1.4 统计学分析

采用SPSS 12.0软件进行处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组患者治疗前、后的比较采用重复测量方差分析,组间比较采用 t 检验;计数资料比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 治疗前、后FBG及HbA_{1c}变化

在12周治疗过程中,A组和B组各有5例患者因不能坚持退出。A组患者盐酸二甲双胍缓释片的每日用量为(0.9±0.4)g,合并使用胰岛素的患者有16例,胰岛素每日用量为(32±5)u;B组患者盐酸二甲双胍缓释片的每日用量为(1.0±0.5)g,合并使用胰岛素的患者有19例,胰岛素每日用量为(35±7)u。两组患者盐酸二甲双胍缓释片与胰岛素的每日用量差异无统计学意义($P>0.05$)。两组间治疗前FBG及HbA_{1c}比较无明显差异($P>0.05$);经治疗后两组FBG均较治疗前明显降低($P<0.05$);HbA_{1c}虽较治疗前有下降的趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗前、后FBG及HbA_{1c}变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Changes of the levels of FBG and HbA_{1c} in 2 groups before and after treatments($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FBG, mmol/L		HbA _{1c} , %	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	35	9.0±4.5	7.1±2.6*	8.5±2.9	8.1±4.5
B组	35	8.8±4.1	6.9±2.8*	8.4±4.5	8.3±3.6

与治疗前比较: * $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$

2.2 治疗前、后血脂变化

两组患者治疗前TC、TG、HDL-C、LDL-C无差异($P>0.05$)。经12周治疗后,两组患者TC、TG、LDL-C浓度均较治疗前明显较低($P<0.05$),HDL-C明显升高($P<0.05$);且A组患者的治疗效果(TC下调、TG下调、HDL-C上调及LDL-C下调,这些指标同时改变的病例数有30例)明显优于B组(18例)($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前、后TC、TG、HDL-C及LDL-C变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Changes of the levels of TC, TG, HDL-C, and LDL-C in 2 groups before and after treatments($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TC, mmol/L		TG, mmol/L		HDL-C, mmol/L		LDL-C, mmol/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	35	5.68±0.45	3.79±0.32*	3.31±0.81	2.29±0.73*	0.95±0.15	1.21±0.11*	3.82±0.27	2.49±0.21*
B组	35	5.45±0.38	4.51±0.43**	3.25±0.75	2.89±0.78**	0.91±0.15	1.03±0.10*	3.75±0.31	2.99±0.23**

与治疗前比较: * $P<0.05$;与A组比较: * $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. group A: * $P<0.05$

2.3 治疗前、后氧化应激变化

两组患者治疗前SOD、GSH-Px活性及MDA含量差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗12周后,两组患者GSH-Px、SOD

活性升高($P<0.05$),MDA含量明显降低($P<0.05$);且A组患者的GSH-Px、SOD活性明显高于B组,而MDA含量明显低于B组($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗前、后GSH-Px、SOD及MDA变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Changes of the contents of MDA, GSH-Px and SOD activity in 2 groups before and after treatments($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	GSH-Px, U/ml		SOD, U/ml		MDA, nmol/ml	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	35	70.1±34.2	97.2±33.5*	45.2±11.3	75.4±15.3*	6.5±1.5	3.8±1.1*
B组	35	68.9±35.2	81.5±38.2**	48.6±13.9	63.4±13.8**	6.3±1.3	4.7±1.0**

与治疗前比较: * $P<0.05$;与A组比较: * $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. group A: * $P<0.05$

2.4 治疗前、后肝功能变化

两组患者在治疗前、后AST及ALT无变化($P>0.05$),两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

3 讨论

胰岛素缺乏或/和胰岛素抵抗是糖尿病发病的主要机制。

由于体内胰岛素作用减退,对激素敏感性脂肪酶的抑制作用相应减弱,使得脂肪组织迅速分解,大量的游离脂肪酸释放入血,进入肝细胞内被合成为富含TG的极低密度脂蛋白(VLDL),VLDL的增多又导致LDL生成的增加;同时,富含TG的HDL极易被酯酶水解代谢,通过肾脏排出。本研究结果

表4 两组患者治疗前、后AST及ALT变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Changes of the levels of AST and ALT in 2 groups before and after treatments($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AST,U/L		ALT,U/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	35	25.1 ± 10.2	28.4 ± 12.6	21.4 ± 12.3	25.4 ± 11.3
B组	35	28.4 ± 11.3	27.9 ± 11.7	25.3 ± 12.9	23.8 ± 16.8

进一步证实2型糖尿病患者脂代谢异常主要表现为TG、LDL-C升高,HDL-C降低。

在2型糖尿病发病早期,脂代谢紊乱的发病率高达49%^[7],随着糖尿病病程的进展,其血脂紊乱的程度逐渐加重。研究表明,LDL-C是导致患者动脉粥样硬化的重要因素,LDL-C每降低1 mmol/L,主要心血管事件的发生率可降低23%。因此,控制2型糖尿病患者的血脂紊乱是降低心血管事件的风险及致残率的主要治疗手段^[8]。他汀类药物能抑制HMG-CoA还原酶的活性,显著降低TC水平;同时,上调细胞表面LDL受体,加速血浆LDL的分解,并抑制VLDL的合成,使VLDL向LDL的转化减少,从而进一步降低LDL水平^[9]。匹伐他汀是以钙盐形式存在的新型HMG-CoA还原酶抑制剂,在药动学上与其他他汀类药物不尽相同。其药理作用广泛,具有抗动脉粥样硬化、促进血管新生、抗炎作用及促进缺血组织血流恢复等特性^[10]。本研究发现,匹伐他汀治疗12周后,患者TC、LDL-C明显降低,其降脂效果明显优于洛伐他汀;同时,匹伐他汀对糖尿病脂代谢紊乱所特有的高TG、低HDL-C状态有着明显改善效果,与既往结果相同,且治疗效果优于洛伐他汀,可能与其作用机制与其他他汀类药物不同有关。

糖尿病时,由于体内糖、脂代谢紊乱导致机体葡萄糖自身氧化及脂质过氧化,同时体内抗氧化酶发生糖化或氧化,导致机体抗氧化酶活性下降,清除自由基的能力下降。因此,糖尿病状态下机体氧化应激水平明显升高,氧化应激状态是导致糖尿病血管内皮功能障碍的重要原因,促进了糖尿病并发症的发生和发展^[11]。有研究报道,治疗剂量的阿托伐他汀能直接清除活性氧(ROS),表明他汀类药物具有不依赖其降脂效果的抗氧化效应^[12]。然而,由于化学结构的差异,不同他汀类药物其抗氧化作用的强度和清除自由基的能力有很大差异。本研究发现,匹伐他汀具有较强的抗氧化特性,可清除自由基,降低MDA,并增加GSH-Px及SOD活性,从而显著抑制氧化应激,且治疗效果优于洛伐他汀。但是,匹伐他汀抑制机体的氧化应激对患者长期预后的影响如何还有待进一步研究证实。

既往文献报道,细胞色素P₄₅₀(CYP)代谢型他汀类药物有肝损害、肌病或横纹肌溶解症等并发症风险^[13],而匹伐他汀属CYP非代谢型他汀类药物,主要排泄路径是肝肠循环,经粪排泄。本研究发现匹伐他汀治疗12周,对患者的肝功能没有明显的损害作用。在本研究中,虽未发现匹伐他汀可改善HbA_{1c}水平,但其可显著改善患者的FBG水平,提示该药存在其他可能的益处,具体机制有待进一步研究。

本研究结果表明,匹伐他汀能有效、安全地调控糖尿病血脂紊乱及氧化应激状态。

参考文献

- [1] Ghodduzi K, Ameli J, Kachuee H, *et al.* Association of diabetes mellitus and dyslipidaemias in the Tehran population[J]. *East Mediterr Health J*, 2008, 14(3):647.
- [2] Liu J, Wang W, Wang M, *et al.* Impact of diabetes, high triglycerides and low HDL cholesterol on risk for ischemic cardiovascular disease varies by LDL cholesterol level: a 15-year follow-up of the Chinese Multi-provincial Cohort Study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 96(2):217.
- [3] Coccheri S. Approaches to prevention of cardiovascular complications and events in diabetes mellitus[J]. *Drugs*, 2007, 67(7):997.
- [4] 苏颖,孙延明,刘晓民,等. 辛伐他汀对2型糖尿病患者氧化应激的影响[J]. *标记免疫分析与临床*, 2008, 15(2):79.
- [5] Yee LL, Wright EA. Pitavastatin calcium: clinical review of a new antihyperlipidemic medication[J]. *Clin Ther*, 2011, 33(8):1 023.
- [6] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5):390.
- [7] Rückert IM, Maier W, Mielck A, *et al.* Personal attributes that influence the adequate management of hypertension and dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Results from the DIAB-CORE Cooperation[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11:120.
- [8] Lee KK, Fortmann SP, Fair JM, *et al.* Insulin resistance independently predicts the progression of coronary artery calcification[J]. *Am Heart J*, 2009, 157(5):939.
- [9] Querton L, Buyschaert M, Hermans MP. Hypertriglyceridemia and residual dyslipidemia in statin-treated, patients with diabetes at the highest risk for cardiovascular disease and achieving very-low low-density lipoprotein-cholesterol levels[J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6(5):434.
- [10] Saito Y. Pitavastatin: an overview [J]. *Atheroscler Suppl*, 2011, 12(3):271.
- [11] Kampoli AM, Tousoulis D, Briasoulis A, *et al.* Potential pathogenic inflammatory mechanisms of endothelial dysfunction induced by type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(37):4 147.
- [12] Hayashi T, Hamakawa K, Nagotani S, *et al.* HMG-CoA reductase inhibitors reduce ischemic brain injury of Wistar rats through decreasing oxidative stress on neurons [J]. *Brain Res*, 2005, 1 037(1/2):52.
- [13] Corpier CL, Jones PH, Suki WN, *et al.* Rhabdomyolysis and renal injury with lovastatin use. Report of two cases in cardiac transplant recipients[J]. *JAMA*, 1988, 260(2):239.

(收稿日期:2013-05-22 修回日期:2013-06-21)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅