

小剂量阿托伐他汀钙联合苯扎贝特 治疗混合型高脂血症合并高尿酸血症的临床观察

马丽芬,苏振丽,徐晶,闫丽娟

(宝鸡市中心医院内分泌科,陕西 宝鸡 721000)

摘要:目的 分析小剂量阿托伐他汀钙联合苯扎贝特治疗混合型高脂血症合并高尿酸血症的临床应用。方法 选取混合型高脂血症合并高尿酸血症患者 111 例,简单随机法分为三组,即小剂量阿托伐他汀钙 37 例($10\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$),苯扎贝特组 37 例($200\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$),小剂量阿托伐他汀钙($10\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)联合苯扎贝特组 37 例($200\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$),8 周为一疗程,疗程结束对比分析三组患者治疗前后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)以及血尿酸(BUA)的变化。结果 治疗前 TC、TG、LDL-C、HDL-C 以及 BUA 在三组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后三组间 TC、TG、LDL-C 以及 BUA 差异有统计学意义(F 值分别为 6.153、4.364、8.546 和 18.000, P 分别为 0.003、0.015、 <0.001 和 <0.001),经 LSD 法组间两两比较结果显示联合组 TC 降低(2.09 ± 0.57) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、TG 降低(0.82 ± 0.16) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、LDL-C 降低(1.71 ± 0.26) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ BUA 降低(81.54 ± 71.12) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 较阿托伐他汀钙组、苯扎贝特组下降幅度更大($P<0.05$)。联合组血脂改善疗效高于其它两组($\chi^2=7.346, P=0.025$);联合组血尿酸改善高于其它两组,差异有统计学意义($\chi^2=8.194, P=0.017$)。阿托伐他汀钙联合苯扎贝特不良反应发生率为 13.5%,其它两组均为 10.8%,三组间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 小剂量阿托伐他汀钙联合苯扎贝特可有效改善混合型高脂血症合并高尿酸血症患者的血脂以及血尿酸含量,较两者单独用药时效果显著,且联合用药未增加不良反应发生率,临床效果肯定。

关键词:高脂血症;高尿酸血症;苯扎贝特;羟甲基戊二酰基 CoA 还原酶抑制剂

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.07.042

Clinical observation of small dose of atorvastatin calcium combined with bezafibrate in treatment of mixed hyperlipidemia and hyperuricemia

MA Lifan, SU Zhengli, XU Jing, YAN Lijuan

(Baoji central hospital endocrinology, Baoji, Shannxi 721000, China)

Abstract: **Objective** Analysis of clinical application of small doses of atorvastatin calcium combined with bezafibrate in treatment of mixed hyperlipidemia and hyperuricemia. **Methods** A total of 111 patients with mixed hyperlipidemia and hyperuricemia in our hospi-

较[J]. 安徽医药, 2017, 21(3): 507-510.

[4] 陈立亚, 袁柏思, 韦成, 等. 粪便钙卫蛋白对溃疡性结肠炎镜下活动及严重程度的评估价值[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(3): 294-299.

[5] 豆金彦, 刘腾, 杨晔. 分次与单次口服聚乙二醇电解质溶液肠道准备效果及不良反应的 Meta 分析[J]. 药品评价, 2017, 14(10): 23-29.

[6] 萧绮莉. 口服复方聚乙二醇电解质散致贲门撕裂 1 例[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(22): 4285-4286.

[7] SAMAD N, FRASER I. Severe symptomatic hyponatremia associated with the use of polyethylene glycol-based bowel preparation. [J]. Endocrinology Diabetes & Metabolism Case Rep, 2017, 16(2): 115-119.

[8] 王晓冬, 李立钦. 乳果糖口服液用于小儿结肠镜术前肠道准备[J]. 中国实用医药, 2013, 8(22): 161-163.

[9] 白璐, 白芮萌. 乳果糖在老年患者结肠镜特殊治疗术前肠道准备中的应用效果研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(38): 927-929.

[10] 欧阳文献, 陈昌斌, 陈志勇, 等. 不同方式的肠道准备在儿童结

肠镜检查中的效果观察[J]. 中华消化内镜杂志, 2011, 28(8): 466-467.

[11] ACTIS GC, PELLICANO R, ROSINA F. Inflammatory bowel diseases: current problems and future tasks[J]. World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics, 2014, 5(3): 169-174.

[12] 王振疆. 炎症性肠病与肠黏膜屏障关系的研究进展[J]. 右江医学, 2015, 43(1): 97-101.

[13] DING X, ZHANG F, WANG Y. Letter: probiotics vs. lactulose for minimal hepatic encephalopathy therapy[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2014, 39(9): 996-1002.

[14] BEMSTEIN CN. Treatment of IBD: where we are and where we are going[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(1): 114-126.

[15] 杨文静, 刘占举. 肠道菌群失衡在炎症性肠病中的作用[J]. 胃肠病学, 2015, 20(11): 691-694.

[16] 王振疆, 陈渝萍, 黄剑迎, 等. 探讨激素联合美沙拉秦对溃疡性结肠炎患者肠道微生态和肠道屏障功能的影响[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(8): 1375-1377.

(收稿日期: 2017-05-09, 修回日期: 2018-03-22)

tal were randomly divided into 3 groups, 37 cases as small dosage of Atorvastatin ($10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) and 37 cases as Bezafibrate group ($200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) and 37 cases as small dosage of Atorvastatin combined with Benzene Bezafibrate group ($10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1} + 200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$). At the end of 8 weeks treatment, the three groups of patients with total cholesterol (TC), and triglyceride glycerol (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and changes of blood uric acid (BUA) before and after the treatment were analyzed. **Results** There was no significant difference in TC (2.09 ± 0.57) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, TG (0.82 ± 0.16) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, LDL-C (1.71 ± 0.26) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ and BUA (81.54 ± 71.12) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ before treatment between the 3 groups ($P > 0.05$). After treatment, the differences of TC, TG, LDL-C and BUA between the three groups were statistically significant (F values were 6.153, 4.364, 8.546 and 18, P were 0.003, 0.015, < 0.001 and < 0.001 , respectively). The TC, TG, LDL-C and BUA of the combined group was more lower than the atorvastatin group and the Bezafibrate group by the LSD method analysis ($P < 0.05$). The combined group to improve the efficacy of blood lipid was significantly higher than the other two groups ($\chi^2 = 7.346$, $P = 0.025$). The improved blood uric acid of the combined group was significantly higher than that of other two groups ($\chi^2 = 8.194$, $P = 0.017$). The incidence of adverse reactions of atorvastatin calcium combined with bezafibrate was 13.5%, and the other two groups were 10.8%, incidence of adverse reactions between the 3 groups was not statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** A small dose of Atorvastatin calcium combined with Bezafibrate can effectively improve the blood lipid of patients with mixed hyperlipidemia and hyperuricemia and blood uric acid content, compared with either drug alone has significant effect, and the combined treatment did not increase the incidence of adverse reactions and clinical effects of certain.

Key words: Hyperlipidemias; Hyperuricemia; Bezafibrate; Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors

血脂异常是冠心病重要的危险因素,随着临床上糖尿病以及代谢综合征患病率的升高,目前高脂血症合并高尿酸血症的患者逐年增加,高脂血症合并高尿酸血症可能造成关节及肝肾损害,并可显著增加心血管事件的发生率^[1-2]。他汀类药物主要通过抑制胆固醇的生物合成,加速 LDL-C 代谢分解以及加速清除血浆低密度脂蛋白,从而降低 TC 和 LDL-C 含量^[3],具有明显降低胆固醇的效果,贝特类药物升高高密度脂蛋白胆固醇的作用较好,两种药物联合应用对高脂血症和高尿酸血症的临床效果报道鲜少,本研究就小剂量阿托伐他汀钙联合苯扎贝特治疗混合型高脂血症合并高尿酸血症的临床应用作一探讨,以期对心血管事件的防治提供临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取宝鸡市中心医院 2014—2015 年混合型高脂血症合并高尿酸血症患者 111 例,其中男性 69 例,女性 42 例,年龄 (54.2 ± 10.7) 岁,年龄范围 48 ~ 71 岁。所有入选患者均签署知情同意书并经过宝鸡市中心医院伦理委员会批准且均符合如下标准:① 总胆固醇 TC $> 5.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, LDL-C $> 3.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 男性血尿酸 $> 420 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 女性血尿酸 $> 350 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;② 排除肝肾疾病、糖尿病以及药物等导致的高脂血症和高尿酸血症;③ 一个月内未服用降血脂、降血尿酸药物以及含利尿剂的降压药。

1.2 方法 所有患者简单随机法分为三组,小剂量阿托伐他汀钙组(阿托伐他汀钙组)(北京嘉林药业

股份有限公司,批号 131031、131102、131221、140310、140705、140723) 37 例 ($10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 苯扎贝特组(浙江亚太药业股份有限公司,批号 20130402、20140201、20140228) 37 例 ($200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 小剂量阿托伐他汀钙联合苯扎贝特组(联合组) 37 例 ($10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1} + 200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 三组患者均每晚口服,8 周为一疗程。三组患者均遵医嘱常规低脂、低嘌呤饮食,并日常膳食多饮水,治疗期间禁用干扰尿酸代谢的药物。所有患者治疗前后清晨采血观察血脂及血尿酸水平,定期检测患者肝肾功能以及血糖水平。

1.3 观察指标 评定治疗临床效果,根据《药物临床研究指导原则》评定疗效:显效:TC 下降 $\geq 20\%$ 、TG 下降 $\geq 40\%$ 、HDL-C 上升 $\geq 0.26 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;有效:TC 下降 $\geq 10\% \sim 20\%$ 、TG 下降 $\geq 20\% \sim 40\%$ 、HDL-C 上升 $\geq 0.10 \sim 0.26 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;无效:所有指标改善未及上述标准。血尿酸治疗疗效评定:显效,下降 $21\% \sim 40\%$;有效,下降 $10\% \sim 20\%$;无效,下降 $< 10\%$ 。总有效率 = (显效 + 有效) / 总病例数 $\times 100\%$ 。治疗期间对比分析三组患者不良反应、肝肾功能以及血糖水平等。

1.4 统计学方法 所有数据资料行 SPSS 17.0 统计学软件分析,对于连续性定量资料,采用 $\bar{x} \pm s$ 描述其分布情况,采用单因素方差分析比较组间差异,组间两两比较采用 LSD 法;分类资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,血脂改善疗效和血尿酸疗效改善疗效属于等级资料,采用 Kruskal-Wallis H 检验比较其组间差异。本文所有统计均为双侧检验,

结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者治疗前后血脂及血尿酸变化情况

采用单因素方差分析分别比治疗前和治疗后三组患者血脂及血尿酸组间差异,结果显示,治疗前 TC、TG、LDL-C、HDL-C 和 BUA 组间均差异无统计学意义;治疗后三组间 TC、TG、LDL-C 以及 BUA 差异有统计学意义,经 LSD 法组间两两比较结果显示联合组 TC、TG、LDL-C 以及 BUA 较阿托伐他汀钙组、苯扎贝特组均更低($P < 0.05$),治疗后 HDL-C 三组间差异无统计学意义($F = 1.300, P = 0.277$)。见表 1。

采用单因素方差分析比较三组患者治疗前后血脂和血尿酸变化程度组间差异,结果显示,治疗后三组 TC、TG、LDL-C 和 BUA 均较治疗前降低,且降低程度组间差异有统计学意义(均为 $P < 0.000$),经 LSD 法组间两两比较结果显示,TC、TG 和 BUA 联合组降低值较阿托伐他汀钙组和苯扎贝特组大($P < 0.05$),阿托伐他汀钙组和苯扎贝特组降低值差异无统计学意义($P > 0.05$),LDL-C 降低值联合组大于其他两组,阿托伐他汀钙组也显著大于苯扎贝特组(均 $P < 0.05$);HDL-C 降低值三组间差异无统计学意义($F = 1.647, P = 0.197$)。见表 2。

2.2 对比分析三组患者临床治疗效果 在血脂改善方面,经 Kruskal-Wallis H 检验,三组间血脂改善疗效差异有统计学意义($\chi^2 = 7.346, P = 0.025$),经组间两两成对比较结果显示联合组疗效显著优于阿托伐他汀组和苯扎贝特组($P < 0.05$)。血尿酸改善方面,三组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 8.194, P = 0.017$),经组间两两成对比较结果显示,联合组显著高于其他两组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 三组患者不良反应发生情况 经 Fisher 确切概率法比较三组患者不良反应发生情况结果显示,阿托伐他汀钙组、苯扎贝特组均为 10.8% (4/37);阿托伐他汀钙联合苯扎贝特组为 13.5% (5/37),并未增加不良反应发生率,三组间差异无统计学意义(Fisher 确切概率法检验, $P > 0.999$)。

3 讨论

混合型高脂血症合并高尿酸血症主要临床特征为低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯水平升高,高密度脂蛋白胆固醇水平降低,伴随血尿酸升高为特征的代谢紊乱^[4]。高血脂是导致心血管疾病发病和死亡的重要危险因素,高尿酸血症可致痛风、高血压以及糖代谢紊乱等症状^[5-6],文献报道血尿酸水平与高血压发生发展关系密切,是高血压发病的独立危

表 1 三组混合型高脂血症患者治疗前后血脂及血尿酸水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	LDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	BUA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
治疗前						
阿托伐他汀钙组	37	6.81 ± 1.37	2.18 ± 0.81	4.55 ± 0.73	0.80 ± 0.27	462 ± 41
苯扎贝特治疗组	37	6.79 ± 1.33	2.20 ± 0.78	4.51 ± 0.91	0.82 ± 0.29	464 ± 47
联合组	37	6.81 ± 1.41	2.24 ± 0.79	4.50 ± 0.89	0.82 ± 0.29	467 ± 48
F 值		0.003	0.055	0.055	0.047	0.114
P 值		0.997	0.947	0.945	0.945	0.893
治疗后						
阿托伐他汀钙组	37	5.39 ± 1.13	1.66 ± 0.47	3.26 ± 0.59	1.12 ± 0.33	447 ± 49
苯扎贝特治疗组	37	5.57 ± 1.20	1.69 ± 0.41	3.47 ± 0.85	1.16 ± 0.34	441 ± 51
联合组	37	4.72 ± 0.95^{ab}	1.42 ± 0.41^{ab}	2.79 ± 0.71^{ab}	1.19 ± 0.37	385 ± 47^{ab}
F 值		6.153	4.364	8.546	1.300	18.000
P 值		0.003	0.015	<0.001	0.277	<0.001

注:与阿托伐他汀钙组比较,^a $P < 0.05$;与苯扎贝特组比较,^b $P < 0.05$

表 2 三组混合型高脂血症患者治疗前后血脂和血尿酸水平变化程度比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	LDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	BUA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
阿托伐他汀钙组	37	1.42 ± 0.30	0.52 ± 0.14	1.29 ± 0.19	0.32 ± 0.12	-15.07 ± 38.49
苯扎贝特治疗组	37	1.22 ± 0.34	0.51 ± 0.20	1.04 ± 0.24 ^a	0.34 ± 0.17	-23.04 ± 68.2
联合组	37	2.09 ± 0.57 ^{ab}	0.82 ± 0.16 ^{ab}	1.71 ± 0.26 ^{ab}	0.38 ± 0.14	-81.54 ± 71.12 ^{ab}
<i>F</i> 值	43.445	40.431	78.886	1.647	13.067	
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.197	<0.001	

注:与阿托伐他汀钙组比较,^a $P < 0.05$;与苯扎贝特组比较,^b $P < 0.05$

表3 三组混合型高脂血症患者临床治疗效果比较/例

类别	例数	血脂改善疗效			血尿酸改善疗效		
		显效	有效	无效	显效	有效	无效
阿托伐他汀钙组	37	18	8	11	15	8	14
苯扎贝特组	37	16	9	12	17	10	10
联合组	37	27	5	5	27	4	6
χ^2 值		7.346			8.194		
P 值		0.025			0.017		

险因素,因此临床上改善高血压患者血尿酸水平可有效阻止其血压继续上升^[7]。

本研究中三组患者接受治疗后 TC、TG、LDL-C 以及 BUA 含量均较治疗前明显降低,尤其联合组患者较阿托伐他汀钙组、苯扎贝特组降低程度明显,差异有统计学意义。三组患者接受治疗后 HDL-C 含量均较治疗前升高($P < 0.05$),尤以联合组 HDL-C 升高更加明显,差异有统计学意义。他汀类药物降低血中 LDL-C 从而防治动脉硬化,减少心血管不良事件发生率多有文献报道,加大他汀类药物剂量后降脂效果并未随之加倍,且不良反应呈剂量依赖性增加^[8-9],故单一调脂药物治疗混合性高脂血症合并高尿酸血症并非最佳方案。贝特类药物主要作用机制为抑制腺苷酸环化酶,降低环腺苷酸含量,减少血浆中非酯化脂肪酸含量,最终降低肝脏低密度脂蛋白胆固醇合成,同时发挥增强 TG 分解代谢的作用^[10],所以他汀类药物联合贝特类药物可充分发挥药物间协同作用,更有益于改善患者血脂异常。高脂血症合并高尿酸血症患者相较于单纯高脂血症患者心血管疾病危险性显著升高,因此控制尿酸水平亦是延缓心血管疾病恶化的重要内容,阿托伐他汀钙降脂同时可通过抑制尿酸盐转运体 URAT1 从而增加血尿酸排泄^[11],有利于改善患者高尿酸血症。本研究中阿托伐他汀钙组、苯扎贝特组以及联合组患者血脂改善总有效率分别为 70.3%、67.6% 和 86.5%,联合组显著高于其它两组,阿托伐他汀钙组、苯扎贝特组以及联合组患者血尿酸改善总有效率分别为 62.2%、73.0% 和 83.8%,联合组显著高于其它两组($P < 0.05$),与文献报道相一致^[12]。混合型高脂血症患者采用单一大剂量他汀类药物治疗增加不良反应发生率,小剂量阿托伐他汀钙联合苯扎贝特的降血脂以及降血尿酸效果肯定,其不良反应发生率为 13.5%,较两药单独应用时未有增加,三组间不良反应发生率差异无统计学意义。阿托伐他汀钙以及苯扎贝特的主要不良反应为肝肾损害以

及血糖升高^[13-14]。本研究治疗过程中患者主要不良反应为恶心等消化道症状,一过性丙氨酸转氨酶升高,所有患者均完成治疗疗程,无一例退出观察,说明两药联合使用治疗混合型高脂血症合并高尿酸血症的安全性及依从性,本研究鉴于随诊时间短,其两药联合应用的远期效果值得在以后的研究中进一步丰富完善。

综上所述,小剂量阿托伐他汀钙联合苯扎贝特治疗混合型高脂血症合并高尿酸血症可有效改善患者血脂及血尿酸代谢紊乱,总有效率显著提高,且未增加临床不良反应发生率,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 方向明,杜丽波,刘振国,等.阿托伐他汀联合还原型谷胱甘肽对高脂血症大鼠血脂代谢及抗氧化的影响[J].临床医学工程,2010,17(12):1-3.
- [2] 心血管疾病合并无症状高尿酸血症诊治中国专家共识小组.心血管疾病合并无症状高尿酸血症诊治建议(第二版)[J].中国心血管病研究,2012,10(4):241-249.
- [3] 桑成武,谢军,孙媛媛.阿托伐他汀钙对老老年高血压合并颈动脉粥样硬化斑块患者 C 反应蛋白的影响[J].安徽医药,2012,16(1):109-110.
- [4] BAIGENT C, BLACKWELLI L, EMBERSON J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials[J]. Lancet, 2010,376(9753):1670-1681.
- [5] 景月月.高尿酸血症与心血管危险因素的关系[J].疑难病杂志,2012,11(12):973-975.
- [6] 吴应红,周晓芳.高血压与高脂血症的相关性[J].实用医院临床杂志,2011,8(3):162-164.
- [7] 王占成,阮长武,姬文慧,等.无症状高尿酸血症与高血压关系的临床研究[J].医学综述,2013,19(23):4367-4369.
- [8] 吕颖,程曼丽,赵朝,等.长期小剂量阿托伐他汀联合非诺贝特对脂代谢异常高危人群血脂的影响[J].陕西医学杂志,2011,40(2):207-209.
- [9] 周敏,吴文军,徐嘉贺,等.不同剂量阿托伐他汀对脑梗死患者疗效、血脂及颈动脉内膜的影响[J].安徽医药,2014,18(4):748-750.
- [10] 陆艳,王莉.阿托伐他汀钙联合非诺贝特治疗混合性高脂血症合并高尿酸血症的临床研究[J].临床心身疾病杂志,2015,21(z1):236.
- [11] 宋忠海.阿托伐他汀钙治疗高脂血症合并高尿酸血症 38 例[J].中国中医药现代远程教育,2013,11(5):54-55.
- [12] 王月芳.阿托伐他汀联合非诺贝特治疗混合性高脂血症 80 例[J].中国药业,2010,19(1):53-54.
- [13] 韩英.阿托伐他汀钙联合苯扎贝特治疗高脂血症临床疗效观察[J].中国医药导刊,2012,14(5):838-839.
- [14] 骆琼,马丽,叶瑞林.阿托伐他汀联合非诺贝特对冠心病并糖尿病患者疗效与安全性[J].心血管康复医学杂志,2014,23(4):428-432.

(收稿日期:2016-06-08,修回日期:2018-04-30)