

· 论 著 ·

依折麦布联合舒洛地特对高龄冠心病和糖尿病患者调脂、抗炎作用的临床观察

张 凯¹, 胡文星², 赵守城¹, 王 忠¹, 苑小历³

[摘要] **目的** 探讨依折麦布联合舒洛地特对高龄冠心病和糖尿病患者全面调脂、抗炎降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白 (CRP) 的作用及安全性。**方法** 选取高龄冠心病、糖尿病患者 180 例, 随机均分为三组。试验组: 依折麦布/舒洛地特组 (依/舒组), 给予依折麦布片 10 mg 口服, 1 次/d, 舒洛地特胶囊 250LSU 口服, 2 次/d; 对照组一: 依折麦布/辛伐他汀组 (依/辛组), 给予依折麦布片 10 mg 口服, 1 次/d, 辛伐他汀片 20 mg 口服, 1 次/d; 对照组二: 辛伐他汀组 (辛组), 给予辛伐他汀片 20 mg 口服, 1 次/d。所有患者在治疗前及治疗后 4 周、12 周末空腹采血, 检测总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、三酰甘油 (TG)。在治疗前及治疗 12 周末空腹采血测定血浆 TNF- α 、CRP。**结果** ①治疗后三组 TC、LDL-C 均明显下降 ($P < 0.05$)。12 周末, 依/辛组较依/舒组、依/舒组较辛组 TC、LDL-C 变化显著 ($P < 0.05$)。②12 周末, 依/舒组 HDL-C 明显升高 ($P < 0.05$)。③4 周、12 周末, 依/舒组、依/辛组 TG 明显下降 ($P < 0.05$), 依/舒组较依/辛组, TG 下降显著 ($P < 0.05$)。④12 周末, 依/舒组 TC、LDL-C、HDL-C、TG 的达标率皆优于辛组 ($P < 0.05$), TG 的达标率优于依/辛组。依/辛组 TC、LDL-C 达标率在三组中最高, 皆为 100%。⑤三组在 12 周末血浆 TNF- α 、CRP 较基线水平明显降低 ($P < 0.05$), 彼此之间无显著差异。**结论** 依折麦布、舒洛地特联用于冠心病、2 型糖尿病高龄患者, 有良好的全面调脂、抗炎作用, 安全性佳, 还能发挥舒洛地特的经典临床药理作用, 是一种有前途的临床用药方案。

[关键词] 依折麦布; 舒洛地特; 辛伐他汀; 调脂; 肿瘤坏死因子- α ; C 反应蛋白

[中图分类号] R540.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2012)05-0428-04

Clinical observation of ezetimibe co-administration with sulodexide adjusting lipids and anti-inflammation in elderly patients with CHD and DM

ZHANG Kai¹, HU Wen-xing², ZHAO Shou-cheng¹, WANG Zhong¹, YUAN Xiao-li³. 1. Department of Internal Medicine, Sanatorium Branch of Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing, Jiangsu 211131, China; 2. Department of Dermatology, 3. Department of Cadre Health Caring, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China

[Abstract] **Objective** To investigate the therapeutic effectiveness and safety of ezetimibe combined with sulodexide on overall lipid-adjusting, lowering TNF- α and CRP in elderly patients with CHD and DM. **Methods** 180 elderly patients with CHD, DM were divided equally into 3 groups. All the subjects received therapy as follows: ①10 mg ezetimibe qd. + 250 LSU sulodexide bid (the observed group, $n = 60$); ②10 mg ezetimibe qd + 20 mg simvastatin qd. (the 1st control group, $n = 60$); ③20 mg simvastatin qd. (the 2nd control group, $n = 60$). Serum total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), total triglyceride (TG) were determined before treatment, at 4 weeks and at 12 weeks; serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP) were also determined before treatment and at 12 weeks. **Results** ①TC and LDL-C in the 3 groups were significantly lower ($P < 0.05$) after treatment compared with the basic level. TC and LDL-C were significantly lower in the 1st control group than the observed group ($P < 0.05$), and lower in the observed group than the 2nd control group ($P < 0.05$) at 12 weeks. ②HDL-C was significantly higher in the observed group compared with the basic level at 12 weeks. ③TG was significantly lower in the observed group and the 1st control group compared with their respective baseline ($P < 0.05$), and in the observed group than the 1st control group at 4 weeks and at 12 weeks ($P < 0.05$). ④At

作者简介: 张 凯 (1978-), 男, 江苏扬州人, 硕士, 主治医师, 从事心内科临床及研究工作

作者单位: 1. 211131 江苏南京, 南京军区南京总医院疗养区内科; 2. 210002 江苏南京, 南京军区南京总医院皮肤科; 3. 210002 江苏南京, 南京军区南京总医院干部保健科

通讯作者: 苑小历, E-mail: sky8392553@163.com

12 weeks, the compliance rates of TC, LDL-C, HDL-C and TG in the observed group were higher than in the 2nd control group respectively; the compliance rate of TG in the observed group was higher than in the 1st control group; the compliance rates of TC and LDL-C in the 1st control group were the highest (reached at 100%) than the other 2 groups. ⑤TNF- α and CRP were significantly lower in the 3 groups compared with their respective baseline ($P < 0.05$), and there was no difference on the therapeutic effectiveness between in the 3 groups. **Conclusion** Ezetimibe co-administration with sulodexide in elderly patients with CHD and DM can not only show pleiotropic effects on overall lipid-adjusting, anti-inflammation, good safeness, but also can educe classical pharmacological actions of sulodexide, so it is a prospective clinical medication combination.

[Key words] ezetimibe; sulodexide; simvastatin; lipid-adjusting; TNF- α ; CRP

为更好地控制冠心病、2 型糖尿病等的“剩余风险”,需要对低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、非高密度脂蛋白胆固醇 (非 HDL-C)、三酰甘油 (TG) 等血脂水平进行“全面调脂治疗”。荟萃分析^[1]显示,依折麦布抑制外源性胆固醇吸收,与他汀类合用,较之他汀单药使用,可更好的降低 LDL-C, 升高 HDL-C, 降低 TG。而与辛伐他汀的联用最为广泛、可靠^[2-3]。舒洛地特有抗凝、降纤、抗动脉粥样硬化、抗炎等作用^[4]。它还能激活脂蛋白脂肪酶 (LPL)、降低脂蛋白的摄取等^[5-6], 加速极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL)、LDL、TG 等的分解代谢,降低其水平。但其调脂作用,现仅有动物试验^[7],尚需进一步的临床研究证实。在上述疾病治疗中的炎症干预,亦日益被重视^[8]。他汀的抗炎作用已被肯定,依折麦布、舒洛地特的抗炎作用,现也得到部分证实。本研究旨在探讨老年冠心病合并 2 型糖尿病的患者中,依折麦布/舒洛地特,较之依折麦布/辛伐他汀和单用辛伐他汀,有无更好的调脂、抗炎作用。

1 对象与方法

1.1 对象 2008 年 4 月至 2011 年 5 月在南京军区南京总医院心内科、内分泌科的住院患者共 180 例 (男 102 例,女 78 例)。纳入标准:①年龄 75 ~ 89 (82 ± 4.8) 岁;②明确诊断冠心病 (冠脉造影或 CT 冠脉造影明确冠状动脉主要属支粥样硬化狭窄程度 $\geq 50\%$) 合并 2 型糖尿病 (空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L, 或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L), 伴血脂异常 (优先选取高 TC、高 LDL-C、高 TG、低 HDL-C 者)。随机均分为三组。试验组 (依折麦布/舒洛地特组,简称依/舒组):男 33 例,女 27 例,年龄 76 ~ 89 (82 ± 4.4) 岁;对照组一 (依折麦布/辛伐他汀组,简称依/辛组):男 34 例,女 26 例,年龄 75 ~ 88 (81 ± 4.8) 岁;对照组二 (辛伐他汀组,简称辛组):男 35 例,女 25 例,年龄 76 ~ 88 (82 ± 5.1) 岁。各组在性别、年龄、民族、血压、基础血脂水平、体重指数、病程、烟酒史、家族史、一般药物治疗 (阿司匹林、硝酸酯类、 β 受体阻滞剂、降血糖药、降压药) 等方面无显著差异

($P > 0.05$)。排除标准:①甲状腺功能异常、肾病综合征、家族性高胆固醇血症等可引起血脂异常的疾病、慢性炎症、近 1 月内各种急性感染性疾病、恶性肿瘤;②近 1 月内急性心脑血管事件、糖尿病急性并发症;③近 3 月重大手术、外伤;④显著左心功能不全 [左室射血分数 (EF) $\leq 35\%$];⑤肝功能异常 (丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶或胆红素 \geq 参考上限 1.5 倍),肾功能不全 (肌酐 ≥ 221 μ mol/L);⑥控制不佳的糖尿病 (糖化血红蛋白 $\geq 10\%$);⑦控制不佳的高血压 (收缩压 ≥ 180 mmHg 或舒张压 ≥ 110 mmHg);⑧磷酸肌酸激酶 (CK) \geq 参考上限 1.5 倍;⑨血 TG ≤ 2.6 mmol/L, LDL-C ≤ 1.7 mmol/L;⑩试验前 3 月内服用调脂药物。

1.2 检测方法 在治疗前及治疗后 4 周、12 周末空腹采血,检测 TC、LDL-C、HDL-C、TG 水平。在治疗前以及治疗 12 周末空腹采血,测定血浆 TNF- α 、CRP,以治疗前浓度作为基线浓度。采用氧化酶法测定 TC、TG,化学修饰酶法测定 HDL-C,选择性溶解法测定 LDL-C,双抗体夹心酶联免疫法测定血浆 TNF- α ,胶乳免疫投射比浊法测定血浆 CRP。试剂盒由上海森雄科技实业有限公司提供。

1.3 给药方法 依/舒组给予依折麦布片 (10 mg/片,杭州默沙东公司) 10 mg 口服,1 次/d,舒洛地特胶囊 MAP250 LSU/粒,意大利阿尔法韦士曼药厂) 250LSU 口服,2 次/d。依/辛组给予依折麦布片 10 mg 口服,1 次/d,辛伐他汀片 (40 mg/片,杭州默沙东公司) 20 mg 口服,1 次/d。辛组给予辛伐他汀 20 mg 口服,1 次/d。试验期间,监测肝肾功能、CK、心肌酶、出凝血指标等。相关肝酶、CK 大于正常上限 3 倍,以及有明显出血时终止试验,有肌病者停止用药并及时报告、随访。

1.4 观察指标 在治疗 4 周末、12 周末进行血脂参数的变化率比较,在 12 周末进行血脂达标率比较。按美国国家胆固醇教育计划成人治疗指南 III (ATP-III)^[9] 建议的危险分层和治疗策略,高危患者达标目标:TC < 4.14 mmol/L, LDL-C < 2.6 mmol/L, HDL-C > 1.04 mmol/L, TG < 1.7 mmol/L。血脂参数变化率 = (治疗后浓度 - 基线浓度) / 基线浓度 \times

100%, 达标率 = (达标例数/总病例例数) × 100%。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 11.5 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组 4 周末、12 周末血脂水平变化比较 见表 1。三组用药前 TC、LDL-C、HDL-C、TG 均无明显差异。与基线相比, 用药 4 周、12 周, 三组 TC、LDL-C 均明显下降 (*P* < 0.05)。在 12 周末, 依/辛组较依/舒组、依/舒组较辛组 TC、LDL-C 变化率显著 (*P* < 0.05)。与基线相比, 用药 4 周, 三组 HDL-C 变化无明显差异 (*P* > 0.05)。用药 12 周末, 依/舒组 HDL-C 较基线相比, 差异显著 (*P* < 0.05), 而依/辛组、辛组仍无明显变化 (*P* > 0.05)。用药 4 周、12 周, 依/舒组、依/辛组 TG 明显下降 (*P* < 0.05), 且

依/舒组较依/辛组, 在上述两时点上, TG 水平变化率都显著 (*P* < 0.05), 而辛组 TG 水平较基线相比, 无明显变化 (*P* > 0.05)。

2.2 三组 12 周末血脂达标率比较 见表 2。依/舒组较辛组, TC、LDL-C、HDL-C、TG 达标率皆差异显著 (*P* < 0.05)。在 TG 达标率方面, 依/舒组较依/辛组, 依/辛组较辛组也差异显著。在 TC、LDL-C 达标率方面, 依/辛组显示出最卓越的优势, 较之依/舒组、辛组都差异显著。在 HDL-C 达标方面, 依/舒组较依/舒组、辛组皆差异显著。依/辛组与辛组达标率较低, 彼此之间无明显差异 (*P* > 0.05)。

2.3 三组药物不良反应比较 治疗 12 周期间三组均无肌痛、肝肾功能不全、血 CK 升高者。

2.4 三组 12 周末血浆 TNF-α、CRP 的比较 见表 3。三组在 12 周末血浆 TNF-α、CRP 水平较基线明显降低 (*P* < 0.05), 但三组疗效无显著差异 (*P* > 0.05)。

表 1 三组 4 周末、12 周末血脂水平变化的比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	LDL-C	HDL-C	TC	TG
依/舒组 (<i>n</i> = 60)				
基线水平	4.72 ± 0.75	0.81 ± 0.10	6.24 ± 0.98	2.86 ± 0.24
用药 4 周	3.24 ± 0.56 [*]	0.83 ± 0.09	4.82 ± 0.43 [*]	1.95 ± 0.18 [*]
变化率 (%)	-31.36	2.47	-22.76	-31.82 [#]
用药 12 周	2.62 ± 0.38 [*]	0.97 ± 0.06 [*]	4.06 ± 0.30 [*]	1.76 ± 0.09 [*]
变化率 (%)	-44.49 [#]	19.75	-34.94 [#]	-38.46 [#]
依/辛组 (<i>n</i> = 60)				
基线水平	4.79 ± 0.79	0.81 ± 0.11	6.26 ± 1.02	2.79 ± 0.28
用药 4 周	3.06 ± 0.49 [*]	0.83 ± 0.10	4.58 ± 0.42 [*]	2.28 ± 0.23 [*]
变化率 (%)	-36.12	2.47	-22.84	-18.28
用药 12 周	2.01 ± 0.34 [*]	0.83 ± 0.08	3.55 ± 0.25 [*]	2.15 ± 0.20 [*]
变化率 (%)	-58.04	2.47	-43.29	-22.94
辛组 (<i>n</i> = 60)				
基线水平	4.75 ± 0.72	0.83 ± 0.08	6.28 ± 1.03	2.82 ± 0.30
用药 4 周	3.33 ± 0.52 [*]	0.85 ± 0.07	4.96 ± 0.44 [*]	2.58 ± 0.29
变化率 (%)	-29.89	2.41	-21.02	-9.93
用药 12 周	3.10 ± 0.36 [*]	0.85 ± 0.05	4.62 ± 0.27 [*]	2.49 ± 0.28
变化率 (%)	-34.74 [▲]	2.41	-26.43 [▲]	-11.70

注: 与基线水平比较, ^{*} *P* < 0.05, 与依/辛组比较, [#] *P* < 0.05, 与依/舒组比较, [▲] *P* < 0.05

表 2 三组 12 周末血脂达标率的比较 [*n* (%)]

组别	LDL-C	HDL-C	TC	TG
依/舒组 (<i>n</i> = 60)	40 (66.67)	20 (33.33)	38 (63.33)	34 (56.67)
依/辛组 (<i>n</i> = 60)	60 (100.00) ^{*▲}	3 (5.00) [*]	60 (100.00) ^{*▲}	19 (31.67) ^{*▲}
辛组 (<i>n</i> = 60)	22 (36.67) [*]	2 (3.33) [*]	21 (35.00) [*]	10 (16.67) [*]

注: 与依/舒组比较, ^{*} *P* < 0.05, 与辛组比较, [▲] *P* < 0.05

表 3 三组 12 周末血浆 TNF-α、CRP 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	依/舒组 (<i>n</i> = 60)		依/辛组 (<i>n</i> = 60)		辛组 (<i>n</i> = 60)	
	基线水平	用药 12 周	基线水平	用药 12 周	基线水平	用药 12 周
TNF-α (ng/L)	42.30 ± 12.32	22.05 ± 6.52 [*]	44.20 ± 11.60	23.26 ± 5.96 [*]	46.10 ± 13.60	24.40 ± 7.40 [*]
CRP (mg/L)	5.40 ± 0.15	4.21 ± 0.11 [*]	5.35 ± 0.19	4.23 ± 0.12 [*]	5.30 ± 0.20	4.24 ± 0.14 [*]

注: 与基线水平比较, ^{*} *P* < 0.05

3 讨论

他汀类药物有较强的降低 TC、LDL-C 作用,其抗炎、抗动脉粥样硬化等作用也基本明确,是应用于冠心病、高胆固醇血症、代谢综合征等最广泛的调脂、抗炎药物。但他汀类药物有一定的局限性:①单药使用他汀类,LDL-C 在中国目前高危/极高危患者的达标率也仅 42% 左右^[10-11]。一般他汀类常规剂量仅能降低 LDL-C 20% ~ 35%,剂量加倍疗效仅增加 6% 左右。而且个体间胆固醇生物合成、吸收速率亦有差异,主要适用于胆固醇高合成、低吸收的患者^[12]。②对 TC、LDL-C 以外的血脂成分,调脂作用较弱。③有一定的不良反应,以肝功受损最常见,以横纹肌溶解最凶险,呈明显的剂量依赖性。临床观察,75 岁以上高龄、低体重、肾功能差的患者对大剂量他汀耐受性偏低。故基于安全性方面的考虑,本试验采用辛伐他汀常规剂量。

联合用药、新型调脂药物的研究,已成为未来“全面调脂”治疗的发展方向。依折麦布作用于小肠细胞刷状缘,选择性抑制食物、胆汁中胆固醇的吸收,单药使用即可降低 LDL-C、TC,并一定程度升高 HDL-C、降 TG^[13]。该药不通过 CYP450 酶系代谢,安全性佳,与他汀等多种临床药物无相互作用。SANDS 试验^[2]、ENHANCE 试验^[14]等证实:依折麦布联合常规剂量辛伐他汀,在胆固醇的肠道吸收、肝脏合成双重环节上起协同抑制作用,增强降 LDL-C、TC 的效果。本试验亦证实了二者常规剂量下联用,较常规剂量辛伐他汀单药,不仅降 LDL-C、TC 更显著,且降低 TG 显著,无严重不良反应,然而,该组合并无明显升高 HDL-C 的作用。

舒洛地特是一种糖胺聚糖类的多组分生化药物,含 80% 的快速移动肝素和 20% 的硫酸皮肤素,有很高的生物利用度。在防治动脉粥样硬化及相关急性心、脑血管事件、糖尿病肾病、眼底病、神经病变等方面,起到防治心绞痛、预防再灌注损伤、降低蛋白尿,保护残存肾功能^[15]等效用。且除少数患者过敏、皮肤黏膜出血倾向外,对肝肾无明显毒副作用,安全性佳。但舒洛地特的调脂作用,长期以来停留在理论与动物试验层面,临床上未将其作为调脂药物使用,也几无临床试验进一步研究。本试验将其与依折麦布联用,体现出良好的兼顾各类胆固醇与三酰甘油的“全面调脂”效用:在 12 周末,虽不如依/辛组降低 LDL-C、TC 疗效显著,但优于辛组,比依/辛组更有效降低 TG,而且是三组中唯一能有效升高 HDL-C 的方案。符合目前对高危/极高危患者

在强化降低 LDL-C、TC 的基础上,全面干预“剩余风险”的理念。

在抗炎降低 TNF- α 、CRP 方面,三组都疗效明显,彼此之间无明显差异。这说明,在抗炎方面,依折麦布/舒洛地特组合很可能并不逊色于经典的他汀类,以及依折麦布与他汀联用方案。

依折麦布、舒洛地特联合应用于冠心病、2 型糖尿病、代谢综合征等高龄患者,在发挥舒洛地特的经典药理作用同时,还能起到协同互补的全面调脂作用,不逊于他汀的抗炎作用,安全性也很好,是一种很有前途的临床用药方案,值得更进一步研究。

【参考文献】

- [1] Bays HE, Neff D, Tomassini JE, et al. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2008, 6(4): 447-470.
- [2] Fleg JL, Mete M, Howard BV, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(25): 2198-2205.
- [3] Guyton JR, Brown BG, Fazio S, et al. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidemia [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(16): 1564-1572.
- [4] Davidson MH, Megarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(12): 2125-2134.
- [5] Radakrishnamurthy B, Sharma C, Bhandaru RR, et al. Studies of chemical and biologic properties of a fraction of sulodexide, a heparin-like glycosaminoglycan [J]. Atherosclerosis, 1986, 60(2): 141-149.
- [6] Radakrishnamurthy B, Ruiz HA, Srinivasan SR, et al. Studies on glycosaminoglycan composition and biologic activity of VESSEL, a hypolipidemic agent [J]. Atherosclerosis, 1978, 31(2): 217-229.
- [7] Paraskevas KI, Baker DM, Vrentzos GE, et al. The role of fibrinogen and fibrinolysis in peripheral arterial disease [J]. Thromb Res, 2008, 122(1): 1-12.
- [8] 林杰, 陈力平, 肖立. 同型半胱氨酸、C 反应蛋白与血脂相关指标对冠心病诊断的比较 [J]. 东南国防医药, 2011, 13(6): 509-511.
- [9] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 399-401.
- [10] 高海青. 第二次中国临床血脂控制状况多中心协作暨 REALITY 研究 [J]. 华夏医药, 2007, 2(2): 117-124.
- [11] 任绍学, 陈亨芸, 罗助荣. 阿托伐他汀治疗老年冠心病合并血脂异常 48 例 [J]. 东南国防医药, 2008, 10(4): 293-294.
- [12] van Himbergen TM, Matthan NR, Resteghini NA, et al. Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers [J]. J Lipid Res, 2009, 50(4): 730-739.
- [13] Kajinami K, Takekoshi N. Cholesterol absorption inhibitors in development as potential therapeutics [J]. Exp Opin Investig Drugs, 2002, 11(6): 831-835.
- [14] Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESC, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia [J]. N Engl J Med, 2008, 359(5): 529-531.
- [15] 薛发刚, 姬胜利, 张云峰. 多组分糖胺聚糖药物舒洛地特研究进展 [J]. 中国生化药物杂志, 2009, 30(6): 430-432.

(收稿日期: 2012-04-19; 修回日期: 2012-07-17)

(本文编辑: 徐建新; 英文编辑: 王建东)