的“金指标”——高胰岛素-正常血糖钳夹实验,验证了罗格列酮能改善ZF模型动物的胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性($P<0.05$);经胰腺组织病理学观察,罗格列酮组对模型动物胰岛细胞的增生肥大也有一定缓解。以上结果均验证了在本实验确定的关键要素条件下的ZF大鼠可用于胰岛素增敏剂的药效评价。

由于人类糖尿病的发病机制复杂,只有做到建立的动物模型可控、重复率高、观察指标选择合理时,才能正确判断药物疗效。通过本研究,我们制定了完整的胰岛素增敏剂的药效评价动物模型实验方法,确定了模型动物入组周龄、纳入标准及评价指标等关键要素,对开展胰岛素增敏剂的药效评价研究具有指导意义。

**参考文献:**

[1] Denys K, Cankurtaran M, Janssens W, *et al*. Metabolic syndrome in the elderly: an overview of the evidence [J]. Acta Clin Belg, 2009, 64(1): 23-34.
[2] Polyzos S A, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines [J]. Curr Mol Med, 2009, 9(3): 299-314.
[3] 祝之明. 代谢综合征的临床特征与发病机制 [J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(1): 17-20.
[4] Gedulin B R, Nikoulina S E, Smith P A, *et al*. Exenatide (Exendin-4) improves insulin sensitivity and beta-cell mass in insulin-resistant obese fa/fa Zucker rats independent of glycemia and body weight [J]. Endocrinology, 2005, 146(4): 2069-2076.
[5] Ohnuma H, Yamatani K, Daimon M, *et al*. Impaired neural regulation of insulin secretion related to the leptin receptor gene mutation in Wistar fatty rats[J]. Physiol Behav, 2000, 70(5): 527-532.
[6] Canals I, Carmona M C, Amigo M, *et al*. A functional leptin system is essential for sodium tungstate antiobesity action[J]. Endocrinology, 2009, 150(2): 642-650.
[7] Frisbee J C. Hypertension-independent microvascular rarefaction in the obese Zucker rat model of the metabolic syndrome [J]. Microcirculation, 2005, 12(5): 383-392.
[8] Sun G. Application of DNA microarrays in the study of human obesity and type 2 diabetes [J]. OMICS, 2007, 11(1): 25-40.
[9] Shirouchi B, Nagao K, Furuya K, *et al*. Effect of dietary phosphatidylinositol on cholesterol metabolism in Zucker (fa/fa) rats [J]. J Oleo Sci, 2009, 58(3): 111-115.
[10] Muller S, Cleary M P. Glucose metabolism in isolated adipocytes from ad Libitum- and restricted-fed lean and obese Zucker rats at two different ages [J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1988, 187(4): 398-407.
[11] Bastard J P, Maachi M, Lagathu C, *et al*. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance [J]. Eur Cytokine Netw, 2006, 17(1): 4-12.
[12] Steinberg G R. Inflammation in obesity is the common link between defects in fatty acid metabolism and insulin resistance [J]. Cell Cycle, 2007, 6(8): 888-894.

(编辑 王小寒)

文章编号:1000-5404(2009)18-1793-01

# 个案与短篇

## 瑞格列奈联合二甲双胍治疗2型糖尿病疗效观察

李 玉,彭颜晖 (新疆医科大学第六附属医院内分泌科,乌鲁木齐 830002)

瑞格列奈为新型降糖药,作用于胰岛β细胞而发挥作用,不同于磺脲类降糖药。我们于2006年3月至2008年12月用瑞格列奈联合二甲双胍治疗2型糖尿病患者,收到了良好的疗效,现报告如下。

### 1 对象与方法

#### 1.1 一般资料

2006年3月至2008年12月我院门诊或住院糖尿病患者72例,均符合1999年WHO推荐的糖尿病诊断标准[1]。病例均为初次治疗者,其中男性45例,女性27例;年龄(55±15)岁,病程(3.0±1.3)年。入组观察前检查空腹血糖(FBG)≥8 mmol/L,餐后血糖(PBG)≥12 mmol/L,糖化血红蛋白(HbAic)≥8%。排除1型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗性昏迷、急性感染、肝肾功能损害、妊娠和哺乳期妇女、有二甲双胍及瑞格列奈使用禁忌证者。分为治疗组和对照组,每组36例。2组性别、年龄、病程、治疗前各指标差异无统计学意义($P>0.05$)。

#### 1.2 治疗方法

在严格的饮食控制和运动条件之下,治疗组给予瑞格列奈(商品名:诺和龙)0.5~1.0 mg,3次/d,餐前口服;二甲双胍0.5 g,3次/d,餐前口服。对照组单用瑞格列奈,剂量为1~2 mg,每天3次。2组治疗期间不加用其他降糖药和胰岛素,共治疗12周,观察2组治疗前后FBG、PBG、HbAic的变化。

#### 1.3 统计学方法

数据以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 13.0统计软件进行分析,治疗组与对照组治疗前后各指标比较行$t$检验,2组治疗后各指标比较行$u$检验。

(下转1797页)

作者简介:李 玉,女,山东省青岛市人,主治医师,主要从事内分泌方面的研究。电话:(0991)8022202

收稿日期:2009-06-01;修回日期:2009-06-18

受体阴性转为阳性。

在本研究中,我们发现经动脉灌注新辅助化疗后,与正常对照组比较,81 例患者中部分患者雌孕激素受体表达水平在 mRNA 和蛋白水平出现了明显上调,其结果与 Tacca 等[9]基本一致。据此,我们认为有效的动脉灌注新辅助化疗可提高 ER、PR 的表达,促使 ER(-)、PR(-)转变为 ER(+)、PR(+),其临床意义在于更好地判断乳腺癌的发生、发展及化疗的干预时机。我们推测,新辅助化疗将更倾向于杀灭受体阴性的乳腺癌细胞,保留对化疗不敏感的受体阳性细胞,从而上调新辅助化疗后的激素受体表达。事实上,在本研究中孕激素受体表达升高和雌孕激素受体双阳性患者的增多均未显示出统计学意义,这可能与样本量较小有关,有待于扩大样本量进一步研究证实。

## 参考文献:


[1] 程　鸿, 姜　军, 杨新华, 等. 不同方案新辅助化疗对乳腺癌激素受体表达的影响[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(10): 973 - 975.

[2] Viale G, Regan M M, Maiorano E, *et al*. Chemoendocrine compared with endocrine adjuvant therapies for node-negative breast cancer: predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors-International Breast Cancer Study Group[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(9): 1404 - 1410.

[3] Dai Z, Wan X, Kang H, *et al*. Clinical effects of shenqi fuzheng injection in the neoadjuvant chemotherapy for local advanced breast cancer and the effects on T-lymphocyte subsets[J]. J Tradit Chin Med, 2008, 28(1): 34 - 38.

[4] Eralp Y, Smith T L, Altundag K, *et al*. Clinical features associated with a favorable outcome following neoadjuvant chemotherapy in women with localized breast cancer aged 35 years or younger[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(1): 141 - 148.

[5] 张　毅, 周　艳, 郭美琴, 等. 全乳大切片观察新辅助化疗后乳腺癌浸润性生长特征变化[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(21): 2083 - 2085.

[6] Cho L C, Hsu Y H. Expression of androgen, estrogen and progesterone receptors in mucinous carcinoma of the breast[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2008, 24(5): 227 - 232.

[7] Fuksiewicz M, Kaminska J, Kotowicz B, *et al*. Serum cytokine levels and the expression of estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients[J]. Clin Chem Lab Med, 2006, 44(9): 1092 - 1097.

[8] Kasami M, Uematsu T, Honda M, *et al*. Comparison of estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2 status in breast cancer pre- and post-neoadjuvant chemotherapy[J]. Breast, 2008, 17(5): 523 - 527.

[9] Tacca O, Penault-Llorca F, Abrial C, *et al*. Changes in and prognostic value of hormone receptor status in a series of operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. Oncologist, 2007, 12(6): 636 - 643.


(编辑　吴培红)

(上接 1793 页)

## 2　结果

治疗组治疗前后相比, FBG、PBG、HbAic 下降程度差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组治疗前后相比, FBG、PBG、HbAic 虽有下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,治疗组 FBG、PBG、HbAic 与对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。2 组均未发生严重低血糖及肝肾功能损害等副作用。

**表 1　2 组治疗前后 FBG、PBG、HbAic 指标的比较** ($n = 36, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | | FBG(mmol/L) | PBG(mmol/L) | HbAic(%) |
|---|---|---|---|---|
| 治疗组 | 治疗前 | 10.28 ± 2.55 | 12.96 ± 1.87 | 8.72 ± 2.10 |
| | 治疗后 | 7.22 ± 1.70[ab] | 8.62 ± 1.21[ab] | 7.05 ± 1.13[ab] |
| 对照组 | 治疗前 | 10.56 ± 2.32 | 13.19 ± 2.13 | 8.65 ± 2.02 |
| | 治疗后 | 7.93 ± 1.87 | 9.26 ± 2.12 | 7.81 ± 1.76 |

a:$P < 0.05$,与治疗前比较;b:$P < 0.05$,与对照组治疗后比较

## 3　讨论

2 型糖尿病的病理生理机制主要为胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能受损。患者餐时异常的胰岛素分泌模式,导致餐后血糖的持续升高。瑞格列奈化学结构是氨甲酰甲基苯甲酸,作用类似胰岛素生理分泌模式,是一种餐时血糖调节剂。降糖机制在于通过与胰岛 β 细胞上相应受体的结合,关闭 ATP 敏感钾离子通道,刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素。二甲双胍降糖机制在于抑制肝脏糖异生、肠道对葡萄糖的摄取,以及增加周围组织对葡萄糖的利用,从而达到降低血糖水平的作用。

瑞格列奈联合二甲双胍,通过不同途径调整血糖,达到协同作用。不仅很好地控制了餐后血糖及空腹血糖,而且将糖化血红蛋白控制在正常水平[2-4]。我们对 2 型糖尿病 36 例患者应用瑞格列奈联合二甲双胍治疗,并与 36 例单用瑞格列奈治疗的患者进行对照研究,治疗后,治疗组 FBG、PBG、HbAic 与对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。可见,二甲双胍明显增加瑞格列奈的降糖作用。综上所述,瑞格列奈联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的作用均优于单用瑞格列奈,瑞格列奈联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病具有临床应用价值。

**关键词**: 2 型糖尿病;瑞格列奈;二甲双胍

**中图法分类号**: R587.105　　**文献标识码**: B

## 参考文献:


[1] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(1): 5 - 6.

[2] 陈新谦, 金有豫, 汤　光. 新编药物学[M]. 第 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 616.

[3] 郝齐志. 罗格列酮治疗 2 型糖尿病疗效观察[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2005, 40(5): 898 - 899.

[4] 任建如, 戈敏娟. 瑞格列奈、格列美脲分别与二甲双胍配伍治疗 2 型糖尿病 64 例对比观察[J]. 实用临床医药杂志, 2006, 10(12): 87, 89.


(编辑　王小寒)