

维格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病血清氧化物质水平的影响*

辛彩虹¹, 李 峥², 闫 吉³, 王 楠³, 旷劲松^{1△} (1. 辽宁省沈阳市第四人民医院内分泌科 110032; 2. 辽宁中医药大学附属医院心内科, 沈阳 110032; 3. 辽宁省沈阳市第四人民医院检验科 110032)

【摘要】 目的 观察维格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者体内氧化相关物质水平的影响。**方法** 选取 2013 年 3 月至 2014 年 3 月于辽宁省沈阳市第四人民医院内分泌科住院的二甲双胍单药控制不佳的 2 型糖尿病患者 100 例, 分为对照组(50 例)和观察组(50 例)。对照组使用二甲双胍治疗, 观察组为二甲双胍与维格列汀联合治疗, 连续治疗 24 周后, 比较两组患者治疗前后血清中丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、活性氧类物质(ROS)及空腹血糖(FBG)水平, 并比较两组不良反应发生情况。**结果** 治疗 24 周后, 对照组患者外周血清 GSH-PX、SOD 水平低于观察组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 对照组患者外周血清 ROS、MDA、FBG 水平高于观察组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组不良反应率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在二甲双胍基础上给予维格列汀能通过升高外周血 GSH-PX、SOD 水平与降低 ROS、MDA 水平来减轻 2 型糖尿病患者氧化应激损伤, 且不良反应较少。

【关键词】 维格列汀; 2 型糖尿病; 超氧化物歧化酶; 谷胱甘肽过氧化物酶; 丙二醛

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.01.010 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)01-0024-03

Effect of vildagliptin combined with metformin on content of oxidative related substances in patients with type 2 diabetes mellitus* XIN Cai-hong¹, LI Zheng², YAN Ji³, WANG Nan³, KUANG Jin-song^{1△} (1. Department of Endocrinology, Shenyang Municipal Fourth People's Hospital, Shenyang, Liaoning 110032, China; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110032, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Shenyang Municipal Fourth People's Hospital, Shenyang, Liaoning 110032, China)

【Abstract】 Objective To observe the effect of vildagliptin combined with metformin on oxidative related substances in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 100 T2DM inpatients with poor control by single metformin in the endocrinology department of the Shenyang Municipal Fourth People's Hospital from March 2013 to March 2014 were selected and divided into the observation group ($n=50$) and the control group ($n=50$). The control group was given metformin, while the observation group was treated with metformin combined with vildagliptin. The two groups were treated for 24 weeks. The serum MDA, SOD, GSH-PX, ROS and FBG levels were compared between the two groups. Meanwhile the adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The serum GSH-PX, SOD levels after 24-week treatment in the control were lower than those in the observation group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The peripheral serum ROS, MDA and FBG levels in the control group were higher than those in the observation group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The occurrence rate of adverse reactions had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** On the basis of metformin, giving vildagliptin can effectively alleviate the oxidative stress damage in the patients with T2DM through elevating the peripheral blood GSH-PX, SOD levels and reducing the ROS and MDA levels, moreover has few adverse reactions.

【Key words】 vildagliptin; type 2 diabetes mellitus; MDA; GSH-PX; SOD

2 型糖尿病患者除了存在高血糖之外, 还通常合并其他危险因素, 如高血脂、高血压和肥胖等。高血脂易导致外周血发生氧化应激反应, 产生大量自由基造成全身组织细胞氧化损伤^[1]。新一代降糖药物二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂维格列汀在有效降低血糖的同时, 对心血管系统也有一定的保护作用, 因而受到广泛关注^[2]。糖尿病及其心血管病变的发生机制

与机体高血糖、高血脂和胰岛素抵抗等因素诱导的抗氧化应激功能失调有明显的相关性。超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、活性氧类物质(ROS)在氧化应激反应中发挥着重要作用^[1-3]。但关于维格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者外周血氧化相关物质的研究相对较少^[4], 因此本文就维格列汀对 2 型糖尿病患者血清

* 基金项目: 辽宁省沈阳市科技局课题(F11-262-9-25)。

作者简介: 辛彩虹, 女, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为内分泌代谢疾病。 △ 通讯作者, E-mail: kjs_1965@163.com。

MDA、SOD、GSH-PX、ROS 的水平影响进行试验研究,进一步了解该药的作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 3 月至 2014 年 3 月沈阳市第四

人民医院收治的 2 型糖尿病患者 100 例,分为对照组和观察组各 50 例。两组患者年龄 42~72 岁,体质量指数(BMI)22~26 kg/m²,且两组在性别、年龄、BMI、空腹血糖(FBG)等方面比较,均差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	年龄[n(%)]		BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	FBG[n(%)]	
		男	女		<60 岁	≥60 岁		7.0~<8.0 mmol/L	≥8.0 mmol/L
对照组	50	28(56.00)	22(44.00)	56.76±7.48	32(64.00)	18(36.00)	24.32±3.54	30(60.00)	20(40.00)
观察组	50	27(54.00)	23(46.00)	57.12±6.65	33(66.00)	17(34.00)	24.43±2.11	29(58.00)	21(42.00)

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:患者均经葡萄糖耐量试验及相关检查并结合临床症状确诊为 2 型糖尿病;且经饮食控制、运动加强及二甲双胍单药治疗大于或等于 3 个月而糖化血红蛋白(HbA1c)在 6.5%~9.0%未达标的患者;无严重心、肾、肝及脑血管疾患;无炎性反应性肠病及胃轻瘫,依从性较好,能满足研究要求;能保证定期的电话随访及来院复查,并记录治疗过程中的不良反应。2 型糖尿病患者的诊断参照 WHO 在 2009 年制订的糖尿病诊断标准^[3],空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L,75 g 葡萄糖耐量试验,口服后 2 h≥11.1 mmol/L。纳入研究对象均取得患者本人或其法定代理人知情同意,本研究方案获得医院医学伦理委员会批准。排除标准:1 型糖尿病患者;妊娠或哺乳期妇女;肾脏疾病或临床诊断的肾功能不全者,男性血清肌酐大于 132 μmol/L,女性血清肌酐大于 123 μmol/L;肝脏疾病史如肝硬化、肝炎,或丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、谷氨酰转肽酶超过正常范围上限 2 倍;病情较重,需紧急治疗;依从性较差无法坚持完成研究要求;对本次研究用药存在过敏或不良反应明显等情况。

1.3 仪器与试剂 ASD-310S 型低温离心机为美国 Sigma 公司提供。GSH-PX、SOD、MDA、ROS 活性检测试剂盒均为南京建成生物科技公司产品。

1.4 治疗方法 观察组给予二甲双胍(中美上海施贵宝制药有限公司生产,批号 H22023370,每片 500 mg)500 mg,2 次/天,口服与维格列汀(诺华制药有限公司生产,批号 H20110358,每片 50 mg)50 mg,2 次/天,口服;对照组给予二甲双胍加量至 1 000 mg,2 次/天,口服,治疗 24 周。治疗期间,患者应继续保持先前的糖尿病饮食及运动习惯。

1.5 检测方法 患者用药前空腹 12 h 以上,于清晨 6:00~6:30 卧床抽取静脉血 5 mL,用药 24 周后按上述时间和方法再次抽血 5 mL,注入玻璃试管中,静置 10 min,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清在-70 ℃超低温冰箱内保存待测。按试剂盒说明测定 GSH-PX、SOD、ROS、MDA 水平。所取标本均在 1 周内测定。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后血清氧化相关物质及 FBG 水平比较 对照组患者外周血清 GSH-PX、SOD 水平及 FBG 值低于观察组,差异有统计学意义($P<0.05$),对照组患者外周血清 ROS、MDA 水平高于观察组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗前后血清氧化相关物质及 FBG 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	GSH-PX(μmol/L)	SOD(U/mL)	ROS(U/mL)	MDA(nmol/mL)	FBG(mmol/L)
对照组	50	治疗前	25.32±3.12	221.43±24.32	653.54±71.32	61.43±7.43	7.81±0.81
		治疗后	26.54±3.43 [#]	236.54±31.21 [#]	621.43±43.76 [#]	56.43±7.76 [#]	7.12±0.76 [#]
观察组	50	治疗前	25.43±3.43	226.65±22.65	655.43±54.61	60.53±7.65	7.77±0.79
		治疗后	30.43±4.43 ^{#△}	265.54±34.43 ^{#△}	608.32±76.21 ^{#△}	52.43±5.61 ^{#△}	6.67±0.76 ^{#△}

注:与治疗前比较,[#] $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 两组不良反应率比较 对照组发生腹部不适 2 例(4%)、恶心想呕吐 1 例(2%)、皮疹 2 例(4%)、低血糖 1 例(2%)、肝功酶学指标升高 2 例(4%)。观察组出现腹部不适 3 例(6%)、恶心想呕吐 1 例(2%)、皮疹 3 例(6%)、低血糖 1 例(2%)、肝功酶学指标升高 2 例(4%)。两组不良反应率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。出现低血糖(最低达 2.4 mmol/L)立即给予口服糖块后约 20 min 后血糖升高至正常范围。肝功酶学指标升高患者给予门冬氨酸鸟氨酸注射液与多烯磷脂酰胆碱注射液对症治疗后好转。

3 讨 论

随着 2 型糖尿病患者在 全球范围内的不断增加,糖尿病合并心血管疾病的发生率及致死率也不断增加。目前除了传统的降糖药物外,还有两种新型降糖药物,DPP-4 抑制剂和胰高糖素样肽-1(GLP-1)类似物的使用引起了众多关注。其中, GLP-1 是由结肠 L 细胞和回肠分泌的一种多功能肽类激素^[5-6],可抑制摄食中枢、延缓胃排空,减少肠蠕动,对减轻体质量有明显的作 用。在动物实验中发现, GLP-1 可刺激胰岛 β 细胞的增殖和分化,影响葡萄糖依赖性的胰岛素的合成和分泌,

可抑制胰岛 β 细胞凋亡,增加胰岛 β 细胞数量^[7-8]。DPP-4 是细胞表面的一种丝氨酸二肽酶,DPP-4 抑制剂能够选择性作用于 DPP-4,对 DPP-4 具有较高的亲和力及选择性,与 DPP-4 活性部位结合后,进而抑制 GLP-1 的降解,从而达到降低血糖的作用。DPP-4 抑制剂是一类新型治疗糖尿病的药物,除有降糖作用外,还有一定的心血管保护作用。

本文就维格列汀对 2 型糖尿病患者体内氧化-抗氧化系统的影响进行探讨。糖尿病血管并发症的始动和促进因素是血管内皮功能的异常,高血糖、高血脂、氧化应激、炎症反应及一氧化氮(NO)释放减少等是糖尿病患者血管内皮功能异常的主要机制,研究表明 DPP-4 抑制剂在有效降低血糖的同时,能够减轻炎症反应并促进血管内皮细胞释放 NO^[9]。维格列汀对于心血管疾病的潜在获益在多项临床机制研究中已得到了证实,包括维格列汀可延缓动脉粥样硬化的进展,降低 ROS 水平,使主动脉的内皮细胞凋亡减少,其保护血管损伤的作用可能与减弱晚期糖基化终末产物及其受体氧化应激轴的有害作用等相关^[6];研究还发现在降低氧化应激和炎症因子水平方面,维格列汀较西格列汀更明显,推测与维格列汀和 DPP-4 酶底物样结合,使血糖更加平稳、减少血糖波动、不易发生低血糖有关^[7-9]。

正常情况下,机体氧化与抗氧化系统之间保持着动态平衡,无论是抗氧化能力下降还是自由基产生过多都会导致机体的损伤^[10]。体内也存在清除自由基的系统,该系统可有效地清除体内的氧自由基,减轻组织损伤,主要包括酶促防御系统如 GSH-PX、SOD 和过氧化氢酶等。氧自由基的升高为这些抗氧化酶类活性下降所致,可导致血管内皮细胞的损伤,逐渐出现血管并发症的发生。糖尿病机体血管并发症发生后,会进一步降低 SOD 水平,加重血管的损伤。大量氧自由基的产生可促进某些疾病的发生、发展,促进机体器官的衰老、功能丧失,甚至组织、器官的衰亡,其机制与氧自由基直接损伤细胞膜和具有膜结构的内质网、溶酶体和线粒体,同时还可损伤细胞 DNA 等结构相关。2 型糖尿病患者机体的长期高血糖还可与 SOD 活性中心的赖氨酸结合,产生糖基化反应,使 SOD 水平下降,谷胱甘肽合成酶糖化,体内谷胱甘肽水平下降;高血糖可通过糖基化终末产物和某些细胞因子,如血管紧张素-Ⅱ,转化生长因子- β 1 诱导细胞内 ROS 的产生,进而增加氧自由基的产生,抑制自由基的清除^[8-9]。此外,过多的脂质过氧化物(LPO)增多,如 MDA 的增加,这与 ROS 能攻击生物膜中的不饱和脂肪酸,引发脂质过氧化作用有关。脂质过氧化产物 MDA 的水平通常可反映机体内的氧化应激水平。LOP 可通过损伤血管上皮细胞的细胞膜来破坏细胞的结构和功能。缺血缺氧的心肌会发生代谢障碍,产生大量自由基,致使 SOD 被大量消耗,因此血清中 SOD 水平降低,故清除超氧阴离子的能力下降,使 NO 的灭活增加,同时,由于自由基损伤内皮细胞,又导致细胞内 NO 合成酶活性被抑制,这双重原因均加重了上述过程,因此形成了一个恶性循环。研究发现高血压和冠心病患者血中 LPO 水平明显增加^[11-13]。本研究结果显示,治疗 24 周后,对照患者外周血清 GSH-PX、SOD 水平均低于观察组($P < 0.05$),对照患者外周血清 ROS、MDA、FBG 水平均高于观察组($P < 0.05$),差异有统计学意义;两组不良反应发生率比

较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

综上所述,2 型糖尿病患者体内存在氧化与抗氧化的失调,导致全身细胞发生氧化损伤。调节氧化与抗氧化之间的平衡是治疗的关键,氧化应激损伤血管内皮细胞导致血管狭窄,进而导致组织缺氧。组织缺氧等导致机体氧化-抗氧化平衡失调,SOD 和 GSH-PX 减少;氧自由基升高,使 NO 合成减少等诸多因素均加重血管内皮损伤形成恶性循环。本研究从氧化-抗氧化平衡这一角度,证实维格列汀联合二甲双胍能更好地纠正 2 型糖尿病患者外周血的氧化与抗氧化失衡,具有广泛临床价值。

参考文献

- [1] 张名扬,吕肖锋,张微微,等. 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者血糖波动对体内氧化应激水平的影响及意义[J]. 中国全科医学,2014,28(4):784-787.
- [2] 樊新星,徐挺,卢静,等. 抗糖尿病新药维格列汀[J]. 中国新药杂志,2008,17(14):1272-1274.
- [3] 戴梦昭. 维格列汀联用二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国全科医学,2013,15(8):2714-2717.
- [4] Lovshin JA,Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol,2009,5(5):262-269.
- [5] 安洪亮,时友忠,程敏,等. 治疗 2 型糖尿病的新药——canagliflozin[J]. 中国新药杂志,2013,22(21):2467-2469.
- [6] 杨文英. DPP-4 抑制剂维格列汀的心血管效应[J]. 药物与临床,2014,11(9):23-26.
- [7] Rizzo MR,Barbieri M,Marfella R,et al. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition [J]. Diabetes Care,2012,35(10):2076-2082.
- [8] Woo HD, Kim BM, Kim YJ, et al. Quercetin prevents necrotic cell death induced by co-exposure to benzo(a)pyrene and UVA radiation[J]. Toxicol In Vitro,2008,22(8):1840-1845.
- [9] 仇万山,陈亦江. 线粒体结构功能和常用研究方法[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2007,28(3):382-385.
- [10] 胡文,尹艳艳,王玉婵,等. 麝香醒脑滴丸对脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 安徽医药,2015,31(1):67-69.
- [11] Hayes MR, Jonghe BC, Kanoski SE. Role of the glucagon-like-peptide-1 receptor in the control of energy balance [J]. Physiol Behav,2010,100(5):503-510.
- [12] Villsboll T. The effects of glucagon-like peptide-1 on the beta cell[J]. Diabetes Obes Metab,2009,11(Suppl 3):11-18.
- [13] 俞浩,张孝林. 昼夜节律对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的影响[J]. 中国实验动物学报,2015,29(1):34-36.