

· 临床研究 ·

吡格列酮和阿卡波糖对老年2型糖尿病合并高血压患者的疗效比较

何晓乐, 刘 军, 张航向, 王晓明*

(第四军医大学西京医院老年病科, 西安 710032)

【摘要】目的 观察吡格列酮和阿卡波糖两种经典降糖药物对2型糖尿病合并高血压患者的疗效比较。**方法** 选择2011年5月至2013年5月在第四军医大学西京医院住院的糖尿病伴高血压患者150例, 其中男82例, 女68例, 年龄61~89岁。将入选者随机分为两组(每组75例), 分别接受吡格列酮和阿卡波糖治疗。观察治疗前和治疗后12周的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、脂联素(APN)、胰岛素抵抗指数稳态模型(HOMA-IR)、尿白蛋白排泄率(AER)、左心室肥厚(LVH)、血清中内皮祖细胞(EPC)相关因子CD34及血管内皮生长因子受体2(VEGFR-2)、一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)的变化。**结果** 吡格列酮组患者在治疗12周后 SBP/DBP均降至140/90mmHg以下, 与阿卡波糖组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗12周后, 吡格列酮组APN含量较阿卡波糖组升高($P < 0.05$), HbA1c水平较阿卡波糖组降低($P < 0.05$), TNF- α 和HOMA-IR较阿卡波糖组降低($P < 0.05$)。吡格列酮组血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)较阿卡波糖组降低($P < 0.05$), AER和LVH也较阿卡波糖组降低($P < 0.05$), CD34及VEGFR-2水平较阿卡波糖组明显升高($P < 0.01$)、NO和NOS的含量较阿卡波糖组明显升高($P < 0.01$)。**结论** 与阿卡波糖治疗相比较, 采用吡格列酮治疗2型糖尿病合并高血压患者, 可降低HbA1c水平, 升高血清APN浓度, 减少对肾功能的损害; 降低LVH, 保护心脏的效应显著; 同时降低血清CD34及VEGFR-2水平, 使EPC耗损减少; 提高血清NO和NOS的含量, 具有保护血管、延缓血管硬化进程的功能。

【关键词】 糖尿病, 2型; 高血压; 降血糖药; 阿卡波糖; 吡格列酮

【中图分类号】 R587.1; R544.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000207

Efficiency of pioglitazone and acarbose in type 2 diabetic patients with coexisting hypertension

HE Xiao-Le, LIU Jun, ZHANG Hang-Xiang, WANG Xiao-Ming*

(Department of Geriatrics, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】 Objective To determine the hypoglycemic effect of pioglitazone and acarbose on the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypertension. **Methods** A total of 150 diabetic patients (82 males and 68 females, age ranging from 61 to 89 years) with coexisting hypertension admitted in Xijing Hospital from May 2011 to May 2013 were enrolled in this study. They were randomly divided into 2 matched groups ($n = 75$ for each group), and treated by pioglitazone and acarbose respectively. Before and at 12 weeks after treatment, their systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), glycosylated hemoglobin (HbA1c), tumor necrosis factor- α (TNF- α), adiponectin (APN), Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR), albumin excretion rate (AER), left ventricular hypertrophy (LVH), peripheral blood CD34 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2) levels, CD34⁺/VEGFR-2⁺ endothelial progenitor cells (EPC), nitric oxide (NO) and nitric oxide synthase (NOS) were determined or calculated, and compared between the 2 groups. **Results** After 12 weeks treatment of pioglitazone, the patients had their blood pressure lower than 140/90mmHg, significantly different from the acarbose group ($P < 0.05$). The pioglitazone group had significantly higher APN levels, and obviously lower HbA1c, TNF- α and HOMA-IR when compared with the acarbose group ($P < 0.05$). Compared with acarbose treatment, pioglitazone treatment resulted in markedly reduced BUN, SCr, AER and LVH (all $P < 0.05$), but remarkably increased CD34 and VEGFR-2 levels, and NO and NOS levels (all $P < 0.01$). **Conclusion** Pioglitazone treatment results in decreased HbA1c and increased APN to reduce renal damage; induces to lower LVH to protect heart function; decreases serum levels of CD34 and VEGFR-2 to protect EPC; and improves the contents of NO and NOS to exert a protective role in the hardening process of arteries.

收稿日期: 2014-08-01; 修回日期: 2014-10-17

基金项目: 国家自然科学基金(81370927); 陕西省自然科学基金(2013JM4009)

通信作者: 王晓明, E-mail: xmwang@fmmu.edu.cn

【Key words】 diabetes mellitus, type 2; hypertension; hypoglycemic agents; acarbose; pioglitazone

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81370927) and the Natural Science Foundation of Shaanxi Province (2013JM4009).

Corresponding author: WANG Xiao-Ming, E-mail: xmwang@fmmu.edu.cn

随着人们生活水平的提高, 2型糖尿病(T2DM)合并高血压发病率逐年上升^[1]。流行病学研究表明, 糖代谢障碍和高血压往往共同发生, 高血压的发病率在糖尿病患者中显著增高, 35%~49%的糖尿病患者伴有高血压, 在>70岁的老年人群中的发病率可高达63.5%^[2], 当糖尿病合并广泛肾损害时, 心血管疾病和肾脏疾病的发生风险提高, 造成患者肾功能不全, 引发蛋白尿和左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)等问题。糖尿病合并高血压患者往往伴随胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的发生, 而脂联素(adiponectin, APN)和血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)与IR的发生关系密切^[3]。吡格列酮(盐酸吡格列酮)是噻唑烷二酮类抗糖尿病药物, 属胰岛素增敏剂, 其作用机制是高选择性地激动过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)。吡格列酮广泛应用于除心功能纽约心脏联合会(New York Heart Association, NYHA)Ⅲ级和Ⅳ级患者以外的T2DM患者, 具有抗脂解、保护胰岛 β 细胞功能, 增加肌肉对葡萄糖的摄取及减少肝糖产生的作用, 并且能够避免传统治疗方案可能造成的低血糖和体质量增加。国外的研究表明, 噻唑烷二酮类药物也具有改善内皮细胞功能、降低患者动脉血压的作用^[4]。临床试验PROactive研究进一步表明, 吡格列酮可降低T2DM合并高血压患者非致死性心肌梗死以及脑卒中的发生^[5]。本研究目的是评估吡格列酮和阿卡波糖对糖尿病合并高血压患者收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)、APN、TNF- α 、胰岛素抵抗指数稳态模型(Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance, HOMA-IR)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(serum creatinine, SCr)、白蛋白排泄率(albumin excretion rate, AER)、LVH的效应和探讨血清内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)、一氧化氮(nitric oxide, NO)和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)含量的变化比较, 旨在为此类患者的临床药物治疗提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

根据世界卫生组织糖尿病和高血压的诊断标准, 选择2011年5月至2013年5月在第四军医大学西京医院内科病房住院的糖尿病伴高血压患者150例, 其中男82例, 女68例, 年龄61~89岁。研究人员使用计算机生成的随机数字序列将合格患者随机分为两组, 分别接受吡格列酮与阿卡波糖治疗。入选标准: (1)糖尿病诊断符合《中国糖尿病防治指南(2005版)标准》; (2)高血压诊断符合《2005年高血压防治指南标准》(血压140/90mmHg, 1mmHg=0.133kPa); (3)常规尿分析蛋白检测阴性。排除标准: 恶性肿瘤、近期有严重感染性疾病、脑卒中、短暂性脑缺血发作、创伤或手术患者、尿路感染、酮症酸中毒、不稳定型心绞痛、以及Ⅱ~Ⅲ度房室传导阻滞、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、高血钾及血糖控制不稳定者, 两组基本情况差异无统计学意义($P>0.05$; 表1)。所有试验参与者均签署知情同意书, 治疗前及治疗过程中不使用其他降压及降糖药物。

1.2 方法

1.2.1 基础临床资料 糖尿病定义为空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或餐后2h血糖 ≥ 11.1 mmol/L。患者在禁食8~10h后, 次日晨抽取2ml的空腹肘静脉血, 收集血清, 检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、SCr。再取2ml, 采用离子交换高效液相法测定HbA1c。

1.2.2 血糖、血压等指标测定 吡格列酮15mg, 1次/d, 早餐前服用; 阿卡波糖50mg, 3次/d, 餐前服用。两组治疗前及治疗12周后, 采用阳离子交换色谱法测定HbA1c水平, APN和TNF- α 测定采用酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法(上海蓝基生物有限公司)。采用稳态模型方法评估患者HOMA-IR。HOMA-IR=(空腹血糖 $\times$ 空腹胰岛素)/22.5。治疗前后3d每天使用标准水银血压计对其同一胳膊部位测量3次血压, 测量的时间间隔为2min, 实际的血压值为3次测量的平均值, 再计算3d平均值。

1.2.3 肾功能、心功能指标测定 采用放射免疫法评估AER,每个记录值都是1周内3份不同24h尿样标本的均数。BUN、SCr用全自动生化分析仪(Sigma公司)检测,采用超声心动图对左心室舒张末期和收缩末期时进行测量,依据De-veraux and Reicheck公式来计算LVH。

1.2.4 血清EPC指标测定 采集患者2ml清晨空腹外周静脉血,肝素钠抗凝后送检,通过流式细胞仪检测外周血CD34及血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)双阳性的EPC(CD34⁺/VEGFR-2⁺EPC)数值。

1.2.5 血清NO、NOS指标测定 经患者肘动脉采血3ml,离心取血清。使用南京建成公司的试剂盒,用硝酸还原酶法测定NO和NOS含量,按说明操作。

1.3 统计学处理

采用SPSS16.0统计软件对数据进行统计分析,采用方差分析,不服从正态分布的采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 吡格列酮组与阿卡波糖组基线资料比较

两组年龄、性别、身高、体质量、体质量指数、空腹血糖、餐后2h血糖、HbA1c、SBP和DBP等数值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$;表1)。

2.2 治疗前及治疗12周后,两组HbA1c、SBP、DBP、APN、TNF- α 及HOMA-IR比较

治疗12周后,与阿卡波糖组相比,吡格列酮组HbA1c降低($P < 0.05$)、HOMA-IR降低($P < 0.05$)、SBP降低($P < 0.05$)、DBP降低($P < 0.05$)、APN含量升高($P < 0.05$)、TNF- α 含量降低($P < 0.05$)。且各组治疗后与治疗前HbA1c、SBP、DBP、APN、TNF- α 及HOMA-IR比较,差异有统计学意义($P < 0.05$;表2)。

2.3 治疗前及治疗12周后,两组BUN、SCr、AER和LVH比较

与阿卡波糖组比较,吡格列酮组BUN、SCr较阿卡波糖组降低($P < 0.05$),AER和LVH降低($P < 0.05$)。且各组治疗后与治疗前BUN、SCr、AER和LVH比较,差异有统计学意义($P < 0.05$;表3)。

2.4 治疗前及治疗12周后,两组外周血CD34及血管内皮生长因子受体2(VEGFR-2)EPC水平比较

治疗12周后吡格列酮组外周血CD34及VEGFR-2 EPC水平较阿卡波糖组明显升高[(1.01 ± 0.03) vs (0.07 ± 0.01); $P < 0.01$],且各组治疗后与治疗前

CD34⁺/VEGFR-2⁺EPC比较,差异有统计学意义[(1.01 ± 0.03) vs (0.06 ± 0.02), (0.07 ± 0.01) vs (0.06 ± 0.03); $P < 0.01$]。

2.5 治疗前及治疗12周后,两组血清NO和NOS含量比较

吡格列酮组血清NO和NOS的含量较阿卡波糖组明显升高($P < 0.01$)。且各组治疗后与治疗前NO和NOS比较,差异有统计学意义($P < 0.01$;表4)。

3 讨论

T2DM合并高血压病例在临床较为常见,两者的同时存在使疾病的危险等级显著提高。吡格列酮

表1 两组患者的基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between two groups
($n = 75$)

Item	Pioglitazone group	Acarbose group	P
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	73.00 ± 6.50	72.00 ± 7.20	0.632
Gender			
Males[n(%)]	62 (82.7)	60 (80.0)	0.621
Females[n(%)]	13 (17.3)	15 (20.0)	0.505
Height(cm, $\bar{x} \pm s$)	168.00 ± 5.00	169.00 ± 6.00	0.706
Body mass(kg, $\bar{x} \pm s$)	72.00 ± 3.50	73.00 ± 4.00	0.698
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.00 ± 1.00	25.00 ± 0.80	0.533
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.40 ± 1.25	5.30 ± 1.15	0.712
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.60 ± 0.85	1.50 ± 0.97	0.689
LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.31 ± 0.53	1.30 ± 0.47	0.725
HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.22 ± 0.52	3.23 ± 0.32	0.651
FBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	8.00 ± 2.52	8.20 ± 2.00	0.511
2hPBG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	16.60 ± 3.00	16.50 ± 3.00	0.607
HbA1c(%, $\bar{x} \pm s$)	6.90 ± 1.50	6.80 ± 1.80	0.613
HOMA-IR($\bar{x} \pm s$)	6.02 ± 1.13	6.10 ± 1.00	0.510
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	151 ± 11	150 ± 11	0.582
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	96 ± 10	95 ± 10	0.558
APN(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	7.90 ± 1.65	7.95 ± 1.88	0.680
TNF- α (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	33.45 ± 3.10	34.00 ± 2.66	0.602
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	7.59 ± 1.00	7.60 ± 1.05	0.503
SCr(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	120.00 ± 3.00	119.0 ± 3.10	0.691
AER (mg/24h, $\bar{x} \pm s$)	83.50 ± 2.08	84.57 ± 2.32	0.622
LVH(g/m ² , $\bar{x} \pm s$)	115.05 ± 7.13	114.86 ± 7.35	0.571
CD34 ⁺ /VEGFR-2 ⁺ EPC	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.03	0.850
NO(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	31.21 ± 2.07	30.86 ± 2.56	0.700
NOS(kU/L, $\bar{x} \pm s$)	16.30 ± 1.65	16.25 ± 1.77	0.697

BMI: body mass index; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; FBG: fasting blood glucose; 2hPBG: 2-hour postprandial blood glucose; HbA1c: glycated hemoglobin A1c; HOMA-IR: Insulin Homeostasis Assessment Index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; APN: adiponectin; TNF- α : tumor necrosis factor- α ; BUN: blood urea nitrogen; SCr: serum creatinine; AER: albumin excretion rate; LVH: left ventricular hypertrophy; CD3: cluster differentiation 3; VEGFR-2: vascular endothelial growth factor receptor-2; EPC: endothelial progenitor cells; NO: nitric oxide; NOS: nitric oxide synthase. 1mmHg=0.133kPa

表2 两组治疗前后HbA1c、HOMA-IR、SBP、DBP、APN及TNF- α 比较Table 2 Comparison of HbA1c, HOMA-IR, SBP, DBP, APN and TNF- α between two groups ($n = 75$, $\bar{x} \pm s$)

Item	Pioglitazone group		Acarbose group	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
HbA1c(%)	6.90 $\pm$ 1.50	5.90 $\pm$ 1.00 ^{*#}	6.80 $\pm$ 1.30	6.10 $\pm$ 1.00 [*]
HOMA-IR	6.02 $\pm$ 1.13	5.22 $\pm$ 0.81 ^{*#}	6.10 $\pm$ 1.00	5.80 $\pm$ 0.95 [*]
SBP(mmHg)	151 $\pm$ 11	135 $\pm$ 10 ^{*#}	150 $\pm$ 11	143 $\pm$ 10 [*]
DBP(mmHg)	96 $\pm$ 10	86 $\pm$ 10 ^{*#}	95 $\pm$ 10	93 $\pm$ 10
APN(mg/L)	7.90 $\pm$ 1.65	10.55 $\pm$ 2.00 ^{*#}	7.95 $\pm$ 1.88	9.21 $\pm$ 1.70 [*]
TNF- α (ng/L)	33.45 $\pm$ 3.10	28.60 $\pm$ 2.20 ^{*#}	34.00 $\pm$ 2.66	31.80 $\pm$ 2.85 [*]

HbA1c: glycated hemoglobin A1c; HOMA-IR: insulin homeostasis assessment index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; APN: adiponectin; TNF- α : tumor necrosis factor- α . 1mmHg=0.133kPa. Compared with before treatment of each group, ^{*} $P < 0.05$; compared with after treatment of acarbose group, [#] $P < 0.05$

表3 两组BUN、SCr、AER和LVH比较

Table 3 Comparison of BUN, SCr, AER and LVH between two groups ($n = 75$, $\bar{x} \pm s$)

Item	Pioglitazone group		Acarbose group	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
BUN(mmol/L)	7.59 $\pm$ 1.00	6.25 $\pm$ 0.50 ^{*#}	7.60 $\pm$ 1.05	6.80 $\pm$ 0.70 [*]
SCr(mmol/L)	120.00 $\pm$ 3.00	107.25 $\pm$ 2.35 ^{*#}	119.00 $\pm$ 3.10	110.32 $\pm$ 2.69 [*]
AER (mg/24h)	83.50 $\pm$ 2.08	75.21 $\pm$ 1.87 ^{*#}	84.57 $\pm$ 2.32	79.27 $\pm$ 1.83 [*]
LVH(g/m ²)	115.05 $\pm$ 7.13	108.10 $\pm$ 7.00 ^{*#}	114.86 $\pm$ 7.35	112.00 $\pm$ 6.91 [*]

BUN: blood urea nitrogen; SCr: serum creatinine; AER: albumin excretion rate; LVH: left ventricular hypertrophy. Compared with before treatment of each group, ^{*} $P < 0.05$; compared with after treatment of acarbose group, [#] $P < 0.05$

表4 两组血清NO和NOS含量比较

Table 4 Comparison of blood serum NO and NOS between two groups ($n = 75$, $\bar{x} \pm s$)

Item	Pioglitazone group		Acarbose group	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
NO(μ mol/L)	31.21 $\pm$ 2.07	35.08 $\pm$ 2.15 ^{***}	16.30 $\pm$ 1.65	22.65 $\pm$ 1.53 ^{**}
NOS(kU/L)	16.30 $\pm$ 1.65	22.65 $\pm$ 1.53 ^{***}	16.25 $\pm$ 1.77	18.51 $\pm$ 1.32 ^{**}

NO: nitric oxide; NOS: nitric oxide synthetase. Compared with before treatment of each group, ^{**} $P < 0.01$; compared with after treatment of acarbose group, ^{***} $P < 0.01$.

是目前国际上先进的噻唑烷二酮类药物,通过激动PPAR γ 进而促进各组织的PPAR γ mRNA表达。大量的动物实验与临床试验均证明,PPAR γ 受体具有降低血压的功能,尤其是在伴有IR的高血压患者中降压作用较明显^[6]。方中良等^[7]的荟萃(meta)分析结果显示,噻唑烷二酮类药物罗格列酮在T2DM伴高血压患者的治疗中降压效果显著,有利于患者血压的达标。在本研究中,吡格列酮治疗组在降压效果、血清学指标、心肾功能等各方面作用效果均优于阿卡波糖组。

吡格列酮对降低SBP、DBP具有较好的效果,其因素可能如下:(1)通过抑制血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)的缩血管功能发挥降压作用;(2)可能通过提高NOS活性,促进NO合成进而使血管舒张,达到降低血压的效果。在降低患者HbA1c水平方面,吡格列酮通过激活PPAR γ ,影响细胞内蛋白控制基因转录,调节某些基因开启或者关闭,同时通过调节胰岛素敏感基因的表达和控制葡萄

糖和脂肪的代谢达到更好的效果。APN水平的变化在T2DM合并高血压患者中可能起着重要的作用^[8]。APN是由脂肪细胞表达的一种具有特异性生物活性的血浆蛋白,在体内主要发挥改善IR、提高细胞对胰岛素的敏感性和抑制炎症等作用,APN水平降低时易导致IR发生^[9]。已有研究报道,从细胞和分子水平证实了APN水平降低是IR的独立危险因素^[10]。TNF- α 是一种重要的炎性递质,与IR关系密切,通过干扰胰岛素信号转导通路导致IR发生,其主要作用途径如下:(1)通过c-Jun氨基端激酶及IKK β /核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号转导通路引起磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)分子的活性下降;(2)直接作用于APN,下调APN水平^[11]。但血糖变化与各个炎症因子指标之间的相关性有待于进一步研究。

长期高血压可使患者心血管疾病和肾脏疾病的发生风险提高,可造成患者肾功能不全,引发蛋白尿^[12]。本研究显示,两组患者治疗后BUN和SCr均

较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 具有减轻肾脏功能损伤的效应, 且吡格列酮组的AER下降率高于阿卡波糖组, 两组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。分析其原因可能为: 吡格列酮可改善患者的高胰岛素血症和改善IR, 提高血糖代谢水平。Ang II 可通过刺激超氧化物形成和增加致炎因子释放等机制对肾脏产生损害作用, 吡格列酮可抑制Ang II 的水平^[13], 对于高血压肾损害患者具有独立于降压作用以外的抗炎、保护肾脏及降低BUN, SCr、AER的作用, 且效果优于阿卡波糖组。

本试验中超声心动图检测结果表明, 糖尿病患者患有LVH的比例较高 (吡格列酮组为45.2%, 阿卡波糖组为46.1%), 证实糖尿病的出现会加速高血压患者心脏损伤的进程。在12周的治疗后, 吡格列酮组该比例降到35.2%, 阿卡波糖组降到43.5%, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究证明, 在糖尿病诱导的心脏功能损伤方面, 吡格列酮亦有较好的改善作用^[14], 原因可能如下: (1) 吡格列酮具有抗内皮素-1、Ang II、去甲肾上腺素等诱导心肌细胞肥大的作用; (2) 吡格列酮通过PPAR γ 在血管、糖脂代谢、心肌组织中的调节作用, 发挥保护心脏的功能^[15]。

EPC在机体中具有重要作用, 表达多种内皮细胞表面标志物, 如CD34、VEGFR-2, 可分化为成熟的内皮细胞, 替代或促进受损内皮细胞的修复, EPC数量的下降会促进各种心血管并发症的发生^[16]。Esteghamati等^[17]于1997年首次从人外周血中分离纯化EPC。Schmidt-Lucke等^[18]研究发现, 高糖条件下血管内皮细胞损伤后的修复能力明显下降, EPC水平与HbA1c呈负相关。本试验结果发现, 吡格列酮组外周血CD34⁺/VEGFR-2⁺水平较阿卡波糖组明显上升, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 说明吡格列酮组对患者进行有效治疗后, 可提高其外周血EPC水平, 增强内皮细胞修复能力, 延缓动脉粥样硬化斑块进展。

体外研究发现, 噻唑烷二酮类药物通过活化的酪氨酸激酶将信息下传, 激活PI3K, 进一步使其下游的磷酸化蛋白激酶B抗体 (protein kinase B, PKB) 磷酸化, 激活内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS), 促进NO的释放而使血管舒张^[19]。Polikandriotis等^[20]认为, 噻唑烷二酮类药物通过eNOS磷酸化和eNOS与热休克蛋白90的相互作用对心血管发挥重要保护功能。本研究发现, 吡格列酮组可促进血清中NO和NOS含量的升高, 分析其原因可能和吡格列酮上调PPAR γ 表达, 恢复

PI3K/Akt/eNOS介导的信号通路, 同时使eNOS基因mRNA的转录水平增加相关, 以达到保护血管内皮、改善血管内皮功能紊乱的效果。

综上所述, 对T2DM合并高血压患者治疗中, 和阿卡波糖组比较, 吡格列酮组具有明显降低血压的作用, 在降低HbA1c水平、上调APN、降低TNF- α 、增强胰岛素的敏感性、降低IR的发生方面效果更好。吡格列酮组对肾脏功能的保护作用显著, 可抑制Ang II 介导的超氧化物形成和致炎因子释放, 降低BUN、SCr、AER的代谢, 同时可以改善心室功能, 减轻心脏的损伤。吡格列酮显著提高外周血EPC数量, 促进血清中NO和NOS的浓度增加, 比阿卡波糖更能对心脑血管的功能发挥重要影响。但是其具体作用机制是否还有其他信号通路和细胞因子参与, 有待于更深入的研究。

【参考文献】

- [1] Georgescu A. Vascular dysfunction in diabetes: the endothelial progenitor cells as new therapeutic strategy[J]. World J Diabetes, 2011, 2(6): 92-97.
- [2] Oshodi T, Ebuehi OA, Ojewunmi O, *et al.* Circulating adipokine levels in type 2 diabetes mellitus in Lagos, Nigeria[J]. Nig Q J Hosp Med, 2012, 22(1): 25-28.
- [3] Kim SR, Bae YH, Bae SK, *et al.* Association of adipokines with blood pressure in rural Chinese adolescents[J]. J Hum hypertens, 2012, 26(8): 493-501.
- [4] Kim SR, Bae YH, Bae SK, *et al.* Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells[J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1783(5): 886-895.
- [5] Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, *et al.* Addition of either pioglitazone or a sulfonylurea in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin alone: impact on cardiovascular events. A randomized controlled trial[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2012, 22(11): 997-1006.
- [6] Liye H, Lvyun Z, Guangyao S, *et al.* Investigation of early change of endothelial function and related factors in individuals with hyperglycemia[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 92(2): 194-197.
- [7] Fang ZL, Shen G, Hu SL, *et al.* Rosiglitazone in treating type 2 diabetes mellitus with essential hypertension patients: a meta-analysis[J]. Chin J Evid-based Med, 2011, 11(9): 1012-1020. [方中良, 沈干, 胡世莲, 等. 罗格列酮治疗2型糖尿病伴原发性高血压患者效果的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(9): 1012-1020.]
- [8] Maalouf RM, Eid AA, Gorin YC, *et al.* Nox4-derived reactive oxygen species mediate cardiomyocyte injury in early type 1 diabetes[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2012, 302(3): C597-C604.

- [9] Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, *et al.* Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1[J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1313–1319.
- [10] Guo Z, Qin Z, Zhang R, *et al.* Effect of rosiglitazone on the expression of cardiac adiponectin receptors and NADPH oxidase in type 2 diabetic rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 685(1–3): 1116–1125.
- [11] Gunes F, Akbal E, Cakir E, *et al.* Visfatin may be a novel marker for identifying stages of essential hypertension in advanced age patients[J]. *Intern Med*, 2012, 51(6): 553–557.
- [12] Werner N, Kosiol S, Schiegl T, *et al.* Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(10): 999–1007.
- [13] Desouza CV, Hamel FG, Bidasee K, *et al.* Role of inflammation and insulin resistance in endothelial progenitor cell dysfunction[J]. *Diabetes*, 2011, 60(4): 1286–1294.
- [14] Zhang H, Park Y, Wu J, *et al.* Role of TNF- α in vascular dysfunction[J]. *Clin Sci*, 2009, 116(3): 219–230.
- [15] Li YY. Tumor necrosis factor- α g308 α gene polymorphism and essential hypertension: a meta-analysis involving 2244 participants[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35408.
- [16] Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Castro A, *et al.* Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19(8): 1552–1559.
- [17] Esteghamati A, Alamdari A, Zandieh A, *et al.* Serum visfatin is associated with type 2 diabetes mellitus independent of insulin resistance and obesity[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 91(2): 154–158.
- [18] Schmidt-Lucke C, Fichtlscherer S, Rössig L, *et al.* Improvement of endothelial damage and regeneration indexes in patients with coronary artery disease after 4 weeks of statin therapy[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(1): 249–254.
- [19] Dong F, Ren J. Adiponectin improves cardiomyocyte contractile function in db/db diabetic obese mice[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17(2): 262–268.
- [20] Polikandriotis JA, Mazzella LJ, Rupnow HL, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands stimulate endothelial nitric oxide production through distinct peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanisms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(9): 1810–1816.
- (编辑: 李菁竹)