

血脂康对新发2型糖尿病合并超重患者胰岛素抵抗的影响

张秀琴*, 王素莉

(武警后勤学院附属医院, 天津 300162)

[摘要] 目的:观察血脂康对新发2型糖尿病(T2DM)合并超重患者胰岛素抵抗的影响。方法:选取60例初诊T2DM合并肥胖患者随机分为两组。对照组予二甲双胍0.5g/次,3次/d治疗,观察组在对照组治疗基础上加用血脂康胶囊0.6g/次,2次/d,连续治疗3个月,检测治疗前后患者空腹血糖(FBG),空腹胰岛素(FINS),糖化血红蛋白(HbA1c),细胞介素-1(IL-1),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,计算体重指数(BMI)及胰岛素抵抗指数(HMOA-IR);以HbA1c<6.5%为血糖控制达标标准,分别计算两组治疗后血糖达标率。结果:治疗3个月后,两组BMI,FBG,FINS,HOMA-IR,HbA1c,IL-1,IL-6,TNF- α 均较治疗前下降($P<0.05$),观察组FBG,FINS,HOMA-IR,IL-1,IL-6,TNF- α 水平低于对照组($P<0.05$),HbA1c,BMI水平较对照组无明显变化;观察组FBG,FINS,HbA1c,HOMA-IR,IL-1,IL-6,TNF- α 治疗前后的差值大于对照组($P<0.05$),BMI的差值两组相比无明显变化;观察组血糖达标率为80.0%(24/30),高于对照组的血糖达标率为66.7%(20/30),但二者差别无统计学意义。结论:血脂康胶囊能够改善新发T2DM合并超重患者的胰岛素抵抗程度,减轻体内炎症反应。

[关键词] 2型糖尿病; 超重; 胰岛素抵抗; 炎症; 血脂康胶囊; 二甲双胍

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)21-0185-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015210185

Effect of Xuezhikang Capsule on Insulin Resistance in Overweight Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes ZHANG Xiu-qin*, WANG Su-li (Affiliated Hospital of Logistics University of PAPF, Tianjin 300162, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Xuezhikang capsule on insulin resistance in overweight patients with newly diagnosed type 2 diabetes (T2DM). **Method:** Sixty cases of patients both with newly diagnosed type 2 diabetes and overweight were randomly divided into two groups. The control group received therapy with metformin 0.5 g once, three times daily. The observation group received Xuezhikang capsule, 0.6 g once, two times daily based on the treatment in control group. Both groups were given continuous medication for 3 months. Fasting blood-glucose (FBG), fasting insulin (FINS), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were tested both before and after treatment, and body mass index (BMI) and insulin resistance index (HMOA-IR) were calculated. Taking HbA1c < 6.5% as the successful control level of blood glucose, glucose-target-rate was calculated after treatment in both groups. **Result:** After 3 months of treatment, the levels of BMI, FBG, FINS, HOMA-IR, HbA1c, IL-1, IL-6, TNF- α of both groups were decreased than before ($P<0.05$), and the levels of FBG, FINS, HOMA-IR, IL-1, IL-6, TNF- α of observation group were lower than those in control group ($P<0.05$), but the levels of HbA1c and BMI had no significant difference between two groups, and the difference values of FBG, FINS, HbA1c, HOMA-IR, IL-1, IL-6, and TNF- α before and after treatment in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$), and the difference value of BMI before and after treatment showed no significant difference between two groups. Glucose-target-rate was 80.0% (24/30) for the patients in observation group and it was higher than 66.7% (20/30) in control group, but there was no statistically significant difference. **Conclusion:** Xuezhikang capsule can improve insulin resistance in obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes and reduce the inflammation reaction.

[收稿日期] 20150327(011)

[通讯作者] *张秀琴, 硕士, 医师, 从事内分泌临床工作, Tel: 18698076206, E-mail: zhxq511@sohu.com

[Key words] type 2 diabetes mellitus; overweight; insulin resistance; inflammation; Xuezhikang capsule; metformin

胰岛素抵抗是2型糖尿病早期的主要病理机制,并贯穿于2型糖尿病的全病程,改善胰岛素抵抗是治疗2型糖尿病,尤其是在发病初期最为重要的途径。西医治疗胰岛素抵抗主要以噻唑烷二酮类药物及二甲双胍为主,但其心血管风险及肝肾毒性在一定程度上限制了在部分患者中的使用。中药防治胰岛素抵抗近年来备受重视,已有许多中药经研究证实具有改善胰岛素抵抗作用^[1-2]。血脂康是临床常用的治疗高脂血症的中成药之一,降脂疗效确切,此外研究还发现其所含有效成分异黄酮、氨基酸等具有抗血栓、调节免疫、抗氧化、抗炎、保护血管内皮作用,且临床使用安全性良好^[3],因此具有广泛的应用前景。但目前将血脂康胶囊用于2型糖尿病治疗的报道较少,笔者在临床使用过程中发现其在一定程度上有改善胰岛素抵抗的作用,尤其是在2型糖尿病初期合并体重超重患者中尤为明显,笔者就此进行了一项随机临床对照观察研究^[4]。考虑二甲双胍为目前治疗初诊2型糖尿病,尤其是合并肥胖患者的首选用药,同时具有显著改善2型糖尿病患者胰岛素抵抗的作用,故本研究以二甲双胍作为对照,同时考虑到肥胖患者二甲双胍优化剂量较大,使实验缺乏可比性,且病例较难采集,遂以初诊2型糖尿病且合并超重患者为观察对象进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本科门诊初诊确诊的2型糖尿病合并超重患者60例作为观察对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组各30例。对照组男17例,女13例,年龄28~51岁,平均(42.3±7.2)岁,体质指数(BMI)平均(25.71±1.68) kg·m⁻²,观察组男15例,女15例,年龄29~52岁,平均(43.6±6.4)岁,BMI平均(26.35±1.74) kg·m⁻²。两组患者年龄、性别及BMI等一般资料比较无显著性差异,具有可比性。

1.1.1 诊断标准^[4] 2型糖尿病参照《2013版中国2型糖尿病防治指南》:①具备多饮、多食、多尿、体重下降等典型的糖尿病症状;②随机静脉血浆葡萄糖≥11.1 mmol·L⁻¹或空腹静脉血浆葡萄糖≥7.0 mmol·L⁻¹或葡萄糖负荷后2h静脉血浆葡萄糖≥11.1 mmol·L⁻¹;③无糖尿病症状者,需改日重复化验符合第②条标准。超重标准参照《2013 AHA/

ACC/TOS成人肥胖和超重管理指南》^[5], 24 kg·m⁻²≤BMI<28 kg·m⁻²。

1.1.2 纳入标准 ①符合2型糖尿病诊断标准;②符合超重标准;③年龄25~55岁;④所有患者均取得知情同意。

1.1.3 排除标准 ①1型糖尿病、特殊类型糖尿病;②HbA1c≥9%^[6];③有二甲双胍禁忌症者;④甲状腺、垂体、下丘脑疾病;⑤合并心、脑、肝、肾、造血系统、消化系统、原发性疾病者;⑥精神病、认知障碍患者;⑦近3月使用糖皮质激素、利尿剂、β受体阻滞剂、烟酸类药物者;⑧高强度体力劳动者;⑨妊娠、哺乳期妇女;⑩吸烟、酗酒、吸毒者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均予以糖尿病健康宣教、生活方式干预;对照组予以盐酸二甲双胍(0.5 g/片,中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20023370)1片/次,3次/d,餐后30 min服用。观察组在对照组治疗的基础上加用血脂康胶囊(0.3 g/粒,北京北大维信生物科技有限公司,国药准字Z10950029),2粒/次,3次/d,餐后30 min服用。疗程3个月。

1.2.2 标本采集及指标检测 分别于治疗前,治疗后3月,患者隔夜空腹8~12 h,于清晨空腹由专人测量身高,体重,血压,计算BMI, BMI=体重(kg)/身高(m)²。采取肘静脉血测定空腹葡萄糖水平(fasting blood-glucose, FBG),空腹胰岛素水平(fasting insulin, FINS),糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c),细胞介素-1(interleukin-1, IL-1),白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)。计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), HOMA-IR=FINS(mU·L⁻¹)×FBG(mmol·L⁻¹)/22.5。FBG测定采用葡萄糖氧化酶法,FINS测定采用双抗体夹心酶联免疫吸附法,HbA1c测定采用硼酸亲和层析法,IL-1,IL-6,TNF-α采用酶联免疫吸附法测定。实验前后测量血、尿、便常规、肝肾功能。

1.2.3 血糖达标标准 HbA1c<6.5%^[6]。

1.3 统计学方法 所有数据应用SPSS 11.5统计软件进行分析,计数资料用百分率表示,差异比较采用χ²检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,差异比较采用t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组相关指标治疗前后的组内差异比较 两组 BMI, FBG, FINS, HOMA-IR, HbA1c 均较治疗前下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前两组 BMI, FBG, FINS, HOMA-IR, HbA1c 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 观察组 FBG, FINS, HOMA-

IR 水平均低于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中 HOMA-IR, HbA1c, BMI 较对照组无明显变化, 差异均无统计学意义。观察组 FBG, FINS, HbA1c, HOMA-IR 治疗前后的差值均大于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组 BMI 治疗前后的差值比较差异无统计学意义。见表 1。

表 1 两组相关指标治疗前后的组内差异比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 1 Comparison of related index before and after treatment of each group ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	BMI/kg·m ⁻²	FBG/mmol·L ⁻¹	FINS/mU·L ⁻¹	HOMA-IR	HbA1c/%
对照	治疗前	25.71 ± 1.68	8.62 ± 1.25	19.84 ± 7.36	7.60 ± 2.24	8.35 ± 3.62
	治疗后	24.63 ± 1.91 ¹⁾	6.97 ± 1.12 ²⁾	15.79 ± 6.62 ¹⁾	4.89 ± 1.87 ²⁾	6.59 ± 2.86 ¹⁾
观察	治疗前	26.35 ± 1.74	8.75 ± 1.39	19.52 ± 8.41	7.59 ± 2.48	8.73 ± 3.41
	治疗后	24.98 ± 1.83 ²⁾	6.34 ± 1.07 ^{2,3)}	12.43 ± 5.94 ^{2,3)}	3.50 ± 1.65 ^{2,4)}	6.07 ± 2.97 ²⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

2.2 两组血糖控制达标率比较 治疗 3 个月后, 对照组的血糖达标率为 66.7% (20/30), 观察组血糖达标率为 80.0% (24/30), 两组相比观察组高于对照组, 但二者差别无统计学意义。

岛 β 细胞等非脂肪细胞中沉积, 从而抑制胰岛素信号传导; 增大的脂肪细胞吸引巨噬细胞分泌炎症信号因子, 进一步抑制胰岛素信号传导。因此肥胖、高脂血症也成为 2 型糖尿病的重要发病原因, 胰岛素抵抗在 2 型糖尿病发病初期起着主要作用, 因此, 对于 2 型糖尿病初期的治疗, 改善胰岛素抵抗显得尤为重要。

2.3 两组炎症因子治疗前后的组内差异 经治疗 3 个月后, 两组炎症指标 IL-1, IL-6, TNF- α 均较治疗前下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前两组 IL-1, IL-6, TNF- α 相比差异均无统计学意义; 治疗后, 观察组 IL-1, IL-6, TNF- α 水平均低于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。观察组 IL-1, IL-6, TNF- α 治疗前后的差值均大于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

血脂康胶囊为临床常用且有效的调脂药物, 其由红曲发酵后制成, 经药理研究其有效成分莫纳可林 (monacolin) 结构与洛伐他汀相似, 具体包括 monacolin K 酸式、酯式以及 monacolin L, J, M 和 x 等多种形式^[3]。其中 monacolin K 酯式与洛伐他汀结构完全相同, 是闭环洛伐他汀, 需在肝脏转化为开环洛伐他汀后起效。monacolin K 酸式结构为开环洛伐他汀, 其在体内可以不经转化直接发挥作用, 因此与 HMG-还原剂洛伐他汀相比其肝脏的不良反更少, 为血脂康胶囊的特有成分, 中国冠心病二级预防研究 (CCSPS) 也证明血脂康胶囊确有良好的调脂作用及临床安全性^[3]。笔者在临床使用过程中还发现, 与洛伐他汀增加胰岛素抵抗、恶化血糖控制^[9]的副作用不同的是, 血脂康胶囊除调脂作用外还可在一定程度上改善 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗。本研究选取了胰岛素抵抗程度较为明显的新发 2 型糖尿病且合并体重超重人群进行观察, 与已明确具有改善胰岛素抵抗作用的二甲双胍相比, 联合使用血脂康胶囊后观察组的胰岛素抵抗程度得到了更进一步的改善, HOMA-IR 两组相比具有显著差异, 且空腹血糖水平下降也更为明显, 从而验证了血脂康胶囊确有改善胰岛素抵抗的作用。之所以与洛

表 2 两组治疗前后炎症因子的组内差异比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 2 Comparison of inflammatory factor before and after treatment of each group ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	IL-1	IL-6	TNF- α
对照	治疗前	55.75 ± 9.82	8.52 ± 3.27	64.20 ± 13.17
	治疗后	40.16 ± 5.76 ²⁾	6.67 ± 3.26 ¹⁾	41.89 ± 10.75 ²⁾
观察	治疗前	54.98 ± 8.46	8.67 ± 4.14	63.57 ± 11.48
	治疗后	36.77 ± 4.65 ^{2,3)}	5.02 ± 2.98 ^{2,3)}	34.17 ± 9.88 ^{2,4)}

3 讨论

高脂血症与糖尿病、肥胖均属代谢综合征范畴, 三者之间互为危险因素, 且常共同发病。目前认为胰岛素抵抗是多数 2 型糖尿病发病的始发因素, 同时在单纯性肥胖、高脂血症患者中同样存在胰岛素抵抗^[7], 目前关于胰岛素抵抗的机制有脂质超载和炎症两种论点^[8]: 脂肪细胞增大致血循环中游离脂肪酸及其代谢产物水平增高, 以及在肌肉、肝脏、胰

伐他汀存在此种差异,笔者考虑是否与血脂康胶囊除含有他汀同系物外,还含有不饱和脂肪酸及其他未明确的成分及其相互之间的作用有关,此需今后进一步研究。此外,本研究虽得出与二甲双胍相比血脂康胶囊可更进一步降低血糖及胰岛素抵抗程度,但两组治疗后糖化血红蛋白及血糖达标率相比无统计学差异,究其原因考虑与本次观察时间及例数有关,下一步笔者将行更深入的观察研究。

目前多数研究认为2型糖尿病是一种炎症性疾病,TNF- α ,IL-1,IL-6等炎症因子参与了2型糖尿病的发病,主要原因在上述炎症因子能够诱导胰岛素抵抗,Anel Gómez García等^[10]研究也发现在合并胰岛素抵抗的人群中TNF- α ,IL-1,IL-6显著高于非胰岛素抵抗人群,究其原因目前认为与脂肪组织过量表达炎症性因子导致胰岛素受体信号转导受到抑制,胰岛素作用效能下降有关。目前具有改善胰岛素敏感性的药物经研究均可在一定程度上下调机体炎症因子的表达,也从侧面反映了胰岛素抵抗是一种炎症性反应过程。刘红军等^[11]学者曾对不稳定心绞痛患者使用血脂康治疗12个月进行观察发现血脂、炎症、血管内皮功能指标均得到了良好改善,证明血脂康胶囊能够减轻患者炎症反应,但针对新发2型糖尿病患者进行的研究目前较少。本研究以新发2型糖尿病合并超重患者为观察对象,以二甲双胍作为对照(二甲双胍目前已被证实可显著降低2型糖尿病患者体内IL-1,IL-6,TNF- α 等炎症因子水平^[12],且二甲双胍为目前治疗2型糖尿病的一线用药),结果发现联合使用血脂康胶囊的患者其IL-1,IL-6以及TNF- α 水平与单用二甲双胍相比呈现进一步下降,且两组差异具有极强的显著性,从而有力的证明血脂康胶囊能够改善2型糖尿病患者机体的炎症状态,并提示其改善2型糖尿病患者血糖水平及胰岛素抵抗的作用可能与通过调控炎症因子控制炎症反应有关。目前在我国2型糖尿病发病早期即IGT阶段尚无有效的药物预防性干预,血脂康胶囊有效的调脂、改善胰岛素抵抗及下调机体炎症反应等作用及临床安全性为2型糖尿病早期干预治疗提供可能,也有待于今后的进行更深入观察研究。

[参考文献]

[1] 武莉,马倩倩,张轩萍,等. 灯盏花素对大鼠2型糖尿病胰岛素抵抗的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,

2014,20(16):152-155.

- [2] 葛争艳,金龙,郭宇洁,等. 降糖消脂片对胰岛素抵抗大鼠的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(24):218-222.
- [3] 血脂康胶囊临床应用中国专家共识组. 血脂康胶囊临床应用中国专家共识[J]. 中华内科杂志,2009,48(2):171-174.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):893-942.
- [5] Jensen M D, Ryan D H, Apovian C M, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the obesity society[J]. J Am Coll Card, 2014, 63(25): 2985-3023.
- [6] 张晓梅,纪立农. 2型糖尿病患者个体化血糖控制目标和药物治疗[J]. 中国糖尿病杂志,2014,22(10): 870-878.
- [7] Scott R A, Fall T, Pasko D, et al. Common genetic variants highlight the role of insulin resistance and body fat distribution in type 2 diabetes, independent of obesity[J]. Diabetes, 2014,63(12):4378-4387.
- [8] Lee B C, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance[J]. Biochim Biophys Acta, 2014,1842(3):446-462.
- [9] Moutzouri E, Liberopoulos E, Mikhailidis D P, et al. Comparison of the effects of simvastatin vs. rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on parameters of insulin resistance[J]. Int J Clin Pract, 2011, 65(11): 1141-1148.
- [10] Gómez García A, Rivera Rodríguez M, Gómez Alonso C, et al. Myeloperoxidase is associated with insulin resistance and inflammation in overweight subjects with first-degree relatives with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab J, 2015(7), 39:59-65.
- [11] 刘红军,王丽华,魏文红. 血脂康对不稳定型心绞痛患者炎症因子、内皮功能及颈动脉粥样斑块的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(16):322-327.
- [12] Lavrenko A V, Kutsenko L A, Solokhina I L, et al. Efficacy of metformin as initial therapy in patients with coronary artery disease and diabetes type 2[J]. Lik Sprava, 2011,56(1/2):89-95.

[责任编辑 邹晓翠]