

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.11.018

甘精胰岛素联合二甲双胍对老年 2 型糖尿病患者氧化应激的影响*

陈亮¹,姚志灵²,刘文浩³

(1. 山东省潍坊市人民医院保健二科 261041; 2. 潍坊医学院, 山东潍坊 261041;

3. 山东省平度市人民医院保健科, 山东青岛 266700)

[摘要] **目的** 探讨两种治疗方案对老年 2 型糖尿病(T2DM)患者体内氧化应激的影响。**方法** 选取 90 例老年 2 型糖尿病患者分为两组:甘精胰岛素联合二甲双胍治疗组(A 组)、瑞格列奈联合二甲双胍治疗组(B 组),每组 45 例,均接受 4 周的降糖治疗,选取 40 例健康者作为对照组。分别测定各组治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、8-异前列腺素(8-iso-PGF2a)、同型半胱氨酸(Hcy)的值。**结果** (1)A、B 两组患者的治疗前 FPG、2hPG、HbA1c、MDA、8-iso-PGF2a、Hcy 均高于对照组,GSH-PX 低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。(2)A、B 组患者治疗后 FPG、2hPG、MDA、8-iso-PGF2a、Hcy 水平均较治疗前明显降低,GSH-PX 水平较治疗前明显升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。(3)A 组较 B 组在降低 FPG、2hPG 及 HbA1c 幅度上无明显差异($P > 0.05$);A 组的 8-iso-PGF2a、MDA、Hcy 较 B 组下降幅度大,GSH-PX 较 B 组升高幅度大,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** (1)老年 2 型糖尿病患者体内存在较高的氧化应激状态;(2)两种治疗方案都能改善老年 2 型糖尿病患者氧化应激水平,但是甘精胰岛素联合二甲双胍方案在降低老年 2 型糖尿病患者体内氧化应激方面的作用要优于瑞格列奈联合二甲双胍方案。

[关键词] 糖尿病,2 型;老年;甘精胰岛素;瑞格列奈;二甲双胍;氧化应激**[中图分类号]** R589.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)11-1502-03

The effects of glargine combined metformin treatment on metabolism of free radicals in elderly patients with type 2 diabetes*

Chen Liang¹, Yao Zhiling², Liu Wenhao³

(1. Second Department of Health Care, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261041, China;

2. Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261041, China;

3. Department of Health, Pingdu People's Hospital, Qingdao, Shandong 266700, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of glargine combined metformin and repaglinide combined metformin treatment on metabolism of free radicals in elderly patients with type 2 diabetes(T2DM). **Methods** Selected 90 cases of elderly T2DM patients were divided into 2 groups: group A (glargine combined metformin treatment group), group B (repaglinide combined metformin treatment group). Each group had 45 patients, they were all treated for four weeks in antidiabetic therapy, select 40 healthy people in physical examination center of hospital as controls. They were measured in patients with fasting plasma glucose (FPG), 2h postprandial blood glucose(2hPG), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-PX), 8-iso-prostane (8-iso-PGF2a), Hcy and so on, before and after treatment. **Results** (1) Before treatment, the FPG, 2hPG, HbA1c, MDA, 8-iso-PGF2a, Hcy of group A and B were higher than the control group, while the level of GSH-PX was lower than the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$); (2) After treatment, the levels of FPG, 2hPG, MDA, 8-iso-PGF2a, Hcy were significantly reduced and the levels of GSH-PX was significantly elevated in group A, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); (3) There were no obvious difference in reduce the levels of FPG, 2hPG and HbA1c between group A than group B($P > 0.05$), While 8-iso-PGF2a, MDA, Hcy of group A had a bigger decline rate than group B, the GSH-PX in group A increased more compared with group B, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** (1) There is a high oxidative stress state in elderly patients with T2DM; (2) Both treatments could improve diabetics oxidative stress levels, but glargine combined metformin to reduce diabetics oxidative stress is superior to repaglinide combined metformin.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; the elderly; insulin glargine; repaglinide; metformin; oxidative stress

氧化应激是自由基的促氧化与机体的抗氧化失衡造成的,被认为是引起胰岛素抵抗、糖尿病和微血管并发症的“共同土壤”^[1]。对糖尿病患者进行降糖治疗可以减轻全身的氧化应激反应、改善胰岛素抵抗和 β 细胞的分泌功能^[2]。MDA、8-iso-PGF2a 是体内脂质过氧化反应的终末产物;Hcy 是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸代谢的中间产物,它可以促进血管内皮的氧化损伤;而体内 GSH-PX 能减少氧自由基对细胞的损伤^[3]。本研究的目的在于探讨甘精胰岛素联合二甲双胍与瑞格列奈

联合二甲双胍两种治疗方案对老年 2 型糖尿病患者体内氧自由基代谢的影响,为临床治疗提供进一步的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)治疗组:选取 2013 年 10 月至 2014 年 5 月于潍坊市人民医院保健科及内分泌科住院且符合纳入标准的 90 例初诊 2 型糖尿病患者,年龄 60~82 岁,平均(73.6 \pm 6.8)岁,其中男 42 例,女 48 例。随机分为 2 组:甘精胰岛素联

* 基金项目:山东省潍坊市卫生局科研项目(2011075)。 作者简介:陈亮(1970—),副主任医师,主要从事老年病的防治研究。

表 4 A、B 两组氧化应激与血糖指标治疗前后差值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	8-iso-PGF2a (ng/mL)	MDA (mmol/L)	GSH-PX (pg/mL)	Hcy (μ mol/L)	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA1c (%)
A 组	45	5.4 \pm 2.1	1.6 \pm 0.5	54.2 \pm 9.4	2.4 \pm 0.5	5.4 \pm 0.9	9.0 \pm 1.8	1.93 \pm 0.16
B 组	45	3.3 \pm 0.7	1.0 \pm 0.6	38.1 \pm 6.2	1.7 \pm 0.8	5.2 \pm 0.8	8.8 \pm 1.9	1.85 \pm 0.31
t		4.375	2.645	9.632	5.125	0.999	0.519	0.863
P		0.000	0.016	0.000	0.000	0.320	0.605	0.361

2.4 A、B 两组氧化应激与血糖指标治疗前后差值的比较 A 组的 8-iso-PGF2a、MDA、Hcy 较 B 组下降幅度大, GSH-PX 较 B 组升高幅度大, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。而 A、B 两组的 FPG、2hPG 及 HbA1c 下降幅度差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

3 讨论

二甲双胍作为糖尿病的一线用药, 可以通过延缓胃肠道对葡萄糖的摄取、增强外周组织对胰岛素的敏感性、抑制肝肾糖异生等作用降低血糖。但是许多患者尤其是老年患者单用二甲双胍降糖效果并不理想, 往往需要联合其他降糖药物^[4]。甘精胰岛素为长效人胰岛素类似物, 皮下注射缓慢稳定均匀释放, 作用维持 24 h, 注射后无明显峰值, 可以提供类似胰岛素泵的基础胰岛素作用^[5]。瑞格列奈为新一代的非磺脲类降糖药, 具有快速而短暂的刺激胰岛素分泌的作用。其最大作用出现在机体最需要的餐后时间, 因此能快速地降低餐后血糖^[6]。

本试验结果表明, 两组治疗方案都能有效地控制血糖, 并且在降低血糖程度上无明显差异, 而甘精胰岛素联合二甲双胍在改善糖尿病患者氧化应激方面的作用要优于瑞格列奈联合二甲双胍方案, 说明两组治疗方案在改善氧化应激方面的差异与血糖下降幅度关系不大。Murthy 等^[7]认为甘精胰岛素可以降低大动脉中的 8-iso-PGF 水平。胰岛素抑制氧自由基形成的作用与血糖水平的关系不明显。胰岛素可以通过调整抗氧化酶的浓度及抑制脂质过氧化等抑制氧化应激反应^[8]。同时还具有改善胰岛素抵抗、保护胰岛 β 细胞及显著的抗动脉粥样硬化作用, 减少氧自由基对靶器官的损害, 长期应用可以减少糖尿病并发症的发生。瑞格列奈主要是通过降低餐后血糖, 减轻餐后高血糖毒性, 从而降低氧化应激反应^[9]。有研究显示, 胰岛素引发的低血糖中, 抗氧化能力、SOD 酶活力随着胰岛素诱发的低血糖而下降^[10]。本研究将 FPG 控制在 5~7 mmol/L、2hPG 控制在 7~10 mmol/L, 治疗组无一例出现低血糖反应, 排除了由低血糖反应加重氧化应激的干扰。

老年 2 型糖尿病患者往往伴随多年的糖尿病史, 再加上对疾病认识及重视程度不够, 发现糖尿病时, 胰岛功能已严重损失, 胰岛 β 细胞功能不全, 胰岛素分泌不足, 瑞格列奈的促胰岛素分泌的效果可能较差, 需要补充外源性胰岛素^[11]。而甘精胰岛素不仅可以持续提供外源性胰岛素, 而且低血糖发生率低, 每日晚皮下注射 1 次, 作用时间持久, 不会明显影响老年患者的生活质量, 因其独特的减低氧化应激的效应, 更值得临床推广应用^[12]。

总之, 甘精胰岛素不仅能有效控制患者的血糖, 而且还能降低老年 2 型糖尿病患者体内的氧化应激水平。但本研究尚

有一定的局限性, 例如选取的样本量偏少, 将血糖控制在不引发低血糖的情况下进行, 观察时间短, 有待于更大规模、更长时间的观察研究进一步证实。

参考文献

- [1] Yang H, Jin X, Kei LC, et al. Oxidative stress and diabetes mellitus[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49 (11): 1773-1782.
- [2] Kulkarni R, Acharya J, Ghaskadbi S, et al. Thresholds of oxidative stress in newly diagnosed diabetic patients on intensive glucose-control therapy[J]. PLoS One, 2014, 9 (6): e100897.
- [3] Chen Q, Yu W, Shi J, et al. Insulin alleviates the inflammatory response and oxidative stress injury in cerebral tissues in septic rats[J]. J Inflamm (Lond), 2014, 11(1): 18.
- [4] Kaplan M, Aviram M, Hayek T. Oxidative stress and macrophage foam cell formation during diabetes mellitus-induced atherogenesis: role of insulin therapy[J]. Pharmacol Ther, 2012, 136(2): 175-185.
- [5] Ramalingam M, Kim SJ. The role of insulin against Hydrogen peroxide-induced oxidative damages in differentiated SH-SY5Y cells[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2014, 34(3): 212-220.
- [6] Ramalingam M, Kim SJ. Insulin on Hydrogen peroxide-induced oxidative stress involves ROS/ Ca^{2+} and Akt/Bcl-2 signaling pathways[J]. Free Radic Res, 2014, 48(3): 347-356.
- [7] Murthy SN, Sukhanov S, Mcgee J, et al. Insulin glargine reduces carotid intimal hyperplasia after balloon catheter injury in Zucker fatty rats possibly by reduction in oxidative stress[J]. Mol Cell Biochem, 2009, 330(1/2): 1-8.
- [8] Liu Y, Qi W, Richardson A, et al. Oxidative damage associated with obesity is prevented by overexpression of CuZn- or Mn-superoxide dismutase[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 438(1): 78-83.
- [9] Kaneto H, Matsuoka TA. Involvement of oxidative stress in suppression of insulin biosynthesis under diabetic conditions[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(10): 13680-13690.
- [10] Yousefzade G, Nakhaee A. Insulin-induced hypoglycemia and stress oxidative state in healthy People(下转第 1507 页)

食物^[4]。

临床上 G6PD 缺乏症的筛查方法分为 G6PD 活性定性和定量检测两类。定性方法有高铁血红蛋白还原试验、硝基四氮唑蓝(NBT)纸片法、荧光斑点试验;定量方法有 NBT 定量法、G6PD/6PGD 比值法等。目前对新生儿 G6PD 缺乏症筛查的流程通常是先进行 G6PD 活性定性检测,阳性者再进行定量检测,可提高筛查的敏感性和准确性。由于 G6PD 缺乏症是一种 X-连锁不完全显性遗传,女性杂合子的 G6PD 活性差异较大。因此,采用 G6PD 活性检测的方法容易造成表型轻微的女性杂合子漏诊,而她们会将致病基因继续传给后代。近年来,随着分子诊断方法的迅速发展和普及,多种新技术用于 G6PD 的分子筛查,如反向点杂交^[5]、变性高效液相色谱^[6]、荧光探针 PCR 溶解曲线法^[7]、基因芯片^[8]和飞行时间质谱^[9]等,提高了女性杂合子的检出率。

MALDI-TOF-MS 是一种生物分子定性和定量分析的标准检测方法^[10],结合引物延伸反应,已发展成为一种常用的单核苷酸多态性(SNP)和点突变检测技术,广泛用于分子诊断和多态与疾病易感性的关联研究^[11]。本研究采用 MALDI-TOF-MS 结合引物延伸技术,对新生儿进行 G6PD 基因突变筛查,包括 15 种突变位点和 1 种多态位点,涵盖了我国人群中绝大部分的 G6PD 基因突变类型。由于我国人群中已发现的 G6PD 基因突变类型有 30 多种,本研究的方法不能检测出其他少见和未知的突变类型。因此,在实际应用中,仍需要与 G6PD 活性检测的方法相结合,对 G6PD 活性检测阳性而分子筛查阴性的样本,需要进一步做序列分析以明确。

本研究中 G6PD 的检出率为 1.94%,高于文献报道的 1.21%^[12],这是因为作者采用的是分子筛查方法,而文献报道采用的是 G6PD 活性检测,说明分子筛查的敏感性更高,降低了女性杂合子的漏检率。国内最常见的 3 种 G6PD 基因突变类型,即 1388G>A、1376G>T 和 95A>G^[13]在本组样本中均有检出,但所占比例与其他地区有所不同。1388G>A 所占比例最高,达 40.0%,其次是 1024C>T 和 519C>T,各占 20.0%,而 1376G>T 和 95A>G 最低,分别占 10.0%,说明不同地区不同人群的 G6PD 基因突变谱不同。1311C>T 是不引起氨基酸改变的多态位点,在世界各地人群中分布广泛。本组样本中 1311C>T 的等位基因频率为 12.79%,显著高于广西地区的 7.8%^[14],同样也与不同地区和人群有关。这一位点的分型主要用于 G6PD 基因单倍型研究以确定不同突变发生的时间,对 G6PD 缺乏症的致病性尚存在一定的争议。

参考文献

- [1] Beutler E. G6PD: population genetics and clinical manifestations[J]. Blood Rev, 1996, 10(1): 45-52.
- [2] 蔡稔. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的分子流行病学及诊

断[J]. 广西医学, 2007, 29(9): 1373-1375.

- [3] 李旺,范歆,林彩娟,等. 某地区新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶筛查结果分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(18): 2401-2402.
- [4] 韦永琼,郭健玉. 成都市新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症筛查分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(24): 3366-3367.
- [5] Li L, Zhou YQ, Xiao QZ, et al. Development and evaluation of a reverse dot blot assay for the simultaneous detection of six common Chinese G6PD mutations and one polymorphism[J]. Blood Cells Mol Dis, 2008, 41(1): 17-21.
- [6] Wu G, Liang WH, Zhu J, et al. Rapid, simultaneous genotyping of 10 Southeast Asian glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency-causing mutations and a silent polymorphism by multiplex primer extension/denaturing HPLC assay[J]. Clin Chem, 2005, 51(7): 1288-1291.
- [7] 严提珍,钟青燕,唐宁,等. 多色探针荧光 PCR 溶解曲线法在 G6PD 基因突变检测中的临床应用评价[J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31(2): 156-162.
- [8] Bang CY, Hong QL, Zhen SL. Rapid detection of common Chinese glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations by microarray-based assay[J]. Am J Hematol, 2004, 76(4): 405-412.
- [9] Zhao F, Ou XL, Xu CC, et al. Rapid detection of six common Chinese G6PD mutations by MALDI-TOF MS[J]. Blood Cells Mol Dis, 2004, 32(2): 315-318.
- [10] Aebersold R, Mann M. Mass spectrometry-based proteomics[J]. Nature, 2003, 422(6928): 198-207.
- [11] Tost J, Gut IG. Genotyping single nucleotide polymorphisms by MALDI mass spectrometry in clinical applications[J]. Clin Biochem, 2005, 38(4): 335-350.
- [12] 厉勇,杨明,菲肖琨. 贵阳地区新生儿 G6PD 酶筛查结果分析[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(7): 1171-1172.
- [13] Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association[J]. Blood Rev, 2007, 21(5): 267-283.
- [14] Yan T, Cai R, Mo O, et al. Incidence and complete molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Guangxi Zhuang autonomous region of southern China: description of four novel mutations[J]. Haematologica, 2006, 91(10): 1321-1328.

(收稿日期:2015-10-21 修回日期:2015-12-26)

(上接第 1504 页)

- [J]. Acta Diabetol, 2012, 49(Suppl 1): S81-85.
- [11] Chen T, Ding G, Jin Z, et al. Insulin ameliorates miR-1-induced injury in H9c2 cells under oxidative stress via Akt activation[J]. Mol Cell Biochem, 2012, 369(1/2): 167-174.

- [12] Palma H, Wolkmer P, Gallio M, et al. Oxidative stress parameters in blood, liver, and kidney of diabetic rats treated with curcumin and/or insulin[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 386(1/2): 199-210.

(收稿日期:2015-10-20 修回日期:2015-12-16)