糖 尿 病

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000817

GLP-1受体激动剂对锌-α2-糖蛋白的影响及其与胰岛素抵抗关系

谭兴容[1],梁泽容[2],李生兵[3],汤世国[1],方 超[1],汤利华[1],皮 艳[1],秦 芬[1],王 毅[1]
(1.重庆市第九人民医院内分泌科,重庆 400700;2.重庆市红十字医院_江北区医院内分泌科,重庆 400020;
3.重庆医科大学附属第二医院内分泌科,重庆 400010)

[摘 要]目的:阐明锌-α2-糖蛋白(Zinc-α2-glycoprotein,ZAG)与胰岛素抵抗的关系以及胰升糖素样肽1(glucagon-like peptide-1,GLP-1)受体激动剂治疗的影响。方法:新发2型糖尿病(newly diagnosed T2DM,nT2DM)患者120例随机分为利拉鲁肽组(n=45,利拉鲁肽0.6~1.8 mg,iH qd)、利拉鲁肽+二甲双胍组(n=45,利拉鲁肽0.6~1.8 mg,iH qd+二甲双胍0.5g bid)、安慰剂组(n=30,生理盐水150 μl iH qd+二甲双胍0.5g bid),治疗12周,同期选取年龄、性别相匹配的健康体检者作为健康对照组(n=30)。治疗前后分别行75g OGTT、胰岛素钳夹试验并检测血浆ZAG、脂联素(adiponectin,ADI)水平及相关代谢指标。结果:nT2DM患者基础血浆ZAG水平明显低于健康对照组(P<0.01),通过利拉鲁肽、利拉鲁肽+二甲双胍治疗后12周,患者的糖化血红蛋白,空腹血糖,糖负荷后2 h血糖,甘油三酯和稳态模型评估胰岛素抵抗指数均较治疗前明显下降(P<0.05),通过安慰剂治疗后上述指标明显高于利拉鲁肽治疗组(P<0.05);而在钳夹过程中,M值明显升高(P<0.01)。此外,与治疗前相比,利拉鲁肽治疗后血浆ZAG、ADI水平明显增加(P<0.01)。结论:nT2DM患者经GLP-1受体激动剂治疗后,糖代谢及胰岛素敏感性得到明显改善,血浆ZAG水平也明显升高,提示ZAG将可能被作为代谢综合征或者T2DM的一个新的生物标志物。

[关键词]锌-α2-糖蛋白;脂联素;GLP-1受体激动剂;2型糖尿病

[中图分类号]R589.2 [文献标志码]A [收稿日期]2015-03-15

Effects of GLP-1 receptor agonist on Zinc-α2-glycoprotein and its relationship with insulin resistance in patients with newly diagnosed type 2 diabetes

Tan Xingrong, Liang Zerong, Li Shengbing, Tang Shiguo, Fang Chao, Tang Lihua, Pi Yan, Qin Fen, Wang Yi
(1. Dpartment of Endocrinology, the Ninth People's Hospital of Chongqing; 2.Dpartment of Endocrinology, Chongqing Red Cross Hospital- People's Hospital of Jiangbei District; 3. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

[Abstract] ***Objective*** To illuminate the relation of Zinc-α2-glycoprotein (ZAG) and insulin resistance (IR) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (nT2DM), and to examine the effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist on ZAG and adiponectin (ADI). ***Methods*** Totally 120 subjects with nT2DM were assigned randomly to receive placebo (normal saline+metformin) or liraglutide, or metformin + liraglutide for 12 weeks. Before and after the treatment, subjects received 75g OGTT, euglycemic-hyperinsulinemic clamp (EHCs), and measurement of metabolic index, serum ZAG and ADI concentrations. ***Results*** Circulating ZAG was significantly lower in nT2DM than in normal individuals (P<0.01). After 12 weeks of liraglutide or metformin + liraglutide, glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FBG), oral glucose tolerance test 2 hour blood glucose (2hBG), triglycerides (TG) and HOMA-IR were decreased significantly compared with those of pre-treatment (P<0.05), whereas M values during EHCs were significantly increased (P<0.01). Importantly, after the treatment with liraglutide, circulating ZAG and ADI concentrations were significantly increased along with improved

作者介绍:谭兴容,Email:447929013@qq.com,
研究方向:糖尿病及其发病机制。
通信作者:王 毅,Email:wangyi-med@sohu.com。

基金项目:重庆市卫生局资助项目(编号:2012-2-286);重庆市北碚区科委资助项目(编号:2012-27);重庆市科委集成示范项目(编号:cstc2013jcsf10028)。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20151109.1946.012.html(2015-11-09)

glucose metabolism and insulin sensitivity compared with those of pre-treatment (both $P<0.01$). ***Conclusion*** Circulating ZAG level, insulin resistance and glucolipid metabolism are significantly increased after with liraglutide treatment. ZAG can be used as a novel biomarker for metabolic syndrome and T2DM.

[Key words] Zinc-α2-glycoprotein; adiponectin; glucagon-like peptide-1 receptor agonist; type 2 diabetes mellitus

胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）是代谢综合征、糖尿病和动脉粥样硬化的共同病理生理改变。糖尿病和代谢综合征的关系是复杂 IR 及其相关疾病如 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）的发生、发展。锌-α2-糖蛋白（Zinc-α2-glycoprotein，ZAG）最初是在人血浆中分离出来的一种含 40 kD 的可溶性糖蛋白[1]，由于 ZAG 在人类及小鼠的脂肪组织中分泌和表达，因此被认为是一种脂肪细胞因子[2-3]。Bao 等研究显示 ZAG 与肥胖、代谢综合征的关键组分相关[2,4]。然而，目前对 ZAG 的生物作用，尤其是在治疗糖尿病方面的作用并不清楚。Kolterman 等研究[5]显示胰升糖素样肽 1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）受体激动剂具有葡萄糖依赖性的促胰岛素（insulin，INS）分泌、延缓胃排空、抑制胰高糖素分泌及减少肝糖输出等作用。本课题组前期研究也发现：GLP-1 受体激动剂治疗不仅改善了肥胖大鼠的糖脂代谢，同时还改善了 IR 大鼠的胰岛 β 细胞功能及 INS 敏感性，并使血浆瘦素、脂联素水平发生改变[6-7]。其机制可能是通过调控系列脂肪细胞因子水平来增加 INS 敏感性[8-10]。但 GLP-1 受体激动剂对 T2DM 患者血浆 ZAG 水平的影响国内尚未见报道。因此，本研究通过检测新诊断的 2 型糖尿病（newly diagnosed T2DM，nT2DM）和健康人群的血浆 ZAG 水平变化来探索 GLP-1 受体激动剂单用或联合二甲双胍治疗对 nT2DM 患者血浆 ZAG 水平及 IR 的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院 2012 年 7 月至 2014 年 6 月就诊的 nT2DM 患者 120 例为研究对象。诊断及分型标准依据 1999 年 WHO 标准。入选者均符合以下条件：年龄 30~70 岁，空腹血糖（fasting blood glucose，FPG）7.0~13.9 mmol/L，糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1C）7.0%~11.0%，体质指数（body mass index，BMI）24~40 kg/m²，甘油三酯（triglyeride，TG）<10.3 mmol/L，血压<180/110 mmHg。所有受试者健康状况良好，排除 1 型糖尿病、糖尿病急性并发症、有症状的心衰、急慢性胰腺炎病史及慢性消耗性疾病。同期选取 30 名年龄性别相匹配，无糖尿病家族史的健康体检者[FPG<6.1 mmol/L，葡萄糖耐量（oral glucose tolerance test，OGTT）2h 血糖<7.8 mmol/L]作为健康对照组。本研究通过了重庆市第九人民医院伦理委员会，所有受检者均签署知情同意书。为了防止急性并发症，连续 3 次 FPG>13.9 mmol/L 的受试者退出本研究。

nT2DM 患者分为利拉鲁肽组（n=45）和利拉鲁肽+二甲双胍（0.5 g bid）组（n=45），利拉鲁肽起始量 0.6 mg iH qd，1 周后剂量加至 1.2 mg qd，2 周后剂量可加至 1.8 mg qd，共 12 周。安慰剂组（n=30）给予安慰剂 150 μl iH qd×12 周。所有患者均进行饮食及运动指导。

1.2 临床试验及指标采集

用壁装式测距仪测量身高（height，Hi）及体质量（body weight，BW），测量腰围、臀围并计算腰臀比（waist-to-hip ratio，WHR），BMI=Wt/Hi2，体脂率（body fat percentage，FAT%）用生物电阻抗测定（BIA-101，RJL Systems，中国深圳）。于隔夜空腹状态采集血液样品分离血浆，置于-70 ℃储存待测 ZAG、胰岛素（insulin，INS）、脂联素（adiponectin，ADI），游离脂肪酸（free fatty acid，FFA）以及血脂。

1.2.1 OGTT 试验 所有受试者隔夜空腹 10~12 h，在早上 8:00~9:00 行标准 75 g OGTT 试验，分别于 0、120 min 抽血测血糖、INS、ZAG 和 ADI。为了评估葡萄糖刺激对脂肪细胞因子 ZAG、ADI 的影响，选择了 45 名 GLP-1 受体激动剂治疗患者在治疗前后进行标准 75g OGTT 试验时，还抽血检测了 30、60 min 血浆 ZAG 和 ADI 水平。

1.2.2 高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验（euglycemic-hyperinsulinemic clamp，EHCs） 为了量评估 GLP-1 受体激动剂对 INS 感性的影响，选择了 20 名 GLP-1 受体激动剂治疗患者在治疗前后进行 HECs。EHCs 过程如前所述[11]。简述如下：所有患者隔夜空腹状态下，在肘前静脉置入 1 根静脉导管用于输注葡萄糖和 INS，在对侧手背静脉置入另一根导管用于取血。短效胰岛素（1 mU/kg/min，Novolin，丹麦诺和诺德）持续输注 2 h 保持血糖在 5.5~6.5 mmol/L 之间，并根据血糖水平调节 20% 的葡萄糖输注率（glucose infusion rate，GIR），在钳夹稳态时分别抽血测血糖、INS、ZAG 和 ADI。

1.2.3 生化指标及脂肪因子的检测 血糖和糖化血红蛋白分别用葡萄糖氧化酶法和高效相层析法测定。ZAG 用 ELISA 法测定（Ray Biotech），批间及批内 CV 分别为 2.37%、5.81%。

ADI如前述的ELISA测定[7]，批间及批内CV分别为1.23%、3.46%。INS用RIA测定。FFA用商业化药盒测定（Randox Laboratories Ltd，Antrim，UK）。总胆固醇酯（total cholesterol，TC）、高密度脂蛋白（high-density lipoprotein-cholesterol，HDL-C）、低密度脂蛋白（low-density lipoprotein-cholesterol，LDL-C）、甘油三酯（triglyeride，TG）用全自动生化仪（Hitachi 747，Hitachi，Tokyo，Japan）测定。稳态模型评估胰岛素抵抗（homeostasis model assessment of insulin resistance，HOMA-IR）=空腹胰岛素[fasting insulin，FINS（mU/ml）]×FBG（mmol/L）/22.5[12]。在钳夹稳态时GRd即为GIR。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0分析软件进行统计学分析，除非特别说明外，各项指标均以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。非正态分布资料通过对数转换后进行分析。两个样本均数比较采用t检验，两个以上样本均数比较采用单因素方差分析，其组间两两比较，采用SNK-q和LSD-t法；治疗前后比较采用配对t检验。ZAG与其他代谢指标的相关性采用多重线性相关与回归分析。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 在nT2DM和健康受试者中血浆ZAG、ADI水平及生化指标

在基础状态，nT2DM患者的年龄及BMI与健康对照组无显著性差异，而nT2DM患者血浆ADI、ZAG浓度均明显低于健康对照组（表1，$P<0.01$）。在nT2DM人群中，以ZAG为应变量，ADI、BMI、WHR、SBP、DBP、FFA、TG、TC、HDL-C、LDL-C、HbA1c、FBG、FINS、HOMA-IR为自变量行多重线性相关分析，结果显示ZAG水平与ADI、HOMA-IR、HbA1c、LDL-C、FFA、TG相关，而与FINS、BMI、FBG、HDL-C、TC、DBP、SBP、WHR不相关（表2）。采用多元线性回归法分析了血浆ZAG独立相关因素，发现ZAG与ADI呈正相关（r为0.246，$P<0.05$），与HOMA-IR、TG、FFA、LDL-C呈负相关（r分别为-0.641、-0.659、-0.399、-0.524，$P<0.01$或$P<0.05$）（表2）。

2.2 GLP-1受体激动剂对nT2DM临床及生化指标的影响

血浆基础ZAG、ADI水平在各nT2DM组间无差异（表3）；nT2DM基线生化指标见表4。各组临床及生化指标在基线水平无差异（表3，均$P>0.05$）。与治疗前相比，经过GLP-1受体激动剂或GLP-1受体激动剂+二甲双胍治疗12周后BW、BMI、WHR、FAT（%）、SBP、HbA1c、FBG、2h-BG、TG、TC、HOMA-IR均明显下降（$P<0.05$或$P<0.01$），FINS、2h-INS、HDL-C升高（$P<0.01$或$P<0.05$）；与安慰剂治疗相比，GLP-1受体激动剂或GLP-1受体激动剂+二甲双胍治疗后BMI、WHR、HbA1c、FBG、2h-BG、TG、HOMA-IR均明显下降（$P<0.05$），2h-INS、HDL-C升高（$P<0.05$）；而这些代谢指标在安慰剂组治疗后无明显改变。

2.3 在nT2DM患者中GLP-1受体激动剂对脂肪细胞因子水平的影响

经过GLP-1受体激动剂、GLP-1受体激动剂+二甲双胍治疗后，血浆ZAG、ADI水平明显升高（均$P<0.01$或$P<0.05$），且明显高于安慰剂治疗组。而在安慰剂组，ZAG、ADI在治疗前后没有明显变化（表3）。

表1 nT2DM和健康受试者中基础血浆ZAG、ADI水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab.1 Comparison on ZAG and ADI levels between nT2DM group and health controls（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数（男/女）	年龄（岁）	BMI（kg/m²）	ZAG（mg/L）	ADI（μg/L）
二甲双胍+利拉鲁肽组	45（22/23）	54.2± 8.9	26.4± 3.2	37.1± 4.5[b]	35.2± 2.4[a]
利拉鲁肽组	45（25/20）	56.1± 9.1	26.1± 3.5	37.9± 5.6[b]	35.4± 1.1[a]
安慰剂组	30（15/15）	55.6± 10.2	26.3± 3.2	37.4± 5.1[b]	34.9± 1.5[a]
健康对照组	30（15/15）	54.9± 9.5	25.9± 3.3	59.4± 1.2	38.9± 2.3
F值	0.083	0.358	0.127	183.650	30.748
P值	0.987	0.783	0.944	0.000	0.000

注：与健康对照组相比，a，$P<0.05$；b，$P<0.01$

表2 多元线性相关及回归分析（ZAG为因变量）

Tab.2 Multiple linear correlation and regression analysis（ZAG as the dependent variable）

	ADI	TG	FFA	LHL-C	HOMA-IR
R值	0.246	-0.659	-0.399	-0.524	-0.641
B值	0.264	-0.047	-0.101	-0.199	-2.656
标准误	0.127	0.192	0.142	0.165	0.189
Beta	0.093	-0.096	-0.128	-0.024	-0.319
t值	3.139	-3.330	-2.586	-3.149	-3.274
P值	0.024	0.000	0.012	0.007	0.000

注：R，相关系数；B，回归系数；Beta，标准化系数

2.4 GLP-1 受体激动剂治疗前后 OGTT 过程中血浆 ZAG、ADI 的变化

与治疗前相比，GLP-1 受体激动剂治疗后 OGTT 期间每个时间点的 ZAG 浓度均明显升高（均 $P<0.01$，图 1A）。GLP-1 受体激动剂治疗后，ZAG 水平在糖负荷后先升高，然后又逐渐下降至 120 min 时基本回复到基线水平，而治疗前，患者血浆 ZAG 水平在 OGTT 期间逐渐下降，120 min 明显低于 0 min（$P<0.01$，图 1A）。GLP-1 受体激动剂治疗后，与 OGTT 诱导的高血糖或高 INS 水平相对应，血浆 ADI 快速升高（均 $P<0.01$ 与基础状态相比，图 1B）。尽管治疗后的在 OGTT 期间的每个时间点的变化与治疗前相似，但在 OGTT 30、60、120 min 的 ADI 水平明显高于治疗前（$P<0.05$，图 1B）。

2.5 在 HECs 过程中 GLP-1 受体激动剂对 INS 敏感性和脂肪细胞因子的影响

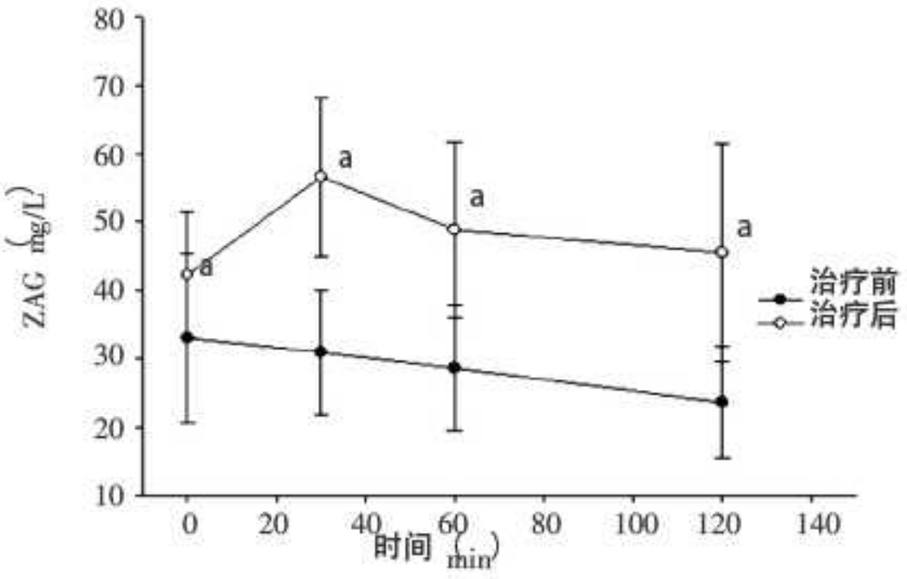
在钳夹过程中，治疗前后稳态（0~120 min）血浆葡萄糖、INS 浓度相当。GLP-1 受体激动剂治疗 12 周后的 nT2DM 患者，GIR 在 80、110、120 min 明显升高（$P<0.05$，图 2A），GRd 即 M 值[从（5.0±1.7）mg/（kg·min）升高到（6.2±1.6）mg/

表 3 3 组患者治疗前后临床及生化指标比较（$\bar{x}\pm s$）

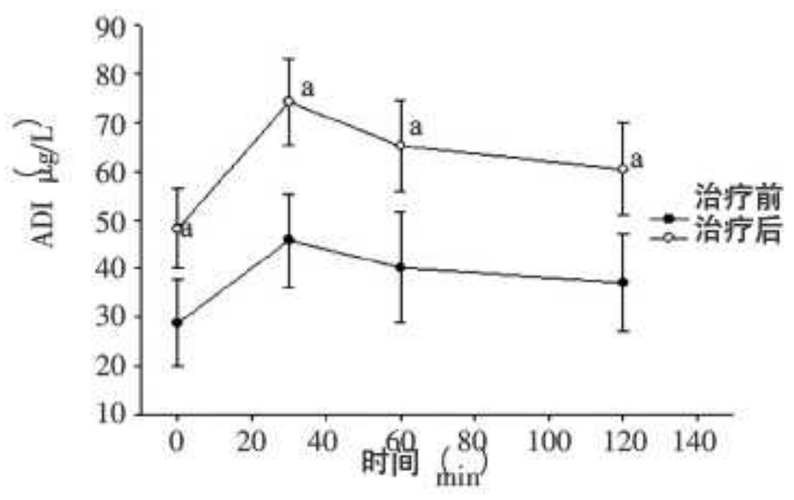
Tab.3 Comparison on clinical and biochemical indicators among three groups before and after the treatment（$\bar{x}\pm s$）

变量	二甲双胍+利拉鲁肽（n=45）		利拉鲁肽（n=45）		安慰剂组（n=30）		治疗后	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	F 值	P 值
BW（kg）	62.6± 6.5	56.5± 7.5[bc]	63.4± 6.1	59.2± 8.1[b]	62.1± 6.4	61.7± 6.2	2.956	0.049
BMI（kg/m²）	26.4± 3.2	24.8± 3.7[ac]	26.1± 3.5	24.9± 3.1[ac]	25.9± 3.3	25.3± 2.9	4.412	0.014
WHR	0.91± 0.04	0.79± 0.05[ac]	0.91± 0.05	0.82± 0.06[ac]	0.90± 0.05	0.88± 0.04	3.976	0.031
FAT（%）	30.2± 5.5	27.7± 5.5[b]	29.7± 4.9	27.6± 4.8[b]	28.1± 5.1	29.0± 4.1	2.034	0.137
SBP（mmHg）	134± 11	128± 12[a]	135± 11	129± 10[a]	133± 7	130± 8	0.304	0.739
DBP（mmHg）	76± 7	72± 6	76± 7	73± 6	75± 4	75± 5	2.688	0.072
TC（mmol/L）	5.57± 0.34	4.84± 0.52[a]	5.56± 0.56	4.99± 0.61[a]	4.66± 0.78	4.67± 0.60	1.265	0.286
TG（mmol/L）	2.23± 0.46	1.43± 0.32[bd]	2.27± 0.60	1.61± 0.45[bc]	2.22± 0.79	2.17± 0.61	7.227	0.001
FFA（μmol/L）	0.94± 0.22	0.87± 0.24	0.98± 0.30	0.90± 0.34	0.95± 0.20	0.94± 0.45	0.470	0.626
HDL-C（mmol/L）	1.24± 0.31	1.53± 0.34[ac]	1.29± 0.24	1.51± 0.31[ac]	1.25± 0.27	1.32± 0.24	3.512	0.031
LDL-C（mmol/L）	3.81± 0.55	3.65± 0.63	3.62± 0.73	3.51± 0.82	3.68± 0.49	3.58± 0.52	1.614	0.204
HbA1c（%）	8.73± 0.55	7.17± 0.52[bc]	8.72± 0.62	7.52± 0.57[ac]	8.16± 0.48	8.02± 0.83	3.154	0.024
FPG（mmol/L）	9.9± 1.2	7.4± 0.5[bc]	9.5± 1.1	7.5± 0.9[bc]	9.1± 1.3	8.1± 0.8	17.227	0.000
2hPG（mmol/L）	17.6± 5.0	13.7± 4.2[bd]	17.5± 4.2	14.1± 3.1[bc]	17.4± 4.5	16.1± 3.2	23.415	0.000
FINS（mU/L）	11.5± 5.6	14.2± 4.5[ac]	11.8± 6.6	13. 7± 2.6[ac]	12.8± 4.3	12.6± 3.9	3.435	0.027
2hINS（mU/L）	42.6± 11.9	63.8± 12.7[ad]	41.8± 9.5	58.1± 11.7[ac]	41.9± 8.9	42.5± 8.1	11.023	0.000
HOMA-IR	5.10± 0.91	4.57± 0.82[ac]	4.98± 1.35	4.53± 1.05[ac]	5.12± 1.02	5.03± 1.40	4.325	0.019
ZAG（mg/L）	37.1± 4.5	46.5± 4.1[bd]	37.9± 5.6	44.1± 4.7[bd]	37.4± 5.1	36.6± 4.4	32.036	0.000
ADI（μg/L）	35.2± 2.4	38.9± 3.2[ac]	35.4± 1.1	38.6± 2.5[ac]	34.9± 1.5	35.2± 2.0	3.087	0.039

注：与治疗前相比，a，$P<0.05$；b，$P<0.01$；与安慰剂组治疗相比，c，$P<0.05$；d，$P<0.01$



A. OGTT 过程中 ZAG 变化



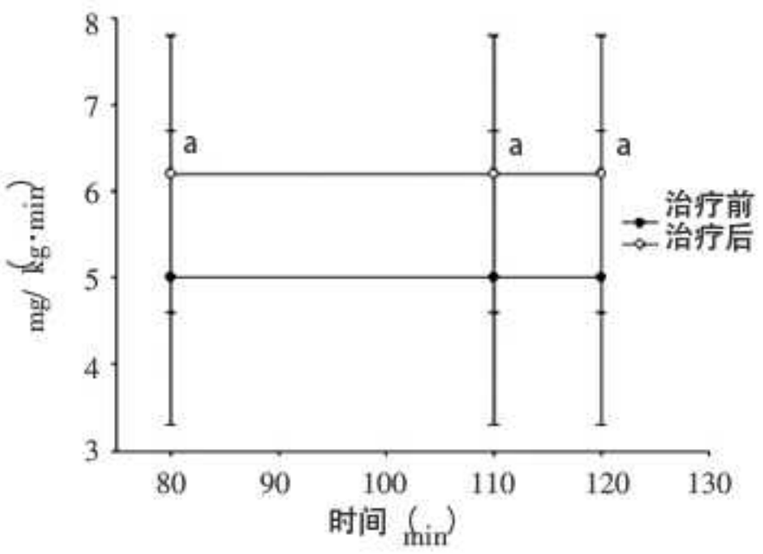
B. OGTT 过程中 ADI 变化

注：与治疗前相比，a，$P<0.05$

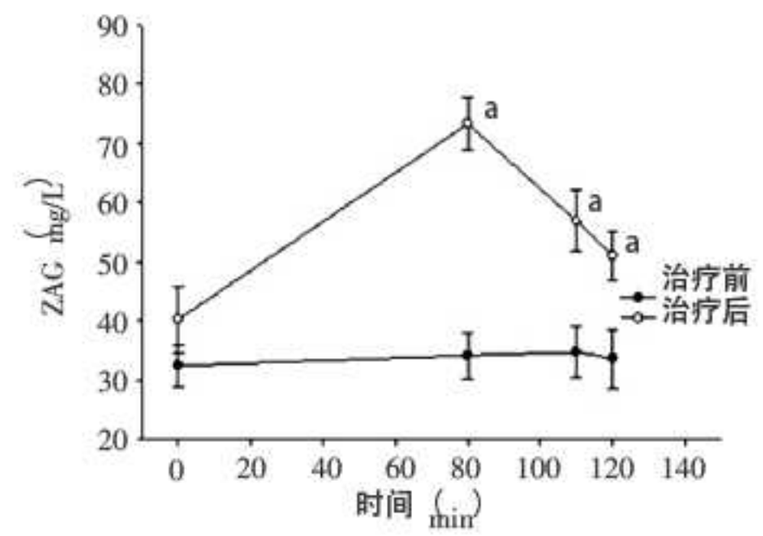
图 1 GLP-1 受体激动剂治疗前后 OGTT 过程中血浆 ZAG、ADI 的变化

Fig.1 Changes of ZAG and ADI levels during OGTT before and after GLP-1 treatment

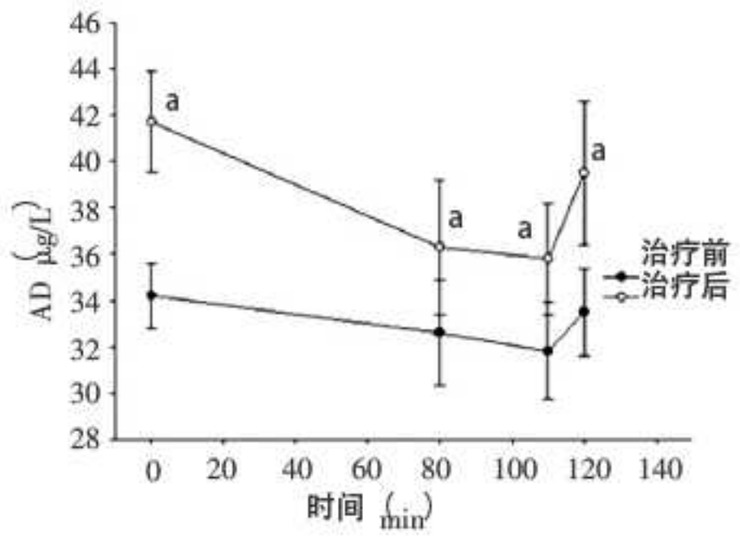
（kg·min），$P<0.01$，图 2A]。在钳夹过程中，血浆 ZAG 快速而显著升高，80 min 从（40.3±5.6）mg/L 到（73.3±4.5）mg/L（$P<0.01$ vs. 0 min），然后 110 min 下降到（56.9±5.2）mg/L（$P<0.01$ vs. 0 min），最后到 120 min 降至接近基线水平。而在治疗前，ZAG 水平仅有轻微变化，无统计学差异（图 2B）；ADI 水平在钳夹稳态时（80~120 min）也无明显变化（图 2B）。经过 12 周治疗后与基线相比，钳夹稳态时（80、100 min）ADI 明显下降（均 $P<0.01$，图 2C）；在钳夹的每一个时间点，GLP-1 受体激动剂治疗后 ADI 水平均明显高于治疗前（$P<0.01$，图 2C）。



A. EHCs 过程中 GIR 水平



B. EHCs 过程中 ZAG 变化



C. EHCs 过程中 ADI 变化

注：与治疗前相比，a，$P<0.05$

图 2 GLP-1 受体激动剂治疗前后 HECs 过程中 GIR 及血浆 ZAG、ADI 的变化

Fig.2 Changes of ZAG and ADI levels during HECs before and after GLP-1 treatment

3 讨 论

IR 和 INS 分泌障碍是 T2DM 的主要原因和病理生理变化。近年来研究发现，脂肪细胞作为特殊内分泌细胞产生的多种因子如脂联素、瘦素、视黄醇结合蛋白 4、Vaspin 等脂肪因子被认为在 IR、T2DM 的形成机制中扮演重要角色[13]。ZAG 是一种从属于主要组织相容性抗原家族 I 的可溶性蛋白，是由脂肪组织中成熟的脂肪细胞产生和分泌的一种新的脂肪因子，能强烈促进脂肪分解，明显降低体重[1]。

在本研究中，nT2DM 通过 GLP-1 受体激动剂或 GLP-1 受体激动剂+二甲双胍治疗 12 周后，检测了空腹 ZAG、ADI 水平，以及这 2 种脂肪细胞因子的变化与体内其他相关指标、血糖控制、INS 敏感性的关系。结果发现 GLP-1 受体激动剂或 GLP-1 受体激动剂+二甲双胍治疗降低了 nT2DM 的 HbA1c、FBG、2hPBG、FAT（%）、FFA、BMI、TG、HOMA-IR，血浆 ZAG、ADI 水平升高，与 Mengliu 等[11]的研究结果相符。提示 GLP-1 受体激动剂治疗后的 nT2DM 患者随着糖代谢的改善，HOMA-IR 明显下降，显示 INS 敏感性得到改善。但这并不能排除由于高血糖改善而导致的间接作用。同时，发现通过 GLP-1 受体激动剂治疗的患者在 HECs 过程中 M 值明显升高，证实 GLP-1 受体激动剂改善了 INS 敏感性。与本课题组前期关于 GLP-1 受体激动剂治疗改善肥胖大鼠模型的 INS 敏感性[6]的研究结果相似。

ZAG 是一种新型脂肪细胞因子，能促进脂肪分解和利用。Rolli 等[14]研究发现，在高脂饲养下，ZAG 基因敲除小鼠比同窝出生的野生型小鼠更肥胖。在本研究中，重点研究了 GLP-1 受体激动剂对 ZAG、ADI 的影响。治疗前，T2DM 患者血浆 ZAG、ADI 浓度明显低于年龄、性别、肥胖程度相当的健康人群。T2DM 患者经 GLP-1 受体激动剂治疗后血浆 ZAG、ADI 浓度随糖代谢及 INS 敏感性的改善而增加。而 Rizzo MR 等的研究显示 GLP-1 受体激动剂对 HOMA-IR 或 ADI 水平无影响[15]。本研究与前期研究的不符可能与研究设计、患者选择、样本量和方法学问题的不同有关。在本研究中，也观察到 GLP-1 受体激动剂治疗并没有引起血浆 FFA 浓度的变化，提示 GLP-1 受体激动剂改善 INS 敏感性的作用可

能是不依赖血浆 FFA 浓度的。Wenjing 等和 Jia 等报道显示 T2DM 患者血糖控制和 INS 敏感性的改善与血浆 ADI 水平的增加有关[8-9]。因此，GLP-1 受体激动剂治疗也可能通过降低血糖和增加 INS 敏感性来增加血浆 ADI 水平的同时，增加了血浆 ZAG 水平，提示血浆 ZAG 水平的变化与血糖及 INS 敏感性的改变有关。然而，通过血糖控制及改善 INS 敏感性来增加血浆 ZAG 水平的机制目前仍然不清楚。

为了进一步研究 GLP-1 受体激动剂在不同状态下对血浆 ZAG 水平的影响，通过 CHEs 和 OGTT 试验来观察了在葡萄糖和 INS 刺激下血浆 ZAG 水平的变化。结果显示：GLP-1 受体激动剂治疗后，不论是葡萄糖还是 INS 素刺激均增加了 T2DM 患者血浆 ZAG 水平，提示在 IR 得到改善的情况下，葡萄糖和 INS 介导的 ZAG 释放更明显。这一发现也提示血浆 ZAG 水平的改变与 GLP-1 受体激动剂治疗后的 INS 敏感性的改变相关，从而提示人体内血清 ZAG 可能作为 IR 的调节因子，未来可能在糖尿病、肥胖的靶向治疗中发挥作用。

然而，本研究还是有些局限。首先，血浆 ZAG 浓度不能预测早期糖尿病的发展，还需要进一步的研究来阐明它们的准确关系；此外，由于随访的局限，无法评估治疗后的临床事件。总之，本研究显示了 GLP-1 受体激动剂治疗 12 周降低了空腹血糖、HbA1c，改善了患者的糖脂代谢，通过 EHCs 评估增强了肝脏及外周组织的 INS 敏感性。更重要的是，为 nT2DM 患者通过 GLP-1 受体激动剂治疗可以明显提高血浆 ZAG、ADI 水平提供了新的证据。在 EHCs 期间 M 值的变化也提示血浆 ZAG 水平的升高与 INS 敏感性的改善有密切关系。这些结果也显示，对 GLP-1 受体激动剂作用于 T2DM 的机制研究有了进一步的了解，提示 ZAG 将可能被作为代谢综合征以及 T2DM 的一个新的生物标志物。

参 考 文 献

[1] Burgi W，Schmid K.Preparation and properties of Zn-α2-glycoprotein of normal human plasma[J].Biol Chem，1961，236：1066-1074

[2] Bao Y，Bing C，Hunter L，et al.Zinc-α2- glycoprotein，a lipid mobilizing factor，is expressed and secreted by human (SGBS) adipocytes [J].FEBS Lett，2005，579(1)：41-47

[3] Bing C，Bao Y，Jenkins J，et al.Zinc-α2-glycoprotein，a lipid mobilizing factor，is expressed in adipocytes and is up-regulated in mice with cachexia[J].Proc Natl Acad Sci USA，2004，101(1)：2500-2505.

[4] Yeung DC，Lam KS，Wang Y，et al.Serum zinc-α2-glycoprotein correlates with adiposity，triglycerides，and the key components of the metabolic syndrome in chinese subjects[J].J Clin Endocrinol Metab，2009，94(1)：2531-2536.

[5] Kolterman OG，Kim DD，Shen L，et al.Pharmacokinelics，pharmcodynamics，and safety of exenatide in subjiects with type 2 diabetes[J].Am J Health Syst Pharm，2005，62(2)：173-181.

[6] 谭兴容，杨刚毅，李 伶，等.Exenatide 对高脂诱导胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感性及糖脂代谢的影响[J].中华内分泌代谢杂志，2008，24(2)：136-140.

[7] 谭兴容，杨刚毅，李 伶，等.Exenatide 对胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感性及脂联素、瘦素水平的影响[J].第三军医大学学报，2010，32(20)：2201-2204.

[8] Wenjing H，Ling L，Mengliu Y，et al.Circulating Sfrp5 is a signature of obesity-related metabolic disorders and is regulated by glucose and liraglutide in humans[J].Clin Endicr Metab，2013，98(1)：290-298.

[9] Jia Y，Yuan L，Hu W，et al.Zinc-finger BED domain-containing 3 (Zbed3) is a novel secreted protein associated with insulin resistance in humans[J].Intern Med，2014，275(5)：522-533.

[10] Forst T，Bramlage P.Vildagliptin，a DPP-4 inhibitor for the twice-daily treatment of type 2 diabetes mellitus with or without metformin[J].Expert Opin Pharmacother，2014，15(9)：1299-1313.

[11] Mengliu Y，Rui L，Su L，et al.Zinc-α2-glycoprotein is associated with insulin resistance in humans and is regulated by hyperglycemia，hyperinsulinemia or liraglutide administration：cross-sectional and interventional studies in normal，insulin-resistant，and newly diagnosed diabetic subjects[J].Diabetes Care，2013，36(5)：1074-1082.

[12] 谭兴容，王 毅，杨刚毅，等.Exendin-4 对高脂大鼠脂代谢及胰岛 β 细胞功能的影响[J].第三军医大学学报，2009，31(2)：120-123.

[13] Chen XB，Zhang H.Serum retinal-binding protein 4 is positively related to insulin resistance in Chinese subjects with type 2 diabetes[J].Diabetes Res Clin Pract，2009，84(1)：58-60.

[14] Rolli V，Radosavlievic M，Astier V，et al.Lipolysis is altered in MHC class Ⅰ zinc-alpha 2 glycoprotein deficient mice[J].FEBS Lett，2007，581(3)：394-400.

[15] Rizzo MR，Barbieri M，Marfella R，et al.Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes：role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition [J].Diabetes Care，2012，36(6)：2076-2082.

责任编辑：唐秋姗）