

吡格列酮联合二甲双胍对初诊 2 型糖尿病患者血清视黄醇结合蛋白 4 水平的影响

陈红梅^a, 李洪彬^a, 邱谷^b, 戴士荣^b, 汤永新^c

(江苏南通市第二人民医院, a 内分泌科, b 检验科, c 医务科, 226002)

[摘要] **目的** 观察吡格列酮联合二甲双胍对初诊 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清视黄醇结合蛋白 4 (RBP4) 水平的影响。**方法** 60 例初发 T2DM (A 组) 患者随机分二组, 30 例予二甲双胍 (A1 组) 和 30 例予吡格列酮联合二甲双胍 (A2 组) 治疗 12 周, 30 例正常体检者为对照组 (B 组)。观察两组治疗前后空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、RBP4、血脂、空腹胰岛素 (FIns)、体质指数 (BMI)、腰臀比 (WHR) 及胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、Home β 细胞功能指数 (HBCI) 的变化。**结果** (1) A 组血清 RBP4 水平明显高于 B 组 ($P < 0.05$); (2) A1 组和 A2 组治疗后 FPG、HbA_{1c}、FIns、RBP4、HOMA-IR、BMI、WHR、低密度胆固醇 (LDL-C) 均明显低于治疗前 ($P < 0.05$)。A2 组血清 RBP4、HOMA-IR 和 LDL-C 更低于 A1 组 ($P < 0.05$)。A1 组、A2 组治疗后 HBCI 均明显高于治疗前 ($P < 0.05$), 两组治疗后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 二甲双胍联合吡格列酮可更有效降低血清 RBP4, 更好发挥降血糖, 改善胰岛素抵抗和 β 细胞功能的疗效。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 视黄醇结合蛋白质类; 二甲双胍; 噻唑烷二酮类

中图分类号: R587.1 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2016.04.010

Effect of pioglitazone combined with metformin on serum retinol-binding protein 4 (RBP4) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes Chen Hongmei*, Li Hongbing, Qiu Gu, Dai Shirong, Tang Yongxin (* Department of Endocrinology, Second People's Hospital of Nantong, Nantong 226002, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of pioglitazone combined with metformin on serum RBP4 level in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) and examine the relationship between RBP4 and T2DM, and the treatment mechanism of medicine. **Methods** Sixty patients with newly-diagnosed T2DM (A group) were randomly divided into two groups, 30 cases were treated with metformin (A1 group), 30 cases were treated with pioglitazone and metformin (A2 group) for 12 weeks, 30 health examination clients were selected as control (B group). Fasting plasma glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), RBP4, blood fat, fasting plasma insulin (FIns), the body mass index (BMI), the waist-hip-ratio (WHR) and HOMA-insulin resistance index (HOMA-IR), Home β cell function index (HBCI) before the treatment. **Results** (1) The serum RBP4 level of A group was higher than B group ($P < 0.05$). (2) After the treatment, the FPG, HbA_{1c}, FIns, RBP4, HOMA-IR, BMI, WHR, Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly decreased in A1 and A2 groups ($P < 0.05$), and the effect of the A2 group was superior to that in the A1 group. HBCI was significantly increased compared with that before treatment ($P < 0.05$), there were no statistical differences between two groups after treatment ($P > 0.05$). **Conclusions** The combined treatment with metformin and pioglitazone can decrease plasma glucose level and improve IR and β -cell function better.

[Key words] Diabetes Mellitus, Type 2; Retinol-binding proteins; Metformin; Thiazolidinediones

血清视黄醇结合蛋白 4 (RBP4) 是新型脂肪因子, 与 IR 有关。Yang 等^[1] 证实脂肪组织 RBP4 表达和分泌与血糖升高和胰岛素 (Ins) 敏感性密切相关。在肥胖或 2 型糖尿病患者, 脂肪细胞糖转运体 4 (glut4) 表达减少, 同时 RBP4 表达和分泌到血液中

增多。这种增多削弱骨骼肌 Ins 信号转导通路并促进肝糖原增生, 导致血糖升高^[1]。本研究旨在分析血清 RBP4 与 T2DM 发病关系及观察吡格列酮、二甲双胍对初诊 T2DM 患者血清 RBP4 水平的影响, 探讨其治疗机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2009 年 8 月至 2014 年 8 月

基金项目: 江苏省南通市科技计划资助项目 (S8006)。

作者简介: 陈红梅, 主任医师, Email: luzw666@163.com

南通市第二人民医院门诊、住院新诊 2 型糖尿病患者 60 例且无心肺、肝肾疾病及急慢性并发症,高血压者服用降压药在 140/90 mm Hg 以下,符合 1997 年 WHO 诊断标准。其中男 34 例,女 26 例;年龄 42 ~ 66 岁。采用随机区组分为常规治疗组(A1 组)30 例,男 17 例,女 13 例,年龄(54.1 ± 7.5)岁,予(齐鲁制药有限公司产)二甲双胍 500 mg,3 次/天,连用 12 周;吡格列酮(江苏德源药业有限公司产)联合二甲双胍治疗组(A2 组)30 例,男 17 例,女 13 例,年龄(53.8 ± 6.4)岁,予二甲双胍 500 mg,3 次/天,同时予吡格列酮 15 mg,1 次/天,连用 12 周;30 例健康体检者为对照组(B 组),男 17 例,女 13 例,年龄(54.0 ± 5.4)岁。三组在性别、年龄、体质量指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、血脂[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)]等方面差异无统计学意义。本研究对象均签署知情同意书,研究方案经江苏南通市第二人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 测定二组治疗前、后的血压、身高、体质量、腰围、臀围、空腹血糖(FBG)、血脂、空腹胰岛素(FIns)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、RBP4 水平等。以稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)作为评估 IR 程度指标,根据公式计算 BMI、腰臀比(WHR)、HOMA-IR,BMI = 体质量(kg) / 身高(m)²,WHR =

腰围/臀围,HOMA-IR = FIns/22.5e - lnFPG,HOMA-β 细胞功能胰岛素分泌指数(HBCI) = 20 × FIns/(FPG - 3.5)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件统计分析,采用 *t* 检验进行数据比较。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

A1 组治疗前 RBP4 含量为(13.59 ± 4.20)mg/L,A2 组 RBP4 含量为(13.61 ± 4.37) mg/L,明显高于 B 组[(9.73 ± 2.50)mg/L],差异有统计学意义(A1 组与 B 组:*t* = - 10.08,*P* < 0.05;A2 组与 B 组:*t* = - 9.25,*P* < 0.05),见表 1。

治疗 12 周后 A1、A2 组 FBG、HbA_{1c}、FIns、RBP4、HOMA-IR、BMI、WHR、LDL-C 均低于治疗前(*P* < 0.05)。A2 组降低 RBP4、HOMA-IR、LDL-C 更优于 A1 组(*P* < 0.05)。具体指标比较情况见表 1。

3 讨论

RBP4 是由肝脏分泌的脂肪因子。动物实验和临床研究中均已证实血清 RBP4 水平的增加能够降低 Ins 敏感性,改变葡萄糖的内环境稳态^[2-4]。检测血清 RBP4 可以成为评估 T2DM 的风险的指标^[5-7]。Yang 等^[1]的研究提示 RBP4 可能直接诱导磷酸烯醇丙酮酸激酶基因表达,增加肝糖输出,限制肌肉的糖摄取,从而导致全身性的胰岛素抵抗(IR)。本研究结果显示初诊 T2DM 患者,血 RBP4 水平和

表 1 各组治疗前、后各项临床指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI (kg/m ²)		腰围 (cm)		WHR		FBG (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
B 组	30	24.78 ± 4.23		88.06 ± 7.72		0.89 ± 0.08		5.52 ± 0.51	
A1 组	30	24.69 ± 3.82	22.00 ± 2.42 ^a	88.50 ± 8.27	86.87 ± 7.38 ^a	0.92 ± 0.09 ^c	0.89 ± 0.07 ^a	9.12 ± 1.55 ^c	6.66 ± 0.59 ^a
A2 组	30	24.62 ± 3.83	22.78 ± 2.89 ^{ab}	88.23 ± 8.34	88.50 ± 8.63 ^b	0.92 ± 0.09 ^c	0.91 ± 0.09 ^{ab}	9.0 ± 1.27 ^c	6.39 ± 0.62 ^a

组别	例数	HbA _{1c} (%)		FIns (mU/L)		HOMA-IR		TC (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
B 组	30	5.44 ± 0.56		10.47 ± 3.30		2.53 ± 0.70		4.88 ± 0.78	
A1 组	30	8.20 ± 0.84 ^c	6.63 ± 0.51 ^a	13.69 ± 4.68 ^c	10.51 ± 3.18 ^a	5.47 ± 1.80 ^c	3.10 ± 0.98 ^a	5.22 ± 0.62	5.14 ± 0.55
A2 组	30	8.20 ± 0.76 ^c	6.44 ± 0.45 ^a	13.68 ± 5.05 ^c	8.89 ± 3.93 ^a	5.40 ± 1.88 ^c	2.47 ± 0.92 ^{ab}	5.17 ± 0.44	4.93 ± 0.76 ^{ab}

组别	例数	TG (mmol/L)		HDL-C (mmol/L)		LDL-C (mmol/L)		HBCI		RBP4 (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
B 组	30	2.24 ± 0.48		1.36 ± 0.18		2.87 ± 0.77		122.58 ± 95.29		9.73 ± 2.50	
A1 组	30	2.25 ± 0.45	2.11 ± 0.39	1.29 ± 0.38	1.27 ± 0.38	3.15 ± 0.71	3.02 ± 0.63 ^a	53.71 ± 28.67 ^c	68.12 ± 22.87 ^a	13.59 ± 4.20 ^c	11.46 ± 3.74 ^a
A2 组	30	2.24 ± 0.48	1.90 ± 0.39 ^{ab}	1.33 ± 0.39	1.39 ± 0.34 ^{ab}	3.20 ± 0.68	2.58 ± 0.39 ^{ab}	53.70 ± 29.00 ^c	70.53 ± 56.02 ^a	13.61 ± 4.37 ^c	8.43 ± 3.56 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a*P* < 0.05;与 A1 组治疗后比较,^b*P* < 0.05;治疗前与 B 组比较,^c*P* < 0.05

HOMAL-IR 明显高于正常组,提示血清 RBP4 与 IR 有关,降低血清 RBP4 水平可能有助改善 IR 和血糖稳态。

吡格列酮是噻唑烷二酮(TZDs)类药物,主要通过激活过氧化物酶增殖物受体(PPAR),来调节某些与葡萄糖和脂肪酸代谢有关的 Ins 反应性基因的转录^[8]。基础研究显示吡格列酮尚具有抗炎作用,可以降低 IR 相关的代谢指标。二甲双胍是发现较早的双胍类降糖药,有增加外周组织对糖的摄取和利用、减少肝糖生成率、减轻体质量、增加 Ins 受体的数量和亲和力、强化细胞膜上的葡萄糖转运功能的作用,从而减轻 IR^[9-12]。两种药物联合使用时,在降血糖、调血脂、降低 Ins 方面可产生协同作用^[13]。本研究结果显示 2 组治疗后 FPG、HbA_{1c}、FIns、RBP4、HOMA-IR、BMI、WHR、LDL-C、HbC₁ 均明显改善,但 A2 组降低 RBP4、HOMA-IR、LDL-C 更优于 A1 组,提示吡格列酮、二甲双胍可能降低血 RBP4 水平,改善 IR 和 β 细胞功能,推测二类药物改善 IR 的机制可能与其降低水平血 RBP4 水平有关。本研究结果发现:A2 组降低 RBP4、HOMA-IR、LDL-C 更优于 A1 组,HbC₁ 治疗后二组比较差异无统计学意义,表明两种药物联合后改善 IR 优于单独一种二甲双胍药物,改善 β 细胞功能差异无统计学意义,这可能与 A2 组治疗后 TC、TG 降低,HDL-C 的升高,明显优于 A1 组有关。余叶蓉等^[14]在研究中发现,服用吡格列酮的 T2DM 患者 TG 下降了 16%,HDL-C 升高了 30%,血中游离脂肪酸下降了 10.2%,说明吡格列酮除具有降血糖的作用外,还具有缓解 T2DM 患者脂肪代谢紊乱的作用。另 Yang 等^[1]报道 TZDs 类药物能降低敲除脂肪组织 Glut4 的 IR 鼠体内的 RBP4 水平,PPAR 激活后产生生物效应其中之一:增加外周组织葡萄糖转运体 4 的表达,使其向细胞表面移动,活性增加,导致葡萄糖摄取与转运增加,因此考虑吡格列酮降低 RBP4 的机制是直接通过增加 Glut4,反馈抑制了 RBP4 的分泌。

本研究初步结果显示二甲双胍联合吡格列酮可更加明显地降低血清 RBP4,改善胰岛素抵抗和胰岛 B 细胞功能,更好地控制血糖,血清 RBP4 的降低可能与胰岛素抵抗和 B 细胞功能的改善有关,进一步可扩大样本并探讨其机制。

参考文献

[1] Yang Q, Grahm TE, Mody N, et al. Serum retinol bind-

ing protein - 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes[J]. Nature, 2005, 436 (7049): 356-362.

- [2] Fritsche L, Weigert C, Haring HU, et al. How insulin receptor substrate proteins regulate the metabolic capacity of the liver-implications for health and disease [J]. Curr Med Chem, 2008, 15 (13): 1316-1329.
- [3] Hu C, Jia W, Zhang R, et al. Effect of RBP4 gene variants on circulating RBP4 concentration and type 2 diabetes in a Chinese population [J]. Diabet Med, 2008, 25 (1): 11-18.
- [4] 何建伟, 曾琳叶, 赵广高, 等. 糖尿病、运动与血清视黄醇结合蛋白 4 关系的综述 [J]. 体育科学研究, 2010, 14 (2): 82-86.
- [5] Kelly KR, Kashyap SR, O'Leary VB, et al. Retinol binding protein 4 (RBP4) protein expression is increased in omental adipose tissue of severely obese patients [J]. Obesity (Silver Spring), 2010, 18 (4): 663-666.
- [6] Nielsen NV, Hemmingsen L. Retinopathy in type 2 diabetes mellitus associated with above-normal urinary excretion of RBP [J]. Kidney Int, 1994 (8): 105.
- [7] Suaki R, Nishimura N, Hoshino H, et al. Cyanidin 3-glucoside ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity due to downregulation of retinol binding protein 4 expression in diabetic mice [J]. Bioe Phar, 2007, 30 (8): 49-53.
- [8] 谢益康. 吡格列酮联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病肥胖疗效观察 [J]. 中国医疗前沿, 2008, 17 (3): 18-28.
- [9] 郑恂, 吕英俊. 单用二甲双胍血糖控制不良的早期 2 型糖尿病患者加用西格列汀疗效观察 [J]. 中国临床保健杂志, 2013, 16 (4): 363-364.
- [10] 曹秀娟. 盐酸吡格列酮联合二甲双胍治疗初发 2 型糖尿病 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18 (12): 1360-1361.
- [11] 缪京莉, 刘波, 潘锡伟, 等. 老年 2 型糖尿病患者二甲双胍降糖治疗后血乳酸水平的变化 [J]. 中国临床保健杂志, 2010, 13 (6): 564-567.
- [12] 金佃民, 蒋磊. 胰岛素和二甲双胍联合应用治疗 2 型糖尿病 [J]. 中国临床保健杂志, 2009, 12 (1): 64-65.
- [13] 杨华, 祁平, 吴海清, 等. 甘精胰岛素联合格列吡嗪与瑞格列奈治疗 2 型糖尿病的疗效观察 [J]. 中国药房, 2011, 22 (32): 3010-3011.
- [14] 余叶蓉, 李延兵, 樊继援, 等. 吡格列酮与二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效比较 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19 (3): 232-234.

(收稿日期: 2015-10-10)