

重组肠促胰岛素分泌肽对B细胞功能和胰岛素敏感性的影响研究^Δ

罗涌*,李彦,刘维娟,郭莲,阳皓,徐伟,王怡,王邦琼,向娟(重庆三峡中心医院内分泌科,重庆 404000)

中图分类号 R977.1⁺5;R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)34-3216-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.34.17

摘要 目的:研究重组肠促胰岛素分泌肽对单用磺脲类(SUs)降糖药控制不佳的2型糖尿病(T2DM)患者的治疗效果及其对B细胞功能和胰岛素敏感性的影响。方法:纳入单用SUs降糖药治疗3个月以上血糖控制不佳的T2DM患者85例,早晚餐前皮下注射重组肠促胰岛素分泌肽治疗16周。采用胰岛B细胞功能指数(HOMA-B)及早期胰岛素分泌指数($\Delta I30/\Delta G30$)评估B细胞功能;正常血糖胰岛素钳夹试验评估胰岛素敏感性。测定治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})等。结果:与治疗前比较,肠促胰岛素分泌肽治疗16周后,FPG、2hPG及HbA_{1c}均明显下降($P<0.01$); $\Delta I30/\Delta G30$ 、HOMA-B以及胰岛素敏感指数(M/I)均显著升高($P<0.01$)。结论:重组肠促胰岛素分泌肽能显著改善胰岛B细胞功能,增强胰岛素敏感性,有效治疗单药治疗疗效不佳的T2DM。

关键词 重组肠促胰岛素分泌肽;2型糖尿病;胰岛素敏感指数;胰岛B细胞功能

Effects of Recombinant Incretin Peptide on B-cell Function and Insulin Sensitivity

LUO Yong, LI Yan, LIU Wei-juan, GUO Lian, YANG Hao, XU Wei, WANG Yi, WANG Bang-qiong, XIANG Juan (Dept. of Endocrinology, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of recombinant incretin peptide on poor control of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) by sulfonylureas (SUs) alone, as well as B-cell function and insulin sensitivity. METHODS: 85 T2DM patients with poor control of blood glucose after more than 3 months of SUs treatment were included. They were given hypodermic injection of recombinant incretin peptide before breakfast and supper for 16 weeks. B-cell function was evaluated by HOMA-B and early insulin secretion index ($\Delta I30/\Delta G30$); insulin sensitivity was evaluated by euglycemic insulin clamp test. The fasting blood glucose (FPG), 2 h postprandial plasma glucose (2hPG) and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) were all tested before and after treatment. RESULTS: Compared with baseline levels, FPG, 2hPG and HbA_{1c} were all significantly reduced after treatment of recombinant incretin peptide for 16 weeks ($P<0.01$); $\Delta I30/\Delta G30$, HOMA-B and insulin sensitivity index (M/I) were all improved significantly ($P<0.01$). CONCLUSIONS: Recombinant incretin peptide could improve B-cell function, enhance insulin sensitivity and make better glucose control after monotherapy failure.

KEY WORDS Recombinant incretin peptide; Type 2 diabetes mellitus; Insulin sensitivity index; B-cell function

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种进展性疾病。胰岛素抵抗和胰岛B细胞功能缺陷是其发病的两大病理生理基础,也是目前2型糖尿病患者血糖较难长期良好控制的病理生理基础^[1]。对于2型糖尿病患者,在高血糖形成之前,B细胞功能减退就已经开始,当患者被诊断为2型糖尿病时,其B细胞功能已丧失50%;诊断之后,B细胞功能还将以每年4%的速度进行性减退。因此,如何积极有效地改善B细胞功能及胰岛素敏感性,是当今研究的热点^[2]。研究显示,胰高血糖素样肽1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)不仅可发挥葡萄糖依赖性降糖作用,还可保护B细胞,从而延缓2型糖尿病进展^[3-5]。那么,作为GLP-1受体激动剂的重组肠促胰岛素分泌肽是否能有效改善胰岛B细胞功能和胰岛素抵抗呢?本文旨在探讨重组肠促胰岛素分泌肽对口服降糖药效果不佳的2型糖尿病患者B细胞功能以及胰岛素敏感性的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

所有研究对象来源于2011年8月—2012年4月至我院就诊的2型糖尿病患者,共85例,年龄35~70岁,体质指数(BMI)(26.9 ± 1.0)kg/m²,病程0.5~5年,男性55例,女性30例。按2005年国务院《医院管理条例》第33条规定对患者的治疗及风险进行如实告知,患者对治疗均签署知情同意书,治疗方案经医院医学伦理委员会批准。入选标准:①18~65岁的2型糖尿病患者,诊断符合1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准;②单用一种磺脲类降糖药(用量至少是最大推荐剂量的50%,治疗方案至少3个月内未改变)3个月以上,7.5%≤糖化血红蛋白(HbA_{1c})≤11%;③肝、肾功能正常;④BMI 24~27 kg/m²。排除标准:①1型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒,糖尿病高渗状态;②严重胃肠疾病,肝肾功能异常;③胰腺炎病史;④胆结石患者;⑤妊娠或半年内拟妊娠的患者;⑥合并恶性肿瘤患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案。注射用重组肠促胰岛素分泌肽,10 μg,每日早餐和晚餐前15 min腹部皮下注射,共16周。治疗期间维持

Δ基金项目:重庆市科委项目(No.CSTC,2010AB5016);重庆市卫生局项目(No.2010-2-361);重庆市万州区科委项目(No.WZ0105007)

*主任医师。研究方向:2型糖尿病。电话:023-58103142。E-mail:yuyuanly@126.com

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

原使用的磺脲类(SUs)药物、降脂药物剂量,维持试验前的饮食和运动量不变,不加用任何其他降脂药及降糖药。

1.2.2 检测指标。在治疗前、后进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)、胰岛素释放试验以及正常血糖胰岛素钳夹试验,测定血糖、胰岛素、C肽等,计算胰岛素敏感指数(葡萄糖代谢率M与胰岛素I之比,M/I)、早期胰岛素分泌指数($\Delta I30/\Delta G30$)以及胰岛B细胞功能指数(HOMA-B)。

研究对象在试验前2天每日进食碳水化合物不少于150g,隔夜空腹10~15h后,于第1日上午7~9点抽取空腹静脉血,分别测定空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FIns)、空腹血浆C肽(FCP)及HbA_{1c}。随后行OGTT和胰岛素释放试验:于口服75g葡萄糖后30、60、120、180min取血测定血糖、胰岛素与C肽。第2日进行正常血糖胰岛素钳夹试验^[6],测定M/I:钳夹靶血糖为5.0mmol/L,胰岛素输注速度0~5min时段为3mU/(kg·min);5~10min时段为2mU/(kg·min);10~120min时段为1mU/(kg·min)。

1.2.3 指标计算。稳态模型评估法^[7]计算HOMA-B=20×FIns/(FPG-3.5)作为基础状态下的胰岛素分泌指标, $\Delta I30/\Delta G30$ 为糖负荷后30min胰岛素增量与葡萄糖增量的比值。

1.2.4 样本检测。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法,HbA_{1c}测定采用高效液相色谱法,C肽和胰岛素测定采用放射免疫法。

1.3 统计学处理

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用配对t检验和One-Way ANOVA方法分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有数据分析均应用SPSS 11.0统计软件处理。

2 结果

2.1 重组肠促胰岛素分泌肽控制血糖效果

重组肠促胰岛素分泌肽治疗16周后,FPG、2hPG及HbA_{1c}均明显降低($P < 0.01$),见表1。

表1 重组肠促胰岛素分泌肽治疗前后血糖控制指标($\bar{x} \pm s$, $n=85$)

Tab 1 The blood glucose control index before and after the treatment of recombinant incretin peptide($\bar{x} \pm s$, $n=85$)

时间	FPG, mmol/L	2hPG, mmol/L	HbA _{1c} , %
治疗前	9.4 ± 1.8	15.9 ± 2.5	8.8 ± 1.5
治疗后	6.1 ± 0.6*	7.2 ± 0.8*	5.5 ± 0.8*

与治疗前比较: * $P < 0.01$

vs. before treatment: * $P < 0.01$

2.2 重组肠促胰岛素分泌肽对胰岛B细胞功能的影响

重组肠促胰岛素分泌肽治疗16周后,空腹胰岛素、C肽水平和治疗前无明显差异($P > 0.05$);但OGTT 30min胰岛素、C肽水平较治疗前明显升高($P < 0.01$),HOMA-B与 $\Delta I30/\Delta G30$ 较治疗前明显升高($P < 0.01$),见表2。

表2 重组肠促胰岛素分泌肽对胰岛B细胞功能的影响($\bar{x} \pm s$, $n=85$)

Tab 2 The effects of recombinant incretin peptide on B-cell function($\bar{x} \pm s$, $n=85$)

时间	OGTT 30 min 胰岛素, $\mu U/ml$	OGTT 30 min C肽, nmol/L	HOMA-B	$\Delta I30/\Delta G30$
治疗前	30.9 ± 14.7	1.52 ± 0.89	3.23 ± 0.07	4.89 ± 1.22
治疗后	61.0 ± 29.1*	3.09 ± 1.27*	5.63 ± 0.11*	7.66 ± 1.41*

与治疗前比较: * $P < 0.01$

vs. before treatment: * $P < 0.01$

2.3 重组肠促胰岛素分泌肽对胰岛素敏感性的影响

使用正常血糖胰岛素钳夹技术测定M/I。重组肠促胰岛素分泌肽治疗16周后,M/I值从治疗前(5.3 ± 1.4)[mg/(kg·min)]/mU/L×100增加到治疗后(9.2 ± 2.7)[mg/(kg·min)]/mU/L×100,差异有统计学意义($P < 0.01$),见图1。

2.4 低血糖及其他副作用

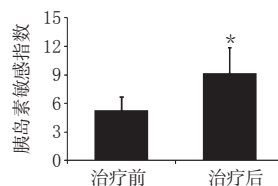


图1 重组肠促胰岛素分泌肽对胰岛素敏感指数的影响
与治疗前比较: * $P < 0.01$

Fig 1 The effects of recombinant incretin peptide on M/I vs. before treatment: * $P < 0.01$

85例患者,治疗16周,共发生低血糖5次,无夜间低血糖。36%的患者有恶心、腹胀、食欲减退等胃肠道不适,但均为一过性。

3 讨论

本研究以磺脲类失效的2型糖尿病为研究对象,发现使用重组肠促胰岛素分泌肽治疗16周后,能明显改善胰岛素敏感性及B细胞功能,从而使血糖得到良好控制。

80%的2型糖尿病患者存在不同程度的胰岛素抵抗^[8],因为不能及时有效地检测胰岛素敏感性而忽略了改善胰岛素敏感性治疗,导致病情的加重,并增加对胰岛素促泌剂类药物的需要量,增加患者负担。提高胰岛素敏感性、降低胰岛素抵抗的治疗措施愈来愈受到高度关注,已是糖尿病治疗的重要新方式^[9]。钳夹试验是评价胰岛素敏感性的金标准^[6]。在不改变原有治疗方案的情况下,使用重组肠促胰岛素分泌肽16周后,正常血糖胰岛素钳夹试验提示M/I值从治疗前(5.3 ± 1.4)[mg/(kg·min)]/mU/L×100增加到治疗后(9.2 ± 2.7)[mg/(kg·min)]/mU/L×100。提示外周组织葡萄糖摄取增加,胰岛素敏感性改善。肠促胰岛素分泌肽能减少高血糖期间胰高血糖素分泌,降低血清胰高血糖素浓度,使肝葡萄糖输出量降低,减少机体对胰岛素的需求,提高机体胰岛素敏感性^[10]。同时还能够作用于中枢神经系统,促进饱感,降低食欲,延缓胃排空,从而协助饮食控制,使体质量减轻^[11],本研究也同时观察到上述现象。这也有利于胰岛素敏感性改善。

B细胞功能的进行性减退是2型糖尿病的主要病理生理变化之一。B细胞量增加和凋亡减少对于2型糖尿病的治疗尤为重要。在B细胞功能正常的个体中,血糖水平升高时,胰岛素分泌快速增加,称为第一相胰岛素反应。但在糖尿病患者中,B细胞对葡萄糖的反应在病程早期即开始减退^[3]。本研究观察到,即使在使用磺脲类降糖药治疗使得B细胞功能减退的情况下,使用肠促胰岛素分泌肽治疗16周后, $\Delta I30/\Delta G30$ 以及HOMA-B均明显升高,表明2型糖尿病患者B细胞功能部分恢复,内源性胰岛素分泌改善。动物研究发现,GLP-1可通过刺激B细胞新生、生长和增殖使B细胞量增加;抑制其凋亡,恢复早期相胰岛素分泌^[5,12]。

本研究85例2型糖尿病患者经过16周的治疗后,血糖控制良好,4例患者FPG在7.1~7.3mmol/L之间,其余都小于7.0mmol/L;15例患者2hPG在7.9~8.9mmol/L之间,其余都小于7.9mmol/L。所有患者均没有观察到体质量增加,仅出现5次低血糖,且均与患者进食不规律相关。肠促胰岛素分泌肽为葡萄糖依赖性促进胰岛素分泌,因此具有较好的安全性。它能显著改善B细胞功能和胰岛素敏感性,增加了口服降糖药的药理学效应,获得了单用口服降糖药时不能达到的理想治疗效果。但值得注意的是,本研究仅采用自身前后对照,分析比较肠促胰岛素分泌肽的疗效,缺乏与其他常规治疗的比较,存在一定的局限性。

综上所述,重组肠促胰岛素分泌肽能显著改善胰岛B细胞功能、促进胰岛素分泌、增加胰岛素敏感性,从而能有效治疗单用口服降糖药治疗效果欠佳的T2DM患者,防止病情的加

乳腺癌化疗引起恶心、呕吐的药物防治方案及疗效

胡 兰^{1*},何娜娜²(1.新疆维吾尔自治区中医医院药学部,乌鲁木齐 830000;2.新疆维吾尔自治区中医医院肿瘤科,乌鲁木齐 830000)

中图分类号 R969.3;R975⁺.4;R737.9;R730.53 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)34-3218-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.34.18

摘要 目的:了解该院乳腺癌化疗引起恶心和呕吐(CINV)的药物防治情况,以提高乳腺癌患者治疗依从性和生活质量。方法:采用回顾性分析方法,收集该院2011年10月—2012年10月符合标准的76例乳腺癌患者193例化疗方案,记录化疗导致恶心、呕吐的药物防治方案及疗效,依据《美国国立综合癌症网络(NCCN)止吐临床实践指南》(v2. 2011)及药物说明书进行分析评价。结果:62.50% (55/88)的高致吐风险化疗方案、79.31% (23/29)的中致吐风险化疗方案采用指南推荐防治CINV方案,中、高致吐风险化疗方案的CINV防治时间维持在化疗期5 d以内;63.16% (48/76)的低致吐风险化疗方案存在CINV防治过度。结论:该院部分乳腺癌化疗方案CINV药物防治方案制订存在不足或过度。建议应提高预防CINV意识,严格遵循指南,加强对化疗方案及患者的全面风险评估,在指南基础上结合患者个体,建立规范化、个体化、有效、经济的止吐方案。

关键词 乳腺癌;化疗方案;预防;恶心;呕吐;药物使用

Investigation of Drug Use in the Prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting of Breast Cancer

HU Lan¹, HE Na-na²(1. Dept. of Pharmacy, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of TCM, Urumqi 830000, China; 2. Dept. of Oncology, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of TCM, Urumqi 830000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the drug use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), and to improve compliance and quality of life in breast cancer patients. METHODS: By using retrospective analysis, 193 chemotherapies for 76 breast cancer patients were collected from our hospital during Oct. 2011—Oct. 2012. Drug treatment plan for CINV and its therapeutic efficacy were recorded and analyzed, according to *U.S. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Anti-emetic Clinical Practice Guidelines* (v2. 2011) and drug package inserts. RESULTS: 62.50% (55/88) of high emetic risk chemotherapy regimens and 79.31% (23/29) of moderate emetic risk chemotherapy regimens had obtained CINV drug programs recommended by guidelines. The time of CINV prevention and treatment in moderate to high emetic risk chemotherapy remained within 5 days during chemotherapy. 63.16% (48/76) of low emetic risk chemotherapy showed excessive prevention and treatment of CINV. CONCLUSIONS: Part of CINV prevention and treatment plan for breast cancer chemotherapy in our hospital has some short-coming or excessive prevention and treatment. It is recommended that we should pay enough attention to the prevention of CINV and strictly follow the guidelines; in addition, comprehensive risk assessment for chemotherapy plan and patients should be strengthened in order to establish a standardized, individualized, effective and economic antiemetic regimens.

KEY WORDS Breast cancer; Chemotherapy plan; Prevention; Nausea; Vomiting; Drug use

重,从而减轻患者和社会的负担。

参考文献

- [1] 宋丽娜,宋菊敏.胰岛B细胞胰岛素抵抗的研究进展[J].医学综述,2009,15(3):440.
- [2] 李延兵,翁建平.保护B细胞功能以改善2型糖尿病的自然病程[J].国外医学内分泌学分册,2005,25(3):181.
- [3] 高君,王宏.GLP-1及其类似物在2型糖尿病治疗领域研究进展[J].吉林医学,2010,31(34):6183.
- [4] Suzuki Y, Zhang H, Saito N, et al. Glucagon-like peptide 1 activates protein kinase C through Ca²⁺-dependent activation of phospholipase C in insulin-secreting cells[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(39):284.
- [5] Sturis J, Gotfredsen CF, Romer J, et al. GLP-1 derivative liraglutide in rats with beta-cell deficiencies: influence of metabolic state on beta-cell mass dynamics[J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 140(1):123.
- [6] 罗四川,李启富,黄健康,等.两步法高胰岛素-正常葡萄糖钳夹技术的建立[J].中华糖尿病杂志,2005,13(1):39.
- [7] 洪洁,宁光,王笑微.减少样本数的Bergman最小模型技术在胰岛素抵抗综合征中的应用[J].中华内分泌代谢杂志,2000,16(6):358.
- [8] 贾伟平.胰岛素抵抗在2型糖尿病发病机制中的作用[J].诊断学理论与实践,2009,8(3):233.
- [9] Robles GI, Singh-Franco D. A review of exenatide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2009, 3:219.
- [10] Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes[J]. *Regul Pept*, 2004, 117(2):77.
- [11] Flint A, Raben A, Astrup A, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(3):515.
- [12] Tourrel C, Bailbe D, Lacorne M, et al. Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the beta-cell mass during the prediabetic period with glucagon-like peptide-1 or exendin-4 [J]. *Diabetes*, 2002, 51(5):1443.

* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0991-5887716。

E-mail: enjycoconut@sina.com

(收稿日期:2013-06-05 修回日期:2013-07-01)