

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.20.031

匹伐他汀对急性心肌梗死患者糖代谢的影响*

张玲姬¹, 吴培颖¹, 赵 薇²

(1. 河北省廊坊市人民医院, 河北 廊坊 065000; 2. 河北省廊坊市安次区人民医院, 河北 廊坊 065000)

摘要:目的 为临床合理选用他汀类药物提供参考。方法 选取廊坊市人民医院2018年1月至2019年12月收治的急性心肌梗死患者200例,随机分为匹伐他汀组(A组)和阿托伐他汀组(B组),各100例。在常规治疗及介入治疗基础上,A组患者口服匹伐他汀钙片4 mg/d,B组患者口服阿托伐他汀钙片20 mg/d。结果 8例患者退出研究,最终纳入192例,其中A组97例,B组95例。治疗前及治疗1周、1个月后两组患者的空腹血糖(FBG)和糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平均无明显差异($P>0.05$);治疗3,6个月后,A组患者的FBG和HbA_{1c}水平均明显低于B组($P<0.05$);治疗后,A组患者的FBG和HbA_{1c}总体逐渐降低,而B组患者的FBG和HbA_{1c}总体逐渐升高。结论 匹伐他汀不增加急性心肌梗死患者高血糖风险,能在一定程度上降低患者的FBG和HbA_{1c}水平,改善患者的葡萄糖稳态。

关键词:匹伐他汀;急性心肌梗死;糖代谢;空腹血糖;糖化血红蛋白

中图分类号:R969.4;R972*.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)20-0107-04

Effect of Pivastatin on Glucose Metabolism in Patients with Acute Myocardial Infarction

ZHANG Lingji¹, WU Peiying¹, ZHAO Wei²

(1. The People's Hospital of Langfang, Langfang, Hebei, China 065000; 2. Anci District People's Hospital of Langfang City, Langfang, Hebei, China 065000)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational selection of statins in the clinic. **Methods** A total of 200 patients with acute myocardial infarction(AMI) admitted to the Langfang People's Hospital from January 2018 to December 2019 were selected and

*基金项目:河北省廊坊市科学技术研究与发展计划项目[2020013072]。

第一作者:张玲姬,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为心血管内科学,(电子信箱)1621632862@qq.com。

统中白细胞活性具有调控作用的细胞生长因子,CE患者因体内炎症,免疫功能下降,IL-2水平降低。IL-1 β 水平升高导致免疫功能失调、发热等症状。TNF- α 抗感染效果好,可促进中性粒细胞吞噬,反映机体的炎症反应情况。本研究中,研究组患者IL-2水平显著升高,TNF- α ,MMP-9,IL-1 β 水平均显著降低,且改善效果均显著优于对照组。提示联合多西环素治疗后,患者的免疫功能改善,机体炎症反应减轻。

综上所述,多西环素联合宫腔灌注甲硝唑治疗不孕症伴CE疗效较好,可减轻患者机体的炎症反应,改善炎症状态。

参考文献

- [1] 孙莹璞,卜志勤. 重视不孕症的子宫因素及其处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2020,36(6):481-482.
- [2] 刘帅斌,胡丽娜. 慢性子宫内膜炎的发病因素及预防[J]. 中国妇产科临床杂志,2020,21(2):207-209.
- [3] 彭 曦. 四川地区孕妇产后子宫内膜炎主要致病菌的检测及其耐药性分析[J]. 基因组学与应用生物学,2020,39(1):454-458.
- [4] 郑圣霞,胡美红,栗红兵,等. 宫腔灌注治疗慢性子宫内膜炎对反复种植失败患者妊娠结局的影响[J]. 实用医学杂志,2019,35(15):2434-2437.
- [5] 艾 丹,钟丽珍,李福敏,等. 宫腔镜在慢性子宫内膜炎诊断中的应用[J]. 江西医药,2019,54(7):778-780.
- [6] 陈思凯,谷智越,戴 毅,等. 子宫内膜异位症患者阴道菌群特征性研究与功能预测[J]. 现代妇产科进展,2020,29(4):281-285.

- [7] 韩 超,苏 辉,也春城,等. 复方玄驹胶囊联合补佳乐治疗薄型子宫内膜不孕症36例临床观察[J]. 中国药业,2018,27(7):38-40.
- [8] 蔡忠群. 甲羟孕酮片联合抗生素治疗子宫内膜炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(20):2002-2004.
- [9] 伊碧霞,朱 敏,徐海霞,等. 甲硝唑联合头孢曲松、多西环素治疗盆腔炎的临床疗效[J]. 中国新药与临床杂志,2020,39(1):26-30.
- [10] 钱先中,王冬雪,孙高中. 甲硝唑致严重呕吐并发中度低钠血症1例[J]. 中国药业,2017,26(17):93-94.
- [11] 李 莉,樊 华,夏 琴,等. 半乳糖凝集素-3在桥本甲状腺炎小鼠子宫内膜的表达[J]. 安徽医科大学学报,2019,54(3):364-368.
- [12] 易 琼,邹文进. 不同浓度多西环素对碱烧伤大鼠角膜中转化生长因子 β_1 和基质金属蛋白酶9表达的影响[J]. 眼科新进展,2019,39(5):401-405.
- [13] 孙 健,秦 娥,唐吉仙,等. 多西环素通过上调自噬调控脂多糖诱导的THP-1细胞炎症因子水平[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(8):1489-1494.
- [14] 刘远慧,王军梅,刘东升,等. 超声在子宫内膜结核诊断中的应用价值[J]. 中华医学超声杂志:电子版,2019,16(1):39-42.
- [15] 赵 涛,宋玉霞,张宏煜,等. 绝经后子宫内膜癌合并感染对HE4和VEGF及炎症因子水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(15):2361-2365.

(收稿日期:2020-11-31;修回日期:2021-04-25)

randomly divided into the pitavastatin group (group A) and the atorvastatin group (group B), 100 cases in each group. Based on the conventional treatment and interventional therapy, patients in group A took Pitavastatin Calcium Tablets (4 mg/d) and patients in group B took Atorvastatin Calcium Tablets (20 mg/d). **Results** Eight patients withdrew from the study and 192 patients were finally included, including 97 cases in group A and 95 cases in group B. There was no significant difference in the levels of fasting blood glucose (FBG) and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) between the two groups before treatment, 1 week and 1 month after treatment ($P > 0.05$). After three and six months of treatment, the levels of FBG and HbA_{1c} in group A were significantly lower than those in group B ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FBG and HbA_{1c} in group A overall decreased, while the levels of FBG and HbA_{1c} in group B overall increased. **Conclusion** Pitavastatin does not increase the risk of hyperglycemia in patients with AMI, and it can reduce the levels of FBG and HbA_{1c} to a certain extent and improve glucose homeostasis in patients with AMI.

Key words: pitavastatin; acute myocardial infarction; glucose metabolism; fasting blood glucose; glycosylated hemoglobin

急性心肌梗死为临床常见急危重症,而血脂异常是其危险因素^[1]。他汀类药物是治疗血脂异常的主要药物,具有调脂、抗炎、抗氧化、改善血管内皮功能、稳定粥样硬化斑块、抑制平滑肌细胞的增殖与迁移、抗血小板聚集、减少血栓形成等作用^[2]。他汀类药物在高风险人群中具有预防心血管疾病的作用,可显著降低心血管疾病的发生率,降低心肌梗死的死亡风险,是目前心血管疾病一级和二级预防的重要药物之一^[3],但长期使用可能增加新发糖尿病(NODM)的风险^[4]。匹伐他汀于2003年7月首次在日本上市^[5],2009年在中国上市,其半衰期长,耐受性良好,生物利用度较高,其独特代谢谱在低剂量(1~4 mg)下具有较好的疗效^[6],可明显降低血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,且与细胞色素CYP3A4酶底物的药物相互作用最小^[7],安全性好。但其在现有他汀类药物中上市最晚,上市后安全性监测数据仍待进一步收集,其血糖控制和糖尿病风险控制方面的疗效尚无定论^[8]。本研究中通过分析匹伐他汀对急性心肌梗死患者糖代谢的影响,为临床合理选用调脂药物提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合急性心肌梗死的诊断标准(包括ST段抬高型和非ST段抬高型);既往无糖尿病史,或确诊糖尿病但规律进行降糖治疗,糖化血红蛋白(HbA_{1c}) < 7%;既往无他汀类药物服用史。

排除标准:对他汀类药物过敏;入组前曾服用调脂药(他汀类、贝特类、普罗布考或类似物、烟酸或其他违禁药物);严重肝肾功能不全;感染性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤;年龄 > 80岁;患有甲状腺疾病、肾上腺疾病等影响血糖的内分泌疾病;使用其他有可能影响血糖的药物。

病例选择与分组:选取医院2018年1月至2019年12月收治的急性心肌梗死患者200例,按随机数字表法分为匹伐他汀组(A组)和阿托伐他汀组(B组),各100例。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 方法

记录两组患者的年龄、性别、体质指数、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、脑梗死病史、心肌梗死史、治疗方式及是否使用其他影响血糖的药物。A组患者服用匹伐他汀钙片(华润双鹤股份有限公司,批号为190504)4 mg/d, B组患者服用阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,批号为DK6181)20 mg/d。两组均给予抗血小板聚集、抗凝、扩张冠状动脉、降低心率、改善心室重构等常规治疗及相关介入治疗,严格通过饮食控制方式控制血糖,有糖尿病且血糖控制尚可者续用平时口服的降血糖药或皮下注射胰岛素。

1.3 观察指标

患者入院第2天查空腹血糖(FBG)及HbA_{1c}水平,治疗1周后查FBG;于1, 3, 6个月复查FBG及HbA_{1c}水平。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,两独立样本均数比较采用 t 检验,重复测量数据比较采用重复测量的方差分析;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表1和表2。共8例患者退出研究(2例因不能耐受不良反应而退出,5例失访,1例死亡),A组最终纳入97例,B组最终纳入95例。用药过程中,A组出现皮疹1例,停药后好转,退出研究;出现丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高2例,其中1例超正常值上限3倍。B组出现肌痛1例,停药后缓解,退出研究;出现ALT升高3例,其中2例超正常值上限3倍。两组肝酶升高患者服用保肝药双环醇片后,ALT恢复正常。

3 讨论

他汀类药物可有效预防心血管不良事件的发生,而LDL-C升高与心血管疾病风险增加明显相关。因此,当前指南中推荐加强他汀类药物治疗,以降低LDL-C水平。阿托伐他汀、匹伐他汀均为指南中推荐的强效他汀类药物,4 mg匹伐他汀与20 mg阿托伐他汀调脂效果相当,均可使LDL-C水平降低41%左右^[9]。他汀类药

表1 两组患者基线资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' baseline data between the two groups

项目	A组(n=97)	B组(n=95)	t/ χ^2 值	P值
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	59.64 ± 11.56	60.14 ± 11.37	0.03	0.87
性别(男/女, 例)	74/23	70/25	0.17	0.68
体质指数($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	24.38 ± 3.84	24.63 ± 2.86	1.24	0.27
吸烟史[例(%)]	57(58.76)	52(54.34)	0.32	0.57
饮酒史[例(%)]	32(32.99)	28(29.47)	0.28	0.60
高血压史[例(%)]	69(71.13)	65(68.42)	0.17	0.68
糖尿病史[例(%)]	21(21.65)	16(16.84)	0.71	0.40
脑梗死病史[例(%)]	10(10.31)	10(10.52)	0.00	0.96
心肌梗死史[例(%)]	4(4.12)	2(2.11)	0.65	0.42
选择再灌注治疗[例(%)]	91(93.81)	90(94.74)	0.08	0.78
使用影响血糖药物[例(%)]	21(21.65)	16(16.84)	0.71	0.40

表2 两组患者治疗前后FBG和HbA_{1c}水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of FBG and HbA_{1c} levels between the two groups($\bar{X} \pm s$)

指标	时间	A组(n=97)	B组(n=95)
FBG(mmol/L)	治疗前	5.85 ± 0.76	5.79 ± 0.93
	治疗1周	5.87 ± 0.89	5.82 ± 0.72
	治疗1个月	5.79 ± 0.82	5.80 ± 0.86
	治疗3个月	5.73 ± 0.70	5.92 ± 0.76 [#]
	治疗6个月	5.64 ± 0.92	6.04 ± 0.75 [#]
HbA _{1c} (%)	治疗前	5.66 ± 0.72	5.59 ± 0.52
	治疗1个月	5.65 ± 0.83	5.53 ± 0.91
	治疗3个月	5.54 ± 0.95	5.71 ± 0.87 [#]
	治疗6个月	5.52 ± 0.76	5.85 ± 0.81 [#]

注:与A组治疗同时点比较,[#]P < 0.05。

Note: Compared with those in group A at the same time point,
[#]P < 0.05.

物在心血管疾病的防治中具有重要地位,其对患者血糖的影响也应引起重视。CARMENA等^[10]的研究表明,使用他汀类药物治疗后与其相关的NODM发生风险增加10%~12%。SATTAR等^[11]的荟萃分析结果显示,阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀均可轻度增加NODM的发生风险。目前推测了几种可能的机制,包括他汀类药物影响胰岛B细胞存活,胰岛素分泌减少,肝葡萄糖生成增强,通过破坏细胞内胰岛素信号传导而增加胰岛素抵抗及对肌肉和脂肪等外周葡萄糖摄取的干扰^[12]。但他汀类药物根据结构差异包含许多亚型,导致不同的药物代谢动力学和功效,且这种结构差异可能导致向细胞内转运的效率不同和不同的致糖尿病作用。匹伐他汀为第3代他汀类药物,目前的临床研究显示其对糖代谢无不良影响,不增加NODM的发生风险,甚至可改善糖尿病患者的胰岛素抵抗(IR),控制2型糖尿病患者的HbA_{1c}水平^[13]。匹伐他汀可提高胰岛素增敏剂血浆脂联素和高分子脂联素水平^[14],故比其他他汀类药

物更能降低糖尿病发生风险。也有学者发现,匹伐他汀相比瑞舒伐他汀,可降低实验小鼠的FBG,改善外周胰岛素抵抗,其主要机制是激活脂肪组织中有关细胞内的Akt和GLUT4易位^[15]。

本研究中对比了中等强度的匹伐他汀和阿托伐他汀对急性心肌梗死患者糖代谢的影响,3个月及6个月后的数据显示,阿托伐他汀组的FBG和HbA_{1c}水平均较治疗前升高,证实了阿托伐他汀对糖代谢的影响,而匹伐他汀组两指标较治疗前下降,推测匹伐他汀可能是治疗高血糖风险患者血脂异常的有益药物。但本研究仍存在一定的局限性,一是由于时间及入选标准的条件限制等因素,纳入研究的样本量较小;二是随访时间较短,未能长期观察匹伐他汀和阿托伐他汀对患者的FBG和HbA_{1c}水平的影响;三是本研究纳入了部分糖尿病患者(A组21例,B组16例),尽管入组时HbA_{1c}均控制在7%以内,且坚持规律降血糖治疗,但由于纳入的样本量较少无法排除偏倚,后期因饮食、运动、生活习惯的改变,两组患者的结局指标可能会产生一定差异。故今后应对此类患者进行更长时间的随访,也期待有更精细化分组及更大规模的随机临床试验来证实这一结论。

参考文献

- [1] MENDIS S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2010, 53: 10-14.
- [2] PEDERSEN TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2010, 10(Suppl 1): 10-17.
- [3] TAYLOR F, HUFFMAN MD, MACEDO AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 31: 21-25.
- [4] 徐唯, 杨艳敏. 他汀类药物致新发糖尿病风险的研究进展及发病机制的探究[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(2): 205-207.
- [5] MUKHTAR RY, REID J, RECKLESS JP. Pitavastatin[J]. Int J Clin Pract, 2005, 59(2): 239-252.
- [6] CHAN P, SHAO L, TOMLINSON B, et al. An evaluation of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia[J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(1): 103-113.
- [7] OSE L. Pitavastatin: Finding its Place in Therapy[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2011, 2(2): 101-117.
- [8] 胡大一. 匹伐他汀的数据为何显示不增加新发糖尿病? [J]. 中国医刊, 2016, 51(1): 13.
- [9] 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识组. 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(5): 467-477.
- [10] CARMENA R, BETTERIDGE DJ. Diabetogenic action of statins: mechanisms[J]. Curr Atheroscler Rep, 2019, 21(6): 23.
- [11] SATTAR N, PREISS D, MURRAY HM, et al. Statins and risk of