

米格列醇对糖尿病患者血浆 TNF- α , IL-6 水平的影响及其肾脏保护机制

王桂霞

(山东沂水县人民医院, 山东 临沂 276400)

【摘要】目的: 观察米格列醇对 2 型糖尿病患者的疗效及对患者肾功能的影响, 观察其是否具有保护糖尿病患者肾脏的作用, 并探讨这种保护作用是否与炎症因子抑制有关。**方法:** 对根据 WHO 的诊断标准确诊为 2 型糖尿病的初治患者, 先采用经饮食控制、运动治疗或同时进行 1 个月以上, 对符合纳入标准的 36 例初治患者, 随机分为米格列醇组和格列喹酮组, 疗程 3 个月, 治疗期间, 每月随访 1~2 次, 检测相关指标。**结果:** 2 种药物均具有较好的降血糖作用; 组内比较结果显示, 米格列醇和格列喹酮均可以降低早期糖尿病患者的尿微量白蛋白排泄率, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组间比较, 结果无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗前后尿素氮、肌酐的差异均无显著性 ($P > 0.05$); 治疗前后, 两组间患者的血清 TNF- α , IL-6 指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组分别做自身对照, 患者的血清 TNF- α , IL-6 指标较治疗前明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 米格列醇具有良好降糖功能, 还能降低糖尿病患者尿微量白蛋白排泄率, 对早期的 DN 患者起到一定的保护作用, 这种保护机制与抑制 TNF- α , IL-6 激活有关。

【关键词】 米格列醇; 尿蛋白排泄率; TNF- α ; IL-6; 肾脏保护

【中图分类号】 R587.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)01-0042-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.01.011

Effect of Miglitol on the level of TNF- α and IL-6 in plasma of patients with type 2 diabetes and its mechanism of kidney protection

WANG Gui-xia

(Yishui County People's Hospital, Linyi 276400, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical efficacy of Miglitol in treating type 2 diabetes (T2DM) and its effect on kidney function, determine whether it has the expression of kidney protection and whether this protection function is related to the inhibition of inflammation factors. **Methods:** The inclusion criteria is as following: patients with T2DM were diagnosed according to the WHO criteria and never treated with antidiabetic agents, and treated by diet or exercise for more than 1 months. 36 cases were recruited and randomly assigned to either Miglitol group or Gliquidone group. The patients were in treatment for 3 months with one or two times follow-up visit per month, and related index parameter were measured. **Results:** Both Miglitol and Gliquidone could decrease the glucose levels in patients, but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Urinary albumin excretion rate decreased obviously in both groups before treatment and later in each group, and within each group there were significant differences ($P < 0.05$), but there was no significant difference between Miglitol group and Gliquidone group ($P > 0.05$). Also there was no significant difference in the level of urea nitrogen and creatinine after treatment in both groups ($P > 0.05$). Before treatment and later in each group, the level of TNF- α , IL-6 in both groups decreased obviously, there were significant differences ($P < 0.05$). But there was no significant difference between Miglitol group and Gliquidone group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Miglitol not only has the excellent hypoglycemic function, can decrease urinary albumin excretion rate, but also can improve renal function and protect the kidney in patients with early DN. The mechanism may be related to the inhibition of TNF- α and IL-6 activation.

【Keywords】 miglitol; urinary albumin excretion rate; TNF- α ; IL-6; renal protective

糖尿病肾病 (DN) 是多因素引起的复杂性疾病, 多种致病因素均参与了 DN 的发生、发展过

程。近年来研究^[1]发现, 糖尿病患者体液和细胞免疫均明显异常, 其中血清白介素 6 (interleukin-6,

[收稿日期] 2014-05-14

[作者简介] 王桂霞, 女, 医师, 研究方向: 内分泌内科, Tel: 13563979399, E-mail: newpharma@sina.com

IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 有异常表达。本试验通过观察米格列醇对 2 型糖尿病患者的疗效及对患者肾功能的影响, 观察其是否具有保护糖尿病患者肾脏的作用, 并探讨这种保护作用是否与炎症因子抑制有关。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择我院 2012 年 11 月—2013 年 12 月住院治疗的 2 型糖尿病患者 36 例, 入组标准: 所有患者均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断和分类标准确诊为 2 型糖尿病; 入组前均未使用过任何降糖药物治疗, 入组前 4 周内未用过抗生素、微生态活菌制剂及乳果糖; 经饮食控制、运动治疗或同时进行 1 个月以上, 且糖化血红蛋白 (HbA1c) 仍为 6.0%~9.0%; 尿常规检查尿蛋白阴性, 尿微量白蛋白尿排泄率 (UAER) 2 次检测均为 30~200 mg·24 h⁻¹; 与患者或家属签署知情同意书。排除标准: 肝、肾系统疾病, 心血管疾病, 肺功能受损, 胰腺病, 癌症, 传染病, 急性感染, 外部损伤, 2 型糖尿病的并发症以及围手术期患者。

患者随机分为米格列醇组和格列喹酮组, 每组 18 人, 两组患者性别、年龄、血糖、病情程度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法

所有入选患者均接受过糖尿病知识教育, 能按规定饮食处方严格控制每日总热量, 并适度运动。米格列醇片 (山东新时代药业有限公司, 规格: 50 mg, 国药准字: H20083446), 于进餐时服用 50 mg, tid; 格列喹酮片 (北京万辉双鹤药业有限责任公司, 规格: 30 mg, 国药准字: H10940258), 早餐前服用, 30 mg·d⁻¹。根据患者空腹血糖值对两种药物其进行相应的调整, 疗程 3 个月。治疗期间, 每月随访 1~2 次, 检测相关指标。

1.3 观察指标

所有患者治疗前, 治疗随访时及治疗结束后的血压、空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、HbA1c 以及 UAER、血肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN)、血清 IL-6 以及 TNF- α 。空腹血糖及餐后 2 h 血糖 (2 h PG) 用氧化酶法, 尿白蛋白用放免法 (药盒: 四川迈克科技有限责任公司), HbA1c、血肌酐、尿素氮测定采用自动生化仪, 血清 IL-6 以及

TNF- α 测定采用 ELISA 法。

1.4 数据处理

采用 SPSS13.0 统计分析软件进行统计学处理, 各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据分析采用 t 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组患者血糖变化

3 个疗程结束时, 两组均没有患者退出试验。两组间患者的 FPG, 2 h PG, HbA1c 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组分别做自身对照, 检测指标较治疗前明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组治疗前后肾功能指标的变化

治疗前后, 两组间患者的 UAER 以及 Cr 和 BUN 指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组分别做自身对照, 患者的 UAER 较治疗前明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 Cr, BUN 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 两组治疗前后血清 TNF- α 、IL-6 的变化

治疗前后, 两组间患者的血清 TNF- α 、IL-6 指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组分别做自身对照, 患者的血清 TNF- α 、IL-6 指标较治疗前明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

DN 的发病机制比较复杂^[1], 至今尚不完全清楚, 与遗传因素、血流流变学异常、高血糖相关代谢紊乱以及细胞因子表达异常等多因素有关。近年来研究^[2-4]发现, 炎症反应与 DN 的发生关系密切: 巨噬细胞、T 细胞等免疫细胞在多种黏附因子、趋化因子和细胞因子的作用下在肾脏募集, 引发炎症反应, 加重血管损伤和基质纤维化。

蛋白尿是反映肾脏滤过功能的重要指标, 其与 DN 的严重程度及疾病进展密切相关。临床研究证实, 各种肾病中尿白蛋白水平与慢性肾衰竭进展的速度密切相关, 尿蛋白可进一步损害肾小管和肾小球, 所以在 DN 晚期往往会合并严重的肾功能异常, 最终可因慢性肾衰竭而死亡。Cr 和 BUN 均主要由肾小球滤过排泄, 反应肾小球滤过功能。本研究显示米格列醇与格列喹酮一样, 能有效降低尿蛋白量, 改善肾功能, 延缓 DN 的进展。

表1 米格列醇组和格列喹酮组两组治疗前后血糖变化比较. $n=18$, $\bar{x} \pm s$

项目	米格列醇组			格列喹酮组		
	FPG/mm \cdot L $^{-1}$	2 h PG/mm \cdot L $^{-1}$	HbA1c/%	FPG/mm \cdot L $^{-1}$	2 h PG/mm \cdot L $^{-1}$	HbA1c/%
治疗前	7.39 \pm 1.27	12.54 \pm 1.49	7.58 \pm 1.34	7.57 \pm 1.53	12.73 \pm 1.81	7.67 \pm 1.52
治疗后	6.35 \pm 1.24 ¹⁾	9.87 \pm 1.21 ¹⁾	6.51 \pm 0.87 ¹⁾	6.67 \pm 1.34 ¹⁾	10.84 \pm 1.56 ¹⁾	6.61 \pm 1.13 ¹⁾

注:与本组治疗前比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。表2 米格列醇组和格列喹酮组两组治疗前后肾功能指标的变化. $n=18$, $\bar{x} \pm s$

项目	米格列醇组			格列喹酮组		
	UAER/mg \cdot 24h $^{-1}$	Cr/ μ mol \cdot L $^{-1}$	BUN/mm \cdot L $^{-1}$	UAER/mg \cdot 24 h $^{-1}$	Cr/ μ mol \cdot L $^{-1}$	BUN/mm \cdot L $^{-1}$
治前	65.78 \pm 31.3	91.6 \pm 20.7	6.23 \pm 2.12	70.48 \pm 27.5	94.6 \pm 19.4	6.42 \pm 2.12
治后	43.51 \pm 21.8 ¹⁾	66.7 \pm 11.8	5.45 \pm 1.35	47.47 \pm 25.4 ¹⁾	61.3 \pm 16.5	5.58 \pm 1.47

注:与本组治疗前比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。表3 米格列醇组和格列喹酮组两组治疗前后血清中 TNF- α , IL-6 的变化. $n=18$, $\bar{x} \pm s$

项目	米格列醇组		格列喹酮组	
	TNF- α /ng \cdot L $^{-1}$	IL-6/ng \cdot L $^{-1}$	TNF- α /ng \cdot L $^{-1}$	IL-6/ng \cdot L $^{-1}$
治疗前	47.12 \pm 22.43	35.83 \pm 4.75	45.28 \pm 31.21	36.31 \pm 5.24
治疗后	23.58 \pm 25.12 ¹⁾	21.44 \pm 5.72 ¹⁾	27.55 \pm 33.45 ¹⁾	22.56 \pm 4.95 ¹⁾

注:与本组治疗前比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

TNF- α 及 IL-6 是体内炎症反应和一系列病理生理过程的重要介质,它们主要由单核巨噬细胞产生,是具有多项生物学效应的细胞因子,并参与免疫过程,在剂量低时主要表现为免疫调节作用,浓度高时则易引起病理损伤,从而在许多疾病的发病机制中起着重要的作用。

在 DN 患者的血清、尿急外周血单核细胞中 TNF- α 水平显著升高^[5]。Navarro-González 等^[6]认为 DN 发生、发展,可能与在高血糖的环境下,代谢异常,从而导致肾小球毛细血管结构和功能破坏,使肾处于缺血缺氧状态有关。这种缺氧状态打破了肾血管生长因子和抑制因子之间的平衡,使促血管生成因子增加,还可增加系膜细胞 IL-6 的转录,刺激系膜细胞增殖,增加炎性物质的合成与分泌。此外, TNF- α 尚可诱导血管内皮细胞纤维酶原激活物抑制剂的表达和合成,导致肾小球内血栓形成及纤维素样坏死,激活系膜细胞超氧阴离子和过氧化氢的形成,糖尿病情况下,肾小球 TNF- α 产生增加,促使肾脏受损。Dipetrillo 等^[7]也发现 TNF- α 与尿白蛋白的量明显相关,本研究发现,随着尿微量白蛋白排泄率的下降, TNF- α 也降低,

这与 Dipetrillo 等的研究结果一致。

Dalla 等^[8]研究显示:伴蛋白尿的 DM 患者血清 IL-6 水平明显升高,血清 IL-6 促 DN 的机制是通过旁分泌或自分泌形式与肾小球系膜细胞上的 IL-6 受体结合,刺激肾小球系膜的增殖和细胞外基质的产生,使肾小球滤过膜增厚;还可作用于血管内皮细胞,诱导其表达黏附分子和促凝血因子,黏附炎症细胞,促进血管内血栓形成,增加毛细血管通透性,通过合成黏附分子和化学诱导剂,提高白细胞的杀伤吞噬能力,增加毛细血管的通透性,而导致糖尿病的微量白蛋白尿的发生。IL-6 还可导致脂质代谢紊乱,作用于脑,刺激垂体前叶释放 ACTH 和生长激素,产生皮质醇,由于 IL-6 的释放,将削弱胰岛 β 细胞的功能,而胰岛素的缺乏又可促进急性期反应的增加,导致 IL-6 水平升高,由此形成恶性循环,促进 DN 的发生发展。

本试验的结果表明,米格列醇具有良好的降低空腹血糖和餐后 2 h 血糖以及糖化血红蛋白的能力,这与大量的临床试验结果一致^[9]。与此同时,米格列醇可以降低早期糖尿病患者的尿微量白蛋白排泄

率, 具有保护 DN 患者肾功能的作用。药物对 DN 患者肾脏的保护作用与抑制 TNF- α , IL-6 表达相一致, 说明米格列醇对肾脏的保护作用与抑制炎症反应有密切关系。

【参考文献】

- [1] 张洋, 马坤岭, 刘晶, 等. 慢性炎症反应对糖尿病肾病的促进作用 [J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(9):681-686.
- [2] Barzilay J I, Abraham L, Heckbert S R, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the cardiovascular health study [J]. Diabetes, 2001, 50(10):2384-2389.
- [3] Hotamisligil G S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease [J]. Cell, 2010, 140(6):900-917.
- [4] Kajitani N, Shikata K, Nakamura A, et al. Microinflammation is a common risk factor for progression of nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes [J]. Diabet Res Clin Pract, 2010, 88(2):171-176.
- [5] Osonoi T, Saito M, Mochizuki K, The α -glucosidase inhibitor miglitol decreases glucose fluctuations and inflammatory cytokine gene expression in peripheral leukocytes of Japanese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Metabolism Clin Experiment, 2010, 59(12):1816-1822.
- [6] Navarro-González J F, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7(6):327-340.
- [7] DiPetrillo K, Coutermarsh B, Gesek F A. Urinary tumor necrosis factor contributes to sodium retention and renal hypertrophy during diabetes [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2003, 284(1):113-121.
- [8] Dalla V M, Mussap M, Gallina P, et al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(Suppl 1):78-82.
- [9] 艾娜, 王端好. 治疗 2 型糖尿病的新药物米格列醇的研究进展 [J]. 广东化工, 2011, 38(6):113-115.

奥曲肽治疗恶性肠梗阻疗效的 meta 分析

郭璐, 范晓萍, 刘宝洪*

(湖州市第一人民医院药剂科, 浙江 湖州 313000)

【摘要】目的: 评价奥曲肽在治疗恶性肠梗阻中的疗效。**方法:** 运用计算机检索 PubMed, EBSCO, Web of science, VIP, CNKI 数据库, 收集奥曲肽在治疗恶性肠梗阻相关临床试验, 试验都是以随机或半随机对照开展的, 并对入选的研究进行 Jadad 评分和质量评价, 运用 RevMan5.0 对数据进行统计学分析, 并对统计结果进行综合评价。**结果:** 共纳入 8 个研究, 共计 421 例病人。meta 分析结果显示: 联用奥曲肽的常规治疗的治疗效果均优于常规治疗(各种症状的缓解情况), 且差异都有统计学意义。**结论:** 联用奥曲肽在治疗恶性肠梗阻中确实有效, 但是纳入的样本较少且质量不是太高, 因此我们需要更多更全面的试验样本来提高分析的准确性。

【关键词】 奥曲肽; 恶性肠梗阻; meta 分析

【中图分类号】 R574.2; R975

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)01-0045-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.01.012

Treatment effects of octreotide for malignant bowel obstruction: a meta analysis

GUO Lu, FAN Xiao-ping, LIU Bao-hong*

(Department of Pharmacy, The First Hospital of Huzhou, Huzhou 313000, China)

【Abstract】 Objective: To evaluate the efficacy of octreotide for malignant bowel obstruction. **Methods:** Databases including Pubmed, EBSCO, Web of science, VIP, and CNKI were searched to find the randomized controlled trials or quasi-randomized controlled trials, which

[收稿日期] 2014-09-29

[作者简介] 郭璐, 女, 初级药师, 研究方向: 临床药理学, Tel: 15167266229, E-mail: lygl2323@163.com

[通讯作者] * 刘宝洪, 男, 副主任药师, 研究方向: 临床药理学, Tel: 13857241956, E-mail: hzslbh@126.com