

非胰岛素依赖型糖尿病人接受不同降糖药物治疗对血浆血栓素 B_2 与6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 水平的影响

单济川 严 棠 陈玉驹
(孙逸仙纪念医院内分泌研究室)

提 要 本文报告114例不同降糖药物治疗的非胰岛素依赖型糖尿病患者血浆 TXA_2 和 PGI_2 的稳定代谢物 TXB_2 与 6-酮- $PGF_{1\alpha}$ 及血脂等测定结果。使用胰岛素组 6-酮- $PGF_{1\alpha}$ 水平显著高于优降糖或优降糖+降糖灵组, $HDLch$ 与 $HDL2ch$ 也较后两组高。25例口服降糖药者改用甲磺吡脲3个月后 6-酮- $PGF_{1\alpha}$ 水平显著上升, TXB_2 改变相反, 血脂异常也得改善。结果显示胰岛素或甲磺吡脲治疗可能有助于纠正前列腺素平衡失调。

关键词 非胰岛素依赖型糖尿病 血栓素 A_2 前列环素 甲磺吡脲

血栓素 $A_2(TXA_2)$ 与前列环素(PGI_2)之间平衡失调在心血管病发生机制中的作用已受到关注^[1], 糖尿病患者也存在这种异常改变。近年来不少研究着力于通过调整饮食或药物冀使前列腺素类代谢异常得以纠正^[2], 但关于降糖药物对于 TXA_2 与 PGI_2 水平影响的研究目前尚少。本文通过观察一组不同降糖药物治疗的非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)患者 TXA_2 和 PGI_2 的稳定代谢物 血栓素 $B_2(TXB_2)$ 与 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-酮- $PGF_{1\alpha}$) 的血浆水平, 试图评价糖尿病不同治疗方式对 TXA_2 与 PGI_2 平衡的可能影响。

对象和方法

一、对象 114例均为1986年8月至1987年3月我院糖尿病专科门诊的 NIDDM 患者。糖尿病及合并冠心病的诊断系根据1980年WHO标准。本组男41人, 女73人, 年龄49~77岁, 病程3个月~29年。

二、方法 按检查时使用降糖药情况分为三组: ① 胰岛素组, 15例; ② 优降糖组, 76例; ③ 优降糖+降糖灵组, 23例。以上三组中除②组有2例用药3个月外, 其余患者用药均超过一年。①组均为皮下注射普通胰岛素, 个别加用长效胰岛素。检查后在②、③组中随机抽出25例改用甲磺吡脲(法国

Servier 产品)治疗, 日剂量除2例80mg、2例240mg外, 其余均为160mg, 服药3个月后进行所有项目复查。

受试者至少在检前3周内停用前列腺素合成抑制剂、肾上腺皮质激素、潘生丁、茶碱、活血化瘀中药、维生素E及对脂代谢有影响的药物。

受试者均经详询病史、体检、常规十二导联心电图等检查, 取空腹静脉血测定血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇($HDLch$)与亚组分 $HDL2ch$ 、 $HDL3ch$ (硫酸葡聚糖/氯化镁两步沉淀法)、胰岛素(INS)、 TXB_2 与 6-酮- $PGF_{1\alpha}$ (中国医科院基础所提供氘标放免药盒)等。以上所有测定经方法学考核均达临床与科研要求。

低密度脂蛋白胆固醇($LDLch$)按Friedwald经验公式计算: $LDLch(mg/dl) = TC(mg/dl) - [HDLch(mg/dl) + \frac{1}{5}TG(mg/dl)]$ (此公式适用于 $TG < 400mg/dl$ 者, 本组TG皆 $< 400mg/dl$ 。)

统计方法: 三组不同治疗方式比较用方差分析, 甲磺吡脲治疗前后对比用配对t检验。

结 果

一、不同治疗方式组血浆 TXB_2 、6-酮-

PGF_{1α}与血脂水平比较(表1):①组TXB₂水平低于②、③组,但差异无统计学意义;6-酮-PGF_{1α}水平显著高于余两组;HDLch与HDL₃ch也显著高于②、③组。

二、甲磺吡脲治疗前后血浆TXB₂、6-酮-PGF_{1α}与血脂等水平比较(表2、3):25例病人改用甲磺吡脲3个月后,TXB₂水平显著下降,6-酮-PGF_{1α}水平显著上升;同时TC、LDLch显著下降,HDLch、HDL₃ch显著上升;而FPG、INS及HDL₂ch治疗前后无显著差异。

表2 甲磺吡脲治疗前后血浆TXB₂与6-酮-PGF_{1α}测定结果(M±SD)

	例数	TXB ₂ (pg/ml)	6-酮-PGF _{1α} (pg/ml)
治疗前	25	281.78±128.31	60.54±19.11
治疗后	25	149.15±76.97**	96.00±40.28**

注:治疗前后比较 **P<0.01

25例除个别服药后有轻度头痛与胃不适外无不良反应,合并冠心病的12例中多数在用药后胸闷等症减轻,复查时部分患者心电图获改善,但差别不显著。

讨 论

自七十年代中 Hamberg 和 Moncada 等发现TXA₂与PGI₂以及其在心血管疾病中的重要作用后^[3],各种用以促进PGI₂生成和抑制TXA₂产生的药物纷纷问世,其中研究较多的是与代谢直接有关的药物,如环氧酶抑制剂、TXA₂合成酶抑制剂及PGI₂拟似药等,这些药物的出现为纠正TXA₂-PGI₂平衡失调开辟了前景。鉴于糖尿病治疗的特殊性,本文主要研究不同降糖药物治疗对TXA₂-PGI₂平衡的影响。

一、胰岛素对TXA₂、PGI₂及血脂的影响 一般认为胰岛素治疗有利于HDLch水平增高,不论是IDDM或NIDDM患者经胰岛素治疗均可见HDLch增高,可接近或超过正常水平。胰岛素对HDLch的作用系通过影响体内几种

酶尤其是脂蛋白脂酶,使其活性增高,加速富含甘油三酯的脂蛋白转换,而使HDLch水平增高。据文献报道,胰岛素治疗后HDLch水平上升主要是由于HDL₃ch增加,HDL₂ch水平无明显变化^[4],而本组HDL₂ch增高较为明显,此可能与本组胰岛素治疗者TG水平较低,脂蛋白脂酶活性相对较高,肝内皮细胞脂酶活性相对较低有关。目前认为HDL的抗动脉粥样硬化作用主要存在于HDL₂ch,而与HDL₃ch无明显关系。HDL₂ch加速动脉壁胆固醇清除而有利于防止动脉粥样硬化的发生。但是胰岛素治疗尤其模拟生理分泌规律精确输注是否有利于HDL₂ch水平上升尚待进一步研究。

体外实验观察到PGI₂与胰岛素分泌存在相互调节作用^[5],胰岛可以分泌多种前列腺素其中包括PGI₂。PGI₂或其拟似物可以促进胰岛素释放。胰岛移植或胰岛素治疗可纠正实验性糖尿病动物主动脉环合成PGI₂的缺陷^[6]。但在整体内,由于情况比较复杂,迄今尚未被证实存在直接的关系。在PGI₂输注期间并未发现胰岛素分泌的改变,但在投用胰岛素或胰岛移植后的病人中确实发现PGI₂水平上升。前列腺素代谢尚与脂肪代谢有一定相关,HDL促进、LDL抑制PGI₂的合成作用已在体外实验中得以证实^[7],故尚不能除外由于胰岛素治疗后HDL水平增高而致PGI₂合成增加。本文结果提示胰岛素治疗较优降糖或优降糖+降糖灵治疗更有助于TXA₂-PGI₂平衡失调的纠正及脂蛋白代谢异常的改善。但由于本组例数较少,且胰岛素治疗中产生的高胰岛素血症可能有致动脉硬化作用,因此评价胰岛素治疗对于防治糖尿病大血管并发症的利弊为时尚早。

二、甲磺吡脲对于TXA₂、PGI₂及血脂水平的影响 甲磺吡脲系较新型的第二代磺脲类降糖药物,近年的研究尚发现降糖作用以外的药理效应,并认为对糖尿病血管并发症有一定裨益。本组25例原接受优降糖或优降糖+降糖灵治疗者存在TXA₂-PGI₂明显失调,改用甲磺吡脲3个月后有较大改善。Fujitani等^[8]发现糖尿病动物使用甲磺吡脲后,PGI₂由内过

表 1 不同治疗方式组 TXB₂、6-酮-PGF_{1α} 及血脂测定结果 (M ± SD)

组别	例数	TXB ₂ (pg/ml)	6-酮-PGF _{1α} (pg/ml)	TG (mg/dl)	TC (mg/dl)	HDLch (mg/dl)	HDL ₂ ch (mg/dl)	HDL ₃ ch (mg/dl)	LDLch (mg/dl)
(1) 胰岛素组	15	183.25 ± 42.33	112.21 ± 65.40	116.1 ± 60.6	249.4 ± 49.4	54.32 ± 17.35	19.15 ± 11.73	35.17 ± 7.13	173.8 ± 52.0
(2) 优降糖组	76	270.55 ± 163.91	67.63 ± 24.90	159.4 ± 76.9	245.5 ± 50.8	44.26 ± 8.34**	12.13 ± 5.61**	32.14 ± 5.54	169.9 ± 45.8
(3) 优降糖 + 降糖灵组	23	229.31 ± 109.66	66.83 ± 24.66 ^{ΔΔ}	147.1 ± 81.2	225.8 ± 45.8	46.70 ± 9.50 ^{ΔΔ}	12.07 ± 5.55 ^{ΔΔ}	34.63 ± 5.76	149.7 ± 39.8

注: 优降糖组与胰岛素组比较 *P<0.05, **P<0.01

优降糖 + 降糖灵组与胰岛素组比较 ΔP<0.05; ΔΔP<0.01

表 3 甲磺吡脲治疗前后血糖、胰岛素与血脂测定结果 (M ± SD)

例数	FPG (mg/dl)	INS (μu/ml)	TG (mg/cl)	TC (mg/dl)	HDLch (mg/dl)	HDL2ch (mg/dl)	HDL3ch (mg/dl)	LDLch (mg/dl)	
治疗前	25	187.9±56.5	21.4±11.1	177.4±84.4	238.8±40.5	40.35±5.93	10.38±2.85	30.01±5.63	166.8±36.4
治疗后	25	183.5±65.6	16.8±11.5	174.7±90.7	213.0±39.0**	43.59±6.75*	11.04±4.37	32.55±5.27*	136.7±32.0**

注: 治疗前后比较 *P<0.05, **P<0.01

氧化物及花生四烯酸的转化及自然生成增加,原 PGI_2 合成低下得到恢复,而这种变化据观察与血糖水平无关。其他降糖药如优降糖、D860和氯磺丙脲等无此作用。本文结果也提示甲磺吡脲对 PGI_2 的作用可能存在于降糖以外的机制,可能系通过促进 PGI_2 合成酶及环氧酶的活性使血管内皮细胞 PGI_2 合成增加。甲磺吡脲对于血小板的影响则已有较多研究^[8],可能系作用于血小板腺苷酸环化酶,使 cAMP 增高而抑制血小板的过高活性。但究竟系直接作用于该酶抑或通过增加 PGI_2 合成,后者与血小板膜上相应受体结合后兴奋此酶继而 cAMP 水平增高则尚未清楚。Tsuboi 等则认为甲磺吡脲可能通过抑制花生四烯酸由血小板膜磷脂释放而发挥作用^[9]。血小板活性下降表现在粘附性、聚集性和某些酶活性降低以及生存期延长等, TXA_2 为血小板聚集的产物并导致不可逆的第二相聚集反应增强,治疗后其水平下降反映了血小板活性降低。由于 PGI_2 具有抑制和解除血小板聚集以及舒张血管平滑肌的作用,糖尿病时其水平下降与 TXA_2 增高有利于微血栓形成,成为糖尿病血管病变的可能因素,而甲磺吡脲使用后 PGI_2 - TXA_2 平衡失调的纠正有利于防止糖尿病性血管并发症。

关于甲磺吡脲对于脂代谢影响的研究很少,本研究发现治疗后 HDLch 与 HDL₃ch 显著升高, HDL₂ch 轻度升高,同时 TC、LDLch 显著下降,病人在治疗前后生活习惯、其他药物的使用以及血糖、血胰岛素水平基本相仿,由此提示甲磺吡脲在改善脂代谢方面可能有一定作用,究竟系直接或间接通过纠正 PGI_2 - TXA_2 平衡失调而影响脂代谢,还是通过其他途径尚需研究。从甲磺吡脲治疗后患者 TXA_2 - PGI_2 平衡与血脂改善的情况看,似有其独到之处,其长期治疗效果有待进一步临床观察。

参 考 文 献

- [1] Serner GGN, et al. Role of prostacyclin and thromboxane A_2 in ischemic heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1984;164:175.
- [2] Mitchell Jr A. Clinical aspects of the arachidonic acid-thromboxane pathway. *Br Med Bull* 1983;39(3):289.
- [3] Halushka PV, et al. Thromboxane and prostacyclin in disease: a review. *Q J Med* 1983;208:461.
- [4] Durrington PN. Serum high density lipoprotein cholesterol subfractions in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Clinica chemica Acta* 1982;120:21.
- [5] Sieradzki J, et al. Effect of prostacyclin and its stable analog: iloprost, upon insulin secretion in isolated pancreatic islets. *Prostaglandins* 1984;28(3):289.
- [6] Harrison HE, et al. Effect of insulin treatment on prostacyclin in experimental diabetes. *Diabetologia* 1980;18:65.
- [7] Pomerantz KB, et al. stimulation of vascular smooth muscle cell prostacyclin and prostaglandin E_2 synthesis by plasma high and low density lipoproteins. *Circulation Res* 1984;54(4):554.
- [8] Fujitani B, et al. Effect of gliclazide on prostaglandin I_2 formation in normal and streptozotocin-induced diabetic animals. *Japan J pharmacol* 1983;33:965.
- [9] Tsuboi T, et al. Effect of gliclazide on prostaglandin and thromboxane synthesis in guinea-pig platelets. *Thromb Res* 1981;21:103.

Effect of Different Hypoglycemic Drugs on ProStacyclin and Thromboxane A₂ Levels in Non-Insulin-Dependent Diabetic Patients

Shan Jichuan Yan Tang Chen Yuju

(Endocrinology Resesarch Unit)

Abstract

This paper reports plasma concentration of TXB₂ and 6-keto-PGF_{1α}, stable metabolites of TXA₂ and PGI₂, and lipids in 114 NIDDM patients treated with different hypoglycemic drugs. The results showed a significantly higher 6-keto-PGF_{1α} levels in the patients receiving insulin therapy than in those receiving glibenclamide or glibenclamide+phenformine therapy. It also showed a higher HDL_c and HDL_{2c} in the patients with insulin therapy. Among the 25 patients with change of hypoglycemic drug therapy from glibenclamide or glibenclamide+phenformine to gliclazide for three months, an obvious increase of plasma 6-keto-PGF_{1α} and a decrease of plasma TXB₂ were observed. In addition, the improved levels of serum lipids was also observed. The results imply that insulin or gliclazide therapy might be helpful in TXA₂-PGI₂ balance in NIDDM patients.

Key words NIDDM Prostacyclin Thromboxane A₂ Gliclazide