

引用本文:孙莉萍,孟军.二甲双胍+吡格列酮方案在冠心病伴糖尿病病人药物洗脱支架置入术后的应用[J].安徽医药,2021,25(12):2496-2499.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.12.038.

◇临床医学◇



二甲双胍+吡格列酮方案在冠心病伴糖尿病病人药物洗脱支架置入术后的应用

孙莉萍,孟军

作者单位:葛洲坝集团中心医院核医学科,湖北 宜昌 443002

摘要: **目的** 探讨二甲双胍+吡格列酮方案对冠心病伴糖尿病病人药物洗脱支架置入(DES)术后管腔再狭窄程度、主要心血管不良事件(MACE)及内皮祖细胞水平的影响。**方法** 选取葛洲坝集团中心医院2016年1月至2017年12月收治行DES术冠心病伴糖尿病病人共130例,以随机数字表法分为对照组(65例)和观察组(65例),对照组病人给予二甲双胍口服,0.5克/次,1次/天;观察组病人在此基础上加用吡格列酮口服,15毫克/次,1次/天。两组病人均连续用药12个月。比较两组病人管腔再狭窄发生率,晚期血管充盈缺失值,治疗前后最小血管直径、直径狭窄率、外周血内皮祖细胞、血糖水平及随访MACE发生率。**结果** 观察组病人管腔再狭窄发生率和晚期血管充盈缺失值分别为0.00%, (0.20 ± 0.06) mm,均显著低于对照组的9.23%, (0.36 ± 0.09) mm($P<0.05$);观察组病人治疗后最小血管直径为 (2.84 ± 0.56) mm,显著高于对照组的 (2.18 ± 0.42) mm($P<0.05$);观察组病人治疗后直径狭窄率为 $(10.05\pm 1.49)\%$,显著低于对照组的 $(25.16\pm 3.72)\%$ 、治疗前的 $(80.76\pm 10.99)\%$ ($P<0.05$)。观察组病人随访MACE发生率为1.54%,显著低于对照组的10.77%($P<0.05$);观察组病人治疗后糖化血红蛋白(HbA1c)和空腹血糖水平分别为 $(6.40\pm 0.87)\%$ 、 (8.14 ± 0.66) mmol/L,均显著低于对照组的 $(7.06\pm 1.09)\%$ 、 (9.01 ± 0.80) mmol/L,治疗前的 $(7.51\pm 1.20)\%$ 、 (9.90 ± 1.06) mmol/L($P<0.05$);同时观察组病人治疗后CD34和CD113水平分别为 $(11.17\pm 1.60)\%$ 、 $(29.25\pm 3.10)\%$,均显著高于对照组的 $(9.46\pm 1.29)\%$ 、 $(25.03\pm 2.28)\%$,治疗前的 $(7.50\pm 0.99)\%$ 、 $(20.70\pm 1.82)\%$ ($P<0.05$)。**结论** 二甲双胍+吡格列酮方案用于行DES术冠心病伴糖尿病病人可有效改善远期管腔狭窄程度,降低血糖水平,并有助于避免MACE发生。

关键词: 冠状动脉再狭窄; 冠心病; 糖尿病; 二甲双胍; 吡格列酮; 药物洗脱支架

Application of metformin + pioglitazone scheme to patients with coronary heart disease and diabetes after DES

SUN Liping, MENG Jun

Author Affiliation: Nuclear Medicine Department, Gezhouba Group Central Hospital, Yichang, Hubei 443002, China

Abstract: **Objective** To explore the influence of metformin + pioglitazone scheme on the restenosis degree, major adverse cardiac events (MACE) and endothelial progenitor cells of patients with coronary heart disease and diabetes after the implantation of a drug-eluting stent (DES). **Methods** A hundred and thirty patients with coronary heart disease and diabetes undergoing DES in Gezhouba Group Central Hospital in the period from January 2016 to December 2017 were chosen and randomly assigned into 2 groups: control group (65 patients) treated with metformin (0.5 g once a day) and observation group (65 patients) with metformin (0.5 g once a day) + pioglitazone (15 mg once a day). Both groups were treated continuously for 12 months and a comparison was made of the incidences of luminal restenosis, vascular loss values in late stage, the minimum vessel diameters, diameter stenosis rates, the levels of peripheral blood endothelial progenitor cells and blood glucose before and after treatment and the incidences of MACE with follow-up between the two groups. **Results** The incidence of luminal restenosis and vascular loss value in late stage of observation group were significantly lower than those of control group [0.00% vs. 9.23%, (0.20 ± 0.06) mm vs. (0.36 ± 0.09) mm; $P<0.05$]. The minimum vessel diameter of observation group after treatment was significantly wider than that of control group [(2.84 ± 0.56) mm vs. (2.18 ± 0.42) mm, $P<0.05$]. The diameter stenosis rate of observation group after treatment [$(10.05\pm 1.49)\%$] was significantly lower than that of control group [$(25.16\pm 3.72)\%$] and that before treatment [$(80.76\pm 10.99)\%$]($P<0.05$). The incidence of MACE with follow-up of observation group was significantly lower than that of control group (1.54% vs. 10.77%, $P<0.05$). The levels of hemoglobin A1c (HbA1c) and fasting plasma glucose (FPG) of observation group after treatment [$(6.40\pm 0.87)\%$, (8.14 ± 0.66) mmol/L] were significantly lower than those of control group [$(7.06\pm 1.09)\%$, (9.01 ± 0.80) mmol/L] and those before treatment [$(7.51\pm 1.20)\%$, (9.90 ± 1.06) mmol/L]($P<0.05$). The levels of CD34 and CD133 of observation group after treatment [$(11.17\pm 1.60)\%$, $(29.25\pm 3.10)\%$] were significantly higher than those of control group [$(9.46\pm 1.29)\%$, $(25.03\pm 2.28)\%$] and those before treatment [$(7.50\pm 0.99)\%$, $(20.70\pm 1.82)\%$]($P<0.05$). **Conclusion** Metformin + pioglitazone scheme in the treatment of patients with coronary heart disease and diabetes after DES can efficiently improve the lumen steno-

sis degree for long term, reduce the blood glucose level and be helpful to avoid the occurrence of MACE.

Key words: Coronary restenosis; Coronary heart disease; Diabetes; Metformin; Pioglitazone; Drug-eluting stents

流行病学报道显示,超过80%糖尿病病人远期继发或死于心血管并发症,其中冠心病罹患风险为非糖尿病人群3~4倍^[1];随着药物洗脱支架置入(DES)广泛应用于临床,单纯冠心病病人术后支架内再狭窄发生风险显著下降,但对于合并糖尿病病人该项风险未见明显改善,这可能与IR和级联炎症反应导致血管内膜增生加快密切相关^[2];同时单纯抑制新生内膜增生类药物应用难以降低冠心病伴糖尿病病人支架内再狭窄发生率。近年来学者报道显示,噻唑烷二酮类药物能够有效改善DES术后病人临床预后,降低包括支架内再狭窄在内多种并发症发生风险^[3-4],但作用机制亦未完全阐明。本研究旨在探讨二甲双胍+吡格列酮方案对冠心病伴糖尿病病人DES术后的影响,为更佳血糖控制方案制定积累循证医学证据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取葛洲坝集团中心医院2016年1月至2017年12月收治行DES术冠心病伴糖尿病病人共130例,以随机数字表法分为对照组和观察组,各65例;两组一般资料比较 $P>0.05$,见表1。

1.1.1 纳入标准 ①符合《缺血性心脏病的命名及诊断标准》冠心病诊断标准^[5];②符合《2015年ADA糖尿病医学诊疗标准》^[6]糖尿病诊断标准;③冠脉病变长度 ≥ 25 mm;④符合DES治疗标准,且术后靶血管TIMI血流分级 ≥ 2 级,残余狭窄 $<20\%$;⑤本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,且病人及近亲属知情同意。

1.1.2 排除标准 ①支架串联或重叠;②研究药物过敏;③抗凝禁忌证;④出血倾向;⑤近8周服用吡格列酮;⑥重度高血压无法控制;⑦慢性完全闭塞性病变;⑧左主干病变;⑨肝肾功能严重障碍。

1.2 治疗方法 全部经股动脉或桡动脉途径行DES术,术后均给予常规抗血小板方案治疗,包括:①阿司匹林(拜耳医药保健有限公司生产,批号J20130078,批次20163314A)100 mg/d;②氯吡格雷[赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,批号J20130007,批次20170126]75 mg/d。其中对照组给予二甲双胍(华润双鹤药业股份有限公司生产,规格0.25 g,批号H11020541,批次20160531X)口服,0.5克/次,1次/天;观察组在此基础上加用吡格列酮(日本Takeda Pharmaceutical Company Limited生产,注册证号H20120312,规格15 mg)口服,15毫克/次,1次/天。两组病人均连续用药12个月。

表1 两组行药物洗脱支架置入术冠心病伴糖尿病病人临床资料比较

指标	对照组 (n=65)	观察组 (n=65)	$t(\chi^2)$ 值	P值
男性/例	40	38	(0.78)	0.81
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.18 $\pm$ 5.54	63.10 $\pm$ 5.45	0.23	0.90
病变长度/(mm, $\bar{x} \pm s$)	28.07 $\pm$ 7.45	28.21 $\pm$ 7.50	0.31	0.85
BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	15.37 $\pm$ 3.38	15.30 $\pm$ 3.34	0.44	0.76
糖尿病病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	9.67 $\pm$ 1.33	9.59 $\pm$ 1.30	0.19	0.95
左室内径/(mm, $\bar{x} \pm s$)	50.69 $\pm$ 5.21	50.25 $\pm$ 5.16	0.21	0.94
LVEF/(%, $\bar{x} \pm s$)	45.82 $\pm$ 3.67	45.05 $\pm$ 3.63	0.59	0.70
支架类型/例			(0.98)	0.83
TAXUS	9	7		
Cypher+Excel	56	58		
支架放置方式/例			(0.85)	0.90
预扩张+支架放置	61	58		
预扩张+支架放置+后扩张	2	3		
支架放置+后扩张	1	2		
支架直接放置	1	1		
术后血流TIMI分级/例			(0.77)	0.93
1级	0	0		
2级	4	2		
3级	61	63		
病变血管支数/例			(1.01)	0.82
单支	18	16		
双支	21	20		
三支	26	29		
危险因素/例				
吸烟	24	27	(0.90)	0.88
原发性高血压	41	39	(0.89)	0.86

注: BMI为体质质量指数, LVEF为左心室射血分数, TIMI为心肌梗死溶栓治疗。

1.3 观察指标 ①管腔再狭窄发生率, 判定标准为冠状动脉造影发现支架内全程及支架近、远端5 mm范围内管腔狭窄程度 $\geq 50\%$; ②晚期血管充盈缺失值、最小血管直径及直径狭窄率依据冠脉造影定量分析进行计算; ③内皮祖细胞指标包括CD34和CD113, 检测仪器采用美国BeckmanCoulter公司生产CytoFLEX型全自动流式细胞仪; ④血糖指标包括糖化血红蛋白(HbA1c)和空腹血糖, 检测仪器采用瑞士Roche公司生产Cobas C312型全自动生化分析仪; ⑤术后记录病人MACE发生例数, 包括支架内血栓、TLR、再发心肌梗死及全因死亡, 计算百分比; 其中TLR指支架边缘近端远端5 mm内病变^[5]。

1.4 统计学方法 数据分析采用SPSS 24.0软件。其中计量资料组间比较为成组 t 检验, 组内前后比较为配对 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料采用 χ^2 检

验,以百分率表示。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组病人管腔再狭窄发生率和晚期血管充盈缺失值比较 观察组病人管腔再狭窄发生率0%(0/65)和晚期血管充盈缺失值(0.20 ± 0.06)mm均显著低于对照组9.23%(6/65)、(0.36 ± 0.09)mm($\chi^2=6.29$, $P=0.01$; $t=11.93$, $P<0.01$)。

2.2 两组病人治疗前后最小血管直径和直径狭窄率比较 观察组病人治疗后最小血管直径显著高于对照组($P<0.05$);观察组病人治疗后直径狭窄率显著低于对照组、治疗前($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组病人随访MACE发生率比较 观察组病人随访MACE发生率显著低于对照组($\chi^2=3.80$, $P=0.03$),见表3。

表3 两组冠心病伴糖尿病病人随访主要心血管不良事件(MACE)发生率比较

组别	例数	支架内血栓/例	TLR/例	再发心肌梗死/例	全因死亡/例	随访MACE发生率/%
对照组	65	2	2	1	2	10.77
观察组	65	1	0	0	0	1.54

2.4 两组病人治疗前后血糖指标水平比较 观察组病人治疗后HbA1c和空腹血糖水平均显著低于对照组、治疗前($P<0.05$),见表4。

2.5 两组病人治疗前后内皮祖细胞水平比较 观察组病人治疗后CD34和CD113水平均显著高于对照组、治疗前($P<0.05$),见表5。

3 讨论

冠心病合并糖尿病者往往因长期高糖高脂状态、多元醇异常代谢等问题,造成毒性终末产物大量沉积,损伤血管内皮细胞功能,加重冠脉病变,最终引起远期严重并发症及死亡风险升高^[7]。已有研究显示,高血糖状态还可在损伤血管内皮功能同时,显著抑制外周血内皮祖细胞表达和活性,阻断受损内皮修复进程^[8]。

二甲双胍主要通过抑制肠道对糖类吸收,降低肝糖原合成,提高外周组织糖摄取与利用效果,进而改善胰岛素敏感性、降低血糖水平,减轻内皮细胞损伤,但对于DES术后病人仍难以避免再狭窄发生^[9]。而吡格列酮则属于噻唑烷二酮类降糖药物,具有良好过氧化物酶增殖激活受体- γ 激活活性,能够对蛋白质编码基因转录调节进行活化,改善胰岛素敏感性和脂质代谢水平,缓解胰岛素抵抗状态,纠正脂质代谢紊乱^[10]。相关动物实验研究证实^[11],吡格列酮能够通过降低前炎性细胞因子和黏附分子合成速率,降低动脉粥样硬化早期内膜增生水平。此外其对于内皮细胞功能保护效应还可能与以下因素有关^[12-13]:①阻断生长因子所介导血管平

表2 两组冠心病伴糖尿病病人治疗前后最小血管直径和直径狭窄率比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	最小血管直径/mm				直径狭窄率/%			
		治疗前	治疗后12个月	t 值	P 值	治疗前	治疗后12个月	t 值	P 值
对照组	65	2.84 $\pm$ 0.59	2.18 $\pm$ 0.42	7.94	0.00	81.18 $\pm$ 10.95	25.16 $\pm$ 3.72	41.03	0.00
观察组	65	2.77 $\pm$ 0.67	2.84 $\pm$ 0.56	0.61	0.53	80.76 $\pm$ 10.99	10.05 $\pm$ 1.49	49.19	0.00
t 值		0.63	7.60			0.21	30.40		
P 值		0.53	0.00			0.83	0.00		

表4 两组冠心病伴糖尿病病人治疗前后血糖指标水平比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	HbA1c/%				空腹血糖/(mmol/L)			
		治疗前	治疗后12个月	t 值	P 值	治疗前	治疗后12个月	t 值	P 值
对照组	65	7.54 $\pm$ 1.22	7.06 $\pm$ 1.09	2.54	0.01	9.84 $\pm$ 1.03	9.01 $\pm$ 0.80	5.42	0.00
观察组	65	7.51 $\pm$ 1.20	6.40 $\pm$ 0.87	6.62	0.00	9.90 $\pm$ 1.06	8.14 $\pm$ 0.66	13.18	0.00
t 值		0.14	3.82			0.33	6.76		
P 值		0.89	0.00			0.74	0.00		

注:HbA1c为糖化血红蛋白。

表5 两组冠心病伴糖尿病病人治疗前后内皮祖细胞水平比较/(%, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD34				CD113			
		治疗前	治疗后12个月	t 值	P 值	治疗前	治疗后12个月	t 值	P 值
对照组	65	7.58 $\pm$ 1.02	9.46 $\pm$ 1.29	9.26	0.00	20.76 $\pm$ 1.85	25.03 $\pm$ 2.28	11.72	0.00
观察组	65	7.50 $\pm$ 0.99	11.17 $\pm$ 1.60	15.73	0.00	20.70 $\pm$ 1.82	29.25 $\pm$ 3.10	11.97	0.00
t 值		0.45	15.73			0.19	8.84		
P 值		0.65	0.00			0.85	0.00		

滑肌细胞增殖迁移环节;②提高相关炎症细胞凋亡速率;③刺激新生内膜组织形成,上调上皮细胞祖细胞水平;④与介入术后高表达过氧化物酶增殖激活受体- γ 紧密结合,抑制动脉壁内巨噬细胞活性,进一步降低局部炎症和增殖反应水平。

国外研究报道显示^[14-15],吡格列酮可有效抑制血管内膜增生,预防支架置入后管腔再狭窄风险;其中高剂量吡格列酮能够在用药后6个月降低颈动脉内膜中层厚度和靶病变发生概率。另一项有关吡格列酮针对大血管事件预防前瞻性研究证实^[16],吡格列酮应用还有助于有效改善冠心病合并糖尿病病人心血管功能,减少次要和复合终点事件发生率。本研究结果中,观察组管腔再狭窄发生率、晚期血管充盈缺失值、治疗后最小血管直径和直径狭窄率均显著优于对照组($P<0.05$);同时观察组病人随访MACE发生率显著低于对照组($P<0.05$),证实行DES术冠心病伴糖尿病病人术后加用吡格列酮有助于减轻术后管腔狭窄程度,降低再狭窄和MACE发生风险,与以往报道^[17]结果基本相符。同时本次研究吡格列酮用量均为15 mg/d,较以往用量30~45 mg/d在减轻药物不良反应,改善治疗依从性和耐受性方面具有优势。此外观察组病人治疗后CD34和CD113水平均显著高于对照组、治疗前($P<0.05$),则提示吡格列酮对于行DES术冠心病伴糖尿病病人内皮祖细胞水平改善作用可能是具有更佳疗效优势关键机制所在。已有研究显示,内皮祖细胞水平与冠心病内皮细胞功能修复效果和MACE发生风险密切相关^[18];内皮祖细胞缺乏特征性血管腔样结构,仅从形态学特征上无法辨认,须借助特征性细胞表面分子才能区分和识别,而现阶段主要通过其细胞表面标志来进行定义;CD34和CD133是目前较为公认鉴定内皮祖细胞最为重要表面标志物,可间接反映内皮祖细胞水平,敏感反映血管内皮恢复能力和心血管病变进展危险度。

综上所述,二甲双胍+吡格列酮方案用于行DES术冠心病伴糖尿病病人可有效改善远期管腔狭窄程度,降低血糖水平,并有助于避免MACE发生。

参考文献

- [1] CHENG PC, HSU SR, CHENG YC, et al. Relationship between hemoglobin glycation index and extent of coronary heart disease in individuals with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study [J/OL]. *PeerJ*, 2017, 5: e3875. DOI: 10.7717/peerj.3875.
- [2] CIONI G, MARCUCCI R, GORI AM, et al. Increased homocysteine and lipoprotein (a) levels highlight systemic atherosclerotic burden in patients with a history of acute coronary syndromes [J]. *J Vasc Surg*, 2016, 64(1): 163-170.
- [3] YANG Y, TIAN J, ZENG C, et al. Relationship between hyperuri-

- emia and risk of coronary heart disease in a middle-aged and elderly Chinese population [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1): 254-260.
- [4] 钟雷, 丛涛, 苏德淳. 低剂量吡格列酮对冠心病合并糖尿病患者冠状动脉支架内再狭窄的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(8): 677-680.
- [5] 国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组. 缺血性心脏病的命名及诊断标准 [J]. *中华内科杂志*, 2010, 20(4): 254-255.
- [6] 美国糖尿病协会, 王新军, 王转锁. 2015年ADA糖尿病医学诊疗标准 [J]. *糖尿病临床*, 2014, 8(12): 536-548.
- [7] XIANG L, YOU T, CHEN J, et al. Serum soluble semaphorin 4D is associated with left atrial diameter in patients with atrial fibrillation [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 2912-2917.
- [8] YANG FF, PENG F, XING YB, et al. Impacts of serum P-selectin on blood pressure control after PCI in patients with coronary heart disease complicated with hypertension [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(3 Suppl): 78-83.
- [9] SYMONS JD, ABEL ED. Lipotoxicity contributes to endothelial dysfunction: a focus on the contribution from ceramide [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2013, 14(1): 59-68.
- [10] FLORES-MUNOZ M, WORK LM, DOUGLAS K, et al. Angiotensin-(1-9) attenuates cardiac fibrosis in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat via the angiotensin type 2 receptor [J]. *Hypertension*, 2012, 59(2): 300-307.
- [11] MANRIQUE C, LASTRA G, SOWERS JR. New insights into insulin action and resistance in the vasculature [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1311(1): 138-150.
- [12] MUNIYAPPA R, YAVUZ S. Metabolic actions of angiotensin II and insulin: a microvascular endothelial balancing act [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 378(1/2): 59-69.
- [13] KIM H, KIM SH, CHOI AR, et al. Asymptomatic hyperuricemia is independently associated with coronary artery calcification in the absence of overt coronary artery disease: a single-center cross-sectional study [J/OL]. *Medicine*, 2017, 96(14): e6565. DOI: 10.1097/MD.00000000000006565.
- [14] PLATT DE, HARIRI E, SALAMEH P, et al. Type II diabetes mellitus and hyperhomocysteinemia: a complex interaction [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 21(9): 19-25.
- [15] NIAZI F, RAHMAN A, BATTOOL U. Hyperhomocysteinemia presenting with complete unilateral intracranial and extracranial carotid occlusion in a young patient [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2017, 27(9): S101-S103.
- [16] CHOI HY, KIM SH, CHOI AR, et al. Hyperuricemia and risk of increased arterial stiffness in healthy women based on health screening in Korean population [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0180406. DOI: 10.1371/journal.pone.0180406.
- [17] THEUERLE J, YUDI MB, FAROUQUE O, et al. Utility of the ACC/AHA lesion classification as a predictor of procedural, 30-day and 12-month outcomes in the contemporary percutaneous coronary intervention era [J/OL]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 92(3): E227-E234. DOI: 10.1002/ccd.27411.
- [18] SONG L, LI J, GUAN C, et al. Randomized comparison of novel biodegradable polymer and durable polymer-coated cobalt-chromium sirolimus-eluting stents: three-year outcomes of the I-LOVE-IT 2 trial [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91(S1): 608-616.

(收稿日期: 2019-02-14, 修回日期: 2019-10-25)