

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research阿托伐他汀在2型糖尿病心肌病患者中的
临床研究

Clinical trial of atorvastatin in patients with type 2 diabetes cardiomyopathy

孙继舒^{1a}, 郝 赛^{1a}, 陈 敏^{1a},
马红玉^{1b}(1. 邢台市中心医院 a. 内分泌血液科; b. 老年
病科, 河北 邢台 054000)SUN Ji - shu^{1a}, HAO Sai^{1a},
CHEN Min^{1a}, MA Hong - yu^{1b}(1. a. Department of Endocrinology and
Hematology; b. Department of Geriatrics,
Xingtai Central Hospital, Xingtai
054000, Hebei Province, China)

摘要:目的 观察阿托伐他汀钙片在2型糖尿病心肌病患者中的临床疗效和安全性。**方法** 纳入我院治疗的2型糖尿病心肌病患者,依据治疗方案分为试验组和对照组。对照组采用常规治疗;试验组联合阿托伐他汀钙片20 mg·d⁻¹口服,持续治疗4周。比较2组的心功能、血脂、血糖、自噬相关蛋白及磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)通路相关mRNA表达,并进行安全性评价。**结果** 本研究共纳入198例患者,试验组104例、对照组94例。治疗4周后,试验组的临床总有效率为92.31%(96例/104例),显著高于对照组的80.85%(76例/94例)($P < 0.05$)。治疗后,试验组和对照组的左心室舒张末期直径分别为(54.41 ± 3.87)和(58.62 ± 3.44)mm,左心室舒张末期容积分别为(115.63 ± 8.06)和(121.53 ± 9.88)mL,左心室收缩末期直径分别为(30.34 ± 3.52)和(34.84 ± 3.46)mm,左心室收缩末期容积分别为(69.72 ± 6.32)和(76.57 ± 6.24)mL,左心室射血分数分别为(52.30 ± 5.53)%和(48.52 ± 4.21)%,总胆固醇分别为(4.48 ± 1.32)和(5.92 ± 1.76)mmol·L⁻¹,甘油三酯分别为(1.75 ± 0.52)和(2.38 ± 0.57)mmol·L⁻¹,低密度脂蛋白胆固醇分别为(2.49 ± 0.65)和(3.32 ± 1.21)mmol·L⁻¹,高密度脂蛋白胆固醇分别为(1.02 ± 0.26)和(0.80 ± 0.21)mmol·L⁻¹,苯氯素1水平分别为(3.28 ± 0.43)和(2.62 ± 0.41)ng·mL⁻¹,自噬相关基因7水平分别为(6.38 ± 1.07)和(4.60 ± 0.86)ng·mL⁻¹,PI3K mRNA相对表达水平分别为0.68 ± 0.25和0.94 ± 0.28,Akt mRNA相对表达水平分别为0.58 ± 0.27和0.95 ± 0.30,mTOR mRNA相对表达水平分别为0.66 ± 0.31和0.98 ± 0.32,试验组的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。试验组的药物不良反应包括肝功能异常、胃肠道反应和肌痛;对照组有肝功能异常和胃肠道反应。试验组的总药物不良反应发生率为5.77%(6例/104例),对照组为3.19%(3例/94例),在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 阿托伐他汀片能够显著改善2型糖尿病心肌病患者的心脏结构和功能,调节血脂水平,同时经由促进自噬体形成、下调PI3K/Akt/mTOR通路活性,达到保护心脏的目的。

关键词:阿托伐他汀钙片;2型糖尿病心肌病;心脏重构;磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路;自噬

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.05.003

中图分类号:R587.1 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2026)05-0612-07

基金项目:邢台市重点研发计划基金资助项目
(2023ZC070)

作者简介:孙继舒(1993-),女,主治医师,主要从事内分泌相关的临床工作和研究

通信作者:马红玉,主治医师

MP: 18232112725

E-mail:664503213@qq.com

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of atorvastatin calcium tablets in patients with type 2 diabetes cardiomyopathy. **Methods** Patients with type 2 diabetic cardiomyopathy admitted to our hospital were divided into treatment group and control group according to the treatment methods. The control group received

conventional therapy, while the treatment group was administered atorvastatin calcium tablets at $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, orally for 4 weeks. The heart function, blood lipids, blood glucose, autophagy-related proteins and the relative expression levels of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) pathway-related mRNA were compared between the two groups, along with a safety evaluation. **Results** A total of 198 patients were included, with 104 in treatment group and 94 in control group. After 4 weeks of treatment, the total clinical effective rate of treatment group was 92.31% (96 cases/104 cases), significantly higher than control group's 80.85% (76 cases/94 cases) ($P < 0.05$). After treatment, the left ventricular end diastolic diameter of treatment group and control group were (54.41 ± 3.87) and (58.62 ± 3.44) mm, respectively; the left ventricular end diastolic volume were (115.63 ± 8.06) and (121.53 ± 9.88) mL, respectively; the left ventricular end systolic diameter were (30.34 ± 3.52) and (34.84 ± 3.46) mm, respectively; the left ventricular end systolic volume were (69.72 ± 6.32) and (76.57 ± 6.24) mL, respectively; the left ventricular ejection fraction were (52.30 ± 5.53)% and (48.52 ± 4.21)%, respectively; the total cholesterol were (4.48 ± 1.32) and (5.92 ± 1.76) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; triglycerides were (1.75 ± 0.52) and (2.38 ± 0.57) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; low-density lipoprotein cholesterol were (2.49 ± 0.65) and (3.32 ± 1.21) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; high-density lipoprotein cholesterol were (1.02 ± 0.26) and (0.80 ± 0.21) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the levels of benzyl chloride 1 were (3.28 ± 0.43) and (2.62 ± 0.41) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the levels of autophagy related gene 7 were (6.38 ± 1.07) and (4.60 ± 0.86) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the relative expression levels of *PI3K* mRNA were 0.68 ± 0.25 and 0.94 ± 0.28 , respectively; the relative expression levels of *Akt* mRNA were 0.58 ± 0.27 and 0.95 ± 0.30 , respectively; the relative expression levels of *mTOR* mRNA were 0.66 ± 0.31 and 0.98 ± 0.32 , respectively. The above indicators in treatment group were statistically significant compared with control group (all $P < 0.05$). The adverse drug reactions in treatment group include liver dysfunction, gastrointestinal reactions and muscle pain; the control group had abnormal liver function and gastrointestinal reactions. The total incidence of adverse drug reactions in treatment group was 5.77% (6 cases/104 cases), while in control group was 3.19% (3 cases/94 cases). There was no statistically significant difference between the two groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin tablets can significantly improve cardiac structure and function, and regulate blood lipid levels in patients with type 2 diabetic cardiomyopathy. Additionally, it exerts cardioprotective effects by promoting autophagosome formation and downregulating the activity of the PI3K/Akt/mTOR pathway.

Key words: atorvastatin calcium tablet; type 2 diabetes cardiomyopathy; cardiac remodeling; phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/ mammalian target of rapamycin signaling pathway; autophagy

心血管疾病是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的主要死亡原因^[1],其中心肌病是常见并发症^[2]。心肌病与心脏重构密切相关,后者是心脏对持续损伤的适应性改变,涉及心肌细胞凋亡、纤维化、能量代谢紊乱等^[3-6],最终可导致心力衰竭。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/ mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)信号通路在细胞生长、代谢、自噬和凋亡中发挥重要作用^[4],其异常激活与心脏重构和心力衰竭发展密切相关。自噬是细胞实现内环境稳态的重要调控方式之一^[8],干预PI3K/Akt/mTOR级联反应,既能增强细胞自噬,又可以削弱心肌损伤程度^[9]。阿托伐他汀在降脂作用之外,兼具抑制炎症反应、清除氧自

由基及延缓组织纤维化等多重药理效应^[10-11],可能通过调节自噬和PI3K/Akt/mTOR通路影响心脏重构^[12]。本研究旨在观察阿托伐他汀对2型糖尿病心肌病患者的临床疗效和安全性,并进一步探索其对心脏重构的影响及对PI3K/Akt/mTOR信号级联及自噬标志蛋白表达的调节机制。

材料、对象与方法

1 研究对象

2023年3月1日至2025年1月15日以我院收治的糖尿病心肌病患者纳入为研究对象,本研究经邢台市中心医院医学伦理委员会审批(伦理批号:2023-KY-57)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[13]中关于糖尿病的诊断标准;年龄在35至75岁之间;除心肌病外,无其他心脏病史;没有糖尿病酮症酸中毒或其他急性并发症;无免疫系统疾病。

排除标准 确诊为1型糖尿病患者;存在严重的电解质紊乱或酸碱平衡失调者;对阿托伐他汀或其辅料有过敏史者;存在病历资料不完整,关键数据缺失者。

2 药品、试剂与仪器

阿托伐他汀钙片,规格:每片10 mg,批号:K2509062,批准文号:国药准字H20243097,辽宁沈阳辉瑞制药有限公司(大连)生产;二甲双胍片,规格:每片0.5 g,批号:20230908,批准文号:国药准字H11021518,北京四环制药有限公司生产;格列美脲片,规格:每片2 mg,批号:20231105,批准文号:国药准字H20041838,江苏赛诺菲(杭州)制药有限公司生产;门冬胰岛素注射液,规格:每支3 mL/300单位,批号:20231025,批准文号:国药准字J20150073,美国诺和诺德(中国)制药有限公司生产;人自噬相关蛋白7 (autophagy related protein 7, Atg7)酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒、人自噬效应蛋白苣氯素(Beclin-1) ELISA试剂盒,均由江苏酶免实业有限公司生产;TRIzol试剂,美国Invitrogen公司生产;反转录试剂盒、荧光定量聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR)试剂盒,均由美国Thermo Fisher Scientific公司生产。

AU680全自动生化分析仪,美国Beckman Coulter公司产品;D-10全自动糖化血红蛋白分析系统和CFX96 Touch实时荧光定量PCR仪,均为美国Bio-Rad公司产品;Vivid E95彩色多普勒超声显像仪,美国GE公司产品;5424R高速冷冻离心机,德国Eppendorf公司产品。

3 分组与治疗方法

依据治疗策略的不同,将受试者分为试验组和对照组。所有参与者均根据标准化的医疗方案接受治疗,包括限制钠和脂肪的摄入、使用钙拮抗药、阿司匹林、利尿药,以及血管紧张素转换酶抑制药或血管紧张素Ⅱ受体拮抗药和β受体阻滞药,同时对血糖进行严格管理。试验组在此基础上联用阿托伐他汀钙片,每日1次,每次20 mg,治疗周期为4周。

4 观察指标与疗效判定

心功能指标检测 于治疗前后,检测2组患者的心功能,检测参数包括左心室舒张末期直径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室舒

张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左心室收缩末期直径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、左心室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)和左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

实验室指标检测 于治疗前后,在清晨采集2组患者的空腹血液5 mL,以3 000 r·min⁻¹离心5 min,分离上层血清,并将其保存在-20℃的冷冻条件下以备检测。用全自动生化分析仪测量总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)以及空腹血糖(fasting plasma glucose, FBG)水平。同时,用全自动糖化血红蛋白分析系统来测定血清中的糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)的浓度。用ELISA法检测血清自噬相关蛋白自噬相关基因7 (autophagy-related gene 7, Atg7)以及苣氯素1(Beclin1)水平。

相关mRNA相对表达水平检测^[14] 2组患者的血液样本与磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)缓冲液按1:1比例混合,混合液随后被缓慢加入到淋巴细胞分离液的表面,之后以2 000 r·min⁻¹离心30 min。离心完成后,吸出位于管中的白色细胞层,放入新的离心管中,并用PBS缓冲液7 mL进行2次清洗,以获得单个核细胞。单个核细胞分离后,向其添加TRIzol试剂提取的总核糖核酸(ribonucleic acid, RNA),用反转录试剂盒将RNA反转录为互补脱氧核糖核酸(complementary deoxyribonucleic acid, cDNA),然后进行荧光定量PCR,用2^{-ΔΔCt}法分析*PI3K*、*Akt*和*mTOR* mRNA相对表达水平,其引物序列参见表1。

临床疗效评价^[15] 根据心功能改善情况、症状缓解程度及血脂达标情况综合评定疗效。显效:心功能改善2级或以上,或心功能恢复至Ⅰ级,临床症状

表1 引物序列

Table 1 Primer sequence

Target gene	Primer direction	Primer sequence (5'-3')
<i>PI3K</i>	Forward	ACCTGATGGTCTCAAAAGATGGT
	Reverse	AGCTCCACCCATTGCTTCAA
<i>Akt</i>	Forward	CCAGGATCCATGGGTAGGAAC
	Reverse	CTGGCCACAGCCTCTGATG
<i>mTOR</i>	Forward	AAGCCGCGCGAACCTC
	Reverse	CTGGTTTCCTCATTCCGGCT
<i>GAPDH</i>	Forward	TGGACCTGACTTGCCGCTCTA
	Reverse	CCCTGTTGCTGTAGCCAAATT

显著缓解, TC 下降 $\geq 20\%$ 或 TG 下降 $\geq 40\%$ 或 HDL-C 上升 $\geq 0.26 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 有效: 心功能改善 1 级, 临床症状有所缓解, TC 下降 $10\% \sim 20\%$ 或 TG 下降 $20\% \sim 40\%$ 或 HDL-C 升 $0.10 \sim 0.26 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 无效: 心功能未改善或进一步恶化, 症状未见缓解, 血脂指标未符合上述规定。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价^[16] 系统记录 2 组研究对象治疗期间的药物不良反应, 分类如下: 肝功异常(转氨酶升高 >3 倍上限)、肾功异常(血肌酐升高)、肌肉相关事件(肌痛、肌无力或肌酸激酶升高 >5 倍上限)、胃肠道症状及其他不良情况。

5 统计学处理

用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。分类变量用率(%)表示, 比较用卡方检验; 连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用独立样本 t 检验, 组内比较用配对 t 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入 198 例, 其中对照组 94 例, 试验组 104 例。2 组患者的年龄、性别、体质量、体质量指数、心率、血压、心功能分级、糖尿病病程及用药情况等一般资料比较, 在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 组间具有可比性, 见表 2。

2 2 组患者心功能指标的比较

治疗后, 试验组和对照组的 LVEDD、LVEDV、LVESD 及 LVESV 均显著降低, LVEF 显著升高(均 $P < 0.05$); 且与对照组相比, 试验组的 LVEDD、LVEDV、LVESD 及 LVESV 均显著降低, LVEF 显著升高(均 $P < 0.05$), 见表 3。

3 2 组患者生化指标的比较

治疗后, 试验组的 TG、TC、LDL-C、FPG 和 HbA1c 均显著降低, HDL-C 显著升高(均 $P < 0.05$); 对照组的 FPG 和 HbA1c 均显著降低(均 $P < 0.05$), TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后, 试验组的 TG、TC 和 LDL-C 均显著低于对照组, HDL-C 显著高于对照组(均 $P < 0.05$), FPG 和 HbA1c 在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 4。

表 2 2 组患者一般资料的比较

Table 2 Comparison of general information between two groups of patients

Item	Control($n=94$)	Treatment($n=104$)
Sex (male/female)	49/45	51/53
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	55.27 $\pm$ 16.89	57.63 $\pm$ 17.25
Course of diabetes (year, $\bar{x} \pm s$)	8.15 $\pm$ 3.28	8.52 $\pm$ 3.46
Weight (kg, $\bar{x} \pm s$)	68.42 $\pm$ 10.35	69.15 $\pm$ 10.68
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^2$, $\bar{x} \pm s$)	24.07 $\pm$ 1.47	24.12 $\pm$ 1.59
HR (beat $\cdot \text{min}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	76.35 $\pm$ 8.42	77.18 $\pm$ 8.76
SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	133.57 $\pm$ 8.16	134.84 $\pm$ 8.89
DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	82.65 $\pm$ 7.82	83.46 $\pm$ 7.71
NYHA class (n , %)		
I	30(31.91)	38(36.54)
II	37(39.36)	42(40.38)
III ~ IV	27(28.73)	24(23.08)
Metformin use (n , %)	61(64.89)	68(65.38)
Sulfonylureas use (n , %)	22(23.40)	24(23.08)
Insulin use (n , %)	11(11.70)	12(11.54)

BMI: Body mass index; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; NYHA: New York Heart Association; Control group: Given standard treatment; Treatment group: Given standard treatment plus atorvastatin tablets $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$.

表 3 2 组患者心功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of heart function indicators of the two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=94$)		Treatment($n=104$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
LVEDD (mm)	62.48 $\pm$ 4.58	58.62 $\pm$ 3.44 *	62.73 $\pm$ 4.52	54.41 $\pm$ 3.87 *#
LVEDV (mL)	135.84 $\pm$ 9.02	121.53 $\pm$ 9.88 *	136.43 $\pm$ 9.14	115.63 $\pm$ 8.06 *#
LVESD (mm)	38.53 $\pm$ 3.21	34.84 $\pm$ 3.46 *	38.86 $\pm$ 3.30	30.34 $\pm$ 3.52 *#
LVESV (mL)	85.23 $\pm$ 6.86	76.57 $\pm$ 6.24 *	86.32 $\pm$ 6.89	69.72 $\pm$ 6.32 *#
LVEF (%)	45.05 $\pm$ 4.32	48.52 $\pm$ 4.21 *	45.76 $\pm$ 4.26	52.30 $\pm$ 5.53 *#

LVEDD: Left ventricular end - diastolic diameter; LVEDV: Left ventricular end - diastolic volume; LVESD: Left ventricular end - systolic diameter; LVESV: Left ventricular end - systolic volume; LVEF: Left ventricular ejection fraction; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

4 2 组患者自噬相关指标的比较

治疗后,试验组的血清 Beclin1 和 Atg7 水平较治疗前均显著升高(均 $P < 0.05$),对照组的 Beclin1 和 Atg7 水平较治疗前在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后,试验组的 Beclin1 和 Atg7 水平均显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表 5。

5 2 组患者 PI3K/Akt/mTOR 通路相关 mRNA 表达水平的比较

治疗后,试验组的 *PI3K*、*Akt* 和 *mTOR* mRNA 相对表达水平较治疗前均显著降低(均 $P < 0.05$),对照组的 *PI3K*、*Akt* 和 *mTOR* mRNA 相对表达水平较治疗前在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后,试验组的 *PI3K*、*Akt* 和 *mTOR* mRNA 相对表达水平

均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 6。

6 2 组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组的总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),见表 7。

表 7 2 组患者临床疗效的比较($n, \%$)

Table 7 Comparison of clinical efficacy between two groups($n, \%$)

Item	Control($n = 94$)	Treatment($n = 104$)
Markedly Effective	34(36.17)	58(55.77)
Effective	42(44.68)	38(36.54)
Ineffective	18(19.15)	8(7.69)
Total effective rate	76(80.85)	96(92.31)*

Compared with control group, * $P < 0.05$.

表 4 2 组患者生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of biochemical indicators of two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 94$)		Treatment($n = 104$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
TG($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.52 $\pm$ 0.63	2.38 $\pm$ 0.57	2.60 $\pm$ 0.65	1.75 $\pm$ 0.52*#
TC($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	6.31 $\pm$ 1.94	5.92 $\pm$ 1.76	6.24 $\pm$ 1.88	4.48 $\pm$ 1.32*#
HDL-C($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.82 $\pm$ 0.24	0.80 $\pm$ 0.21	0.85 $\pm$ 0.27	1.02 $\pm$ 0.26*#
LDL-C($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.64 $\pm$ 1.42	3.32 $\pm$ 1.21	3.52 $\pm$ 1.35	2.49 $\pm$ 0.65*#
FPG($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	12.54 $\pm$ 3.22	9.68 $\pm$ 3.04*	12.87 $\pm$ 3.12	9.08 $\pm$ 2.45*
HbA1c($\%$)	11.21 $\pm$ 1.73	9.25 $\pm$ 1.33*	11.54 $\pm$ 1.81	9.03 $\pm$ 1.02*

TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol; FPG: Fasting plasma glucose; HbA1c: Glycosylated hemoglobin; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

表 5 2 组患者自噬相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of autophagy related indicators in two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 94$)		Treatment($n = 104$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Beclin1($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	2.31 $\pm$ 0.44	2.62 $\pm$ 0.41	2.33 $\pm$ 0.42	3.28 $\pm$ 0.43*#
Atg7($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	4.32 $\pm$ 0.91	4.60 $\pm$ 0.86	4.19 $\pm$ 0.84	6.38 $\pm$ 1.07*#

Beclin1: Benzyl chloride 1; Atg7: Autophagy-related gene 7; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

表 6 2 组患者磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)通路相关 mRNA 相对表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of relative expression levels of mRNA related to the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian rapamycin target protein (PI3K/Akt/mTOR) pathway between the two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 94$)		Treatment($n = 104$)	
	Before Treatment	After Treatment	Before Treatment	After Treatment
<i>PI3K</i> mRNA	1.00 $\pm$ 0.23	0.94 $\pm$ 0.28	1.03 $\pm$ 0.24	0.68 $\pm$ 0.25*#
<i>Akt</i> mRNA	1.00 $\pm$ 0.21	0.95 $\pm$ 0.30	1.01 $\pm$ 0.23	0.58 $\pm$ 0.27*#
<i>mTOR</i> mRNA	1.00 $\pm$ 0.19	0.98 $\pm$ 0.32	0.98 $\pm$ 0.22	0.66 $\pm$ 0.31*#

Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

7 安全性评价

治疗期间, 试验组出现肝功能异常 2 例 (1.92%)、胃肠道反应 3 例 (2.88%)、肌痛 1 例 (0.96%), 总药物不良反应发生率为 5.77% (6 例/104 例); 对照组出现肝功能异常 1 例 (1.06%)、胃肠道反应 2 例 (2.13%), 总药物不良反应发生率为 3.19% (3 例/94 例)。2 组患者均未发生重度药物不良反应。2 组的总药物不良反应发生率比较, 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

2 型糖尿病心肌病的发生发展与糖脂代谢紊乱、氧化应激、微血管损伤及心肌纤维化密切相关, 最终导致心脏结构重构及收缩/舒张功能障碍^[17-18]。目前, 临床治疗仍以综合干预为主, 包括控制血糖、血压、血脂及对症处理等措施^[19], 但由于不同患者疗效差异较大, 针对心肌重构的特异性治疗手段相对有限。因此, 探索具有多重作用机制的药物具有重要临床意义。

既往研究已证实, 他汀类药物除调脂作用外, 还具有改善内皮功能、抗炎及抗纤维化等“多效性”作用。TAN 等^[20]研究指出, 他汀类药物可以改善心力衰竭患者预后; WANG 等^[21]研究表明, 在心肌梗死后人群中发现阿托伐他汀可以降低心室重构程度及心血管事件风险; LIN 等^[22]进一步证实, 阿托伐他汀可以缓解心肌细胞中的脂质积累和由起搏诱导的左心室心肌纤维化。本研究结果与上述研究基本一致, 在常规治疗基础上, 联合阿托伐他汀后, 患者 LVEDD、LVEDV、LVESD 及 LVESV 均显著下降, LVEF 显著升高, 提示其能够有效改善心脏结构及收缩功能。此外, 本研究中, 血脂指标 (TC、TG、LDL-C 均下降, HDL-C 升高) 改善幅度亦显著优于对照组, 与既往关于阿托伐他汀降脂效果的报道一致^[11-12], 进一步支持其在糖尿病合并心脏病患者中的应用价值。在糖代谢方面, 本研究发现, 治疗后, 2 组的 FPG 及 HbA1c 均下降, 但组间比较, 在统计学上差异无统计学意义, 这与部分文献报道相符, 即中等剂量阿托伐他汀对血糖代谢影响较为有限^[23-24]。其原因可能一方面在于, 本研究干预时间仅 4 周, 尚不足以观察长期代谢效应; 另一方面, 2 组患者均接受规范降糖治疗, 血糖改善主要来源于基础治疗方案, 从而弱化了阿托伐他汀的附

加效应。此外, 本研究中, 阿托伐他汀相关药物不良反应发生率较低, 与对照组比较, 在统计学上差异无统计学意义, 未见严重不良事件, 提示其短期应用具有良好耐受性。

近年来研究认为, 自噬失衡在糖尿病心肌病发生发展中发挥重要作用, 而 PI3K/Akt/mTOR 信号通路是调控自噬的核心通路之一^[25-26]。已有研究表明, 抑制该通路可以增强心肌细胞自噬水平, 从而减轻高糖诱导的心肌损伤^[27]。本研究显示, 阿托伐他汀治疗后, Beclin1 和 Atg7 水平均显著升高, 同时 PI3K、Akt、mTOR mRNA 相对表达水平均明显下降, 提示其可能通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路、激活自噬过程, 从而发挥心肌保护作用。这一结果与 YOU 等^[28]及 NING 等^[29]的基础研究结论一致, 进一步从临床层面支持了该信号通路在糖尿病心肌病中的重要作用。

本研究提示: 阿托伐他汀在常规治疗基础上可以显著改善 2 型糖尿病心脏病患者的心功能及血脂水平, 其作用可能与促进自噬及抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关, 且具有良好的安全性, 具有一定的临床推广价值。本研究仍存在一定局限性, 如观察时间较短, 未能评估长期疗效及预后; 机制研究主要基于外周血指标, 缺乏心肌组织层面的直接证据; 此外未开展不同剂量及亚组分析。未来仍需开展多中心、大样本、长期随访研究, 并结合蛋白水平及信号通路活性检测, 以进一步验证其作用机制。

参考文献:

- [1] KELSEY M D, NELSON A J, GREEN J B, et al. Guidelines for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: JACC guideline comparison [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79 (18): 1849—1857.
- [2] VIIGIMAA M, SACHINIDIS A, TOUMPOURLEKA M et al. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18 (2): 110—116.
- [3] PAN K L, HSU Y C, CHANG S T, et al. The role of cardiac fibrosis in diabetic cardiomyopathy: From pathophysiology to clinical diagnostic tools [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (10): 86—90.
- [4] 孔俊杰, 吴鹏翠, 阳军. 沙库巴曲缬沙坦治疗缺血性心脏病心室重构的临床观察 [J]. *中国医师杂志*, 2022, 24 (7): 1069—1071.
- [5] MEAGHER P B, LEE X A, LEE J, et al. Cardiac fibrosis: Key role of integrins in cardiac homeostasis and remodeling [J]. *Cells*, 2021, 10 (4): 77—87.
- [6] WANG P, XU S, XU J, et al. Elevated MCU expression by CaMKII δ B limits pathological cardiac remodeling [J]. *Circulation*,

- 2022,145(14):1067—1083.
- [7] 张成森,刘锐,鲍永辉,等. 转化生长因子- β /Smads 信号通路在急性心肌梗死左心室重构中的研究进展[J]. 中国心血管病研究,2023,21(3):213—218.
- [8] EDIRIWEERA M K, TENNEKON K H, SAMARAKOON S R. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019,59(3):147—160.
- [9] RABINOVICH - NIKITIN I, KIRSHENBAUM E, KIRSHENBAUM L A. Autophagy, clock genes, and cardiovascular disease[J]. *Can J Cardiol*,2023,39(12):1772—1780.
- [10] DAI Y, CHEN Y, WEI G, *et al.* Ivabradine protects rats against myocardial infarction through reinforcing autophagy *via* inhibiting PI3K/AKT/mTOR/p70S6K pathway[J]. *Bioengineered*, 2021,12(1):1826—1837.
- [11] 杨志英,曹玲,蒙伟豪,等. 依洛尤单抗联合阿托伐他汀对极高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者的降脂效果评价[J]. 中国全科医学,2021,24(S1):26—29.
- [12] LI R, SHI T, XING E, *et al.* Atorvastatin calcium tablets on inflammatory factors, hemorheology and renal function damage indexes in patients with diabetic nephropathy[J]. *Pak J Med Sci*, 2021,37(5):1392—1396.
- [13] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315—409.
- [14] GLAVIANO A, FOO A S C, LAM H Y, *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer[J]. *Mol Cancer*,2023,22(1):138—145.
- [15] 陈伟刚,齐玉婕,吴鹏宇,等. 达格列净联合阿托伐他汀治疗糖尿病性心肌病的疗效观察[J]. 中国药物与临床,2025,25(4):256—260
- [16] 他汀类药物安全性评价专家共识[J]. 中华心血管病杂志,2014,42(11):890—894
- [17] MAYA L, VILLARREAL F J. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy and myocardial fibrosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010,48(3):524—529.
- [18] HUANG K, LUO X, LIAO B, *et al.* Insights into SGLT2 inhibitor treatment of diabetic cardiomyopathy: Focus on the mechanisms[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2023,22(1):86—90.
- [19] STANTON A M, VADUGANATHAN M, CHANG L S, *et al.* Asymptomatic diabetic cardiomyopathy: An underrecognized entity in type 2 diabetes[J]. *Curr Diab Rep*,2021,21(10):41—45.
- [20] TAN Y, ZHANG Z, ZHENG C, *et al.* Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: Preclinical and clinical evidence[J]. *Nat Rev Cardiol*,2020,17(9):585—607.
- [21] WANG D, BAI L, CUI X R, *et al.* Effectiveness of atorvastatin in the treatment of asymptomatic heart failure after myocardial infarction: A clinical study [J]. *Adv Ther*, 2020, 37 (11): 4649—4659.
- [22] LIN Y S, LIP G Y H, HO W C, *et al.* Statins to prevent pacing - induced cardiomyopathy: Evidence from the bench applied to clinical studies[J]. *Heart Rhythm*,2022,19(6):960—968.
- [23] KLINNIKOVA M G, KOLDYSHEVA E V, TURSUNOVA N V, *et al.* Features of myocardial remodeling and changes in the blood lipid spectrum in experimental doxorubicin - induced cardiomyopathy and atorvastatin administration[J]. *Bull Exp Biol Med*,2020,170(1):24—29.
- [24] ABBASI F, LAMENDOLA C, HARRIS C S, *et al.* Statins are associated with increased insulin resistance and secretion [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2021, 41(11):2786—2797.
- [25] MANSI I A, CHANSARD M, LINGVAY I, *et al.* Association of statin therapy initiation with diabetes progression: A retrospective matched - cohort study [J]. *JAMA Intern Med*,2021, 181(12): 1562—1574.
- [26] 黄翠华,林露,黄丽珊,等. 线粒体自噬在糖尿病心肌病中的研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志,2023,39(6):522—526.
- [27] KANAMORI H, NARUSE G, YOSHIDA A, *et al.* Morphological characteristics in diabetic cardiomyopathy associated with autophagy [J]. *J Cardiol*,2021,77(1):30—40.
- [28] YOU P, CHEN H, HAN W, *et al.* miR - 200a - 3p overexpression alleviates diabetic cardiomyopathy injury in mice by regulating autophagy through the FOXO3/Mst1/Sir3/AMPK axis [J/OL]. *PeerJ*,2023, 11: e15840. 2023 - 02 - 15 [2025 - 05 - 13]. <https://doi.org/10.7717/peerj.15840>.
- [29] NING S, ZHANG S, GUO Z. microRNA - 494 regulates high glucose - induced cardiomyocyte apoptosis and autophagy by PI3K/AKT/mTOR signalling pathway[J]. *ESC Heart Fail*,2023,10(2):1401—1411.

(本文编辑:马凌云 投稿日期:2025 - 05 - 20)

作者更正

刘文芳,林阳,杨克旭等于2019年第35卷第10期925—928页发表的《阿托伐他汀钙及其主要代谢物在中国健康成年男性中的药代动力学和生物等效性研究》现进行更正。第927页表1中两处AUC的单位“ $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ ”存在笔误,应为“ $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ”。