DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.11.027

有研究表明刺激STC结肠后Ach释放减少[5],STC患者结肠对胆碱能神经激动剂的反应性明显减弱[6]。我们给长期饲以大黄或酚肽的大鼠应用氯化乙酰胆碱后测定结肠肌电无明显变化,而对照组用药后的肌电慢波振幅明显升高。提示长期大剂量应用大黄或酚肽,可致结肠对Ach的反应性明显减弱,可能有胆碱能神经受损,受体减少或结构发生变性能,Ach与其受体结合下降,Ach的有效利用障碍而致肠运动减少减弱有关。不论是Ach合成与释放减少,或者结合利用障碍均提示STC患者结肠或"泻剂结肠"大鼠肠壁有胆碱能神经功能失常。

参考文献:

[1] Muller-Lissner S A. Adverse effects of laxatives: fact and fiction[J]. Pharmacology, 1993, 47(suppl 1): 138—145.

[2] Krishnamurthy S, Schuffler M D, Rohrmann C A, *et al*. Severe idiopathic constipation is associated with a distinctive abnormality of the colonic myenteric plexus[J]. Gastroenterology, 1985, 88(1): 26—34.

[3] 柯美云, 周 吕. 肠道运动生理和检查方法[A]. 见:潘国宗, 世植 主编. 现代胃肠病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1994. 1077.

[4] Sarna S K. Physiology and pathophysiology of colonic motor activity (1)[J]. Dig Dis Sci, 1991, 36(6): 827—862.

[5] Burleigh D E. Evidence for a functional cholinergic deficit in human colonic tissue resected for constipation[J]. J Pharm Pharmacal, 1988, 40(1): 55—57.

[6] Bassotti G, Chiarioni G, Imbimbo B P, *et al*. Impared colonic motor response to cholinergic stimualtion in patients with severe chronic idiopathic (slow transit type) constipation[J]. Dig Dis Sci, 1993, 38(67): 1040—1043.

(编辑 汪勤俭)

文章编号:1000-5404(2003)11-0999-01

个案与短篇

胰岛素加二甲双胍治疗2型糖尿病疗效观察

Effect of insulin complicated with metformin in treatment of 2 DM

廖 涌[1], 黄 健[1], 孟 平[2], 艾智华[2] ([1]武警重庆总队医院内分泌科, 重庆 400061; [2]第三军医大学附属西南医院内分泌科, 重庆 400038)

本研究对经饮食、运动、口服药物治疗后血糖控制不佳2型糖尿病患者176例,分组后分别予以预混人胰岛素诺和灵30R加二甲双胍和单用诺和灵30R治疗,其疗效比较总结如下。

1 资料与方法

2001年10月至2002年5月在本院、第三军医大学附属西南医院、重庆第九人民医院住院治疗的2型糖尿病患者176例,符合1999年WHO的DM诊断标准。排除标准:有感染、酮症等应激因素,或肝肾功能不全不列入观察范围。每个医院随机抽样将病人分成A、B组。

表1 各组初访时的一般资料($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	BMI (kg/m^2)	TG (mmol/L)
A	88	51.3±8.4	46/42	13.2±2.6	22.8±2.8	26.5±1.9	1.83±1.1
B	88	51.1±9.2	45/43	13.6±2.8	23.2±2.5	26.6±1.4	1.86±1.1

FPG:空腹血糖;2 h PG:餐后2 h血糖;BMI:体重指数;TG:甘油三酯

A、B两组病人均采用诺和灵30 R治疗,按0.2 U·kg^{-1}·d^{-1}计算出总量,其中2/3、1/3分别于早、晚餐前30 min皮下注射。B组病人在此基础上加服二甲双胍0.25 g tid,A组服用外观、规格相同安慰剂,均用Surestepplus血糖仪每隔2 d监测三餐前PG和2 h PG,每次增加诺和灵剂量为1~2 U,调整至FPG<7.0 mmol/L,2 h PG<10 mmol/L为标准,维持3个月。

观察项目:血糖达标时间、每日胰岛素用量、BMI、TG。

统计学处理:结果以$\bar{x}\pm s$表示,组间比较及治疗前后自身对比采用t检验。

2 结果

A、B两组间初访时的一般资料无显著性差异($P>0.05$)。

A、B两组各失访两例,A组血糖达标时间为(11.7±1.2) d,B组病人为(8.0±1.9) d。与治疗方法有显著性差异($P<0.01$)。

A组病人每日胰岛素用量为(35.6±2.4) U,B组病人为(27.3±1.9) U。与治疗方法有显著性差异($P<0.01$)。

表2 A、B两组病人BMI、TG治疗前后结果($\bar{x}\pm s$)

	A组		B组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BMI	26.5±1.9	26.9±1.7	26.6±1.4	26.8±1.5
TG	1.83±1.1	1.62±1.0	1.86±1.1	1.54±1.0*

*:$P<0.05$ 与治疗前比较

作者简介:廖 涌(1969—),男,重庆市人,硕士研究生,主治医师,主要从事糖尿病及其并发症研究,发表论文11篇。电话:(023)62511985—24724

收稿日期:2002-11-25;修回日期:2003-01-30

(下转1012页)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

殖程度越重，表达越强，ET-1 的表达与 LN 在肾小球的表达正相关，与内生肌酐清除率负相关，提示 ET-1 在肾小球的过度表达可能参与 ECM 过度积聚以及肾功能的衰退过程。

ECM 合成增多和或降解减少是 ECM 过度积聚的重要机制。体外实验已经证实 ET-1 以剂量及时间依赖方式促进系膜细胞增殖，Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ型前胶原及纤维连接蛋白 mRNA 表达增强[4,5]。最近研究表明 ET-1 在 ECM 降解代谢中亦起着重要作用。Ⅰ型纤溶酶原激活物抑制物(PAI)是丝氨酸蛋白酶抑制剂家族成员，ET-1 促进 PAImRNA 及蛋白的表达，抑制纤溶酶原激活物对纤溶酶原的活化，从而抑制 ECM 的降解[6]。Yao 等[7] 发现 ET-1 抑制系膜细胞 MMP-2 的合成与活化，降低 ECM 降解。ET-1 还能够促进肾间质成纤维细胞 MMP-1、TIMP-1 及 TIMP-2mRNA 的表达[8]。但 ET-1 与肾小球 MMP-3/TIMP-1 表达的关系未见报道。

我们发现在中、重度系膜增生性肾炎患者的肾小球中 MMP-3、TIMP-1 蛋白表达增强，但 MMP-3/TIMP-1 比值随着病变程度的进展逐渐下降，尤其在重度系膜增生性肾炎患者中明显降低。ET-1 在肾小球的表达与 MMP-3/TIMP-1 比值负相关，MMP-3/TIMP-1 比值与 LN 的表达负相关，与内生肌酐清除率正相关，提示 ET-1 可能通过降低 MMP-3/TIMP-1 比值抑制 ECM 降解代谢，导致 ECM 在肾小球内过度积聚以至肾功能进行性下降。

MMP-3 蛋白表达增强可能是伴随着系膜细胞增生及 ECM 合成增多而出现的机体的代偿机制。但由于 TIMP-1 表达增强，抑制 MMP-3 的活性，因此即使 MMP-3 表达增强，但是其降解活性并不增加，或者下降，致使 ECM 逐渐积聚，终至肾小球硬化的发生。TIMP-1 表达增强与肾小球硬化的发生密切相关。Carome 等[9] 发现硬化性肾小球中 TIMP-1 及 TIMP-2 基因表达较正常肾小球显著增强。

综上所述，ET-1 在肾小球中表达上调可能导致 MMP-3/TIMP-1 比例下降，使 ECM 降解受抑，促使肾小球硬化的发生。阻断 ET-1 的作用，将可能成为肾小球肾炎临床治疗的新策略。

参考文献：

[1] 邹万忠，谌贻璞，章友康. 肾活检病理诊断图鉴[M]. 北京：人民卫生出版社，2000.5.

[2] 邱德凯，马 雄，彭延申，等. 原发性肝细胞癌及癌旁组织中环氧合酶-2 的表达及其意义[J]. 中华消化杂志，2001，21(3)：142－144.

[3] Kohan D E. Endothelins in the normal and diseased kidney[J]. Am J Kidney Dis，1997，29(1)：2－26.

[4] 蒋更如，左静南，冯菡芳，等. ET-1 对系膜细胞增殖和前胶原 mRNA 表达的影响[J]. 上海第二医科大学学报，1999，19(4)：307－310.

[5] Gomez-Garre D，Ruiz-Ortega M，Ortego M，*et al*. Effects and interactions of endothelin-1 and angiotensin II on matrix protein expression and synthesis and mesangial cell growth[J]. Hypertension，1996，27(4)：885－892.

[6] Iwamoto T，Tamaki K，Nakayama M，*et al*. Effect of endothelin 1 on fibrinolysis and plasminogen activator inhibitor 1 synthesis in rat mesangial cells[J]. Nephron，1996，73(2)：273－279.

[7] Yao J，Morioka T，Li B，*et al*. Endothelin is a potent inhibitor of matrix metalloproteinase-2 secretion and activation in rat mesangial cells[J]. Am J Physiol Renal Physiol，2001，280(4)：F628－35.

[8] 田雪飞，唐功耀，谌贻璞. 内皮素-1 及内皮素受体 A 拮抗剂对人肾间质成纤维细胞的作用[J]. 中华医学杂志，2002，82(1)：5－9.

[9] Carome M A，Striker L J，Peten E P，*et al*. Human glomeruli express TIMP-1mRNA and TIMP-2 protein and mRNA[J]. Am J Physiol，1993，264(6 Pt 2)：F923－929.

(编辑 陈聪连)

(上接 999 页)

3 讨论

本组临床观察显示：治疗后两组患者均达到强化治疗标准。A、B 两组病人控制血糖达标时间及每日胰岛素的量均有显著性差异。说明二甲双胍与胰岛素有协同和增强胰岛素降糖作用，从而减少胰岛素的用量。2 型 DM 常伴脂质代谢紊乱，多见 TG 升高为主，脂质代谢紊乱又进一步加重糖代谢紊乱，二者互为因果关系。这与 VLDL-TG 的产生过多和 VLDL-TG 的清除缺陷脂蛋白酶(LPL)的活性低下有关[1]。经胰岛素强化治疗后 A、B 两组病人 TG 均比治疗前改善，但 A 组病人的差异无显著性，而 B 组病人的差异有显著性。

2 型 DM 的发病与胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷有关。慢性高血糖加重胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷。胰岛素强化治疗降低葡萄糖毒性作用后有利于胰岛素β细胞恢复分泌和改善胰岛素抵抗。二甲双胍和胰岛素联合治疗，一方面使胰岛β细胞减轻负荷，另一方面二甲双胍能够改善机体的胰岛素敏感性，因此继发性磺脲类失效者加用二甲双胍可能有利血糖控制[2]。

通过本组资料的临床观察，治疗磺脲类降糖药继发失效的 2 型 DM 患者，应用胰岛素治疗同时服用二甲双胍，有利于血糖控制和改善脂代谢，对预防高胰岛素血症所致的不良作用有积极意义。

关键词：2 型糖尿病；胰岛素强化治疗；二甲双胍
中图法分类号：R587.105 文献标识码：B

参考文献：

[1] 吴雪怡，杨永年. 2 型糖尿病病人脂代谢紊乱与大血管并发症[J]. 实用糖尿病杂志.1999，7(1)：17.

[2] 傅祖植，王佑民. 2型糖尿病的综合治疗[J]. 中华内分泌代谢杂志，2000.16(6)：389－391.

(编辑 陈聪连)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net