

甘精胰岛素联合阿托伐他汀对 2 型糖尿病患者血管内皮功能及氧化应激的影响

陈 萍 陈卫红

安徽省马鞍山市人民医院内分泌科, 安徽马鞍山 243000

[摘要] 目的 探讨甘精胰岛素联合阿托伐他汀对 2 型糖尿病患者血管内皮功能及氧化应激指标的调节效果。方法 选择 2017 年 1 月—2019 年 1 月于安徽省马鞍山市人民医院接受治疗的 2 型糖尿病患者 100 例, 采用随机数字表法分为对照组(50 例, 甘精胰岛素治疗)与观察组(50 例, 甘精胰岛素联合阿托伐他汀治疗)。比较两组血糖控制情况、血管内皮功能[颈动脉内膜中层厚度(IMT)、血清一氧化氮(NO)、血浆内皮素(ET-1)]、氧化应激反应[氧化因子丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、超氧化物歧化酶(SOD)]。结果 治疗 12 周后, 两组早饭后、早饭后 2 h 血糖值均降低, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组 IMT、ET-1、MDA 水平均降低, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组 NO、GSH-PX、SOD 水平均升高, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 甘精胰岛素联合阿托伐他汀治疗可改善 2 型糖尿病患者血管内皮功能, 改善氧化应激反应, 利于病情稳定。

[关键词] 2 型糖尿病; 甘精胰岛素; 阿托伐他汀; 血管内皮功能; 氧化应激; 血糖控制

[中图分类号] R589.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2020)09(c)-0082-04

Effect of Insulin Glargine combined with Atorvastatin on vascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus

CHEN Ping CHEN Weihong

Department of Endocrinology, Ma'anshan People's Hospital, Anhui Province, Ma'anshan 243000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the regulation effect of Glargine combined with Atorvastatin on vascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 100 patients with type 2 diabetes mellitus who treated in Ma'anshan People's Hospital, Anhui Province from January 2017 to January 2019 were selected, they were divided into the control group (50 cases, Insulin Glargine treatment) and the observation group (50 cases, Insulin Glargine combined with Atorvastatin treatment) by random number table method. The blood glucose control, vascular endothelial function (carotid artery intima-media thickness [IMT], serum nitric oxide [NO], plasma endothelin [ET-1]), oxidative stress response (malondialdehyde [MDA], glutathione peroxidase [GSH-PX], superoxide dismutase [SOD]) were compared between the two groups. **Results** After 12 weeks of treatment, the blood glucose levels of the two groups before breakfast and 2 h after breakfast were decreased, and the observation group was lower than the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the levels of IMT, ET-1, and MDA in the two groups were decreased, and the observation group was lower than the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the levels of NO, GSH-PX and SOD in the two groups were increased, and the observation group was higher than the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Insulin Glargine combined with Atorvastatin in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus can improve vascular endothelial function and oxidative stress response, and promote the stability of disease.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Insulin Glargine; Atorvastatin; Vascular endothelial function; Oxidative stress; Blood glucose control

糖尿病患者早期症状并不明显, 易发生大血管或微血管相关并发症, 如因血管内皮功能失调而诱发动脉粥样硬化等, 对患者生命健康危害极大^[1-3]。2 型糖尿病为进展性疾病, 随病程发展血糖逐步升高, 因此治疗强度也不断加强, 初步治疗多采用单药治疗方法,

以二甲双胍为首选药物^[4]。若血糖控制不佳, 可加用胰岛素、胰岛素促分泌剂等, 给予二联治疗或三联治疗^[5]。阿托伐他汀属于 HMG-CoA 还原酶选择性抑制剂, 甘精胰岛素为胰岛素类似物, 均为目前治疗 2 型糖尿病常用药物, 但糖尿病治疗中多采用联合用药方式, 目

前二者联合用药疗效尚未完全明确^[6-7]。基于此,本研究旨在探讨甘精胰岛素联合阿托伐他汀对 2 型糖尿病患者血管内皮功能及氧化应激的影响。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 1 月—2019 年 1 月于安徽省马鞍山市人民医院接受治疗的 2 型糖尿病患者 100 例,采用随机数字表法分为观察组与对照组,每组各 50 例。对照组中男 27 例,女 23 例;年龄 34~69 岁,平均(53.26±11.37)岁;病程 3~13 年,平均(8.73±3.16)年。观察组中男 28 例,女 22 例;年龄 35~71 岁,平均(53.19±11.32)岁;病程 2~14 年,平均(8.69±3.12)年。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 入选标准

纳入标准:①符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[8]中诊断标准:存在多尿、多食、多饮、体重下降等典型糖尿病症状,检查空腹血浆葡萄糖(FPG)≥7.0 mmol/L,随机静脉血浆血糖≥11.1 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA_{1c})≥6.5%,有发病缓慢、显著胰岛素抵抗、胰岛素作用遗传性缺陷等特征;②签署知情同意书。排除标准:①合并严重糖尿病并发症者;②严重器官功能衰竭者;③全身或局部有严重感染情况者;④先天性心脏病者;⑤对甘精胰岛素或阿托伐他汀有不良反应者;⑥精神障碍者;⑦治疗依从性差者;⑧妊娠期或哺乳期者;⑨经超声检查双侧颈动脉、下肢动脉及肝胆胰脾肾有明显异常。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.3 方法

对照组给予甘精胰岛素注射液[赛诺菲(北京)制药,生产批号:20161225、20180315,规格:3 mL:300 单位(笔芯)]治疗,起始剂量为 0.2 U/kg,1 次/d,一般患者每 3 天增加 2 U,若出现低血糖情况则减少 2 U,皮下注射。观察组给予甘精胰岛素联合阿托伐他汀治疗,甘精胰岛素使用方法同对照组,并给予阿托伐他汀钙片(辉瑞制药,生产批号:201612016、20180221,规格:10 mg)20 mg/次,1 次/d,口服用药。两组均连续治疗 12 周。

1.4 评价指标

治疗前 1 天及治疗 12 周后,①比较两组血糖控制情况。记录患者早饭前、早饭后 2 h 血糖值,使用罗氏活力血糖仪及试纸(德国罗氏 ACCU-CHEK)检测。②比较两组血管内皮功能,包括颈动脉内膜中层厚度(IMT)、一氧化氮(NO)、血浆内皮素(ET-1)。颈动脉 IMT 使用彩色多普勒血流显像仪(南京科进实业有限公司)检测,均测 3 个心动周期,取平均值。NO、

ET-1 使用 ELISA 试剂盒(上海仁捷生物科技有限公司)检测。③比较两组氧化应激反应,包括氧化因子丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、超氧化物歧化酶(SOD),检测工具均为试剂盒(上海源叶生物科技),空腹抽血检测。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行数据处理,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间用独立样本 t 检验,组内用配对样本 t 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血糖控制情况比较

两组治疗前血糖水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 12 周后,两组早饭前、早饭后 2 h 血糖值均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 1。

组别	例数	早饭前	早饭后 2 h
观察组	50		
治疗前		11.13±1.21	15.35±1.49
治疗后		5.86±0.82 ^a	8.32±1.02 ^a
t 值		95.550	105.765
P 值		< 0.001	< 0.001
对照组	50		
治疗前		11.16±1.20	15.30±1.54
治疗后		6.24±0.89	10.21±1.06
t 值		89.204	74.983
P 值		< 0.001	< 0.001

注:与对照组同期比较,^a $P < 0.05$

2.2 两组血管内皮功能比较

两组治疗前 IMT、NO 及 ET-1 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 12 周后,两组 IMT、ET-1 水平均降低,且观察组低于对照组,两组 NO 水平均升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组氧化应激反应比较

两组治疗前 MDA、GSH-PX、SOD 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 12 周后,两组 MDA 水平均降低且观察组低于对照组,两组 GSH-PX、SOD 水平均升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 3。

3 讨论

2 型糖尿病患者糖代谢紊乱的主要原因为脂代谢异常,其中高游离脂肪酸(FFA)可抑制 eNOS 活性、内皮细胞 Ca²⁺信号及 NO 合成,间接导致血管内皮功

表 2 两组血管内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IMT(mm)	NO($\mu\text{mol/L}$)	ET-1(pg/mL)
观察组	50			
治疗前		1.05 $\pm$ 0.16	29.56 $\pm$ 10.44	70.75 $\pm$ 5.43
治疗后		0.69 $\pm$ 0.18 ^a	37.23 $\pm$ 7.56 ^a	50.71 $\pm$ 4.75 ^a
t 值		127.279	18.832	208.389
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
对照组	50			
治疗前		1.06 $\pm$ 0.19	29.49 $\pm$ 10.37	71.14 $\pm$ 5.37
治疗后		0.82 $\pm$ 0.20	33.48 $\pm$ 7.28	55.28 $\pm$ 4.92
t 值		84.853	9.131	164.922
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与对照组同期比较,^a $P < 0.05$ 。IMT:颈动脉内膜中层厚度;NO:一氧化氮;ET-1:血浆内皮素

表 3 两组氧化应激反应比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MDA(nmol/L)	GSH-PX(U/mL)	SOD(U/mL)
观察组	50			
治疗前		3.71 $\pm$ 1.35	70.68 $\pm$ 6.63	42.15 $\pm$ 5.53
治疗后		2.56 $\pm$ 1.05 ^a	77.48 $\pm$ 6.85 ^a	51.76 $\pm$ 5.14 ^a
t 值		40.659	218.560	174.238
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
对照组	50			
治疗前		3.69 $\pm$ 1.38	70.64 $\pm$ 6.72	42.08 $\pm$ 5.48
治疗后		3.18 $\pm$ 1.14	74.03 $\pm$ 6.48	46.28 $\pm$ 5.85
t 值		15.026	99.879	80.266
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与对照组同期比较,^a $P < 0.05$ 。MDA:氧化因子丙二醛;GSH-PX:谷胱甘肽过氧化物酶;SOD:超氧化物歧化酶

能障碍^[9]。氧化修饰的 LDL(ox-LDL)具有细胞毒性,可直接导致内皮细胞功能障碍,甚至出现损伤坏死^[10]。糖代谢紊乱本身亦可对内皮及组织细胞产生毒性,造成氧化应激,诱发内皮细胞凋亡,导致血管壁结构变化与内皮功能障碍^[11]。除此之外,高血糖可使体内自由基增多,如膜脂过氧化产物 MDA 等,降低抗氧化物 GSH-PX、SOD 活性,对患者脏器产生损害,引发慢性并发症,如糖尿病肾病等^[12-13]。有研究认为氧化及抗氧化系统的失衡为糖尿病发病机制之一,氧化应激与糖尿病之间有多种联系,在未出现高血糖前,可能已发生氧化应激对细胞损伤的情况^[14-15]。因此,应改善 2 型糖尿病的血管内皮功能,减轻氧化应激。

目前 2 型糖尿病的治疗中,除自我控制外,应给予口服降糖药治疗。对于胰岛素分泌缺陷患者,需补充外源性胰岛素,其中常见的口服降糖药包括双胍类(如二甲双胍),磺脲类(如格列美脲、格列喹酮)、噻唑烷二酮类(如罗格列酮)、苯甲酸衍生物类(如那格列奈)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(如伏格列波糖、阿卡波糖)^[16]。常见的胰岛素类药物可根据来源及化学结构,分为人胰岛素、动物胰岛素及胰岛素类似物,单一药物治疗效果不佳,临床治疗中多采用多种药物联合治疗的方

法,但联合用药选择较多,不同药物联用的治疗效果各有不同,若药物选择不当,将延误病情,提高糖尿病并发症发生率^[17-18]。因此,需寻找一种有效的药物联合治疗方法对糖尿病患者病情控制尤为重要。

甘精胰岛素是一种人胰岛素类似物,在中性 pH 液中溶解度低,属于长效胰岛素^[19]。阿托伐他汀钙用于治疗总胆固醇升高,可降低血浆中脂蛋白和胆固醇水平,增强 LDL 摄取与代谢^[20-22]。本研究中,治疗 12 周后,两组早饭前、早饭后 2h 时血糖值和 IMT、ET-1、MDA 水平均降低,且观察组低于对照组;两组 NO、GSH-PX、SOD 水平均升高,且观察组高于对照组,显示甘精胰岛素联合阿托伐他汀治疗可改善血管内皮功能,降低氧化水平,并提高抗氧化水平,从而缓解氧化应激反应。分析其原因为,甘精胰岛素进入皮下组织后,原酸性溶液被逐步中和,形成微细沉积物,并可持续少量的释放甘精胰岛素,可产生预期可见、长效、平稳、且无峰值的作用特性,有效改善胰岛素抵抗,维持正常胰岛素水平,从而促进 NO 生成,提升内皮依赖性舒张功能,避免 IMT 厚度增加,并抑制 ET-1 表达,减少血管阻力^[23-25]。阿托伐他汀钙为 HMG-CoA 还原酶选择性及竞争性抑制剂,可抑制肝脏中 HMG-CoA 还原酶,从而阻碍胆固醇合成,避免血脂过高而出现“脂毒性”,损伤血管内皮细胞^[26]。同时,阿托伐他汀钙可增加细胞表面的肝脏 LDL 受体,提高 LDL 的摄取及代谢能力,从而降低细胞毒性,避免血管内皮细胞遭受损坏;抑制低密度脂蛋白生成,改善血管氧化应激反应^[27]。二者联用,可进一步增强血管内皮功能,改善氧化应激反应,对 2 型糖尿病患者病情有益。

综上所述,甘精胰岛素联合阿托伐他汀治疗可改善 2 型糖尿病患者血管内皮功能,改善氧化应激反应,利于病情稳定。

[参考文献]

- [1] 高婷婷.西格列汀联合甘精胰岛素治疗老年 2 型糖尿病的疗效及对炎症因子的影响[J].中国药物与临床,2019,19(6):969-971.
- [2] 王秀霞.二甲双胍联合重组甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病疗效及安全性观察[J].中国药物与临床,2019,19(5):806-808.
- [3] 王秋峰,金春华.初诊断 2 型糖尿病患者短期胰岛素泵强化治疗后不同治疗方案对胰岛功能的影响[J].中国慢性病预防与控制,2019,27(5):377-380.
- [4] 余茜,罗锐.格列美脲联合甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病 12 周后对血糖水平和体重指数的影响[J].微循环学杂志,2019,29(2):58-68.
- [5] 陈松锦,张秀薇,陈伟坤,等.利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗首诊 2 型糖尿病的临床疗效[J].医学临床研究,2019,36(10):1885-1888.

- 2019,36(3):534-536.
- [6] 荣太梓,胡淑芳,程奎.短期持续胰岛素输注治疗初诊 2 型糖尿病的临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(22):3350-3352.
- [7] 文金荣,范升.阿托伐他汀对冠心病合并糖尿病患者的疗效及对血脂、血流变与凝血功能的影响[J].心血管康复医学杂志,2019,28(2):216-220.
- [8] 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].中国糖尿病杂志,2014,22(8):2-42.
- [9] 桑森.阿托伐他汀联合阿卡波糖对 2 型糖尿病患者血管内皮功能影响[J].临床军医杂志,2017,45(2):206-211.
- [10] 王永海,江梅菊,王琳,等.阿托伐他汀联合二甲双胍治疗老年 2 型糖尿病伴血脂异常的效果[J].中国医药导报,2018,15(13):113-116,155.
- [11] 杨泽敏,王立兵,赵艳平.磷酸西格列汀与阿托伐他汀联合治疗 2 型糖尿病的效果及其对患者血糖、血脂的影响[J].海南医学,2018,29(6):850-853.
- [12] 杨华,王述进,左红,等.参芪降糖颗粒联合阿托伐他汀对 2 型糖尿病合并代谢综合征患者胰岛 β 细胞功能、血管内皮细胞功能及靶器官损伤的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(35):3920-3923.
- [13] 王兴盛.糖尿病肾病与糖尿病肾病合并非糖尿病肾病的病理及临床特征分析[J].医学临床研究,2015,32(1):151-152.
- [14] 董晓柳,佟玲,徐士军,等.阿托伐他汀联合多廿烷醇对 2 型糖尿病患者炎性因子和血脂水平影响的研究[J].现代中西医结合杂志,2018,27(35):3916-3919.
- [15] 陈奇盛,张萍,梁慧.阿托伐他汀钙对中老年 2 型糖尿病合并冠心病的疗效分析[J].广西医科大学学报,2018,35(6):858-861.
- [16] 刘亚红,常红升,朱艳,等.2 型糖尿病合理用药与进展[J].四川医学,2016,37(10):1179-1183.
- [17] 李静,李志勇,周麟,等.三种他汀类药物对老年冠心病合并 2 型糖尿病患者安全性及有效性的对比[J].中国临床保健杂志,2018,21(6):725-730.
- [18] 叶盛开,温洁,刘卫平,等.达格列净对 2 型糖尿病患者动脉内膜中层厚度的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2018,3(7):814-819.
- [19] 卢爱儒.甘精胰岛素联合口服降糖药治疗 2 型糖尿病临床疗效探讨[J].中国基层医药,2018,25(14):1859-1862.
- [20] 陈小盼,陈竑,陈韩,等.阿托伐他汀片对 2 型糖尿病肾病患者血清 chemerin 水平的影响[J].海南医学,2017,28(16):2596-2598.
- [21] 刘晓玲,曾朝阳,黄文蓉.二甲双胍联合阿托伐他汀对老年 2 型糖尿病肾病患者脂代谢及微炎症状态的影响[J].临床内科杂志,2017,34(11):785-786.
- [22] 严志辉,陈宜宏.降糖联合他汀降脂疗法在混合型血脂异常的 2 型糖尿病中的应用[J].中国医药科学,2019,9(1):211-213,217.
- [23] 李冬玲,李远,陈燕铭.甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖治疗磺脲类药物失效的 2 型糖尿病的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(3):423-427.
- [24] 郑柏,辛兵,黄栋,等.甘精胰岛素干预 2 型糖尿病大鼠骨折愈合进程及骨钙素的表达[J].中国组织工程研究,2017,21(36):5752-5756.
- [25] 钟丽颖,孙叶海,王聪,等.甘精胰岛素联用阿卡波糖治疗老年糖尿病患者的临床效果及安全性探讨[J].中国现代医生,2019,57(32):26-28.
- [26] 孙为鹏,史凤磊,朱淑珍,等.大剂量阿托伐他汀对糖尿病合并不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入术后血脂及炎症的影响[J].中国临床保健杂志,2020,23(1):84-88.
- [27] 桑森.阿托伐他汀联合阿卡波糖对 2 型糖尿病患者血管内皮功能影响[J].临床军医杂志,2017,45(2):206-208,211.

(收稿日期:2020-02-17)