

# 吡格列酮对 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中膜厚度的影响

郝亚荣<sup>1</sup>, 何小俊<sup>1</sup>, 周青<sup>2</sup>, 韩其蔚<sup>1</sup>, 何勇<sup>1</sup>

(武汉大学人民医院 1. 老年病科, 2. 超声科, 湖北省武汉市 430060)

[关键词] 内科学; 吡格列酮对糖尿病患者颈动脉内膜中膜厚度的影响; 超声检查; 吡格列酮; 2 型糖尿病; 内膜中膜厚度

[摘要] 目的 探讨吡格列酮对 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中膜厚度的影响。方法 68 名 2 型糖尿病患者, 随机双盲分为吡格列酮组( $n=34$ )和安慰剂组( $n=34$ ), 治疗 3 个月后, 应用 B 超技术检测患者颈动脉内膜中膜厚度, 并检测两组患者服药前后餐后 2 h 血糖、糖基化血红蛋白、血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇水平。结果 与安慰剂组比较, 吡格列酮治疗后颈动脉内膜中膜厚度变小( $P<0.01$ ), 餐后 2 h 血糖、糖基化血红蛋白和甘油三酯水平明显下降( $P<0.01$ ), 高密度脂蛋白胆固醇水平明显增加( $P<0.01$ ), 两组血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇在治疗后无显著性差异。吡格列酮治疗后颈动脉内膜中膜厚度变化值与低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇的变化值密切相关( $P<0.01$ )。结论 吡格列酮能够显著降低 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中膜厚度, 有益于改善 2 型糖尿病患者大血管并发症。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Effects of Pioglitazone on Intima-Medial Thickness of Carotid Artery in Type 2 Diabetic Mellitus Patients

HAO Ya-Rong<sup>1</sup>, HE Xiao-Jun<sup>1</sup>, ZHOU Qing<sup>2</sup>, HANG Qi-Wei<sup>1</sup>, and HE Yong<sup>1</sup>

(1. Department of Geriatrics, 2. Department of Ultrasound, the Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

[KEY WORDS] Pioglitazone; Type 2 Diabetic Mellitus; Intima-Medial Thickness; Low Density Lipoprotein Cholesterol; High Density Lipoprotein Cholesterol

[ABSTRACT] **Aim** To study the effects of pioglitazone on intima-medial thickness (IMT) of carotid artery in type 2 diabetic mellitus (T<sub>2</sub>DM) patients. **Methods** T<sub>2</sub>DM patients ( $n=68$ ) were divided into pioglitazone group ( $n=34$ ) and placebo group ( $n=34$ ) by the rule of random and double-blind. The IMT of carotid artery was detected by B-mode ultrasound 3 months later. After 3 months treatment, postprandial blood glucose (PBG), HbA<sub>1c</sub>, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDLC) and high density lipoprotein cholesterol (HDLC) were measured. **Results** IMT of carotid artery in pioglitazone group was significantly lower than that in placebo group ( $P<0.01$ ). Compared with placebo group, the serum levels of PBG, HbA<sub>1c</sub> and TG in pioglitazone treatment group were significantly lower ( $P<0.01$ ) and the level of HDLC was markedly increased ( $P<0.01$ ). No significant difference of TC and LDLC was found between the two groups. The decreased IMT of carotid artery was significantly associated with change of LDLC and HDLC. **Conclusion** Pioglitazone could significantly reduce IMT of carotid artery in T<sub>2</sub>DM patients and have positive effects on improving vascular complications of T<sub>2</sub>DM patients.

颈动脉粥样斑块形成以及内膜中膜增厚是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的早期表现之一, 吡格列酮是应用于临床的一种胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类(thiazolidinedione, TZD)药物, 本实验应用 B 超技术检测颈动脉内膜中膜厚度(intima-medial thickness, IMT), 探讨吡格列酮对 2 型糖尿病(type 2 diabetic mellitus, T<sub>2</sub>DM)患者颈动脉 IMT 的影响, 并观察其对

糖、脂代谢相关指标的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象及分组

选择血糖控制不佳( $7.5\%<\text{HbA}_{1c}<11\%$ )的 T<sub>2</sub>DM 患者 68 例, 符合 1999 年 WHO 诊断标准, 其中男 40 例, 女 28 例, 年龄  $63.8\pm9.7$  岁, 病程  $6.48\pm4.62$  年, 均经彩色多普勒超声检测, 探测到脂类物质沉积使颈动脉 IMT $>1.2$  mm, 诊断为颈动脉粥样硬化。试验前患者均接受磺脲类降血糖药物治疗 $\geq 1$  个月, 受试期间磺脲类药物剂量不变。根据随机双盲原则将患者分为吡格列酮组( $n=34$ )和安慰剂

[收稿日期] 2004-11-01

[修回日期] 2005-08-29

[作者简介] 郝亚荣, 博士, 主治医师, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及防治, E-mail 为 haoyr1973@163.com。何小俊, 副教授, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及防治。周青, 博士, 主治医师, 研究方向为心血管超声。

组( $n=34$ ),吡格列酮(每片15 mg)与安慰剂外观、大小、颜色、气味、包装完全相同,均由北京太洋药业有限公司提供。两组服药方法相同,均在原治疗方案的基础上加用吡格列酮和安慰剂,每日1片,早餐前30 min口服,疗程为3个月。

## 1.2 超声检查

使用美国通用公司LOGIQ500型彩色超声多普勒,高频血管探头频率为7.5 MHz,受检者取仰卧位,头部偏向非检查侧,充分暴露颈部,由操作者沿胸锁乳突肌外缘扫查,取动脉管壁最厚、距此近心1 cm及远心1 cm三处,测量颈动脉管腔—内膜界面之前缘到中层—外膜界面之前缘的距离,其平均值为受检者的IMT值。

## 1.3 血清检测

治疗前后分别测定餐后2 h血糖(postprandial blood glucose, PBG)、糖基化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)及血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)。

## 1.4 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 $t$ 检验,相关分

析用多元回归分析, $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基本情况比较

两组间性别、年龄、病程、体质指数无统计学差异,见表1(Table 1)。

表1. 患者一般资料( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. General data of patients

分 组	吡格列酮组	安慰剂组
男/女	19/15	18/16
年龄(岁)	62.3 $\pm$ 9.47	64.1 $\pm$ 10.01
病程(年)	6.16 $\pm$ 5.78	6.56 $\pm$ 5.19
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.05 $\pm$ 2.87	23.97 $\pm$ 3.23

### 2.2 颈动脉内膜中膜厚度、血糖和血脂的变化

治疗前两组患者的颈动脉IMT、PBG、HbA1c、TC、TG、LDLC、HDLc无明显差别( $P > 0.05$ )。治疗后吡格列酮组颈动脉IMT值变小,安慰剂组IMT值增加,二者比较有显著性差异( $P < 0.01$ );治疗后吡格列酮组PBG、HbA1c、TG较安慰剂组明显下降( $P < 0.01$ ),而HDLc明显增加( $P < 0.01$ ),TC和LDLC在治疗后无明显改变(表2, Table 2)。

表2. 两组治疗前后各参数变化值的比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=34$ )

Table 2. Comparison of parameters changes in two groups before and after treatment

分 组	吡格列酮组		安慰剂组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IMT (mm)	1.36 $\pm$ 0.17	1.24 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>	1.35 $\pm$ 0.18	1.45 $\pm$ 0.20
PBG (mmol/L)	9.64 $\pm$ 1.13	7.82 $\pm$ 1.70 <sup>a</sup>	9.92 $\pm$ 1.49	9.87 $\pm$ 1.56
HbA1c	9.30% $\pm$ 1.52%	7.80% $\pm$ 1.27% <sup>a</sup>	9.25% $\pm$ 1.49%	9.02% $\pm$ 1.34%
TC (mmol/L)	5.61 $\pm$ 1.01	5.57 $\pm$ 0.98	5.52 $\pm$ 0.87	5.48 $\pm$ 0.99
TG (mmol/L)	2.02 $\pm$ 0.96	1.41 $\pm$ 0.83 <sup>a</sup>	2.04 $\pm$ 0.90	1.99 $\pm$ 0.19
LDLC (mmol/L)	3.40 $\pm$ 0.83	3.42 $\pm$ 0.79	3.43 $\pm$ 0.91	3.45 $\pm$ 0.86
HDLc (mmol/L)	0.93 $\pm$ 0.17	1.21 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>	0.92 $\pm$ 0.16	0.94 $\pm$ 0.14

a:  $P < 0.01$ , 与安慰剂组治疗后比较。

### 2.3 颈动脉内膜中膜厚度的变化值与各参数的变化值的相关性

吡格列酮治疗后颈动脉IMT的变化值与TG和HDLc变化值呈正相关,与PBG、HbA1c、TC、LDLC、HDLc变化值无相关性(表3, Table 3)。

## 3 讨论

近年来,随着超声技术的发展,应用高频超声技术测定浅表动脉的IMT成为临床监测As消长改变

的一种简单方法<sup>[1,2]</sup>。颈As的病变程度与心脑血管疾病的发生直接相关<sup>[3]</sup>,通过观察颈As程度,可客观地估计以As为病理基础的心脑血管疾病的发病危险性及治疗效果。

既往降低血糖被认为是治疗糖尿病的主要目标。UKPDS也提示控制血糖可以使T<sub>2</sub>DM微血管并发症的可能性减少35%,但仅仅控制血糖尚不足以明显减少T<sub>2</sub>DM的大血管并发症的发生<sup>[4]</sup>。研究证明胰岛素抵抗不仅与T<sub>2</sub>DM的发生有关,也是心血

表 3. 治疗后颈动脉内膜中膜厚度的变化值与各参数的变化值的相关性

Table 3. Coefficient of intima-medial thickness changes of carotid artery with parameters changes after treatment

指 标	r	P 值
PBG	0.1766	0.2~0.4
HbA1c	0.1587	0.2~0.4
TC	0.1208	0.4~0.5
TG	0.5439	<0.001
LDLC	0.2521	0.1~0.2
HDLc	0.5125	0.002

管疾病的重要危险因素<sup>[5]</sup>。因而,降低高血糖的同时能减轻胰岛素抵抗,改善胰岛 $\beta$ 细胞功能,则可能收到更佳效果。

抗糖尿病药物 TZD 是一类针对胰岛素抵抗的新药,此类药物通过激活过氧化体增殖物激活型受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ),调控许多胰岛素反应性基因的转录,增强脂肪、肌肉和肝脏等组织对胰岛素的敏感性,并抑制肝脏内的糖异生。目前在临床可以使用的仅有马来酸罗格列酮和盐酸吡格列酮两种,动物实验证实盐酸吡格列酮可增加脂肪、肌肉和肝脏组织对葡萄糖的利用,并抑制肝脏葡萄糖输出。给糖尿病动物模型服用吡格列酮,可显著降低其高血糖、高胰岛素和高 TG 状态,升高 HDLC<sup>[6]</sup>。高 TG 血症及低 HDLC 正是 T<sub>2</sub>DM 脂质代谢紊乱的特征,是 As 危险性增高的危险因素。鉴于吡格列酮的上述优点,我们观察了其血糖控制不佳的 T<sub>2</sub>DM 患者的血糖、血脂及颈动脉 IMT 的影响,结果显示吡格列酮降低 T<sub>2</sub>DM 患者高血糖、高 TG 状态,改善低 HDLC 状态,但对 TC、LDLC 无明显影响,能有效地降低颈动脉 IMT 值,而且治疗 3 个月后颈动脉 IMT 变化值与 TG、HDLc 的改善有一定的相关性,这说明吡格列酮在 T<sub>2</sub>DM 患者中具有抗 As 作用。吡格列酮作为 PPAR $\gamma$  激动剂具有抗 As 的作用,其机制目前还不清楚,可能与以下原因有关: PPAR $\gamma$  激动剂可能抑制单核细胞/巨噬细胞的功能,抑制单核细胞炎性细胞因子的产生<sup>[7]</sup>,抑制巨噬细胞一氧化氮合酶的表达<sup>[8]</sup>,诱导巨噬细胞凋亡<sup>[9]</sup>; ④PPAR $\gamma$  激动剂抑制内皮细胞粘附因子的表达<sup>[10]</sup>,以减少白细胞与内皮细胞的相互作用或抑制单核细胞/巨噬细胞形成斑块<sup>[11,12]</sup>;

④PPAR $\gamma$  激动剂可能直接作用于血管平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC),抑制血管 SMC 的生长<sup>[13]</sup>,抑制血管 SMC 对钙的摄入使血管舒张<sup>[14]</sup>。此外 PPAR $\gamma$  激动剂还抑制对血管 SMC 移行起作用的基质金属蛋白酶表达<sup>[15]</sup>。

本实验结果提示吡格列酮能够显著降低 T<sub>2</sub>DM 患者颈动脉 IMT,有益于改善 T<sub>2</sub>DM 患者大血管并发症。但本实验仅观察了吡格列酮用药 3 个月后的 IMT 等的变化,长期疗效还有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Espeland MA, Hoen H, Byington R, Howard G, Riley WA, Furberg CD, et al. Spatial distribution of carotid intima-medial thickness as measured by B-mode ultrasonography. *Stroke*, 1994, **25** (9): 1812-1819
- [2] 许竹梅,赵水平,范平. 超声测量颈动脉内膜中层厚度与颈动脉斑块的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **8** (2): 165-168
- [3] 程洁,吕宝经,郑宏超,徐伟平,张亚臣. 颈动脉粥样硬化与冠状动脉狭窄程度的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (1): 65-68
- [4] Bretzel RG, Voigt K, Schatz H. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) implications for the pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1998, **106** (4): 369-372
- [5] Haffner SM. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease. *American J Cardiology*, 1999, **84** (1A): 11J-14J
- [6] Kennitz JW, Elson DF, Roecker EB, Baum SF, Bergman RN, Meglasson MD, et al. Pioglitazone increases insulin sensitivity, reduces blood glucose, insulin, and lipid levels, and lowers blood pressure, in obese, insulin-resistant rhesus monkeys. *Diabetes*, 1994, **43** (2): 204-211
- [7] Jiang C, Ting A, Seed B. PPAR- $\gamma$  agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*, 1998, **391** (6662): 82-86
- [8] Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*, 1998, **391** (6662): 79-82
- [9] Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Torra IP, Delerive P, Majd Z, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$  and  $\gamma$  induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem*, 1998, **273** (40): 25573-25580
- [10] Wang N, Verna L, Chan NG, Chen J, Li H, Forman BM, et al. Constitutive activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  suppresses proinflammatory adhesion molecules in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem*, 2002, **277** (37): 34176-34181
- [11] Jackson SM, Parhami F, Xi XP, Berliner JA, Hsueh WA, Law RE, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators target human endothelial cells interaction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (9): 2094-2104
- [12] Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  activators. *Circulation*, 2000, **101** (3): 235-238
- [13] Igarashi M, Hirata A, Yamaguchi H, Tsuchiya H, Ohnuma H, Tominaga M, et al. Characterization of an inhibitory effect of pioglitazone on balloon-injured vascular smooth cell growth. *Metabolism: clinical and experimental*, 2001, **50** (8): 955-962
- [14] Buchanan TA, Meehan WP, Jeng YY, Yang D, Chan TM, Nadler JL, et al. Blood pressure lowering by pioglitazone: evidence for a direct vascular effect. *J Clin Invest*, 1995, **96** (1): 354-360
- [15] Marx M, Schonbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 1998, **83** (11): 1097-1103

(此文编辑 文玉珊)