

# 维格列汀对 2 型糖尿病病人胰岛素抵抗指数、超敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和白细胞介素-6 的影响

王邦琼, 向娟, 王怡, 张先祥, 冯长菊

**[摘要]** **目的:**探索维格列汀对 2 型糖尿病病人胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)的影响。**方法:**选取 96 例 2 型糖尿病病人,随机分为对照组和观察组,各 48 例。对照组病人服用盐酸二甲双胍片,观察组病人在对照组二甲双胍基础上给予维格列汀;检测空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hPBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(Fins)、HOMA-IR。**结果:**2 组治疗前的 FBG、2hPBG、HbA1c、Fins、HOMA-IR 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 2 组各指标均下降,对照组 FBG、2hPBG、HbA1c 较治疗前降低( $P < 0.01$ ),观察组 FBG、2hPBG、HbA1c、Fins、HOMA-IR 均较治疗前降低( $P < 0.01$ );且治疗后观察组各项指标均低于对照组( $P < 0.01$ )。2 组治疗前 hs-CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后对照组 IL-6 和 TNF- $\alpha$  较治疗前明显降低( $P < 0.01$ ),观察组 hs-CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  均较治疗前明显降低( $P < 0.01$ );且治疗后观察组各项指标均低于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**维格列汀能够改善 2 型糖尿病病人的胰岛素抵抗,同时可显著降低病人的炎症因子水平,具有较高的临床价值。

**[关键词]** 2 型糖尿病;维格列汀;胰岛素抵抗;炎症因子

[中图分类号] R 587.1

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.12.020

## Effect of vildagliptin on the levels of HOMA-IR, hs-CRP, TNF- $\alpha$ and IL-6 in patients with type 2 diabetes mellitus

WANG Bang-qiong, XIANG Juan, WANG Yi, ZHANG Xian-xiang, FENG Chang-ju

(Department of Endocrinology, Central Hospital of Chongqing Three Gorges, Chongqing 404000, China)

**[Abstract] Objective:**To explore the effects of vildagliptin on the levels of insulin resistance index(HOMA-IR), high sensitive C reactive protein(hs-CRP), tumor necrosis factor alpha(TNF- $\alpha$ ) and interleukin -6(IL-6) in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Methods:**Ninety-six patients with type 2 diabetes mellitus were randomly divided into the control group and observation group(48 cases in each group). The control group was treated with metformin hydrochloride tablets, and the observation group was treated with vildagliptin based on the control group. The levels of fasting blood glucose(FBG), 2 h postprandial blood glucose(2hPBG), glycosylated hemoglobin(HbA1c), fasting insulin(Fins) and HOMA-IR were detected in two groups. **Results:**The differences of the levels of FBG, 2hPBG, HbA1c, Fins and HOMA-IR between two groups before treatment were not statistically significant( $P > 0.05$ ). After treatment, these indicators in two groups decreased, the levels of FBG, 2hPBG and HbA1c in control group decreased compared with before treatment( $P < 0.01$ ), the levels of FBG, 2hPBG, HbA1c, Fins and HOMA-IR in observation group decreased compared with before treatment, and these indicators in observation group were lower than those in control group( $P < 0.01$ ). The differences of the levels of hs-CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$  between two groups before treatment were not statistically significant( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in control group significantly decreased compared with before treatment( $P < 0.01$ ), the levels of hs-CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$  in observation group significantly decreased compared with before treatment, and these indicators in observation group were lower than those in control group( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** Vildagliptin can improve the insulin resistance, and significantly reduce the level of inflammatory factors in type 2 diabetic patients, which has high clinical value.

**[Key words]** type 2 diabetes mellitus; vildagliptin; insulin resistance; inflammatory factor

糖尿病是多种因素导致胰岛素分泌不足、靶细胞对胰岛素敏感性下降的慢性高血糖内分泌代谢性

疾病<sup>[1]</sup>。长期的高血糖将导致肾、眼、心脏、血管等组织慢性损伤,严重威胁病人身心健康<sup>[2]</sup>。目前认为,糖尿病两大生理病理发病机制为胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能低下<sup>[3]</sup>;炎症学说在 2 型糖尿病发病机制中越来越受到重视,炎症因子过表达可能与胰岛素抵抗相关<sup>[4]</sup>。随着糖尿病病人的逐渐增多,控制血糖至正常水平和避免传统药物的不良反应成

[收稿日期] 2018-06-29 [修回日期] 2019-05-01

[基金项目] 重庆市万州区科学技术项目(201303024)

[作者单位] 重庆市三峡中心医院 内分泌科,404000

[作者简介] 王邦琼(1983-),女,硕士,主治医师。

为当前治疗糖尿病的主要问题,二肽基肽酶-4 (depeptidyl peptidase 4, DPP-4) 抑制剂是治疗 2 型糖尿病的新型药物,研究证明能够控制血糖和改善胰岛素抵抗的作用<sup>[5]</sup>。本研究主要探讨 DPP-4 抑制剂维格列汀对 2 型糖尿病病人胰岛素抵抗及炎症因子的影响。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年本院诊治的 96 例 2 型糖尿病病人,随机分为对照组和观察组,各 48 例。对照组男 30 例,女 18 例;年龄 38~80 岁;观察组男 28 例,女 20 例,年龄 39~81 岁。入选标准:符合 WHO 2 型糖尿病诊断标准<sup>[6]</sup>。排除标准:排除严重心脑血管疾病、精神疾病等,1 型糖尿病,恶性肿瘤,自身免疫性疾病等。2 组一般资料均具有可比性。

1.2 方法 由专业人员对所有病人给予饮食和运动指导,给予糖尿病基础治疗。对照组病人服用盐酸二甲双胍片(格华止,中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20023370),每天 2 次,每次 0.5~1.0 g;观察组病人在对照组二甲双胍基础上给予维格列汀(佳维乐,Novartis Pharma Stein AG,注册证号 H20110358, DPP-4 药物),每天 2 次,每次 50 mg。2

组均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标 血糖和胰岛素抵抗指标包括:空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hPBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(Fins)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),前三者采用 AU5800 型全自动生化仪,后二者采用放射免疫法和胰岛素抵抗指数稳态模型,均分别于治疗前与治疗后检测。炎症因子包括:超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),均采用酶联免疫吸附试验检测,分别于治疗前治疗后检测,试剂盒购于上海生工生物有限公司,操作参照使用说明书。

1.4 统计学方法 采用 *t* 检验。

## 2 结果

2.1 2 组治疗前后胰岛素抵抗变化情况比较 2 组治疗前的 FBG、2hPBG、HbA1c、Fins、HOMA-IR 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后对照组 FBG、2hPBG、HbA1c 较治疗前降低( $P < 0.01$ ),观察组 FBG、2hPBG、HbA1c、Fins、HOMR-IR 均较治疗前降低( $P < 0.01$ );且治疗后观察组各项指标均低于对照组( $P < 0.01$ )(见表 1)。

表 1 2 组治疗前后胰岛素抵抗变化情况比较

分组	<i>n</i>	FBG/(mmol/L)	2hPBG/(mmol/L)	HbA1c/%	Fins/( $\mu$ U/mL)	HOMA-IR
治疗前						
对照组	48	9.05 $\pm$ 2.11	12.81 $\pm$ 2.57	8.42 $\pm$ 1.43	8.79 $\pm$ 2.37	3.14 $\pm$ 1.16
观察组	48	9.08 $\pm$ 2.01	13.13 $\pm$ 2.69	8.32 $\pm$ 1.35	8.73 $\pm$ 2.61	3.21 $\pm$ 1.23
<i>t</i>	—	0.07	0.60	0.35	0.12	0.29
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后						
对照组	48	7.17 $\pm$ 2.32 **	10.61 $\pm$ 2.63 **	7.42 $\pm$ 1.54 **	8.21 $\pm$ 2.52	3.02 $\pm$ 1.13
观察组	48	6.18 $\pm$ 2.21 **	8.25 $\pm$ 2.56 **	6.01 $\pm$ 1.25 **	6.61 $\pm$ 1.83 **	2.06 $\pm$ 1.01 **
<i>t</i>	—	2.14	4.45	4.93	3.56	4.39
<i>P</i>	—	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组内配对 *t* 检验: \*\*  $P < 0.01$

2.2 2 组治疗前后炎症因子变化情况比较 2 组治疗前 hs-CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 2 组各指标均下降,对照组 IL-6 和 TNF- $\alpha$  较治疗前显著降低( $P < 0.01$ ),观察组 hs-CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  均较治疗前显著降低( $P < 0.01$ );且治疗后观察组各项指标均显著低于对照组( $P < 0.01$ )(见表 2)。

## 3 讨论

DPP-4 抑制剂是一种治疗 2 型糖尿病的新药,具有控制血糖而不增加体质量,且不会引起低血糖等优点。其通过特异性抑制 DPP-4,从而增加胰高血糖素样多肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (glucose-dependent

insulintropic polypeptide, GIP) 这 2 种激素的水平<sup>[7]</sup>。GLP-1 通过促进胰岛素的分泌、抑制胰高血糖素释放、延缓胃排空、改善  $\beta$  细胞功能并阻止其凋亡等多种途径发挥独特的降糖作用。另外研究<sup>[8]</sup>显示, DPP-4 抑制剂具有抑制炎症因子表达、改善内皮细胞功能、降低血脂等作用。

表 2 2 组治疗前后炎症因子变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	hs-CRP/(mg/L)	IL-6/( $\mu\text{g/mL}$ )	TNF- $\alpha$ /( $\mu\text{g/mL}$ )
治疗前				
对照组	48	11.03 $\pm$ 2.81	88.21 $\pm$ 17.13	102.45 $\pm$ 19.32
观察组	48	10.92 $\pm$ 3.21	86.24 $\pm$ 15.71	105.73 $\pm$ 20.48
<i>t</i>	—	0.18	0.59	0.81
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后				
对照组	48	10.43 $\pm$ 2.55	80.65 $\pm$ 12.42 **	97.21 $\pm$ 18.54 **
观察组	48	6.13 $\pm$ 1.65 **	62.62 $\pm$ 10.43 **	83.32 $\pm$ 16.51 **
<i>t</i>	—	2.14	4.45	4.93
<i>P</i>	—	<0.05	<0.01	<0.01

组内配对 *t* 检验; \*\**P* < 0.01

胰岛素抵抗是糖尿病的主要发病机制之一,并伴随着糖尿病发生、发展的全过程。人群中约有 25% 的个体患有胰岛素抵抗,而 2 型糖尿病中胰岛素抵抗患病率超过 80%。使用胰岛素强化治疗,改善高糖毒性所致胰岛素抵抗,可以产生糖尿病长期缓解(9 ~ 50 个月)。以改善胰岛素抵抗为治疗的靶点,将为日趋增多的糖尿病病人带来福音<sup>[9]</sup>。本研究发现,与治疗前相比较,对照组的 FBG、2hPBG、HbA1c 降低, Fins、HOMA-IR 差异无统计学意义;而观察组治疗后的 FBG、2hPBG、HbA1c、Fins、HOMA-IR 与治疗前和对照组治疗后比较均明显降低。

胰岛素抵抗是一个慢性低度炎症过程,伴随多种炎症因子如 IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP 的增高。胰岛素受体后的信号通路炎症因子的信号转导存在交叉作用,非特异性炎症因子,如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 等,通过血液和/或旁分泌的作用干扰胰岛素受体/胰岛素受体底物(IRS)/磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/PI3K 信号通路,导致胰岛素敏感细胞(如肝细胞、肌肉细胞和脂肪细胞)内的 IRS 丝氨酸/苏氨酸磷酸化,而正常的酪氨酸磷酸化被抑制,使得 IRS 与胰岛素受

体的结合能力下降,并减弱 IRS 激活其下游的 PI3K 的磷酸化过程,阻碍胰岛素信号转导,而导致胰岛素抵抗。此外,炎症因子进入脂肪组织,引起脂质代谢异常,从而使外周游离脂肪酸增加,进一步加重或导致胰岛素抵抗<sup>[10]</sup>。胰岛素抵抗和炎症反应相互促进,相互影响。任何与慢性炎症有关的过程都会削弱胰岛素作用,造成胰岛素抵抗的产生;而胰岛素抵抗又会使炎症恶化引起一系列机体内环境的改变,形成恶性循环。本研究中对照组治疗后 IL-6 和 TNF- $\alpha$  与治疗前相比较差异有统计学意义,hs-CRP 差异无统计学意义;观察组治疗后 hs-CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  与治疗前和对照组治疗后比较均降低。

综上所述,2 型糖尿病病人在常规基础上给予 DPP-4 抑制剂治疗,能够降低 2 型糖尿病血糖水平和血清炎症因子,降低糖尿病病人炎症状态,改善胰岛  $\beta$  细胞的功能状态,与常规疗法相比较,有显著的效果,具有较高的临床价值。

#### [参 考 文 献]

- [1] 侯清涛,李芸,李舍予. 全球糖尿病疾病负担现状[J]. 中国糖尿病杂志,2016,24(1):92.
- [2] 何春秀,郝桂荣,张会君,等. 老年 2 型糖尿病患者医学应对方式及影响因素研究[J]. 中国全科医学,2015,15(5):525.
- [3] 张霞. 2 型糖尿病的临床发病机制分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2013,34(18):2673.
- [4] 张黎明,高凌. 炎症细胞因子在 2 型糖尿病发病机制中的研究进展[J]. 重庆医学,2016,45(8):1113.
- [5] 刘琼,何翠英,卫家芬. DPP-4 抑制剂治疗 2 型糖尿病的研究进展及临床应用[J]. 实用药物与临床,2015,18(7):856.
- [6] 廖涌. 中国糖尿病的流行病学现状及展望[J]. 重庆医科大学学报,2015,40(7):1042.
- [7] DEACON CF, HOLST JJ. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a promising new therapeutic approach for the management of type 2 diabetes[J]. Int J Biochem Cell Bio,2006,38(5/6):831.
- [8] AMORI RE, LAU J, PITTAS AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis[J]. JAMA,2007,298:194.
- [9] ILKOVA H, GLASER B, TUNÇKALE A, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment[J]. Diabetes Care,1997,20(9):1353.
- [10] HOTAMISLIGIL GS. Inflammatory pathways and insulin action[J]. Int J Obes Relat Metab Disord,2003,27(Suppl)3:S53.

(本文编辑 刘梦楠)