

吡格列酮对 2 型糖尿病患者血清视黄醇结合蛋白 4 和网膜素 1 的影响

周 玲

(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院内分泌科, 湖北省武汉市 430014)

[关键词] 吡格列酮; 视黄醇结合蛋白 4; 网膜素 1

[摘要] **目的** 观察吡格列酮对 2 型糖尿病患者血清视黄醇结合蛋白 4 (RBP4) 和网膜素 1 的影响。**方法** 选择 80 例新诊断 2 型糖尿病患者, 随机分为对照组和吡格列酮组, 每组 40 例, 治疗 3 个月。比较两组患者治疗前后空腹血糖 (FPG)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 及血清 RBP4 和网膜素 1 的水平变化。**结果** 与对照组比较, 吡格列酮组治疗后 FPG 和 HOMA-IR 明显降低 ($P < 0.05$), 血清 RBP4 水平也明显降低 ($P < 0.01$), 而网膜素 1 水平明显升高 ($P < 0.01$)。Pearson 相关分析显示, RBP4 与 FPG、体质指数及 HOMA-IR 呈正相关, 与低密度脂蛋白呈负相关 ($P < 0.05$); 网膜素 1 与低密度脂蛋白呈正相关, 与 FPG、体质指数及 HOMA-IR 呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论** 吡格列酮可能通过调节血清 RBP4 和网膜素 1 水平而改善胰岛素抵抗。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effect of Pioglitazone on Serum RBP 4 and Omentin 1 in Type 2 Diabetes Patients

ZHOU Ling

(Department of Endocrinology, Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical School of Huazhong Science and Technology University, Wuhan, Hubei 430014, China)

[KEY WORDS] Pioglitazone; Retinol Binding Protein 4; Omentin 1

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of pioglitazone on serum retinol binding protein 4 (RBP4) and omentin 1 in type 2 diabetes mellitus patients. **Methods** 80 cases with type 2 diabetes mellitus were randomly divided into two groups: placebo group and pioglitazone group, 40 cases in each group, for a period of 3 months. Levels of fasting blood glucose, insulin resistance index (HOMA-IR), serum RBP4 and omentin 1 before and after treatment were compared in the two groups. **Results** Compared with placebo group, fasting blood glucose and HOMA-IR in pioglitazone group were obviously decreased after treatment ($P < 0.05$), the level of serum RBP4 was decreased ($P < 0.01$), but omentin 1 was increased ($P < 0.01$). Pearson correlation analysis showed that RBP4 was positively correlated with FPG, BMI and HOMA-IR, but negatively correlated with LDL ($P < 0.05$). Omentin 1 was positively correlated with LDL, but negatively correlated with FPG, BMI and HOMA-IR ($P < 0.05$). **Conclusion** Pioglitazone can improve insulin resistance through the regulation of serum RBP4 and omentin 1 level.

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发生的中心环节之一。近年研究发现, 脂肪组织是非常活跃的内分泌器官, 分泌多种具有生物活性的脂肪细胞因子, 如脂联素、瘦素、抵抗素等, 在调节胰岛素敏感性和葡萄糖转运等方面发挥重要的作用。视黄醇结合蛋白 4 (RBP4) 和网膜素 1 是新近发现的脂肪细胞因子, 有研究表明 2 型糖尿病患者血清 RBP4 升高, 网膜素 1 降低^[1,2]。本研究进一步观察吡格列酮对新

诊断 2 型糖尿病患者血清 RBP4 和网膜素 1 的影响, 为探讨吡格列酮的药物机制提供依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象及分组

选择 2009 年 11 月 ~ 2010 年 11 月于我科就诊的新诊断 2 型糖尿病患者 80 例, 均符合 1999 年世

界卫生组织 (WHO) 的诊断标准和 2010 年美国糖尿病联盟 (ADA) 发布的诊断新标准: 糖尿病症状 + 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或症状 + 餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或症状 + 随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L; 无症状者须 2 次空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L; HbA1c $\geq 6.5\%$ 。排除标准: 1 型糖尿病; 糖尿病急、慢性并发症; 有感染性疾病; 妊娠; 严重高血压; 近期使用过降糖、降脂药、糖皮质激素及性激素; 严重肝、肾功能损害; 合并心、脑及外周血管病变。经本院伦理委员会批准, 受试者经签署知情同意书后进行干预治疗。患者服用磺酰脲类药物 (格列喹酮片 30 ~ 60 mg, 3 次/天口服) 1 个月以上。随机分为对照组和吡格列酮组, 每组 40 例: 对照组男 20 例, 女 20 例, 年龄 52.5 ± 6.2 岁, 病程 3.0 ± 0.4 年; 吡格列酮组男 21 例, 女 19 例, 年龄 52.0 ± 5.5 岁, 病程 3.1 ± 0.6 年。两组患者年龄、性别、病程、体重指数 (BMI)、血脂、血压、HbA1c 及游离脂肪酸 (FFA) 等无显著差异, 具有可比性 (表 1)。

表 1. 两组患者基线临床特征及生物化学指标比较

Table 1. Comparison of baseline clinical characteristics and biochemical parameters in the two groups

指标	对照组	吡格列酮组	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	52.54 ± 6.25	52.08 ± 5.53	1.265	0.212
男 (例)	21 (52.5%)	22 (55.0%)	1.460	0.137
BMI (kg/m ²)	25.02 ± 3.15	25.07 ± 3.08	1.365	0.158
TG (mmol/L)	2.50 ± 4.34	2.45 ± 4.23	0.214	0.526
TC (mmol/L)	5.87 ± 2.21	5.80 ± 2.33	2.741	0.605
HDL (mmol/L)	1.46 ± 0.56	1.44 ± 0.53	1.647	0.624
LDL (mmol/L)	3.02 ± 0.74	3.06 ± 0.62	0.235	0.725
SBP (mmHg)	142.0 ± 15.0	145.0 ± 15.0	2.935	0.175
DBP (mmHg)	83.0 ± 10.0	84.0 ± 10.0	2.536	0.181
HbA1c	$7.64\% \pm 0.68\%$	$7.62\% \pm 0.75\%$	2.612	0.630
FFA (mmol/L)	0.35 ± 0.12	0.34 ± 0.11	1.269	0.416

1.2 治疗

对照组在格列喹酮的基础上给予安慰剂, 吡格列酮组在格列喹酮的基础上加用吡格列酮。吡格列酮与安慰剂的大小、颜色、气味完全相同, 15 mg/d, 于早餐前 0.5 h 口服, 治疗 3 个月。吡格列酮及安慰剂均购自北京大洋药业有限公司。

1.3 观察指标

治疗前后抽取肘静脉血液 3 mL, 离心, 检测空腹血糖、RRBP4 和网膜素 1 水平。采用美国 Abbott 公司的 ImxAnalyzer 生化仪检测空腹血糖, 采用稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 检测胰岛素敏感

性, $HOMA-IR = FPG$ (mmol/L) \times 空腹胰岛素 (mU/L)/22.5, 采用 ELISA 检测血清 RRP4、网膜素 1, 试剂盒分别购自美国 Phoenix 公司、北京爱迪博生物科技有限公司。

1.4 统计学方法

正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布的进行自然对数转换后再做统计学分析, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以率/百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 相关性分析采用 Pearson 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后空腹血糖及 HOMA-IR 的变化

对照组治疗后 FPG 水平明显降低 ($P < 0.05$), HOMA-IR 无明显变化; 吡格列酮组治疗后 FPG 和 HOMA-IR 明显低于对照组治疗后水平 ($P < 0.05$; 表 2)。

表 2. 治疗前后空腹血糖及 HOMA-IR 的变化

Table 2. Changes of FPG and HOMA-IR before and after treatment

分 组	FPG (mmol/L)		HOMA-IR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	9.8 ± 0.6	7.2 ± 0.4^a	4.4 ± 0.3	4.3 ± 0.4
吡格列酮组	9.8 ± 0.4	6.0 ± 0.3^{ab}	4.3 ± 0.3	2.7 ± 0.5^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

2.2 治疗前后血清 RBP4 和网膜素 1 水平比较

对照组治疗前后血清 RBP4 和网膜素 1 水平无明显变化; 吡格列酮组治疗后血清 RBP4 水平显著低于对照组, 而网膜素 1 水平则明显高于对照组 ($P < 0.01$; 表 3)。

表 3. 治疗前后血清 RBP4 和网膜素 1 水平比较

Table 3. Comparison of serum RBP4 and omentin 1 levels before and after treatment

分 组	RBP4 (mg/L)		网膜素 1 (μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	17.8 ± 4.5	16.7 ± 4.2	22.5 ± 3.6	23.3 ± 4.0
吡格列酮组	17.4 ± 3.7	9.2 ± 2.8^{ab}	22.3 ± 3.8	59.2 ± 6.5^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; b 为 $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较。

2.3 Pearson 相关性分析

Pearson 相关性分析显示,RBP4 与 FPG、BMI 及 HOMA-IR 呈正相关,与 LDL 呈负相关;网膜素 1 与

LDL 呈正相关,与 FPG、BMI 及 HOMA-IR 呈负相关(表 4)。

表 4. Pearson 相关性分析

Table 4. Pearson correlation analysis

	FPG		LDL		BMI		HOMA-IR	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
RBP4	0.172	<0.05	-0.253	<0.05	0.257	<0.05	0.436	<0.01
网膜素 1	-0.465	<0.01	0.192	<0.05	-0.341	<0.01	-0.605	<0.01

3 讨论

胰岛素抵抗和高胰岛素血症是 2 型糖尿病的主要病理生理学特征。吡格列酮属于噻唑烷二酮类药物,通过激活过氧化体增殖物激活型受体 γ (PPAR γ) 而改善胰岛素抵抗^[3]。近年研究表明,脂肪组织的内分泌功能失调、脂肪因子的异常表达也是加重胰岛素抵抗的重要机制^[4]。

RBP4 是近年来被发现的脂肪源性因子,属于视黄醇结合蛋白 (RBP) 家族中的分泌型视黄醇结合蛋白,主要由肝细胞和脂肪细胞分泌。能够抑制肌肉中的胰岛素信号通路和增加肝糖输出引起胰岛素抵抗。网膜素 1 是由网膜脂肪组织的血管基质细胞合成分泌,通过促进脂肪细胞胰岛素介导的葡萄糖转运和 Akt 磷酸化水平,提高胰岛素敏感性。已有研究报道,在对胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征患者的研究中,吡格列酮作为一种胰岛素增敏剂,能通过改善抵抗素、脂联素等脂肪细胞因子而改善胰岛素抵抗,但关于其对 RBP4 和网膜素 1 的影响尚未见报道。

本研究观察吡格列酮对 2 型糖尿病患者血清脂肪细胞 RBP4 和网膜素 1 的影响,结果发现,经吡格列酮治疗 3 个月,2 型糖尿病患者 FBG、HOMA-IR 明显低于对照组,证实吡格列酮能降低 HOMA-IR,能改善胰岛素抵抗,这与郝亚荣^[5]等的报道一致。本研究还发现,治疗后吡格列酮组血清 RBP4 水平低于对照组,而网膜素 1 水平则高于对照组,提示吡格列酮能够降低 2 型糖尿病患者血清 RBP4 水平,同时使血清网膜素 1 水平增加。Pearson 相关性分析显示,RBP4 与 FPG、BMI、HOMA-IR 呈正相关,提示外周葡萄糖水平可能不是影响 RBP4 的决定性因素^[6,7],而更应该考虑与胰岛素抵抗的机制有关。网膜素 1 能促进人类脂肪细胞葡萄糖转运,可通过

促进脂肪细胞 Akt 激酶磷酸化而增强胰岛素活性。本研究发现,网膜素 1 与 LDL 呈正相关,与 FPG、BMI 及 HOMA-IR 呈负相关,提示其具有改善胰岛素抵抗的作用。

总之,吡格列酮不仅通过自身激活 PPAR γ 而改善胰岛素抵抗,而且通过降低血清 RBP4 水平、升高网膜素 1 水平而促进胰岛素刺激的葡萄糖转运^[8];抑制肝脏 PEPCK 酶活性,减少肝脏葡萄糖的输出,从而发挥降低血糖、提高胰岛素敏感性和改善胰岛素抵抗的作用,但其具体机制还有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 潘琦,郭立新,蒋蕾,等. 新诊断 2 型糖尿病视黄醇结合蛋白 4 的变化及影响因素研究[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28 (11): 937-939.
- [2] 矫磊,刘金波,凌明英,等. 网膜素-1、内脂素与新诊断 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的相关性[J]. 山东大学学报(医学版), 2010, 48 (1): 8-11.
- [3] 程澜,张黎军. 替米沙坦通过降低大鼠血清视黄醇结合蛋白 4 改善胰岛素抵抗[J]. 中华高血压杂志, 2009, 17 (7): 628-632.
- [4] 宋青,苟文丽. 吡格列酮对胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征患者脂肪细胞因子的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2010, 31 (2): 227-230.
- [5] 郝亚荣,何小俊,周青,等. 吡格列酮对 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中膜厚度的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13 (5): 627-629.
- [6] Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes[J]. Nature, 2005, 436 (7049): 356-362.
- [7] Qi Q, Yu Z, Ye X, et al. Elevated retinol-binding protein 4 levels are associated with metabolic syndrome in chinese people[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92 (12): 4 827-834.
- [8] 张洁,邸阜生,王璐,等. 血浆网膜素水平与代谢综合征的关系研究[J]. 天津医药, 2010, 38 (12): 1 062-064.

(此文编辑 文玉珊)