

过氧化体增殖物激活型受体 α/γ 激动剂对代谢综合征患者高敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 9 的影响

柴湘平¹, 周胜华¹, 罗玉梅²

(1. 中南大学湘雅二医院, 湖南省长沙市 410011; 2. 广东省深圳市龙岗区人民医院, 广东省深圳市 518172)

[关键词] 代谢综合征; 过氧化体增殖物激活型受体 α/γ 激动剂; 高敏 C 反应蛋白; 基质金属蛋白酶 9

[摘要] 目的 了解过氧化体增殖物型激活受体 α/γ 激动剂单用与联用对代谢综合征患者高敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 9 的影响。方法 256 例代谢综合征患者随机分为基础治疗组、非诺贝特组、吡格列酮组、非诺贝特 + 吡格列酮组。所有患者进行生活方式干预及应用相应药物。在控制血压的基础上, 基础治疗组加服安慰剂; 非诺贝特组加服非诺贝特 0.2 g, 每日 1 次, 睡前服; 吡格列酮组加服吡格列酮 15 mg, 每日 1 次; 非诺贝特 + 吡格列酮组按相同剂量加服上述 2 种药物。共干预 24 周。干预前后测定所有患者高敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 9 的浓度。结果 干预前后各组的血清高敏 C 反应蛋白分别为: 非诺贝特组 6.32 ± 1.65 mg/L 和 3.52 ± 1.98 mg/L, 吡格列酮组 5.85 ± 1.59 mg/L 和 3.33 ± 1.16 mg/L, 非诺贝特 + 吡格列酮组 6.49 ± 1.34 mg/L 和 2.47 ± 0.91 mg/L; 干预前后各组的基质金属蛋白酶 9 的浓度分别为: 非诺贝特组 179.3 ± 54.9 μ g/L 和 144.9 ± 30.8 μ g/L, 吡格列酮组 188.7 ± 62.4 μ g/L 和 146.9 ± 27.8 μ g/L, 非诺贝特 + 吡格列酮组 177.5 ± 58.7 μ g/L 和 128.8 ± 34.8 μ g/L。结论 单用非诺贝特或吡格列酮干预均可降低代谢综合征患者高敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 9 浓度, 联用较单用降低更明显。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effect of Peroxisome Proliferator Activated Receptor- α/γ Agonist Intervention on Serum Concentration of High Sensitive C-reactive Protein and Matrix Metalloproteinase-9 in Patients with Metabolic Syndrome

CHAI Xiang-Ping¹, ZHOU Sheng-Hua¹, and LUO Yu-Mei²

(1. The Second Xiangya Hospital of the Central South University, Changsha, Hunan 410011; 2. Longgang District Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518172, China)

[KEY WORDS] Metabolic Syndrome; Peroxisome Proliferator Activated Receptors- α/γ Agonists; High Sensitive C-reactive Protein; Matrix Metalloproteinase-9

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effect of peroxisome proliferator activated receptors- α/γ (PPAR- α/γ) agonist intervention alone or in combination on serum concentration of high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in patients with metabolic syndrome. **Methods** 256 patients with metabolic syndrome were randomly assigned into basic treatment group, fenofibrate group, pioglitazone group, and fenofibrate + pioglitazone group. All patients received lifestyle interventions and medications to control blood pressure. Additionally, patients in the B group received placebo. Patients in the fenofibrate group received fenofibrate 0.2 g once a day at night. Patients in the pioglitazone group received pioglitazone 15 mg once a day. Patients in the fenofibrate + pioglitazone group received both fenofibrate and pioglitazone as described above. The intervention lasted for 24 weeks. All patients' serum concentration of hs-CRP and MMP-9 were checked pre and post intervention. **Results** Patients' serum concentration of hs-CRP pre and post intervention in each group were 6.32 ± 1.65 mg/L and 3.52 ± 1.98 mg/L in the fenofibrate group, 5.85 ± 1.59 mg/L and 3.33 ± 1.16 mg/L in the pioglitazone group, and 6.49 ± 1.34 mg/L and 2.47 ± 0.91 mg/L in the fenofibrate

[收稿日期] 2011-03-30

[作者简介] 柴湘平, 硕士, 副教授, 副主任医师, 研究方向为大血管疾病, E-mail 为 laochai@ yahoo. com. cn。通讯作者罗玉梅, 博士, 主任医师, 研究方向为代谢综合征与心血管疾病, E-mail 为 yumeiluo2000@ 163. com。周胜华, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向为介入心脏病学, E-mail 为 zhougqin@ 21cn. com。

+ pioglitazone group respectively. Patients' serum concentration of MMP-9 pre and post intervention in each group were $179.3 \pm 54.9 \mu\text{g/L}$ and $144.9 \pm 30.8 \mu\text{g/L}$ in the fenofibrate group, $188.7 \pm 62.4 \mu\text{g/L}$ and $146.9 \pm 27.8 \mu\text{g/L}$ in the pioglitazone group, and $177.5 \pm 58.7 \mu\text{g/L}$ and $128.8 \pm 34.8 \mu\text{g/L}$ in the fenofibrate + pioglitazone group respectively.

Conclusions Fenofibrate or pioglitazone intervention alone can reduce serum concentration of hs-CRP and MMP-9 in patients with metabolic syndrome. A combined use of fenofibrate and pioglitazone was more effective than single intervention with fenofibrate or pioglitazone.

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是高血压、糖代谢异常、血脂紊乱和肥胖等多个危险因素聚集的征候群,是心血管疾病和 2 型糖尿病的高危因素。炎症在代谢综合征的发病机制中具有重要作用。过氧化体增殖物激活型受体 (peroxisome proliferator activated receptors, PPAR) 是一种配体激活的转录因子,由相应的配体激活后,可通过参与基因调控调节糖和脂质的代谢,提高胰岛素的敏感性,抑制炎症反应。为了解 PPAR- α/γ 激动剂单用和合用对代谢综合征患者炎症反应的差异,本研究以高敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 和基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 作为观察指标,对 256 例代谢综合征患者采用 PPAR- α/γ 激动剂进行了干预。

1 资料与方法

1.1 基本资料

按照就诊顺序先后选取于 2007 年 12 月至 2008 年 3 月在本院就诊的代谢综合征患者 256 人,健康对照者 30 人。患者平均年龄 54.3 ± 8.3 岁,男 173 例,女 83 例。代谢综合征诊断标准根据 2004 年中华医学会糖尿病学分会 (CDS) 建议诊断^[1]。各组患者在年龄、性别、血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、肌苷水平方面差异无统计学意义,对照组体质指数、吸烟比率、收缩压、舒张压、空腹血糖 (fasting blood sugar, FBS)、血清空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOME insulin resistance, HOME-IR)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA)、尿酸 (uric acid, UA) 及所有基础用药比率均低于其它组 ($P < 0.01$),血清高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平则高于其它组 ($P < 0.01$);其它各组间所有指标均不存在统计学差异。

1.2 研究方法

按照就诊先后顺序将代谢综合征患者编号,随

机编入基础治疗组 ($n = 64$)、非诺贝特组 ($n = 65$)、吡格列酮组 ($n = 63$)、非诺贝特 + 吡格列酮组 ($n = 64$),健康对照者为正常对照组 ($n = 30$)。所有患者均在生活方式干预及应用相应药物控制血压的基础上,基础治疗组加服安慰剂;非诺贝特组加服非诺贝特每次 0.2 g,每日 1 次睡前服;吡格列酮组加服吡格列酮每次 15 mg,每日 1 次;非诺贝特 + 吡格列酮组按上述方法加服上述两种药物。共干预 24 周。干预前后测定所有患者的血清 hs-CRP 和 MMP-9,同时测定各组患者的血压、肝功能、肾功能、血脂、尿酸、FBS 和 HOME-IR。

1.3 统计学处理

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并进行正态性方差齐性检验,HOME-IR 为偏态分布,采用自然对数转换后进行统计学分析,组间均数比较采用 One-Way ANOVA 检验。 $P < 0.05$ 为差别有统计学意义。

2 结果

共有 242 例患者及 15 例健康对照者完成观察。

2.1 干预前后各组的血压、肝肾功能、血糖、血脂、血清空腹胰岛素和稳态模型胰岛素抵抗指数的变化

对照组所有指标变化均无统计学差异 ($P > 0.05$);基础治疗组 2 小时血糖 (2hPG)、TC 水平较干预前有所下降 (P 值分别 < 0.01 和 0.05),余指标变化不具统计学差异;非诺贝特组与基础治疗组相比:血清 HDLC 水平升高 ($P < 0.05$),FINS、TG 及 FFA 水平降低 ($P < 0.05$ 和 0.01);吡格列酮组与基础治疗组相比:血清 TG、FFA、糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平降低 ($P < 0.05$),血清 FINS 和 HOME-IR 水平降低更显著 ($P < 0.01$);吡格列酮组与非诺贝特组相比:血清 FINS 水平及 HOME-IR 低于非诺贝特组 ($P < 0.01$ 和 0.05);联合应用组与各组比较:血清 FINS 水平及 HOME-IR 变化与吡格列酮组类似,其下降的程度较吡格列酮组更为明显,HDLC 水平变化与非诺贝特组类似,程度更为明显,HbA1c 水平低于基础治疗组 ($P < 0.01$),血清 TG、FFA 水平较基础治疗组及吡格列酮组低 ($P < 0.01$;表 1)。

表 1. 干预前后血糖和血脂的相关指标

Table 1. The indicators related to the blood sugar and lipid before and after intervention

项 目	时 间	对照组 (n=15)	基础治疗组 (n=60)	非诺贝特组 (n=61)	吡格列酮组 (n=61)	联用组 (n=60)
FBS (mmol/L)	干预前	5.02 ± 0.49	6.92 ± 1.08 ^b	7.21 ± 0.96 ^a	7.16 ± 1.12 ^a	7.28 ± 0.86 ^a
	干预后	5.26 ± 0.92	6.11 ± 0.98 ^j	5.96 ± 0.88 ⁱ	6.05 ± 0.76 ⁱ	5.69 ± 0.99 ⁱ
2hPG	干预前	6.18 ± 0.63	11.05 ± 2.03 ^a	10.34 ± 3.12 ^a	11.32 ± 2.55 ^a	10.76 ± 3.23 ^a
	干预后	5.99 ± 0.81	7.65 ± 1.39 ^{ai}	7.32 ± 2.56 ^{ai}	7.27 ± 1.61 ^{aj}	7.19 ± 2.30 ^{bi}
HbA1c	干预前	4.36% ± 0.34%	6.32% ± 0.65% ^a	6.35% ± 0.90% ^a	6.67% ± 0.65% ^a	6.26% ± 0.28% ^a
	干预后	5.00% ± 0.32%	6.17% ± 1.10% ^b	5.98% ± 0.43% ^b	5.72% ± 0.38% ^{bj}	5.66% ± 0.79% ^{ci}
FINS (mU/L)	干预前	7.11 ± 2.6	14.3 ± 7.8 ^a	15.3 ± 3.6 ^a	13.5 ± 6.5 ^a	14.4 ± 6.8 ^a
	干预后	8.29 ± 1.8	14.6 ± 8.9 ^a	12.1 ± 5.6 ^{bdj}	9.26 ± 4.3 ^{bcei}	8.66 ± 2.5 ^{bcei}
HOME-IR	干预前	1.59 ± 0.28	4.42 ± 0.83 ^a	4.94 ± 0.91 ^a	4.32 ± 0.76 ^a	4.67 ± 0.87 ^a
	干预后	1.93 ± 0.39	3.97 ± 0.53 ^{aj}	3.72 ± 0.38 ^{aj}	2.51 ± 0.26 ^{befi}	2.22 ± 0.21 ^{cei}
TC (mmol/L)	干预前	4.25 ± 1.01	4.92 ± 1.09 ^b	5.22 ± 1.16 ^b	4.86 ± 1.12 ^b	5.19 ± 0.99 ^a
	干预后	4.18 ± 0.87	4.53 ± 0.86 ^j	4.41 ± 1.01 ^j	4.11 ± 0.51 ^j	4.29 ± 0.94 ⁱ
LDLC (mmol/L)	干预前	2.26 ± 0.29	2.30 ± 0.62	2.33 ± 0.78	2.57 ± 0.77 ^b	2.49 ± 0.86
	干预后	2.14 ± 0.37	2.23 ± 0.24	2.36 ± 0.37	2.17 ± 0.29 ^j	2.19 ± 0.43 ^j
HDLc (mmol/L)	干预前	1.13 ± 0.36	0.85 ± 0.23 ^a	0.81 ± 0.14 ^a	0.87 ± 0.23 ^a	0.79 ± 0.22 ^a
	干预后	1.16 ± 0.25	0.89 ± 0.11 ^a	1.01 ± 0.28 ^{bhi}	0.93 ± 0.18 ^b	1.12 ± 0.38 ^{di}
TG (mmol/L)	干预前	1.55 ± 0.18	2.98 ± 0.38 ^a	3.32 ± 0.55 ^a	3.31 ± 0.65 ^a	3.28 ± 0.42 ^a
	干预后	1.63 ± 0.09	2.57 ± 0.39 ^a	1.63 ± 0.21 ^{ci}	2.12 ± 0.43 ^{adi}	1.53 ± 0.30 ^{gpi}
FFA (mmol/L)	干预前	0.45 ± 0.11	0.72 ± 0.18 ^a	0.70 ± 0.21 ^a	0.74 ± 0.29 ^a	0.69 ± 0.15 ^a
	干预后	0.49 ± 0.20	0.68 ± 0.12 ^a	0.42 ± 0.09 ^{ci}	0.56 ± 0.19 ^{bdi}	0.43 ± 0.06 ^{ci}

a 为 $P < 0.01$, b 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.01$, d 为 $P < 0.05$, 与基础治疗组比较; e 为 $P < 0.01$, f 为 $P < 0.05$, 与非诺贝特组比较; g 为 $P < 0.01$, h 为 $P < 0.05$, 与吡格列酮组比较; i 为 $P < 0.01$, j 为 $P < 0.05$, 同组内与干预前比较。

2.2 非诺贝特和吡格列酮干预对代谢综合征患者高敏 C 反应蛋白的影响

药物干预前, 非诺贝特组、吡格列酮组与联合应用组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。药物干预后非诺贝特组与吡格列酮组相比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。药物干预后联合应用组与单用组相比差异均有显著性 ($P < 0.01$; 表 2)。

表 2. 干预前后组间血清 hs-CRP 水平 (mg/L)

Table 2. The serum concentration of hs-CRP pre and post intervention

时 间	对照组 (n=15)	基础治疗组 (n=60)	非诺贝特组 (n=61)	吡格列酮组 (n=61)	联用组 (n=60)
干预前	1.03 ± 0.45	5.68 ± 1.45 ^a	6.32 ± 1.65 ^a	5.85 ± 1.59 ^a	6.49 ± 1.34 ^a
干预后	1.21 ± 0.23	3.39 ± 1.06 ^{ab}	3.52 ± 1.98 ^{ab}	3.33 ± 1.16 ^{ab}	2.47 ± 0.91 ^{abc}

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 同组内与干预前比较; c 为 $P < 0.01$, 与基础治疗组、非诺贝特组和吡格列酮组比较。

表 3. 干预前后组间血清 MMP-9 水平 ($\mu\text{g/L}$)

Table 3. Serum concentration of MMP-9 pre and post intervention

时 间	对照组 (n=15)	基础治疗组 (n=60)	非诺贝特组 (n=61)	吡格列酮组 (n=61)	联用组 (n=60)
干预前	88.1 ± 24.7	182.7 ± 51.6 ^a	179.3 ± 54.9 ^a	188.7 ± 62.4 ^a	177.5 ± 58.7 ^a
干预后	84.7 ± 13.1	169.3 ± 33.6 ^{ac}	144.9 ± 30.8 ^{ac}	146.9 ± 27.8 ^{ac}	128.8 ± 34.8 ^{ghde}

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与基础治疗组比较; c 为 $P < 0.01$, 与非诺贝特组比较; d 为 $P < 0.01$, 与吡格列酮组比较; e 为 $P < 0.01$, 同组内与干预前比较。

2.3 非诺贝特和吡格列酮干预对代谢综合征患者基质金属蛋白酶 9 的影响

药物干预前, 非诺贝特组、吡格列酮组与联合应用组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。药物干预后非诺贝特组与吡格列酮组相比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。药物干预后联合应用组与单用组相比差异均有显著性 ($P < 0.01$; 表 3)。

3 讨 论

关于代谢综合征的研究表明^[1],胰岛素抵抗是代谢综合征发病的中心环节。胰岛素抵抗状态时,通过多种机制促发炎症反应的发生,C反应蛋白(CRP)在其中充当了重要的角色。由于代谢综合征患者包含了多种动脉粥样硬化的危险因素,因此成为动脉粥样硬化的高危人群,研究表明CRP和MMP-9与动脉粥样硬化斑块的不稳定性密切相关,被认为是心血管事件的重要预警因素^[2]。

PPAR是一种激素激活核受体和转录因子,是调节脂质代谢、脂肪生成、胰岛素敏感性、炎症反应、细胞生长和分化的重要因子^[3,4],近年来受到广泛关注。PPAR α 激动剂非诺贝特为第2代纤维酸衍生物类调节血脂药,通过激活PPAR α 在转录水平诱导脂蛋白酶表达,增强脂蛋白酶活性,抑制脂肪酸合成和促进脂肪酸氧化,减少肝脏内极低密度脂蛋白和甘油三酯的合成,亦与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)有重要关系^[5]。本研究发现,代谢综合征患者单独应用非诺贝特时与基础治疗组相比,血清HDLc水平升高有差异性,血清TG、FFA、FINS、hs-CRP和MMP-9水平均有降低。

PPAR γ 激动剂吡格列酮是通过增加葡萄糖转运子4的合成而改善胰岛素抵抗,促进血糖控制,还有改善血管内皮功能、减轻炎症环境、降低血清游离脂肪酸、降低血压、调节脂代谢等效应而具有血管保护作用^[6,8]。本研究发现,单用吡格列酮与基础治疗组相比,可以降低代谢综合征患者的血清TG、FFA、HbA1c、FINS、HOME-IR。单用吡格列酮与单用非诺贝特相比,吡格列酮在改善血清FINS水平及HOME-IR显示出更好的优越性。

我们的研究提示,非诺贝特可能通过改善代谢综合征患者的脂质代谢来改善炎症反应和降低MMP-9。而吡格列酮可能通过同时改善代谢综合征患者的脂质代谢和糖代谢来改善炎症反应和降低MMP-9。联合应用非诺贝特与吡格列酮与单独应用相比,除了显示出两药单独应用的效果以外,在改善糖脂代谢、降低hs-CRP和MMP-9方面显示出更强的作用,通过对肝肾功能的观察,联合用药的副作用并没有显著增加。

文献报道两类药物单用对于降低代谢综合征患者的hs-CRP和MMP-9水平都有一定的效果,本研究发现两者联用可以更好的降低代谢综合征患者的血清hs-CRP和MMP-9。hs-CRP和MMP-9与代谢综合征的发病密切相关,也是动脉粥样硬化性疾病的重要预警因子,我们推测联合应用非诺贝特与吡格列酮有可能更有效的降低代谢综合征患者的心血管事件的风险。

[参考文献]

- [1] Festa AD, Agostino RJr, Howard G, et al. Chronic sub-clinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) [J]. *Circulation*, 2000, 102 (1): 42-47.
- [2] Hanefeld M, Marx N, Pfutzner A, et al. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein: the PIOSTAT study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49 (3): 290-297.
- [3] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9500): 1 849-861.
- [4] Mazzone T, Meyer PM, Feinsein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2006, 296(21): 2 572-581.
- [5] 郑甲林, 杨丽霞, 王先梅, 等. 64层螺旋CT联合高敏C反应蛋白及MMP-9检测急性冠脉综合征患者易损斑块的相关研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2009, 29 (11): 1 021-023.
- [6] Endres M. Statins. Potential new indications in inflammatory conditions [J]. *Atheroscler Suppl*, 2006, 7(1): 31-35.
- [7] Yoshimoto T, Naruse M, Shizume H, et al. Vascular-protective effects of insulin sensitizing agent pioglitazone in neointimal thickening and hypertensive vascular hypertrophy [J]. *Atherosclerosis*, 1999, 145 (2): 333-340.
- [8] Martens FM, Visseren FL, Lemay J, et al. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones [J]. *Drugs*, 2002, 62 (10): 1 463-480.

(此文编辑 曾学清)