

西格列汀对 2 型糖尿病患者血清对氧磷酶及氧化应激水平影响研究

詹鹏飞,袁云燕,梁致钰(广东省汕头市中医医院检验科 515031)

【摘要】 目的 探讨西格列汀对 2 型糖尿病(T2DM)患者血清对氧磷酶及氧化应激水平的影响。**方法** 纳入 80 例 T2DM 患者,随机分为西格列汀组($n=40$)和二甲双胍组($n=40$)。另选取 40 例非糖尿病健康人作为对照组。比较两组患者入组时和治疗后 1 个月血清总氧化态(TOS)、总抗氧化态(TAS)、氧化应激指数(OSI)及对氧磷酶(PON1)等指标检测。**结果** 治疗前两组 T2DM 患者 TAS 和 PON1 水平明显低于对照组($P<0.05$),而 TOS 和 OSI 水平明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后西格列汀组 TAS 和 PON1 水平较治疗前明显升高($P<0.05$),而 TOS 和 OSI 水平较治疗前明显降低($P<0.05$)。**结论** 西格列汀可以有效减少 T2DM 患者慢性氧化应激损伤。

【关键词】 西格列汀; 2 型糖尿病; 对氧磷酶; 氧化应激

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.08.024 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)08-1071-03

Influence of sitagliptin on serum PON1 and oxidative stress levels in patients with T2DM ZHAN Peng-fei, YUAN Yun-yan, LIANG Zhi-yu (Department of Clinical Laboratory, Shantou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shantou, Guangdong 515031, China)

【Abstract】 Objective To investigate the influence of sitagliptin on serum PON1 and oxidative stress level in the patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** Eighty patients with T2DM were enrolled in this study and divided into two groups: sitagliptin group and melbine group, 40 cases in each group. Other healthy persons of non-diabetes were selected as the control group. The changes of serum levels of total anti-oxidative status(TAS), total oxidative status(TOS), oxidative stress index(OSI) and paraoxonase(PON1) at entering the group and at 1 month of treatment were compared between the two groups. **Results** The levels of TAS and PON1 in two T2DM groups were significantly lower than those in the control group($P<0.05$), while the levels of TOS and OSI were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). After treatment, the levels of TAS and PON1 in the sitagliptin group were significantly increased compared with before treatment($P<0.05$), while the levels of TOS and OSI were significantly reduced ($P<0.05$). **Conclusion** Sitagliptin could reduce chronic oxidative stress injury in the patients with T2DM.

【Key words】 sitagliptin; type 2 diabetes mellitus; PON1; oxidative stress

随着我国社会逐步进入老年化,糖尿病的发病率逐年上升。2 型糖尿病(T2DM)是一组以胰岛素抵抗、胰岛素分泌受损、肝糖原异生增加并常伴有肥胖为特征的慢性进展性疾病。糖尿病患者可出现全身小血管和微血管病变,表现为毛细血管基底膜增厚,常伴有微循环异常,进而可引起肾脏改变、视网膜病变、心脏改变以及神经病变等并发症^[1]。其中的发病机制较为复杂,但慢性的氧化应激损伤是最为重要的病理因素之一。氧自由基是组织代谢产物,可以引起组织细胞损伤,而体内的抗氧化系统可以将这种损伤最小化^[2]。氧化应激指在感染、外伤、中毒及不合理氧疗等情况下出现的体内大量生成活性氧物质(ROS),造成机体氧化和抗氧化系统平衡失调。大量研究已证实 T2DM 患者血清氧化应激指标明显高于正常水平,这提示 T2DM 患者处于慢性氧化应激损伤状态^[3]。对氧磷酶 1(PON1)是体内的一种抗氧化酶,可以水解脂质过氧化物,在氧化应激状态下会大量消耗血清中的 ROS。同时,大量研究已证实 PON1 与糖尿病和冠心病等高氧化应激性疾病的临床预后密切相关^[4]。西格列汀作为二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂,不但可以抑制 DPP-4 对肠促激素胰高血糖素样肽-1 的降

解,维持血糖稳定,而且近期研究已证实西格列汀还具有抗炎和抗氧化应激损伤的作用^[5]。目前,国内外关于西格列汀对于 T2DM 患者血清 PON1 和氧化应激指标影响的研究报道尚少。因此,本研究综合分析了 80 例 T2DM 患者经西格列汀治疗后血清 PON1 和氧化应激水平改变情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续性收录本院 2013 年 1 月至 2014 年 12 月住院治疗的 80 例 T2DM 患者,随机分为西格列汀组($n=40$)和二甲双胍组($n=40$)。本研究 T2DM 患者入选标准包括:(1)年龄 20~70 岁;(2)入组时未服用降糖药物,或降糖治疗少于 1 个月且停药 3 个月以上;(3)空腹血糖水平为 7.0~11.1 mmol/L,或餐后 2 h 血糖水平为 11.1~22.2 mmol/L,或糖化血红蛋白水平为 7%~10%。排除标准:合并糖尿病急性并发症,出现脑血管意外、心肌梗死、急性慢性胰腺炎等应激情况,肝肾功能不全,严重贫血,肿瘤、妊娠,1 型糖尿病,接受糖皮质激素及细胞毒性药物治疗的患者。终止标准:对实验用药不耐受或过敏,不能按时规律服用,实验用药不能有效控制血糖。另纳入 40 例年龄和性别相符的非糖尿病健康志愿者作为

对照组。本研究经本院伦理委员会通过,研究对象入选后签署知情同意书。血糖控制目标为空腹血糖水平低于 7 mmol/L,餐后 2 h 血糖水平低于 10 mmol/L。二甲双胍组患者起始用药剂量为 1 000 mg/d,2 次/天,根据血糖的变化调整用量,最大用量不超过 1 700 mg/d。西格列汀组患者给予西格列汀 100 mg/d。如表 1 所示,各组在年龄,性别分布,体质量指数(BMI),吸烟史,高血压病、高脂血症及冠心病患病率等方面未见明显差异($P>0.05$)。

表 1 各组一般情况比较					
项目	西格列汀组	二甲双胍组	对照组	χ^2	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	58.5±7.7	56.2±6.8	55.9±5.3	1.441	0.230
性别(男/女, n/n)	22/18	20/20	20/20	1.179	0.278
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	26.6±1.7	26.0±2.1	25.2±1.2	0.655	0.418
吸烟[$n(\%)$]	12(30.0)	13(32.5)	10(25.0)	0.917	0.338
高血压病[$n(\%)$]	18(45.0)	16(40.0)	14(35.0)	1.834	0.176
高脂血症[$n(\%)$]	10(25.0)	29(72.5)	6(15.0)	0.524	0.469
冠心病[$n(\%)$]	4(10.0)	4(10.0)	5(12.5)	0.262	0.608

1.2 血糖、血脂水平检测 检测对照组健康人及两组患者治疗前后血糖、血脂水平。

1.3 血清氧化应激指标检测 入选 T2DM 患者分别于入组时和治疗后 1 个月进行血清总氧化态(TOS)、总抗氧化态(TAS)和氧化应激指数(OSI)检测。血清 TOS 和 TAS 检测采用二甲酚橙法,在 7600-020 全自动生化分析仪(日立,日本)上完成。OSI 是 TOS 与 TAS 的比值,通过下述公式计算得出: $OSI = TOS / TAS \times 100$ 。

1.4 PON1 检测 入选 T2DM 患者分别于入组时和治疗后 1 个月进行血清 PON1 水平检测。空腹抽取静脉血 4 mL 左右,

低温高速离心 10 min 后收集上层清液留存于-80 ℃冰箱待测。测定时,通过分光光度法,计算公式为 $PON1 \text{ 活性} = A \times FV / (t \times SV \times L \times \epsilon)$,其中 A 为净吸收光度值(即标本吸光度值-血清对照和底物对照的吸光度值),f 为标本稀释倍数,FV 为反应终体积,t 为反应时间(单位:min),SV 为样品体积(单位:L),L 为光径(单位:cm), ϵ 为摩尔消光系数,酶的活性单位定义为每分钟催化 1 μmol 乙酸苯酯水解所需的酶量为 1 U。

1.5 统计学处理 本研究所有数据经 SPSS20.0 统计学软件综合统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。计量资料正态分布且方差齐者,比较采用 t 检验或单因素方差分析,多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布或方差不齐者,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者血糖、血脂水平比较 治疗前西格列汀组和二甲双胍组患者空腹血糖和糖化血红蛋白水平明显高于对照组($P<0.05$),而低密度脂蛋白和高密度脂蛋白水平与对照组未见明显差异($P>0.05$)。西格列汀组和二甲双胍组患者经过治疗后空腹血糖和糖化血红蛋白水平较治疗前均有所下降,其中西格列汀组下降最为明显($P<0.05$),而二甲双胍组患者仅可见空腹血糖水平显著下降($P<0.05$)。两组患者血脂水平与治疗前比较均未见明显变化($P>0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者治疗前后血清氧化应激和 PON1 水平比较 治疗前西格列汀组和二甲双胍组患者 TAS 和 PON1 水平明显低于对照组($P<0.05$),而 TOS 和 OSI 水平明显高于对照组($P<0.05$)。西格列汀组患者经过治疗后 TAS 和 PON1 水平较治疗前明显升高($P<0.05$),而 TOS 和 OSI 水平较治疗前明显降低($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后血糖、血脂水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	西格列汀组		二甲双胍组		对照组
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
空腹血糖(mmol/L)	8.6±0.3* [#]	6.4±0.7	9.0±0.9* [#]	6.6±0.9	4.3±0.6
糖化血红蛋白(%)	8.8±1.2* [#]	6.4±1.2	8.1±0.4*	7.1±2.4	5.3±0.2
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.5±0.4	3.2±0.9	3.5±0.4	3.5±0.5	2.9±0.3
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.0±0.1	1.1±0.2	1.1±0.3	1.1±0.1	1.4±0.4

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与本组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后血清氧化应激和 PON1 水平比较

项目	西格列汀组		二甲双胍组		对照组
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
TAS(mmol Trolox Eq/L)	1.5±0.6* [#]	2.8±1.2	1.3±0.5*	2.2±0.9	3.9±1.4
TOS($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L)	31.9±11.2* [#]	22.1±10.2	33.1±7.4* [#]	24.1±8.4	16.3±9.6
OSI(U)	23.3±5.5* [#]	9.2±6.9	25.5±7.9*	14.5±5.1	7.5±3.3
PON1(U/L)	14.2±6.1* [#]	24.4±6.6	15.5±7.3*	18.5±9.5	28.9±4.9

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与本组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

3 讨 论

本研究综合分析了 80 例 T2DM 患者经西格列汀治疗后

血清 PON1 和氧化应激水平改变情况。结果发现二甲双胍和西格列汀对于 T2DM 患者都具有一定的抗氧化应激损伤的作

用。二甲双胍作为临床上经典的一线降糖药物,此前已有研究证实其具有一定的抗氧化作用^[2]。本研究引入近几年新型降糖药物西格列汀,探讨其抗氧化作用,相关研究报道较少。本研究结果发现,与传统药物二甲双胍相比,西格列汀降糖作用明确,同时抗氧化应激作用明显优于二甲双胍。

本研究选用 TAS、TOS、OSI 及 PON1 作为评价氧化应激的指标。PON1 是一种钙离子敏感脂肪酶,可以水解脂质过氧化物。血清 PON1 水平与机体内脂蛋白类物质氧化产物升高和抗氧化酶水平下降密切相关,在氧化应激的情况下,血清 PON1 表达水平会明显下降。氧化应激损伤是糖代谢紊乱的重要特征之一^[6]。血糖紊乱可以通过多种途径产生活性氧簇,诱导细胞内氧化应激损伤,激活多种细胞因子,通过启动和调节炎症因子的基因转录方式,引起全身微小血管内皮细胞损伤,最终促发动脉粥样硬化的发生和形成^[7]。氧化应激是指人体受到有害刺激的情况下,产生过多的活性氧物质,导致体内抗氧化因子和氧化因子平衡失调,大量炎症细胞活化释放炎症因子,导致组织损伤^[8]。本研究发现 T2DM 患者在治疗前血清 TAS 和 PON1 明显下降,TOS 明显上升,说明体内氧化和抗氧化平衡失调,处于慢性氧化应激状态。贾婷^[9]发现糖尿病肾病患者血清超氧化物歧化酶和 PON1 水平明显升高。而糖尿病引起的氧化应激损伤可能与血清脂联素(APN)和血管内皮生长因子(VEGF)相关。黎清现等^[10]学者通过观察 T2DM 并发不同程度肾病患者 APN 和 VEGF 表达水平改变与氧化应激的相关性,结果发现 T2DM 并发不同程度肾病患者血清 APN 和 VEGF 表达与氧化应激反应具有显著相关性,可作为临床 T2DM 并发不同程度肾病患者诊断及治疗的重要指标。本研究结果与上述研究相符。

目前已有大量研究探讨不同药物对于糖尿病相关氧化应激反应的治疗作用。韩敦正等^[11]学者通过糖尿病大鼠模型探讨葡萄酒中的有效成分白藜芦醇可以有效减少糖尿病引起的氧化应激反应。但白藜芦醇为科研用药,仍未达到临床使用标准。二甲双胍作为临床上最为常用的降糖药物已有研究探讨其除了降糖的控制氧化应激损伤作用。施鹏等^[12]学者评价了二甲双胍片对 T2DM 神经病变患者治疗效果及氧化应激反应的影响,结果发现二甲双胍可明显改善 T2DM 神经病变患者机体氧化应激状态,有利于降低血糖、改善临床症状体征、提高神经传导速度。本研究选用新型 DPP-4 抑制剂西格列汀作为研究药物,结果发现西格列汀组患者经治疗后,血清 TAS 和 PON1 明显上升,TOS 明显下降,说明西格列汀可以有效改善 T2DM 患者体内慢性氧化应激损伤反应。西格列汀作为 DPP-4 抑制剂,可以有效降低 GLP-1 的降解,达到控制血糖,保护胰岛功能等作用。西格列汀已证实可以通过下调细胞间黏附分子-1 和血管细胞黏附分子-1 达到抗炎和延缓动脉粥样硬化的作用^[13]。

综上所述,本研究发现 T2DM 患者体内存在氧化和抗氧化系统的平衡失调,而新型 DPP-4 抑制剂西格列汀可以有效减少 T2DM 患者慢性氧化应激损伤。

参考文献

[1] Gupta S, Gambhir JK, Kalra O, et al. Association of bio-

markers of inflammation and oxidative stress with the risk of chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus in North Indian population[J]. J Diabetes Complications, 2013, 27(6):548-552.

[2] 戴青原. 氧化应激与糖尿病及动脉粥样硬化研究进展[J]. 心血管病学进展, 2013, 34(5):664-668.

[3] Lucchesi AN, Freitas NT, Cassettari LL, et al. Diabetes mellitus triggers oxidative stress in the liver of alloxan-treated rats: a mechanism for diabetic chronic liver disease[J]. Acta Cir Bras, 2013, 28(7):502-508.

[4] Xin G, Du J, Wang YT, et al. Effect of oxidative stress on heme oxygenase-1 expression in patients with gestational diabetes mellitus[J]. Exp Ther Med, 2014, 7(2):478-482.

[5] Venkatasamy VV, Pericherla S, Manthuruthil S, et al. Effect of physical activity on insulin resistance, inflammation and oxidative stress in diabetes mellitus[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(8):1764-1766.

[6] Turkes C, Soyut H, Beydemir S. Effect of calcium channel blockers on paraoxonase-1 (PON1) activity and oxidative stress[J]. Pharmacol Rep, 2014, 66(1):74-80.

[7] López-Mejías R, Genre F, Corrales A, et al. Investigation of a PON1 gene polymorphism (rs662 polymorphism) as predictor of subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(9):1749-1750.

[8] Roca-Rodríguez MM, López-Tinoco C, Murri M, et al. Postpartum development of endothelial dysfunction and oxidative stress markers in women with previous gestational diabetes mellitus[J]. J Endocrinol Invest, 2014, 37(6):503-509.

[9] 贾婷. 缬沙坦对糖尿病肾病患者血清 SOD 及 PON1 的影响[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(14):2647-2648.

[10] 黎清现, 熊祖员, 许锦富, 等. 2 型糖尿病并发不同程度肾病患者血清 APN 和 VEGF 表达与氧化应激的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(10):2692-2694.

[11] 韩敦正, 汤穆洽, 邢晓雯, 等. 白藜芦醇对糖尿病下肢缺血大鼠氧化应激和血管新生的作用[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(5):723-724.

[12] 施鹏, 李婉湘. 盐酸二甲双胍片对 2 型糖尿病神经病变患者氧化应激的作用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(8):19-21.

[13] 王健美, 王宇, 闫承慧, 等. 西格列汀延缓或阻止动脉粥样硬化作用的实验研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(12):945-947.

(收稿日期:2015-09-16 修回日期:2015-11-10)