

格列美脲联合二甲双胍对初诊2型糖尿病患者糖脂代谢、胰岛功能及血清miR-126表达的影响[△]

谈晓娅^{1*}, 童强^{2#}(1.重庆市南川宏仁医院内二科,重庆 408400;2.第三军医大学第二附属医院内分泌科,重庆 400037)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0505-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.18

摘要 目的:探讨格列美脲联合二甲双胍对初诊2型糖尿病患者糖脂代谢、胰岛功能及血清微核糖核酸-126(miR-126)表达的影响。方法:选择2014年1月—2017年1月重庆市南川宏仁医院收治的初诊2型糖尿病患者100例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。对照组患者给予盐酸二甲双胍缓释片(Ⅱ)起始剂量0.5g,每日1次,连用12周后调整为0.5g,每日2次,最大日剂量不超过1g,进餐时或餐后服用;观察组患者在对照组治疗的基础上给予格列美脲片2mg,每日1次,早餐后服用。两组患者均连续治疗至少24周。观察两组患者治疗前后血糖(空腹血糖、餐后2h血糖、糖化血红蛋白)、血脂(总胆固醇、三酰甘油)、胰岛功能[空腹胰岛素(FINS)、餐后2h胰岛素(2hINS)、空腹C肽(FCP)、餐后2hC肽(2hCp)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]、血清miR-126表达水平及不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者血糖、血脂、胰岛功能、血清miR-126表达水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血糖、血脂水平、HOMA-IR均显著低于同组治疗前,且观察组血糖水平、HOMA-IR均显著低于对照组;两组患者FINS、2hINS、FCP、2hCp、血清miR-126表达水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:格列美脲联合二甲双胍可显著改善初诊2型糖尿病患者的糖脂代谢和胰岛功能,调节血清miR-126表达水平,且未增加不良反应的发生。

关键词 格列美脲;二甲双胍;2型糖尿病;血糖;血脂;胰岛功能;微核糖核酸-126

Effects of Glimperide Combined with Metformin on Glucose and Lipid Metabolism, Islet Function and Serum miR-126 Expression of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients

TAN Xiaoya¹, TONG Qiang²(1. Dept. Two of Internal Medicine, Nanchuan Hongren Hospital of Chongqing, Chongqing 408400, China; 2. Dept. of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of glimepiride combined with metformin on glucose and lipid metabolism, islet function and serum miR-126 expression of newly diagnosed type 2 diabetes patients. **METHODS:** A total of 100 patients with newly diagnosed type 2 diabetes in Nanchuan Hongren Hospital of Chongqing during Jan. 2014-Jan. 2017 were divided into observation group and control group according to random numble table, with 50 cases in each group. Control group was given Metformin hydrochloride sustained-release tablets (Ⅱ) with initial dose of 0.5 g, once a day, adjusted to 0.5 g 12 weeks later, twice a day, maximal dose of 1 g at meal or after meal. Observation group was additionally given Glimperide tablets 2 mg, once a day, at breakfast, on the basis of control group. Both group were treated at lasted for 24 weeks. The levels of blood glucose (FPG, 2 hPG, HbA_{1c}), blood lipid (TC, TG), islet function (FINS, 2 hINS, FCP, 2 hCp, HOMA-IR), serum miR-126 before and after treatment and the occurrence of ADR were observed in 2 groups. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in the levels of blood glucose, blood lipid, islet function or serum miR-126 expression between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of blood glucose, blood lipid and HOMA-IR in 2 groups were significantly lower than before treatment, and the levels of blood glucose and HOMA-IR in observation group were significantly lower than control group. The levels of

[19] LYTVYN Y, HAR R, LOCKE A, et al. Renal and vascular effects of uric acid lowering in normouricemic patients with uncomplicated type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2017, 66(7): 1939-1949.

[20] WANG CW, DAO RL, CHUNG WH. Immunopathogenesis and risk factors for allopurinol severe cutaneous adverse reactions[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16(4): 339-345.

△ 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No.81401601)
* 主治医师。研究方向:糖尿病的发病机制及防治。电话:023-71433288。E-mail:751605466@qq.com

[21] MA L, WEI L, CHEN H. Influence of urate-lowering therapies on renal handling of uric acid[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(1): 133-141.

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:糖尿病的发病机制及防治。电话:023-68774079。E-mail:tq237366315@163.com

(收稿日期:2017-03-30 修回日期:2017-12-14)

(编辑:张元媛)

FINS, 2 hINS, FCP and 2 hCP, serum miR-126 expression in 2 groups were significantly higher than before treatment, and the observation group was significantly higher than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: Glimepiride combined with metformin can significantly improve glucose and lipid metabolism, islet function, and regulate serum miR-126 expression without increasing the occurrence of ADR.

KEYWORDS Glimepiride; Metformin; Type 2 diabetes; Blood glucose; Blood lipid; Islet function; miR-126

2型糖尿病是一种由遗传因素及多种环境因素共同作用引起的代谢紊乱性疾病,以血糖升高为主要临床表现^[1],其发病率呈逐年上升趋势,机体胰岛B细胞功能受损和胰岛素抵抗是2型糖尿病发生及发展的两个重要机制。因此,临床上把提高患者胰岛B细胞功能、减轻胰岛素抵抗及预防并发症的发生作为治疗理念^[2]。对于初诊2型糖尿病患者,血糖升高明显、饮食控制效果不佳时可选择多药联合治疗。二甲双胍降糖效果显著,可促进胰岛素与受体结合或增加胰岛素受体数量,减轻胰岛素抵抗,减少糖尿病血管并发症,是糖尿病治疗指南推荐的一线口服降糖药^[3]。格列美脲是第三代口服磺脲类药物,主要通过促进胰岛素分泌、加强胰岛素与受体结合、减弱胰岛素抵抗而发挥作用。磺脲类药物以其经济、使用方便等优势,已成为治疗2型糖尿病的主流药物^[4]。多个微核糖核酸(miRNA)可通过调控胰岛素分泌、胰岛发育及胰岛B细胞分化,参与糖尿病及其并发症的发生,已成为糖尿病诊断及治疗的重要生物学指标。有研究发现,miRNA-126(miR-126)参与了糖尿病的发生、发展,并在血管并发症的发生中发挥重要作用,其表达水平在2型糖尿病患者血清中显著下降^[5-6]。为此,本研究探讨了格列美脲联合二甲双胍对初诊2型糖尿病患者糖脂代谢、胰岛功能及血清miR-126表达的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合1999年世界卫生组织(WHO)关于2型糖尿病的诊断标准^[7];(2)初诊2型糖尿病,且未使用过降糖药物治疗;(3)年龄50~75岁。

排除标准:(1)糖尿病并发症及急性感染者;(2)严重心、肺、肝、肾疾病者;(3)妊娠期或哺乳期妇女。

1.2 研究对象

选择2014年1月—2017年1月重庆市南川宏仁医院内分泌科收治的初诊2型糖尿病患者100例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。对照组患者男性23例,女性27例;年龄(57.21 ± 6.13)岁;体质量指数(BMI)(24.72 ± 1.84) kg/m^2 。观察组男性24例,女性26例;年龄(56.61 ± 5.22)岁;BMI(25.13 ± 2.54) kg/m^2 。两组患者的性别、年龄、BMI等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者给予盐酸二甲双胍缓释片(II)[重庆康刻尔制药有限公司,批准文号:国药准字H20052243,规

格:0.5 g(以盐酸二甲双胍计)]起始剂量0.5 g,每日1次,连用12周后调整为0.5 g,每日2次,最大日剂量不超过1 g,进餐时或餐后服用;观察组患者在对照组治疗的基础上给予格列美脲片(北大医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20010563,规格:1 mg/2 mg,每日1次,早餐时服用。两组患者均连续治疗至少24周;用药期间配合运动,并控制饮食。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后血糖[空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})]、血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)]、胰岛功能[空腹胰岛素(FINS)、餐后2 h胰岛素(2 hINS)、空腹C肽(FCP)、餐后2 hC肽(2 hCP)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]、血清miR-126水平及不良反应发生情况。采用AU680型全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测FPG、2 hPG、HbA_{1c}、TC、TG水平。采用E411型电化学发光分析仪(美国罗氏公司)检测FINS、2 hINS、FCP、2 hCP水平,HOMA-IR=FPG×FINS/22.5。采用逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清miR-126表达水平(试剂盒由美国GeneCopeia公司提供)。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血糖、血脂水平比较

治疗前,两组患者血糖、血脂水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血糖、血脂水平均显著低于同组治疗前,且观察组血糖水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但两组患者血脂水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后血糖、血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 1 Comparison of blood glucose and blood lipid levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	FPG,mmol/L	2hPG,mmol/L	HbA _{1c} ,%	TG,mmol/L	TC,mmol/L
对照组	50	治疗前	10.53±1.96	15.88±4.15	8.41±0.87	5.70±0.51	2.72±0.29
		治疗后	7.12±0.79*	10.84±1.34*	7.02±0.71*	4.18±0.47*	1.75±0.67*
观察组	50	治疗前	10.81±1.85	15.53±3.88	8.32±0.82	5.84±0.48	2.65±0.32
		治疗后	5.42±0.82**	7.96±1.02**	5.64±0.51**	4.33±0.38*	1.87±0.22*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note:vs. before treatment,* $P < 0.05$;vs. control group,** $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后胰岛功能水平比较

治疗前,两组患者胰岛功能水平比较,差异均无统

计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者FINS、2 hINS、FCP、2 hCP均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患者HOMA-IR均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后胰岛功能水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of islet function levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	FINS,mU/L	2 hINS,mU/L	FCP, μ g/L	2 hCP, μ g/L	HOMA-IR
对照组	50	治疗前	7.11 \pm 0.96	19.89 \pm 2.35	1.49 \pm 0.83	4.07 \pm 0.28	3.72 \pm 0.27
		治疗后	7.92 \pm 0.73*	23.28 \pm 1.89*	2.32 \pm 0.79*	4.79 \pm 0.32*	2.57 \pm 0.17*
观察组	50	治疗前	7.03 \pm 1.12	20.25 \pm 2.18	1.56 \pm 0.71	4.02 \pm 0.33	3.78 \pm 0.22
		治疗后	8.95 \pm 0.94**	28.68 \pm 2.35**	3.16 \pm 0.96**	5.94 \pm 0.46**	2.02 \pm 0.15**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后血清miR-126表达水平比较

治疗前,两组患者血清miR-126表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清miR-126表达水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血清miR-126表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of serum expression of miR-126 between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	50	1.07 \pm 0.13	2.28 \pm 0.45*
观察组	50	1.12 \pm 0.15	4.02 \pm 0.58**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.4 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

初诊2型糖尿病患者的FPG常常较高,且胰岛素抵抗现象较为普遍,若不及时治疗可诱发机体代谢功能紊乱,最终引起严重的2型糖尿病并发症。目前,治疗2型糖尿病的药物主要有双胍类、磺酰脲类、噻唑烷二酮类及 α -糖苷酶抑制剂类。二甲双胍属于双胍类药物,该药能减少肝脏葡萄糖的输出,促进肌肉细胞、脂肪细胞和肝脏从血液中吸收更多的葡萄糖,促使血糖水平降低^[8]。二甲双胍降糖效果较好,不会导致2型糖尿病患者产生低血糖,目前在临床糖尿病治疗中应用广泛^[9]。格列美脲的作用机制为通过与胰岛B细胞表面的磺酰脲受体结合而促使钾通道关闭,引起细胞膜的去极化,使电压依赖性钙通道开放,Ca²⁺内流,促使胰岛素的释放,并抑制肝葡萄糖的合成,从而发挥降低血糖的作用;此外,格列美脲还可通过非胰岛素依赖的途径增加心脏葡萄糖的摄取,对心血管三磷酸腺苷敏感钾(KATP)通道的作用较弱,故相比于其他磺脲类药物,其所致心血管不良反应较少^[10]。在2型糖尿病的治疗过程中,单一的

降糖药在开始治疗时有效,但继发失效率较高,因此常需要联合其他药物,通过药物的叠加作用,来减少单一药物剂量,以减少不良反应的发生,弥补单一药物的疗效不足。

近年来研究发现,miRNA与胰岛的发育、生成、分泌及胰岛素作用密切相关,并发现了很多具有胰岛特异性的miRNA^[11-12]。miRNA存在于人体外周血中,在血清和血浆中均持续表达且水平稳定,这使得miRNA有望成为多种疾病新的非创伤性生物学标志物。miR-126是一种多功能miRNA,在血管形成、重塑及血管炎症反应等方面具有重要作用^[13]。此外,miR-126也是一个重要的与糖尿病相关的miRNA,其密切参与了糖尿病的发生进程。研究发现,miR-126在2型糖尿病患者发病前期、单纯2型糖尿病及血管并发症患者中均呈低表达,其表达水平与FPG、年龄、低密度脂蛋白胆固醇及内皮型一氧化氮合酶等有明显的相关性^[14],为研究2型糖尿病患者的发生机制提供了新的线索,也可能成为评价2型糖尿病及其血管并发症的标志物^[15]。

本研究结果显示,治疗后两组患者血糖、血脂水平、HOMA-IR均显著低于同组治疗前,且观察组血糖水平、HOMA-IR显著低于对照组;两组患者FINS、2 hINS、FCP、2 hCP、血清miR-126表达水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义。这提示格列美脲联合二甲双胍具有协同作用,可显著降低患者血糖、血脂水平,改善胰岛功能,miR-126可能成为糖尿病治疗的新靶标。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。这提示格列美脲联合二甲双胍未增加不良反应的发生。

综上所述,格列美脲联合二甲双胍可显著改善初诊2型糖尿病患者糖脂代谢、胰岛功能,调节血清miR-126表达水平,且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 魏香兰. 我院门诊2型糖尿病用药分析[J]. 海峡药学, 2016, 28(11): 236-238.
- [2] 何昆, 刘利红, 吉淑敏. 米格列醇联合二甲双胍治疗2型糖尿病的临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(11): 1-2.
- [3] 杨玉霞. 减轻胰岛素抵抗在2型糖尿病治疗中的重要作用[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(14): 128-130.
- [4] 张晓凤. 评价3种口服降糖药治疗2型糖尿病的临床疗效及经济成本[J]. 实用医技杂志, 2015, 22(6): 638-639.
- [5] 王凤, 徐华英, 杜文婷, 等. miR-126的临床意义研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(9): 2236-2239.
- [6] 任彦红, 黄婷, 时学秀, 等. 循环miRNA-126在2型糖尿病患者中的表达变化及其相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(7): 633-636.

抗肿瘤药致不良反应 15 183 例分析[△]

寇 炜*,郭代红#,田小燕,贾王平,赵 靛,王啸宇,胡鹏洲(解放军总医院药品供应中心,北京 100853)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0508-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.19

摘要 目的:了解抗肿瘤药致不良反应(ADR)发生的特点和规律,为临床安全用药提供参考。方法:收集2009年1月—2016年12月108家医院上报至解放军ADR监测中心的抗肿瘤药致ADR报告,对ADR报告类型、患者性别与年龄、给药途径、ADR发生时间、抗肿瘤药类别、患者罹患肿瘤情况、ADR累及系统/器官及临床表现、转归等信息进行回顾性分析。结果:15 183例ADR报告中,新ADR有462例,严重ADR有2 873例。男性8 039例(52.95%),女性7 144例(47.05%);其中女性严重的ADR发生比例(20.00%)显著高于男性(17.96%),差异有统计学意义($P=0.001$)。引发ADR的给药途径以静脉给药为主(90.53%),且多发生于用药后2~<7 d(23.00%)。共涉及抗肿瘤药117种,排名前3位的药物类别依次为金属铂类(25.63%)、植物来源及衍生物类(24.42%)和抗代谢类(18.50%)。男性患者罹患肿瘤排名前3位的分别为肺癌、结直肠癌和胃癌,女性患者为乳腺癌、肺癌和结直肠癌。ADR累及系统/器官主要为胃肠系统、血液系统和全身性损害,主要临床表现为恶心、呕吐、骨髓抑制、皮疹和发热。92.57%发生ADR的患者经治疗后痊愈和好转,但有5例患者死亡。结论:抗肿瘤药致ADR较多,且危害严重。临床应加强重点人群、重点药物的监测,以减少ADR的发生。

关键词 抗肿瘤药;不良反应;回顾性分析

Analysis of 15 183 Cases of ADR Caused by Antineoplastic Drugs

KOU Wei, GUO Daihong, TIAN Xiaoyan, JIA Wangping, ZHAO Liang, WANG Xiaoyu, HU Pengzhou (Drug Supply Center, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regularity of ADR induced by antineoplastic drugs and provide reference for safe drug use in clinic. METHODS: ADR reports induced by antineoplastic drugs reported by 108 hospitals during Jan. 2009-Dec. 2016 were collected from PLA ADR Monitoring Center. ADR reports were analyzed respectively in respects of types of ADR reports, patients' gender and age, administration route, occurrence time, types of antineoplastic drug, the situation of patients suffering tumor, systems/organs involved in ADR, clinical manifestations, outcome, etc. RESULTS: Among 15 183 ADR reports, there were 462 cases of new ADR and 2 873 cases of severe ADR; there were 8 039 male (52.95%) and 7 144 female (47.05%). The proportion of severe ADR in female (20.00%) was significantly higher than male (17.96%), with statistical significance ($P=0.001$). ADR was mainly induced by intravenous administration (90.53%), and mainly occurred 2-<7 d after medication (23.00%). Top 3 drug categories in the list of ADR were platinum antineoplastic drugs (25.63%), plant-derived antineoplastic drugs and its derivative (24.42%) and anti-metabolism drugs (18.50%). Male patients mainly suffered from lung cancer, colorectal

- [7] World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation*[R]. Geneva: WHO, 1999.
- [8] 陈善源,徐勤. 2型糖尿病中胰岛B细胞氧化应激损伤机制与相关治疗药物的研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22(37): 3533-3535.
- [9] 王涛,印晓星. 2型糖尿病治疗药物研究进展[J]. 药学进展, 2016, 40(5): 323-330.
- [10] 马宏伟,章丛金. 2型糖尿病患者用药情况及影响因素分析[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(8): 67-68.
- [11] 张延彩,王芳,申虎威. MicroRNAs与胰岛B细胞及2型

糖尿病的研究进展[J]. 长治医学院学报, 2015, 29(5): 393-396.

- [12] 颜蕾,徐梅珍,孔磊. 循环微RNA在2型糖尿病及糖尿病前期中的意义[J]. 医学综述, 2015, 21(3): 477-479.
- [13] 吴雪纯,贾永平. miR-126在心血管疾病中的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2016, 10(12): 1800-1802.
- [14] ZHANG T, LI L, SHANG Q, et al. Circulating miR-126 is a potential biomarker to predict the onset of type 2 diabetes mellitus in susceptible individuals[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(1/2): 60-63.
- [15] LIU Y, GAO G, YANG C, et al. Stability of miR-126 in urine and its potential as a biomarker for renal endothelial injury with diabetic nephropathy[J]. *Int J Endocrinol*, 2014. DOI: 10.1155/2014/393109.

(收稿日期:2017-07-13 修回日期:2017-12-20)

(编辑:陈宏)

[△] 基金项目:国家药物政策与基本药物政策研究课题;总后勤部卫生部重点项目(No.BWS14R039)

* 主治医师,硕士研究生。研究方向:临床药物治疗。电话:010-66937146。E-mail: kouwei-kw@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学与药物警戒。电话:010-66939673。E-mail: guodh301@163.com