

· 临床经验 ·

苯扎贝特对老年糖尿病患者餐后三酰甘油、血管活性因子及血管内皮功能的影响

童 强, 王 慧, 徐 静, 管凌志, 王小翠, 郑宏庭

[摘要] 目的 观察苯扎贝特对老年糖尿病患者餐后三酰甘油(TG)、血管活性因子及血管内皮功能的影响。方法 45 例老年糖尿病患者苯扎贝特治疗前后均行 6 h 脂肪餐试验, 观测血清 TG、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)等血管活性因子的动态变化, 采用高分辨超声检测空腹颈动脉内中膜厚度(C-IMT)及脂餐前后血管内皮依赖性舒张功能(FMD)。结果 老年糖尿病患者治疗后餐前、餐后 2 h、4 h 及 6 h 时血清 TG 水平明显低于治疗前($P < 0.05$)。餐前、餐后 2、4、6 h 血清 NO、t-PA 表达水平明显高于治疗前($P < 0.05$), 而血清 ET-1、PAI-I 表达水平明显低于治疗前($P < 0.05$)。C-IMT 及 Δ FMD 明显低于治疗前($P < 0.05$), 餐前、餐后 4 h FMD 明显高于治疗前($P < 0.05$)。结论 苯扎贝特可降低老年糖尿病患者餐后高 TG 血症, 改善血管活性因子及血管内皮功能。

[关键词] 苯扎贝特; 糖尿病; 三酰甘油; 血管活性因子; 血管内皮功能

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** B doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.01.026

老年糖尿病合并心血管疾病的风险较高, 给患者家庭及社会造成严重影响^[1-3]。有研究认为高三酰甘油(TG)血症是导致糖尿病患者合并心血管疾病的危险性升高的重要因素之一^[4]。在调查中发现, 血清 TG 水平增高是动脉粥样硬化和冠心病的独立危险因素, 是导致血管内皮功能受到严重损伤的起始诱导因素^[5-6]。苯扎贝特是目前较为常用的贝特类降脂药物, 本研究观察其对老年糖尿病患者餐后 TG、血管活性因子及血管内皮功能的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 45 例老年糖尿病患者均为本院内分泌科 2011 年 2 月 - 2014 年 2 月住院或门诊治疗的患者, 根据临床症状体征、实验室检查等确诊^[7]。入选标准: ①血糖水平控制在稳定范围内, 糖化血红蛋白小于 7.5%; ②未合并心、脑、肾等重要脏器功能障碍; ③胃肠吸收功能无严重障碍; ④未合并消耗性疾病及恶性肿瘤; ⑤研究前 3 个月未使用调脂药, 女性未使用雌激素治疗。其中男 27 例, 女 18 例, 年龄(67.2 ± 6.4)岁, 病程 5 ~ 12 年。所有患者均签署知情同意书, 研究方案经本院伦理委员会审批。

1.2 治疗方法 所有患者入院后均给予常规对症支持治疗, 在此基础上加用苯扎贝特(江苏天士力贝特制药有限公司, H20010013)口服, 剂量为 0.2 g, 3次/d, 疗程 3 个月。

1.3 观察指标 所有患者均于治疗前及治疗后行 6 h 脂肪餐试验, 检测血清 TG 及血管活性因子一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)的动态表达水平, 采用高分辨超声检测空腹颈动脉内中膜厚度(carotid intima-media thickness, C-IMT)及脂肪餐前后血管内皮依赖性舒张功能(flow mediate dilation, FMD)。FMD 下降程度(Δ FMD) = [(空腹状态时 FMD - 餐后 4 h 时 FMD) / 空腹状态时 FMD] \times 100%。

1.4 统计学处理 选择 SPSS 13.0 软件包进行分析和处理, 计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 治疗前后比较采用配对 t 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后患者脂肪餐试验的血清 TG 水平比较 治疗后餐前、餐后 2、4、6 h 血清 TG 水平明显低于治疗前($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 治疗前后患者血管活性因子比较 治疗后餐前、餐后 2、4、6 h 血清 NO、t-PA 水平明显高于治疗前($P < 0.05$), 而血清 ET-1、PAI-I 水平明显低于治疗前($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 治疗前后患者血管内皮功能变化比较 老年糖尿病患者治疗后 C-IMT 及 Δ FMD 明显低于治疗前($P < 0.05$), 而餐前、餐后 4 h FMD 明显高于治疗前($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 治疗前后患者脂肪餐试验的血清 TG 表达水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

时间	n	餐前	餐后 2 h	餐后 4 h	餐后 6 h
治疗前	45	1.07 ± 0.35	2.25 ± 0.28	2.84 ± 0.47	1.92 ± 0.25
治疗后	45	0.90 ± 0.31*	1.78 ± 0.34*	2.06 ± 0.39*	1.72 ± 0.21*

注:与治疗前比较, *P < 0.05

表 2 治疗前后血管活性因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

血管活性因子	n	餐前	餐后 2 h	餐后 4 h	餐后 6 h
NO (μmol/L)					
治疗前	45	51.30 ± 6.87	45.91 ± 6.16	42.72 ± 5.93	38.40 ± 5.52
治疗后	45	56.82 ± 6.45*	49.71 ± 5.94*	46.65 ± 5.77*	42.54 ± 5.46*
ET-1 (ng/L)					
治疗前	45	101.30 ± 18.87	107.61 ± 19.92	112.98 ± 20.24	121.76 ± 21.10
治疗后	45	95.74 ± 16.05*	101.47 ± 16.41*	105.60 ± 17.78*	110.57 ± 18.22*
PAI-I (μg/L)					
治疗前	45	42.46 ± 12.59	45.75 ± 12.73	49.36 ± 13.08	53.15 ± 13.48
治疗后	45	35.84 ± 11.74*	38.14 ± 11.88*	40.64 ± 12.26*	44.52 ± 12.63*
t-PA (μg/L)					
治疗前	45	7.25 ± 3.54	6.32 ± 3.12	5.23 ± 2.91	4.74 ± 2.67
治疗后	45	9.87 ± 3.31*	8.45 ± 3.02*	7.04 ± 2.40*	6.55 ± 2.11*

注:与治疗前比较, *P < 0.05

表 3 治疗前后血管内皮功能变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	n	C-IMT (mm)	FMD (%)		
			餐前	餐后 4 h	ΔFMD
治疗前	45	1.40 ± 0.14	4.52 ± 0.65	2.45 ± 0.91	0.51 ± 0.17
治疗后	45	1.31 ± 0.12*	4.99 ± 0.61*	3.08 ± 0.82*	0.34 ± 0.13*

注:与治疗前比较, *P < 0.05

3 讨论

苯扎贝特是人工合成的过氧化物酶增殖物激活型受体 A 的激活物,是临床常用的调脂药物,可显著降低血 TG,中度降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C),还可以明显提高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)水平,主要用于治疗高胆固醇血症、高三酰甘油血症、混合型高脂血症等疾病,此药物通过口服吸收,吸收率可接近 100%,口服后 2 h 即可达到高峰值,经肾脏排出体外,与血浆蛋白的结合率大约为 95%,其半衰期为 1.5 ~ 2.0 h,对于改善糖的生理代谢强度,如 IRI,特别是餐后血糖、FINS 和 IGTR,苯扎贝特均优于其他降脂药^[8]。

老年糖尿病患者血脂水平异常与血管内皮功能严重损伤之间存在密切相关^[9]。故早期采取药物治疗老年糖尿病患者餐后 TG 代谢紊乱可有效保护血管内皮功能免受进一步损伤,从而明显降低心血管事件发生的风险性。本研究结果显示,苯扎贝特可明显提高 NO、t-PA、FMD,降低 ET-1、PAI-I,从而

明显降低心血管疾病的风险,其作用机制主要为:①通过激活过氧化物酶增殖体,刺激作用于脂蛋白酯酶和各种载脂蛋白基因的表达水平,增强脂蛋白酯酶的生理学活性功能,清除血清中含有丰富 TG 的脂蛋白,显著降低 TG 水平,升高 HDL-C 水平^[10-11];②具有抗炎反应,降低纤维蛋白原表达水平,改善血管内皮功能,改善胰岛素敏感性等调脂作用以外的抗动脉粥样硬化药理作用^[10];③通过激活 PPAR-γ 增强胰岛素的敏感性,延缓胰岛素抵抗现象,促进糖的生理代谢作用^[13];④通过激活活化 PPAR-α,可有效促进血管内皮细胞的增殖生长,提高机体内一氧化氮合酶的生成而增强 NO 的生物学活性功能,拮抗血管壁的氧化应激反应,明显改善血管内皮功能^[14]。

本研究结果显示,糖尿病患者应用苯扎贝特治疗后餐前、餐后 2、4、6 h 血清 TG、ET-1、PAI-I 水平明显降低,而血清 NO、t-PA 水平明显升高。糖尿病患者治疗后 C-IMT 及 ΔFMD 明显低于治疗前,而

(下转第 84 页)

内皮增厚,管腔狭窄,血管收缩痉挛,从而使脑血流量下降,引起或加重脑缺血。②高血糖可引起细胞内酸中毒,加速自由基的产生,降低 pH 值;干扰细胞内的信号传导,改变基因表达和蛋白质合成,活化核酸内切酶导致 DNA 破坏。③高血糖可使超氧化物和 NO 产生过多,从而形成过亚硝酸盐,对神经细胞造成损害^[4]。④高血糖能促进非酶促糖基化反应,使 LDL 生成更多的 Gly-LDL,后者具有细胞毒性,不能与特异性受体结合,造成胆固醇在血管壁堆积。Gly-LDL 被巨噬细胞摄取后形成泡沫细胞,进一步促进动脉粥样硬化形成。⑤高血糖能加重 LDL 糖基化,使自氧化糖基化过程加强,自由基产生过多,促进 LDL 脂质过氧化生成 DX-LDL,DX-LDL 具有较强的致动脉硬化形成作用^[5]。

本研究证实,血糖水平与缺血性脑卒中患者的病情严重程度相关并严重影响治疗的预后。对于有缺血性脑卒中风险的人群,应定期监测及严格控制血糖,以减少缺血性脑卒中的危险因素^[6-7]。

(上接第 80 页)

餐前、餐后 4 h FMD 明显高于治疗前。由此可知,苯扎贝特可降低糖尿病患者餐后血清中升高的 TG 水平,改善血管活性因子及血管内皮功能,具有临床应用价值。

【参考文献】

[1] Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes[J]. JAMA, 2007, 298(12): 765-775.

[2] 郑大东,王颖,游云鹏,等. 建立军队老干部居住区心脑血管疾病综合干预模式的探讨[J]. 东南国防医药, 2014, 16(1): 109-120.

[3] 宋佳希,汪俊军. 军队人员心血管疾病危险评估的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(10): 1088-1091.

[4] Schulze MB, Shai I, Manson JE, et al. Joint role of non-HDL cholesterol and glycated haemoglobin in predicting future coronary heart disease events among women with type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2004, 47(5): 2129-2136.

[5] 梁峰,胡大一,沈珠军. 2 型糖尿病患者的高甘油三酯血症[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(11): 3-6.

[6] 黄冰,李明龙. 餐后高甘油三酯血症与血管内皮功能的关系[J]. 中国老年学杂志, 2004, 24(11): 1094-1096.

【参考文献】

[1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.

[2] 蒋丽丽,宇传华. 1996~2006 年某医院脑血管意外与血脂水平关系的探讨[J]. 中国卫生统计, 2008, 25(2): 167-171.

[3] 师仰宏. 2 型糖尿病并发脑血管意外 46 例血压、血糖及血脂检测、危险因素分析[J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(5): 615-617.

[4] 戴雯. 糖尿病并发脑血管意外 76 例临床分析[J]. 中国医药指南, 2009, 7(18): 46-47.

[5] 姚秋生. 2 型糖尿病并发脑血管意外 42 例临床分析及预防[J]. 华西医学, 2008, 2(4): 851-852.

[6] 吴金飞,陈传琳,曾素琴,等. 脑梗死危险因素及生化特征分析[J]. 东南国防医药, 2014, 16(3): 270-272.

[7] 王琼涛,王汉平. 高血压所致小量幕上脑出血患者早期血肿扩大的危险因素分析[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(7): 742-745.

(收稿日期:2014-08-15;修回日期:2014-09-25)

(本文编辑:齐名)

[7] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 770-794.

[8] 缴秀珍,王晖,李明霞,等. 苯扎贝特对高甘油三酯血症的糖尿病患者血脂及血糖的影响[J]. 医学信息, 2012, 25(11): 83-84.

[9] 李明龙,杨萍,梁波,等. 老年糖尿病患者脂肪餐后血管内皮活性因子的变化[J]. 中华老年医学杂志, 2008, 27(12): 892-896.

[10] 龚海荣,李向平,梁思宇. 贝特类调脂药物研究进展[J]. 中南药学, 2011, 9(7): 539-542.

[11] 姜妮,林金秀,苏津自. 贝特类药物的非调脂作用[J]. 高血压杂志, 2005, 13(3): 9-11.

[12] Van Bilsen M, Nieuwenhoven FA. PPARs as therapeutic targets in cardiovascular disease[J]. Expert Opin Ther Target, 2010, 14(10): 1029-1045.

[13] 马丽娜. PPARs 激动剂延缓动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(7): 648-649.

[14] Jeanpierre E, Le Tourneau T, Zawadzki C, et al. Beneficial effects of fenofibrate on plaque thrombogenicity and plaque stability in atherosclerotic rabbits[J]. Cardiovasc Pathol, 2009, 18(3): 140-147.

(收稿日期:2014-05-18;修回日期:2014-07-02)

(本文编辑:齐名)