

# 瑞格列奈重塑早相,全面控糖

肖新华

〔作者简介〕 肖新华,医学博士,博士生导师。中华医学会糖尿病学分会委员,北京中西医结合学会糖尿病专业委员会副主任委员。主持申请多项国家级科研课题。参与多部学术专著的编写,担任《糖尿病现代治疗学》副主编,《中华医学杂志》英文版特邀编委,《中华糖尿病杂志》、《内科急危重杂志》和《国际糖尿病》等杂志编委。发表论文及综述 150 余篇,其中发表在《Diabetes Care》和《Metabolism》等在内的 SCI 文章 15 篇。

早相胰岛素分泌早在 20 世纪 60 年代即被发现,但直至 20 世纪 90 年代前仍未得到重视。1999 年美国 PIMA 印第安人研究首次揭示,早相胰岛素分泌缺陷是 2 型糖尿病(T2DM)发生的病理生理基础之一。该研究结果显示,早相胰岛素分泌减低的受试者经过一定时间后,逐步演变为糖耐量减低(IGT),进而发展为糖尿病;而早相胰岛素分泌无显著降低的受试者则糖耐量仍保持正常,未进展为糖尿病。这一结果提示,胰岛素早相分泌缺陷是 T2DM 发病的关键因素之一。

## 一、早相分泌是胰岛素发挥降糖作用的关键因素之一

1. 正常胰岛素分泌呈双时相:在生理状态下,胰岛受到血糖刺激后迅速将快速库中储存的胰岛素分泌并释放入血形成早相胰岛素分泌,作用持续 5 ~ 10min。如果血糖水平仍较高,胰岛将重新合成胰岛素(称为稳态库),并缓慢、持久地释放入血形成晚相,作用可持续 2 ~ 3h。血糖升高越快,早相胰岛素分泌越多,即早相胰岛素分泌与血糖升高速率呈正相关。正常人晚相分泌并不明显,当早相胰岛素耗尽后血糖水平仍较高时,胰岛素重新合成并大量分泌入血,会形成明显的晚相胰岛素分泌。晚相胰岛素分泌与高血糖持续时间相关,如果早相胰岛素分泌已将血糖水平降至正常,就不存在大量的晚相胰岛素分泌。

2. 早相胰岛素分泌作用贯穿胰岛素作用全程:胰岛素分泌后,首先进入肝脏,之后进行血液循环,最后到达外周组织。早相胰岛素可在这 3 大部分分别作用于肝糖输出和葡萄糖摄取两个途径,从而发挥降糖作用。

肝脏是胰岛素的第 1 个靶器官。肝窦中的胰岛素浓度测量曲线显示,其形态与胰腺内胰岛素分泌曲线几乎一致,均有类似早相分泌的形态存在。肝窦内的早相胰岛素直接抑制肝糖输出。动物实验显示,早相分泌缺失时肝糖输出偏高,而恢复早相分泌后,肝糖输出迅速降低。

胰岛素经肝脏灭活约 50% 后,到达外周血液循环。在外周血中,胰岛素水平仍呈双时相分泌。离开肝脏到达血液循环后,早相胰岛素仍可抑制肝糖输出,称为间接抑制。高糖钳夹试验结果显示,当血液循环中存在早相胰岛素分泌时,肝糖输出很少。而早相胰岛素分泌缺失时,肝糖输出不受明显抑制,其结果是血糖显著升高。目前认为,早相胰岛素分泌可通过多种机制抑制肝糖输出,包括抑制胰高血糖素分泌、抑制脂肪及蛋白质分解从而减少糖异生原料以及通过下丘脑调节肝糖输出等。

外周组织是胰岛素的末端靶器官,早相胰岛素分泌影响外周组织胰岛素浓度及葡萄糖摄取率。研究显示,存在胰岛素早相分泌时,外周组织胰岛素在 120min 内可保持在较高的水平,葡萄糖摄取明显增加,而早相胰岛素分泌缺失时,外周组织胰岛素水平升高缓慢,葡萄糖摄取减少。

3. 早相缺失是导致餐后血糖升高的主要原因:肝糖输出增加与外周组织葡萄糖摄取减少是 T2DM 餐后血糖升高的主要原因。研究显示,与健康受试者相比,T2DM 患者肝糖输出明显增加,且外周组织葡萄糖摄取总量明显减少。早相胰岛素可调节肝糖输出及外周组织葡萄糖摄取,在降低餐后血糖的过程中发挥重要作用。

## 二、瑞格列奈重塑早相胰岛素分泌,全面控糖

1. 瑞格列奈重塑早相胰岛素分泌:2005 年,上海

瑞金医院宁光教授等纳入 10 例初发 T2DM 患者[既往未接受降糖治疗,糖化血红蛋白(HbA1c)水平 $\leq 7.5\%$ ]及 6 名健康者进行了一项研究,服药 15min 后静脉葡萄糖耐量试验(IVGTT)结果显示,与其他磺脲类药物相比,T2DM 患者接受瑞格列奈(诺和龙<sup>®</sup>)治疗后,早相胰岛素分泌恢复,且与健康受试者无显著差异,提示瑞格列奈较格列吡嗪、格列本脲等传统磺脲类促泌剂可间接改善胰岛素早相分泌。另一项多中心、随机、对照、开放试验纳入 60 例新诊断 T2DM 患者[HbA1c 水平为  $6.5\% \sim 8.5\%$ ,空腹血糖(FPG)水平为  $6.0 \sim 11.1\text{mmol/L}$ ],随机给予瑞格列奈、格列美脲或格列齐特单药治疗 1 个月,结果显示,治疗后 3 组患者早相胰岛素分泌指数( $\Delta\text{I30}/\Delta\text{G30}$ )分别为 7.01、5.12 与 3.63mU/mmol,瑞格列奈组早相胰岛素分泌指数更高,提示瑞格列奈可更好地重塑胰岛素早相分泌。

2. 瑞格列奈抑制肝糖输出,增加外周组织葡萄糖摄取:一项研究纳入既往服用磺脲类药物的 T2DM 患者,给予瑞格列奈治疗 4 周后结果显示,瑞格列奈抑制餐后肝糖输出,使之达到健康人群水平(30~150min 曲线下面积与健康对照组比较无统计学差异)。另一项为期 3 周的固定剂量、开放、安慰剂对照交叉研究纳入 11 例接受饮食干预及口服药治疗的 T2DM 患者,3 周后高胰岛素正糖钳夹试验检测葡萄糖摄取率结果显示,与二甲双胍单药相比,瑞格列奈联合二甲双胍治疗组患者葡萄糖摄取率明显增加,联合治疗组的 1、2、3h 葡萄糖摄取率分别较单药组增加 63%、77% 及 28%。此外,研究还显示,瑞格列奈联合二甲双胍可显著增加胰岛素敏感度达 35%,提示两药联用增加胰岛素敏感度具有协同作用。

3. 瑞格列奈全面控制糖,安全性好:Johansen 等总结多项研究后发现,瑞格列奈可在基线水平上将

T2DM 患者的餐后血糖水平降低  $3.7 \sim 7.2\text{mmol/L}$ 。全天血糖绝大部分为餐后血糖及餐后吸收状态的血糖,因此餐后血糖的良好控制为全天血糖控制提供了良好基础。随着患者餐后血糖水平的降低,空腹血糖及 HbA1c 水平也随之下落,降低值分别为  $1.8 \sim 3.9\text{mmol/L}$  及  $1.5\% \sim 2.0\%$ 。2006 年美国糖尿病学会/欧洲糖尿病研究学会(ADA/EASD)专家共识指出,瑞格列奈的降糖能力与二甲双胍或磺脲类降糖药相当,可降低 HbA1c 水平达到 1.5%。

对 4 项为期 1 年的双盲研究进行荟萃分析显示,与磺脲类药物相比,患者服用瑞格列奈后重度低血糖发生率降低 60%(分别为 3.27% 和 1.31%)。瑞格列奈所致重度低血糖少见可能与以下 5 方面相关:①快速吸收、快速代谢的药代动力学特点,0~30min 起效,1h 达峰,半衰期 1h,血糖可及时回复至基础水平;②极少经肾脏代谢,药物不易蓄积,且代谢产物无降糖作用;③血糖依赖性降糖,即仅在体内血糖水平高时才发挥降糖作用,而体内血糖水平较低时不再促进胰岛素分泌;④剂量可调节范围广;⑤服用方式灵活,餐前 0~30min 服用均可,不进餐不用药,随餐服药,避免了漏餐和延误用餐引起的低血糖。此外,该分析还显示,瑞格列奈组患者低血糖反应多发生于白天,而格列本脲组则更多发生于午夜后,这也提示瑞格列奈组的低血糖反应更易管理。

早相胰岛素分泌缺失是 T2DM 发生的病理生理基础之一,在 T2DM 的发生、发展进程中具有重要作用。肝糖输出和外周组织葡萄糖摄取异常是 T2DM 餐后血糖升高的主要原因,早相胰岛素分泌通过调节肝糖输出及外周组织葡萄糖摄取率,降低餐后血糖,对发挥降糖功效具有关键作用。多项研究显示,瑞格列奈可以重塑胰岛素早相分泌,抑制肝糖输出,提高外周组织葡萄糖摄取率,进而全面控制血糖。

(转载自 2013 年 4 月 11 日《中国医学论坛报》)

## 《医学研究杂志》编辑部启用远程稿件处理系统的启事

《医学研究杂志》编辑部已经启用远程稿件处理系统,请各位作者登陆《医学研究杂志》网站:<http://www.yxyjzz.cn>,注册登陆投稿系统,填写作者相关信息后进行投稿。咨询电话:010-52328679(单政编辑)。

《医学研究杂志》编辑部