

阿卡波糖联合格列吡嗪对初诊2型糖尿病患者血糖、血脂、胰岛功能与血清微小核糖核酸的影响

刘丽楠^{1*},李敬华¹,王素莉¹,程晨²(1.武警后勤学院附属医院内分泌科,天津 300162;2.武警后勤学院附属医院干部病房,天津 300162)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1527-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.28

摘要 目的:探讨阿卡波糖联合格列吡嗪对初诊2型糖尿病患者血糖、血脂、胰岛功能与血清微小核糖核酸(miRNA)的影响。方法:80例初诊2型糖尿病患者采用随机数字表法分为研究组和对照组,各40例。对照组患者给予格列吡嗪缓释片口服,起始剂量为每日5 mg,最大剂量为每次5~10 mg,bid;研究组患者在对照组治疗基础上加用阿卡波糖片,起始剂量为每次50 mg,tid,最大剂量为每次50~100 mg,tid,进餐时同服。两组疗程均为12周。比较两组患者治疗前后血糖、血脂、胰岛功能指标与血清miRNA检测水平的差异,并观察不良反应发生情况。结果:治疗后,两组患者空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数均较治疗前显著降低,胰岛B细胞功能、空腹C肽、餐后2 h C肽、空腹胰岛素、餐后2 h胰岛素均较治疗前显著升高,且研究组变化更为显著,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者的miR-29a光密度(OD)值均较治疗前显著降低、miR-375 OD值均较治疗前显著升高,且研究组变化更为显著,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:阿卡波糖联合格列吡嗪对初诊2型糖尿病患者的降糖、改善胰岛、改善血清miRNA水平的作用均显著优于单用格列吡嗪。

关键词 阿卡波糖;格列吡嗪;联合用药;初诊患者;2型糖尿病;胰岛功能;微小核糖核酸

Effects of Acarbose Combined with Glipizide on Blood Glucose, Blood Lipid, Islet Function and Serum miRNA of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients

LIU Linan¹, LI Jinghua¹, WANG Suli¹, CHENG Chen²(1.Dept. of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Logistics University of People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China; 2.Dept. of Cadre's Ward, the Affiliated Hospital of Logistics University of People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects of acarbose combined with glipizide on blood glucose, blood lipid, islet function and serum miRNA of newly diagnosed type 2 diabetes patients. METHODS: 80 patients with newly diagnosed type 2 diabetic patients were randomly divided into research group and control group with 40 cases in each group. Control group was given Glipizide sustained-release tablet orally with initial dose of 5 mg/d and maximal dose of 5-10 mg/time, bid; research group was additionally given Acarbose tablet with initial dose of 50 mg/time, tid, and maximal dose of 50-100 mg/time, bid, with a meal, on the basis of control group. Treatment course of 2 groups lasted for 12 weeks. The blood glucose, blood lipid, islet function index, serum miRNA and ADR were compared between 2 groups before and after treatment. The occurrence of ADR was observed. RESULTS: After treatment, FPG, 2 h PG, glycosylated hemoglobin and HOMA-IR of 2 groups decreased significantly, and islet B cell function, C-P, 2 h C-P, FINS and 2 h INS value increased significantly, and more significant in study group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, miR-29a OD value of 2 groups decreased significantly, and miR-375 OD value increased significantly, and more significant in study group, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Acarbose combined with glipizide is better than glipizide alone in decreasing blood glucose, improving islet function and serum miRNA levels in newly diagnosed type 2 diabetes patients.

KEYWORDS Acarbose; Glipizide; Drug combination; Newly diagnosed patients; Type 2 diabetes; Islet function; miRNA

2型糖尿病是一种由遗传因素及多种环境因素共同作用导致机体胰岛素分泌缺陷及胰岛素抵抗的代谢性疾病,以血糖升高为主要临床表现^[1]。血清微小核糖核酸(miRNA)是近年来发现的与胰岛素生成、分泌及发育密切相关的指标,在血清及血浆中呈持续性水平表达。在降糖药物种类繁多、降糖理念改变以及胰岛素逐渐广泛应用的前提下,磺脲类药物以其经济、使用方便的优势,始终为治疗2型糖尿病的主流药物。研究发现,阿卡波糖联合磺脲类药物格列吡嗪可针对2型

糖尿病的发病机制发挥降糖作用,延缓碳水化合物在患者肠道内的水解吸收,控制餐后血糖,并改善负荷后早期时相的胰岛素分泌^[2]。鉴于此,本研究针对阿卡波糖联合格列吡嗪对初诊2型糖尿病患者血糖、血脂、胰岛功能与血清miRNA的影响进行探讨。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:符合1999年世界卫生组织颁布的2型糖尿病诊断标准[空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L、随机血糖≥11.1 mmol/L、口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h后血糖≥11.1 mmol/L,

*主治医师,讲师,硕士。研究方向:内分泌代谢性疾病的临床与基础研究。电话:022-60577554。E-mail:liulinandocor@163.com

满足其中一项即可]的患者。

排除标准:(1)本研究前接受过相关降血糖药物治疗的患者;(2)合并严重心、肺、肝、肾疾病的患者;(3)妊娠期及哺乳期妇女;(4)由于各种原因未能够按照治疗方案治疗的患者。

1.2 研究对象

选择2014年1月—2015年1月来我院内分泌科就诊的80例初诊为2型糖尿病的患者,采用随机数字表法分为研究组和对照组,各40例。两组患者的年龄、性别、体质量指数(BMI)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、FPG等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s, n=40$)

Tab 1 Comparison of general data between 2 groups ($\bar{x}\pm s, n=40$)

组别	年龄,岁	性别(男/女),例	BMI,kg/m ²	TG,mmol/L	TC,mmol/L	FPG,mmol/L
研究组	58.82±9.82	21/19	25.8±3.7	2.6±1.2	5.4±1.5	9.7±1.9
对照组	59.18±10.44	18/22	25.3±3.5	2.7±1.1	5.2±1.6	9.5±1.7
t^2	0.159	1.021	0.204	0.136	0.337	0.409
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.3 治疗方法

对照组患者给予格列吡嗪缓释片(扬子江药业集团有限公司,批准文号:国药准字H10970356,规格:5 mg)口服,起始剂量为每日5 mg,最大剂量为每次5~10 mg, bid,将患者FPG控制在3.9~6.1 mmol/L;研究组患者在对照组治疗基础上加用阿卡波糖片(拜耳医药保健有限公司,批准文号:国药准字H19990205,规格:50 mg),起始剂量为每次50 mg, tid,最大剂量为每次50~100 mg, tid,进餐时同服,将餐后2 h血糖(2 h PG)控制在7~9 mmol/L,并对饭量进行调整,餐后运动20~30 min。两组疗程均为12周。

1.4 观察指标

检测并记录两组患者治疗前后的FPG、2 h PG、TC、TG、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛B细胞功能、空腹C肽(C-P)、餐后2 h C肽(2 h C-P)、空腹胰岛素(FINS)、餐后2 h胰岛素(2 h INS)、miRNA(miR-29a、miR-375),并观察不良反应发生情况。其中,HOMA-IR=(FPG×FINS)/22.5;胰岛B细胞功能=20×FINS/(FPG-3.5)。

1.5 检测方法

表2 两组患者治疗前后血糖、血脂及胰岛功能指标比较($\bar{x}\pm s, n=40$)

Tab 2 Comparison of blood glucose, blood lipid and islet function indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=40$)

组别	时期	FPG,mmol/L	2 h PG,mmol/L	TC,mmol/L	TG,mmol/L	HbA _{1c} ,%	HOMA-IR	胰岛B细胞功能,mUmmol/L ²	C-P,μg/L	2 h C-P,μg/L	FINS,mU/L	2 h INS,mU/L
研究组	治疗前	9.7±1.9	14.3±2.5	5.4±1.5	2.6±1.2	8.3±0.8	7.5±0.9	55.3±9.4	1.4±0.7	4.1±1.0	9.2±1.7	20.6±8.9
	治疗后	5.8±1.0 [#]	8.5±1.3 [#]	4.9±1.3	2.2±1.1	7.4±0.6	4.5±0.7 [#]	74.9±11.5 [#]	2.0±0.6	4.8±0.9	12.4±1.5 [#]	45.7±11.2 [#]
	t	3.917	5.985	0.947	1.157	5.076	5.001	4.261	3.771	3.805	4.463	4.785
	P	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
对照组	治疗前	9.5±1.7	14.1±2.7	5.3±1.6	2.7±1.2	8.2±0.9	7.3±0.9	57.4±8.9	1.6±0.5	4.2±0.9	9.5±1.8	22.9±9.3
	治疗后	6.5±1.2	9.2±1.6	5.2±1.4	2.4±1.3	7.6±0.8	5.3±0.8	68.3±10.4	1.9±0.6	4.7±0.7	11.2±1.4	38.9±10.7
	t	2.664	2.369	0.852	0.794	4.094	3.802	2.753	3.446	3.514	2.709	3.046
	P	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. control group, [#] $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后血清miRNA检测水平比较

治疗前,两组患者的miR-29a、miR-375 OD值比较,差异无统计学意义(t 分别为1.303、1.227, $P>0.05$)。治疗12周后,两组患者的miR-29a OD值均较治疗前显著降低、miR-375 OD

采集患者清晨空腹血5 ml,以离心半径10 cm、转速3 000 r/min离心10 min,抽取上层血清置于-80℃的子弹头试管中密封保存,待测。采用7080型全自动生化分析仪(日本日立公司)测定患者的FPG、2 h PG、TC、TG水平;采用MQ2000型全自动糖化血红蛋白分析仪(上海康祥卫生器材有限公司)测定HbA_{1c}水平;采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定C-P、2 h C-P、FINS、2 h INS水平,严格按照各试剂盒说明书进行操作,试剂盒均购自北京爱迪生物科技有限公司。

分离后的血清用TRIZOL抽提总RNA,采用紫外分光光度计测定总RNA浓度及光密度(OD)260 nm/OD 280 nm,用1.2%琼脂糖电泳鉴定RNA有无降解。取1 μg总RNA,以寡聚(dT)为引物,在逆转录酶作用下合成cDNA第1链,用各待测基因和管家基因的上下游引物在Taq DNA聚合酶作用下行逆转录,反应条件:94℃预变性5 min,94℃变性30 s,57℃复性40 s,72℃延伸40 s,共28个循环;72℃再延伸7 min,4℃保存。

1.6 统计学方法

采用SAS 9.0软件包对数据进行统计分析。各计量资料指标以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内不同治疗时间比较采用配对 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血糖、血脂及胰岛功能指标比较

治疗前,两组患者的血糖指标(FPG、2 h PG、HbA_{1c})、血脂指标(TG、TC)、胰岛功能指标(胰岛B细胞功能、HOMA-IR、C-P、2 h C-P、FINS、2 h INS)比较,差异均无统计学意义(t 分别为0.392、0.401、0.375、0.710、0.814、0.892、0.903、0.718、1.044、0.715、0.708, $P>0.05$)。

治疗12周后,两组患者的FPG、2 h PG、HbA_{1c}、HOMA-IR均较治疗前显著降低,胰岛B细胞功能、C-P、2 h C-P、FINS、2 h INS均较治疗前显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后的TG、TC比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

治疗后组间比较,研究组患者的FPG、2 h PG、HOMA-IR显著低于对照组(t 分别为3.390、2.179、2.485, $P<0.05$),胰岛B细胞功能、FINS、2 h INS显著高于对照组(t 分别为2.775、2.896、3.154, $P<0.05$),差异均具有统计学意义。两组患者治疗前后血糖、血脂及胰岛功能指标比较见表2。

值均较治疗前显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后研究组患者的miR-29a OD值显著低于对照组,miR-375 OD值显著高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别为5.982、2.741, $P<0.05$)。两组患者治疗前后血清miRNA检测水平比

较见表3。

表3 两组患者治疗前后血清 miRNA 检测水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=40$, OD 值)

Tab 3 Comparison of serum miRNA level between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=40$, OD value)

组别	时期	miR-29a	miR-375
研究组	治疗前	10.4±1.1	-7.8±1.3
	治疗后	-9.7±1.5 [#]	-5.2±1.4 [#]
	<i>t</i>	19.892	4.685
	<i>P</i>	<0.05	<0.05
对照组	治疗前	10.0±1.6	-7.4±1.6
	治疗后	-6.8±1.8	-6.0±1.2
	<i>t</i>	13.784	2.095
	<i>P</i>	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. control group, [#] $P<0.05$

2.3 不良反应

两组患者均未见明显不良反应发生。

3 讨论

正常机体的胰岛素呈双相分泌,而2型糖尿病患者第1时相的胰岛素分泌减少,从而导致血糖升高及胰岛素抵抗^[3]。王玲等^[4]研究显示,胰岛B细胞功能受损及胰岛素抵抗是导致持续高血糖状态的主要诱因及后果,因此在治疗方面若及时恢复机体的第1时相胰岛素分泌,可改善胰岛素自身及其受体的敏感性,打破恶性循环。2型糖尿病发病早期的胰岛B细胞受损可逆,但处于葡萄糖失敏感性阶段,因此早期诊断及治疗是缓解胰岛B细胞功能进一步下降的有力措施^[5]。

格列吡嗪是第二代磺脲类药物,主要通过促进胰岛B细胞释放及分泌胰岛素来降低血糖并增强胰岛素作用。它与第一代磺脲类药物相比,具有半衰期短以及不易蓄积等优点,是一种安全性较高的降糖药物^[6]。本研究中,两组患者治疗12周后,FPG、2 h PG、HbA_{1c}、HOMA-IR较治疗前显著降低,胰岛B细胞功能、C-P、2 h C-P、FINS、2 h INS较治疗前显著升高,但治疗前后的TG、TC组内比较变化不显著,提示格列吡嗪可改善患者血糖及胰岛功能,但在调整血脂代谢紊乱方面无明显治疗作用。

单一的降糖药物在开始治疗时有效,但出现继发失效的几率较高,因此在糖尿病患者的治疗药物中常需要联合其他药物^[7]。阿卡波糖为一种糖苷酶抑制剂,可通过抑制小肠黏膜上皮细胞表面的 α -糖苷酶活性,延缓碳水化合物化合物的降解和吸收,进而降低血糖^[8]。本研究结果显示,治疗12周后组间比较,研究组患者的FPG、2 h PG、HOMA-IR显著低于对照组,提示阿卡波糖可降低2 h PG的峰值,且随着治疗时间的延长,患者FPG水平也明显下降;而且,研究组患者的胰岛B细胞功能、FINS、2 h INS显著高于对照组,提示阿卡波糖与格列吡嗪联用后延缓了碳水化合物在患者肠道内的吸收,增加了外周组织对胰岛素的敏感性,并减轻了胰岛素抵抗,对防止2型糖尿病患者的高胰岛素血症及其并发症有着重要的临床意义。

miR-29与miR-375作为参与胰岛B细胞分化、胰岛素表达及分泌的重要因素,与机体血糖水平的变化及胰岛素抵抗等2型糖尿病的发生、发展密切相关。Oncul M等^[9]研究显示,miR-29在糖尿病小鼠骨髓肌、肝脏及脂肪组织中的表达明显

上调,并可显著抑制胰岛素刺激的血糖吸收和降低血糖刺激的胰岛素分泌。由于下调的miR-29表达可显著提高糖尿病患者胰岛B细胞的分泌功能,因此miR-29可作为评价胰岛B细胞功能的重要指标^[10]。miR-375在胰岛B细胞的分化和分泌中起重要作用。任彦红^[11]的研究显示,miR-375基因敲除小鼠的胰岛B细胞分化受损,并出现高血糖症、糖异生及肝糖原输出增加。本研究中,治疗后两组患者的miR-29a OD值较治疗前显著降低、miR-375 OD值较治疗前显著升高,且组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。提示阿卡波糖联合格列吡嗪可维持初诊2型糖尿病患者血糖的稳定,并促进胰岛B细胞生长,减轻胰岛素抵抗,抑制血糖诱导的胰岛素分泌^[12]。本研究的不足之处在于未能区分老年与青壮年患者药物清除率之间的差异,因此即使常规给药,也可能导致药物在老年患者体内聚集,进而出现毒性反应。

综上所述,阿卡波糖联合格列吡嗪对初诊2型糖尿病患者降糖、改善胰岛、改善血清miRNA水平的作用均显著优于单用格列吡嗪。

参考文献

- [1] 刘凌霄,成景山,莫芳梅,等.2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝与血脂异常、胰岛素抵抗的关系研究[J].中外医学研究,2015(19):16.
- [2] 董健.2型糖尿病患者发生糖尿病肾病的相关因素分析[J].临床和实验医学杂志,2014,13(8):664.
- [3] 任茜,马宇航,黄倩芳,等.血清甘油三酯对初诊妊娠期糖尿病患者胰岛B细胞功能及胰岛素抵抗的影响[J].中华糖尿病杂志,2014,6(9):640.
- [4] 王玲,张卫华,刘恒.2型糖尿病住院患者慢性并发症患病率及相关因素分析[J].中国现代医生,2014,52(8):31.
- [5] 王海英.糖化血红蛋白、尿微量清蛋白与 β_2 微球蛋白检测在糖尿病早期肾损害中临床意义[J].现代仪器与医疗,2013,19(4):56.
- [6] 贾赛君.格列美脲联合阿卡波糖治疗初诊老年2型糖尿病疗效观察[J].中国医刊,2012,47(8):52.
- [7] 潘斌斌,马建华,袁璐,等.格列吡嗪和/或二甲双胍对2型糖尿病患者血清脂联素水平影响的研究[J].中国糖尿病杂志,2013,21(4):293.
- [8] 季州.二甲双胍格列吡嗪复方制剂治疗血糖控制不佳2型糖尿病有效性及安全性临床观察[D].沈阳:中国医科大学,2011.
- [9] Oncul M, Tuten A, Erman H, et al. Maternal and cord blood apelin, resistin and visfatin levels in gestational diabetes mellitus[J]. *Minerva Medica*, 2013,104(5):527.
- [10] 鲁双艳,吕志华,谭璐,等.2型糖尿病患者血浆miR-375和miR-126表达水平检测的临床意义[J].现代检验医学杂志,2014,29(3):18.
- [11] 任彦红.循环miRNA-126在2型糖尿病患者中的表达变化及其相关性分析[D].郑州:郑州大学,2014.
- [12] 王敏,苏晓飞,潘斌斌,等.二甲双胍和/或格列吡嗪治疗对2型糖尿病患者血清内脏脂肪素水平及胰岛B细胞功能影响的研究[J].中国糖尿病杂志,2013,21(3):217.

(收稿日期:2015-07-20 修回日期:2015-12-08)

(编辑:胡晓霖)