短篇论著

文章编号:1000-5404(2008)18-1768-02

二甲双胍对2型糖尿病患者血HS-CRP、TNF-α、ICAM-1水平的影响

卢 薇,欧亚萍,梁英梅 (贵阳市第二人民医院内分泌科,贵阳 550002)

摘 要:目的 观察二甲双胍治疗前后2型糖尿病患者(T2DM)血清高敏C反应蛋白(HS-CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平变化,探讨二甲双胍与炎症因子的关系。**方法** 选择42例2型糖尿病患者,测定二甲双胍治疗前后血清HS- CRP、TNF-α、ICAM-1水平,并与30例正常人进行对比分析。**结果** T2DM血清HS-CRP、TNF-α、ICAM-1浓度较正常人升高($P<0.01$),且二甲双胍治疗8周后血清HS-CRP、TNF-α、ICAM-1水平明显降低($P<0.01$)。**结论** 2型糖尿病患者存在炎症活动,二甲双胍在降低血糖的同时有抗炎作用,能使炎症因子水平明显降低。

关键词: 二甲双胍;高敏C反应蛋白;肿瘤坏死因子-α;细胞间黏附分子-1;2型糖尿病
中图法分类号: R446.11;R587.1;R977.15 **文献标识码:** A

严格控制血糖可以明显降低糖尿病患者微血管病变的发生率,但没有显著降低大血管病变的病死率,原因尚不清楚,近年来越来越多的临床和实验室资料证明,炎症可能是2型糖尿病和动脉粥样硬化的共同土壤。为了解2型糖尿病与慢性炎症的关系及二甲双胍对其干预作用故选择42例2型糖尿病患者测定二甲双胍治疗前及治疗8周后的血清HS-CRP、TNF-α、ICAM-1水平并与正常人进行对比分析,探讨其临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象

收集本院内科住院患者42例,其中男性23例,女性19例,年龄38~73(54.5±7.8)岁,均为初诊T2DM。2型糖尿病诊断符合1999年WHO糖尿病的诊断标准。另选30例健康体检者作为正常对照组,男性16例,女性14例,年龄(53.9±7.2)岁。2组在性别、年龄、体质指数方面无显著差异。所有研究对象经病史、体格检查、胸片、心电图、心脏B超、血脂、血压、肝、肾功能等检查排除高血压、高脂血症、肥胖(BMI<25 kg/m^2),除外感染性疾病、免疫性疾病,近期1个月内无创伤、手术史,无激素替代疗法史。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 所有患者未用过阿司匹林、他汀类调脂药、噻唑烷二酮类药物。受试者空腹12 h于次日晨采静脉血5 ml,按药盒要求分离血清,低温冰箱保存待检。所有患者服用二甲双胍(每次0.5 g、每天3次,药物由贵州圣济堂药业有限公司提供),且服用二甲双胍前后均进行饮食控制和锻炼,未服用其他口服降糖药及未用胰岛素治疗。服药8周后再用同样方法采血检查上述指标。

1.2.2 检测指标 HS-CRP、TNF-α、ICAM-1均采用ELISA法。HS-CRP药盒由美国Biocheck公司提供。TNF-α、ICAM-1药盒由Biosource公司提供,操作严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理

计量资料用$\bar{x}\pm s$表示,组间比较采用t检验。

2 结果

2.1 2型糖尿病组与正常组一般临床资料比较

T2DM组在平均年龄、BMI上与正常对照组无显著差异,空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(PG2 h)、糖化血红蛋白(HbA_1c)较正常组明显升高($P<0.01$)。T2DM组二甲双胍治疗后FPG、PG2 h较治疗前明显降低,与正常对照组无明显差异。HbA_1c较治疗前明显降低,虽较正常组高,但达良好控制标准。见表1。

表1 2型糖尿病组与正常组一般临床资料($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	平龄(岁)	BMI (kg/m^2)	FPG (mmol/L)	PG2 h (mmol/L)	HbA_1c (%)
正常对照组	30	53.9±7.2	22.9±1.4	4.6±0.4	6.1±0.8	4.8±0.5
T2DM组治疗前	42	54.5±7.8	23.1±1.8	9.2±2.7[a]	11.6±3.7[a]	7.8±1.6[a]
治疗后	42	54.5±7.8	22.7±2.1[b]	5.1±1.5[b]	6.8±2.3[b]	6.3±0.7[b]

a:$P<0.01$,与对照组比较;b:$P<0.01$,与T2DM组治疗前比较

2.2 正常对照组与糖尿病组治疗前后炎症介质水平比较

T2DM血清HS-CRP、TNF-α、ICAM-1水平较正常对照组明显升高($P<0.01$),二甲双胍治疗后HS-CRP、TNF-α、ICAM-1水平明显降低,差异显著($P<0.01$)。见表2。

表2 正常对照组与糖尿病组治疗前后炎症介质水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HS-CRP (pg/ml)	ICAM-1 (ng/ml)	TNF-α (ng/ml)
正常对照组	30	8.21±3.79	5.37±1.63	8.59±2.17
T2DM组治疗前	42	30.26±4.80[a]	9.02±1.94[a]	33.66±7.23[a]
治疗后	42	17.46±3.92[b]	7.35±1.18[b]	14.84±5.62[b]

a:$P<0.01$,与对照组比较; b:$P<0.01$, 与T2DM组治疗前比较

作者简介:卢 薇,女,广东省番禺市人,副主任医师,主要从事糖尿病临床诊治方面的研究。电话:(0851)7993962, E-mail: gywangbin731.my265@yahoo.com.cn

收稿日期:2008-05-21;修回日期:2008-07-28

3　讨论

慢性炎症反应在 2 型糖尿病发生、发展中的作用越来越受到重视,众多反映炎症反应的生物学指标中 CRP、TNF-α、ICAM-1 是临床上重要指标,本研究表明 T2DM 血清 HS-CRP、TNF-α、ICAM-1 较正常对照组明显升高,差异显著($P<0.01$)。提示 T2DM 存在慢性炎症反应。二甲双胍为目前广泛使用的基础降糖药,本研究表明二甲双胍治疗 8 周后血清 HS-CRP、TNF-α、ICAM-1 水平显著降低,差异显著($P<0.01$),提示二甲双胍具有抗炎作用。

炎症在细胞水平可以描述为核因子(NF)-κB 升高并伴随其抑制蛋白 IκBα 和 IκBβ 降低。二甲双胍抗炎机制可能与下列作用有关:①激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)途径[1]:AMPK 的激活可通过抑制 NF-κB 的抑制蛋白激酶(IKKα 和 IKKβ)的活性及抑制 IκBα 的磷酸化降解作用,减轻脂多糖诱导的 NF-κB 活性,抑制转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白(C/EBP)[调节 TNF-α、IL-1β、IL-6、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、IL-8、IL-12、粒巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的表达]的核转位而发挥抗炎作用。②改善胰岛素抵抗:胰岛素抵抗参与了糖尿病的慢性炎症过程,二甲双胍通过降低体重间接改善胰岛素抵抗外,本身有直接的胰岛素增敏作用[2]。③降低炎症标志物 CRP 浓度:CRP 可诱导 TNF-α 释放并激活 NF-κB,从而引起多种炎症相关基因的表达和炎症介质释放而发挥致炎作用[3]。④抗氧化作用[4]:氧化应激可使单核细胞产生的活性氧簇(ROS)增多,促进 NF-κB 活性增强。

综上所述,2 型糖尿病患者处于长期慢性炎症状态,炎症促进其大血管病变的发生、发展。二甲双胍既有降糖又有抗炎作用,通过其对炎症的干预治疗,对患者大血管病变的发生、发展可能起保护作用。但具体二甲双胍的抗炎机制是依靠改善胰岛素敏感性降低血糖等间接作用来完成还是自身的抗炎作用还不是十分清楚,需在长期大规模临床研究中加以明确。

参考文献:

[1] 丛维娜, 叶　菲. 腺苷酸活化蛋白激酶与胰岛素抵抗[J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(3): 186 - 187.

[2] Ceriello A, Johns D, widel M, *et al*. Comparison of effect of pioglitazone with metformin or sulfonylurea (monorherapy and combination therapy) on postload glycemia and composite insulin sensitivity index during an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2005, 28(2): 266 - 272.

[3] 母海艳, 冯　凭. C 反应蛋白与糖尿病血管内皮功能[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2007, 27(1): 29.

[4] Gallo A, celotto G, pintonp, *et al*. Metformin prevents glucose-induced protein kinase-c{beta} Ⅰ activation in human umbilical vein endothelial cells through an antioxidant mechanism[J]. Diabetes, 2005, 54(4): 1123 - 1131.

(编辑　汪勤俭)

(上接 1752 页)

2　结果

本组 19 例患者,开始均应用两性霉素 B 脂质体无菌冻干制剂(锋克松)10 mg 溶解于 5% 葡萄糖盐水 500 ml 中静脉滴注,且使用精密避光输液器,20 ~ 30 滴/min,同时每隔 15 ~ 30 min 密切观察患者 BP、HR、R。19 例患者在静脉滴注过程中,出现了不同程度的不良反应:寒战 14 例、胃肠道反应 10 例、肾功能不全 6 例、肝功损害 5 例、过敏 1 例、尿潴留 1 例。患者对症处理 3 ~ 5 d 后出现依从性差,不愿或不能耐受静脉滴注治疗。改用两性霉素 B 脂质体无菌冻干制剂(锋克松)雾化吸入治疗后,19 例患者咯血、咳嗽、咳痰等症状均得到明显缓解,其中 4 例曲菌球患者甚至免除了手术。

3　讨论

采用的两性霉素 B 脂质体无菌冻干制剂(锋克松)雾化吸入气道后,在肺组织内浓度分布均匀、起效快、作用直接。这种抗真菌药物采用脂质体包被两性霉素 B,以脂质体作为两性霉素的载体,由于其改变了药物的分布与代谢,因此既保留了两性霉素 B 的抗真菌活性,又显著减少了其毒性[2]。两性霉素 B 脂质体进入人体内具有选择性,可直接结合至真菌的感染灶,其包被脂质体的两性霉素 B 破裂后逸出,并以集中于该处组织而杀灭大量真菌,使其在治疗深部真菌感染中具有优势,而在肾中浓度甚低,因而对肾的毒性也降低[3]。本组资料显示,两性霉素 B 脂质体雾化吸入治疗肺曲菌病,能明显减少不良反应,提高患者的治疗依从性,且疗效理想,值得临床推广。

关键词: 肺曲菌病;两性霉素 B 脂质体;雾化吸入
中图法分类号: R519.805　　**文献标识码**: B

参考文献:

[1] 任吉民, 陈　良, 魏金利. 国外两性霉素 B 新剂型在临床的应用[J]. 中国制药信息, 2006, 22(8): 19 - 21.

[2] 吴　燕, 吴　诚, 梅兴国. 两性霉素 B 脂质载体研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(1): 55 - 57.

[3] 陈柄星, 戴木森. 深部霉菌感染两性霉素 B 脂质体的临床应用体会[J]. 海峡医学, 2005, 17(5): 146 - 147.

(编辑　冷怀明)