

## •临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2007)15-07-0506-03

## 亚莫利对初诊2型糖尿病患者血糖、血脂、胰岛素抵抗和纤溶活性的影响

黄秋霞, 杜巍, 刘玉华

(东莞市人民医院内分泌科, 广东省东莞市 523018)

[关键词] 内科学; 2型糖尿病; 亚莫利; 血糖; 血脂; 组织型纤溶酶原激活物; 纤溶酶原激活物抑制剂

[摘要] 目的 观察亚莫利治疗12周前后血糖、糖化血红蛋白、血脂、纤溶活性和胰岛素抵抗改善情况。方法

初诊2型糖尿病患者33例,于入院后禁食8~12h行口服葡萄糖耐量试验,分别于试验前和口服葡萄糖后2h、用葡萄糖氧化酶法测空腹血糖和餐后2h血糖、以及糖化血红蛋白、酶法测血脂、放射免疫法测胰岛素水平、发色低物法测组织型纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制剂1水平,胰岛素抵抗用Homa-IR表示。结果 亚莫利治疗后患者血糖达到良好控制,糖化血红蛋白从治疗前 $8.6\% \pm 3.1\%$ 降至 $7.1\% \pm 1.6\%$  ( $P < 0.01$ ),且未见明显低血糖。治疗后血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯均较治疗前明显降低,高密度脂蛋白胆固醇有明显升高 ( $P < 0.01$ )。纤溶活性在治疗后获得显著改善,组织型纤溶酶原激活物从治疗前 $0.225 \pm 0.113$  kIU/L升高至 $0.457 \pm 0.177$  kIU/L ( $P < 0.01$ )。纤溶酶原激活物抑制剂1从治疗前 $0.898 \pm 0.168$  kAU/L降至 $0.533 \pm 0.215$  kAU/L ( $P < 0.01$ )。胰岛素抵抗指标Homa-IR也较治疗前明显降低,治疗前为 $4.11 \pm 0.85$ ,治疗后为 $2.42 \pm 0.91$  ( $P < 0.05$ )。结论

对初诊2型糖尿病患者,亚莫利具有快速稳定控制血糖、改善脂质代谢和显著减轻胰岛素抵抗的作用,改善组织型纤溶酶原活性的作用。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

## The Effect of Amaryl on Glycemic Controls, Lipid Profiles, Fibrinolytic Function, Insulin Resistance in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes

HUANG Qiu-Xia, DU Wei, and LIU Yu-Hua

(Department of Endocrinology, People's Hospital of Donghuang, Guangdong 523018, China)

[KEY WORDS] Diabetes Mellitus; Amaryl; Plasma Glucose; Lipid Profiles; Tissue Type Plasminogen Activator; Plasminogen Activator Inhibitor-1

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of Amaryl on newly diagnosed type2 diabetes. **Methods** 33 newly diagnosed type 2 diabetic patients with fasting plasma glucose (FPG)  $< 12$  mmol/L were treated with Amaryl for 12 weeks. Oral glucose tolerance test (OGTT) was performed before and after Amaryl therapy. The fasting and post 2 h plasma glucose (P2hPG), hemoglobin A1C (GHbA1C), Homa-IR, TC, TG, LDLC, HDLC, tissue-type plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) were compared before and after Amaryl. **Results** After 2 weeks' Amaryl treatment, good glycemic control was achieved. The FPG, P2hPG, GHbA1C, TC, TG, LDLC, Homa-IR, tPA were lower than before. But HDLC, PAI-1 were higher than before. **Conclusion** Excellent glycemic controls, improvements of lipid profiles and PAI-1 and decreased insulin resistance can be induced by Amary therapy in newly diagnosed type 2 diabetic patients.

亚莫利(通用名格列美脲)是新一代磺脲类降糖药,它可以改善胰岛素的分泌,促进二相胰岛素分泌,而且同时改善一相胰岛素分泌。2型糖尿病不但存在糖代谢的紊乱,胰岛素的分泌缺陷,还存在胰岛素抵抗、脂、糖代谢的紊乱以及血液纤溶功能的异常,它们共同导致了糖尿病的心血管病变。笔者选择初诊2型糖尿病患者为研究对象,观察亚莫利治疗的对血糖、血脂的作用、对胰岛素抵抗及纤溶酶原活性的影响。

## 1 对象与方法

## 1.1 一般资料

选取本院2004年至2006年住院的初诊2型糖尿病患者33例,男20例,女13例;年龄 $56 \pm 8$ 岁;体质指数 $20 \sim 25$  kg/m<sup>2</sup>。符合1999年WHO提出的糖尿病诊断标准,均为新诊断未治疗者,空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)  $< 12$  mmol/L。排除糖尿病各种严重并发症、严重感染、严重肝肾疾患及心功能不全、1型糖尿病、酮症酸中毒以及甲状腺功能异常者。

## 1.2 方法

所有受试者入院后均禁食8~12h,第二天早晨

[收稿日期] 2007-05-15

[修回日期] 2007-07-06

[作者简介] 黄秋霞,博士,副主任医师,研究方向为内分泌病学, E-mail for hxg0818@sina.com。

7:00 空腹行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT), 分别于试验前和口服 75 g 葡萄糖后 2h、取静脉血, 测 FPG 和餐后 2h 血糖(post 2 h plasma glucose, P2hPG), 以及糖化血红蛋白 A1c(glycosylating hemoglobin A1c, GHbA1c)、血脂、胰岛素水平、组织型纤溶酶原激活物(tissue type plasminogen activator, tPA)、纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 水平。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法, 胰岛素测定采用放射免疫法(试剂盒购自中国原子能生物技术公司)。血脂测定采用酶法(试剂盒购自上海科华一东菱公司)。PAI-1、tPA 活性测定采用发色底物法, 全血与 0.13 mmol/L 枸橼酸钠以 9:1 体积混合后室温离心, 速度 3 kr/min (试剂盒购自福建太阳生物技术公司)。tPA 活性测定在分离血浆需加等体积的酸化液-20℃保存。全部病例在合理饮食、适当运动等基础上, 给予亚莫利(购自赛诺菲安万特公司)每次 1~2 mg, 每天 1 次, 早餐前服用, 共 12 周。不再口服其他降血糖药物。治疗 12 周后停止亚莫利治疗, 于第二天再行口服葡萄糖耐量试验测 FPG 和 P2hPG, 同时测定 GHbA1c、血脂、胰岛素、tPA 和 PAI-1 水平。胰岛素抵抗采用 Homa-IR 评价,  $Homa-IR = \text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖} / 22.5$ 。

### 1.3 统计学处理

各计数资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组之间的比较用  $t$  检查, 非正态分布的指标取自然对数后再进行统计, 数据统计均在 SPSS10.0 中处理。

## 2 结果

### 2.1 亚莫利的降糖作用

经用亚莫利 12 周治疗后, 患者的 FPG、P2hPG 及 GhbA1c 均显著下降( $P < 0.01$ , 表 1)。全组病人只有 1 例发生低血糖反应, 发生率为 3.3%, 经给予减量后未出现任何不良反应。其它患者未发现严重不良反应。

### 2.2 亚莫利对血脂的影响

亚莫利治疗使血脂谱明显改善, TC、TG、LDLC 出现明显下降, HDL 则有明显提高。亚莫利具有调节脂质代谢减轻脂毒性的作用(表 1)。

### 2.3 亚莫利治疗对胰岛素抵抗的影响

Homa 模型计算的胰岛素抵抗指数 Homa-IR 从治疗前的  $4.11 \pm 0.85$  下降到治疗后的  $2.42 \pm 0.91$ , 差异有极显著性统计学意义( $P < 0.01$ )。

表 1. 亚莫利治疗 12 周前后糖、脂代谢及纤溶活性的变化

| 指 标            | 治疗前               | 治疗后                 |
|----------------|-------------------|---------------------|
| FPG (mmol/L)   | $9.5 \pm 2.8$     | $6.1 \pm 1.4^b$     |
| P2hPG (mmol/L) | $13.6 \pm 4.1$    | $8.6 \pm 1.8^b$     |
| GhbA1c         | $8.6\% \pm 3.1\%$ | $7.1\% \pm 1.6\%^b$ |
| TC (mmol/L)    | $5.73 \pm 0.85$   | $5.07 \pm 0.92^a$   |
| TG (mmol/L)    | $2.31 \pm 0.83$   | $1.74 \pm 0.78^b$   |
| LDLC (mmol/L)  | $3.25 \pm 0.94$   | $2.79 \pm 0.83^a$   |
| HDLc (mmol/L)  | $1.20 \pm 0.31$   | $1.27 \pm 0.31^b$   |
| HOMA-IR        | $4.11 \pm 0.85$   | $2.42 \pm 0.91^b$   |
| tPA (kIU/L)    | $0.225 \pm 0.113$ | $0.457 \pm 0.177^a$ |
| PAI-1 (kAU/L)  | $0.898 \pm 0.168$ | $0.533 \pm 0.215^a$ |

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与治疗前比较。

### 2.4 亚莫利治疗对纤溶活性的影响

由表 1 可见, 与治疗前相比, 亚莫利治疗后 tPA 活性上升( $P < 0.05$ ), PAI-1 活性下降( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

亚莫利为新一代磺酰脲类口服降糖药, 与传统磺脲类药物不同, 其药理作用是和  $\beta$  细胞上 65 kDa 蛋白相结合<sup>[1,2]</sup>, 其与分子量较小的受体亚单位结合, 导致与受体的结合解离都更迅速、灵活地促进胰岛素分泌。与受体解离快使亚莫利刺激  $\beta$  细胞的时间缩短, 在血糖下降后即可减少胰岛素释放, 亚莫利的生理性促胰岛素分泌作用呈血糖水平依赖性, 当血糖浓度降低时, 亚莫利促胰岛素分泌的水平降低, 有利于减少低血糖事件的发生<sup>[3]</sup>。本研究通过对 33 例 2 型糖尿病患者应用亚莫利治疗的临床观察, 结果显示治疗前后 FPG、P2hPG 得到良好的控制, 经统计学处理具有非常显著性差异( $P < 0.01$ )。通过 30 例患者治疗前后的 GhbA1c 对照, 亦具有显著性差异( $P < 0.01$ )。亚莫利治疗后 Homa-IR 较治疗前明显减低则显示 2 型糖尿病的另一主要病理生理缺陷胰岛素抵抗也有了减轻( $P < 0.01$ )。

本研究发现亚莫利还具有降血糖外的作用, 对糖尿病患者血脂的改善也相当明显, 治疗后不仅甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平出现明显下降, 高密度脂蛋白胆固醇还有了明显的上升, 达到了有统计学意义的降低。随着快速血糖控制和脂质代谢改善, 糖毒性、脂毒性得到迅速缓解和解除, 胰岛  $\beta$  细胞功能获得了显著的改善。本研究同时发现亚莫利还具有改善纤溶酶原的活性作用。2 型糖尿病患者主要的死亡原因是心血管病变, 在心血管

病变的发生和发展中,血栓形成起着重要的作用。纤溶系统活性下降是血栓形成的一个重要因素<sup>[4]</sup>。组织型纤溶酶原激活剂 tPA 主要功能是将纤溶酶原裂解使之激活为具有活性的纤溶酶,使纤维蛋白溶解,及时溶解、清除血液中的血栓,而其抑制物 PAI-1 主要作用是灭活 tPA 的活性,两者的平衡对维持血液纤溶系统正常功能十分重要<sup>[5-7]</sup>。本研究发现亚莫利可以增加 tPA 的活性,降低 PAI-1 的活性,改善血液纤溶系统活性,防止血栓的形成,从而延缓糖尿病心血管的发生与发展。

本研究验证了亚莫利具有有效控制 2 型糖尿病患者血糖的作用,同时还具有改善胰岛素抵抗的作用,以及降糖外的调脂、改善血液纤溶系统活性作用,从而全面有限地控制糖尿病的并发症。但亚莫利降糖外的调脂、改善血液纤溶系统活性作用目前机制还不清楚,还有待于我们进一步的研究。

#### [参考文献]

- [1] Miellier G, Hartz D, Punter J, Koh H, Akiyama Y, Yui K, et al. Differential interact in ofglimepiride with the  $\beta$ cell sulfonylurea receptor [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, **1** **191**: 267-277.
- [2] Miellier G, Satoh Y, Geisen K. Trapanicreatic effect of sulfonylureas [J]. *Diabetes Clin Pract Suppl*, 1995, **28**: 115-137.
- [3] Draegger KE, Wernicke PK, Lomphj, Saloma V, Stinson V, Byberg L, et al. Long treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic Amaryl [J]. *Horm Metab*, 1996, **28**: 419-425.
- [4] Ferrannini E, Simonson DC, Katz LD, Kozek E, Katra B, Malecki M, et al. Oxidized lipid in the diet are a source of oxidized lipid in lipoproteins of human serum [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **14**: 1900-905.
- [5] 王峻,姜德谦,黄秋霞,文丹. 冠心病患者高甘油三酯与血浆凝血因子活性的相关性研究[J]. 临床研究, 2006, **2** (23): 157-158.
- [6] 曾高峰,刘格修,王燕,刘康桐,丁翠芳,匡希斌. 纤溶酶原激活物抑制剂活性及其 4G/5G 基因多态性与急性冠状动脉综合征发病的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, **13** (6): 760-762.
- [7] 王峻,姜德谦,方臻飞,杨俭新,文丹. 早期辛伐他汀治疗对不稳定型心绞痛患者凝血纤溶及高敏 C 反应蛋白水平的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, **14** (4): 351-352.

(此文编辑 胡必利)