

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.16.013

替米沙坦对 2 型糖尿病合并高血压患者胰岛素抵抗及氧化应激水平的影响

刘继红¹,王乾了²,程汝兰²,张洪福²,叶丽萍²,王晓玲²,黄建平²

1. 重庆北部宽仁医院体检中心,重庆 401121;2. 四川省什邡市人民医院肾内科,四川什邡 618400

摘要:目的 探讨替米沙坦对 2 型糖尿病合并高血压患者胰岛素抵抗及氧化应激水平的影响。方法 将四川省什邡市人民医院 2012 年 1 月至 2013 年 6 月收治的 60 例 2 型糖尿病合并高血压患者分为治疗组和对照组,每组 30 例,分别给予替米沙坦(80 mg,每天 1 次)、硝苯地平(10 mg,每天 2 次)治疗 24 周。检测并观察 2 组患者空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、氧化应激指标[血浆硫氧还蛋白(TRX)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、丙二醛(MDA)]的水平变化。**结果** 用药 24 周后,治疗组空腹血糖、HOMA-IR 较用药前降低($P<0.05$),空腹胰岛素水平较用药前升高($P<0.05$);治疗组 TRX、SOD、CAT 水平较对照组升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗组 MDA 水平较对照组降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,2 组间空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 24 周后,治疗组空腹血糖、HOMA-IR 较对照组降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组空腹胰岛素水平较对照组升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 替米沙坦可以改善 2 型糖尿病合并高血压患者的胰岛素抵抗,这可能与减轻氧化应激损伤有关。

关键词:替米沙坦; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 氧化应激

中图法分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)16-2350-03

Effect of telmisartan on insulin resistance and oxidative stress levels in patients with type 2 diabetes and hypertension

LIU Jihong¹,WANG Qianliao²,CHENG Rulan²,ZHANG Hongfu²,
YE Liping²,WANG Xiaoling²,HUANG Jianping²

1. The Health Physical Examination Center, North-Kuanren General Hospital, Chongqing 401121, China; 2. Department of Nephrology, Shifang People's Hospital, Shifang, Sichuan 618400, China

Abstract:**Objective** To explore the effect of telmisartan on insulin resistance and oxidative stress levels in patients with type 2 diabetes and hypertension. **Methods** Sixty patients with type 2 diabetes and hypertension from January 2012 to June 2013 in the Shifang People's Hospital were divided into treatment group and control group, 30 patients in each group were given telmisartan (80 mg, once a day) and nifedipine (10 mg, twice a day), treatment for 24 weeks. Fasting blood glucose, fasting insulin, insulin resistance index (HOMA-IR) and oxidative stress indexes, including plasma thioredoxin (TRX), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and malondialdehyde (MDA) were observed. **Results** After 24 weeks of treatment, fasting blood glucose and HOMA-IR in the treatment group were lower than those before treatment ($P<0.05$), and fasting insulin level was higher than that before treatment ($P<0.05$); the levels of TRX, SOD and CAT in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$); the MDA level of the treatment group was lower than that of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in fasting blood glucose, fasting insulin and HOMA-IR between the two groups ($P>0.05$). After 24 weeks of treatment, fasting blood glucose and HOMA-IR in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$); the fasting insulin level in the treatment group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Telmisartan can improve insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension, which may be related to alleviating oxidative stress injury.

Key words: telmisartan; type 2 diabetes mellitus; insulin resistance; oxidative stress

作者简介:刘继红,女,主治医师,主要从事内科学研究。

本文引用格式:刘继红,王乾了,程汝兰,等.替米沙坦对 2 型糖尿病合并高血压患者胰岛素抵抗及氧化应激水平的影响[J].检验医学与临床,2021,18(16):2350-2352.

随着人们生活水平不断提高,我国糖尿病人数不断增加,糖尿病成为威胁人类健康的常见慢性病之一,且主要为 2 型糖尿病^[1]。随着病程进展,糖尿病患者常合并有高血压。对于 2 型糖尿病合并高血压的患者,选择一种不仅能降压,而且可以减轻胰岛素抵抗的药物,无疑是比较理想的选择。本研究选择 2 型糖尿病合并高血压患者为研究对象,探讨降压药物替米沙坦对胰岛素抵抗的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取四川省什邡市人民医院 2012 年 1 月至 2013 年 6 月收治的 60 例 2 型糖尿病合并高血压患者为研究对象,所有患者均符合 WHO 糖尿病

分型中 2 型糖尿病的诊断标准。既往均未规律使用降压药,血压 1~2 级,糖化血红蛋白 6%~8%。将患者分为治疗组与对照组,每组 30 例。对照组与治疗组治疗前年龄、糖尿病病程、血压、空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

1.2 治疗方法 治疗组给予替米沙坦(商品名美卡素,上海勃林格殷格翰药业有限公司,批号 J20040108),每次 80 mg,每天 1 次。对照组给予硝苯地平缓释片(上海世康特制药有限公司,国药准字 H2006814),每次 10 mg,每天 2 次。2 组治疗疗程均为 24 周,治疗期间降糖方案未调整。

表 1 2 组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄 (岁)	糖尿病病程 (年)	血压(mm Hg)		空腹血糖 (mmol/L)	空腹胰岛素 (μU/mL)	糖化血红蛋白 (%)
				收缩压	舒张压			
对照组	30	64.0±13.9	8.3±3.0	152.7±6.7	81.7±8.2	9.7±4.7	5.2±1.9	7.6±0.4
治疗组	30	63.9±10.0	7.4±3.0	153.4±6.6	83.2±7.3	8.9±3.1	5.8±1.7	7.4±0.4

1.3 观察指标 观察用药前后空腹血糖、空腹血浆胰岛素、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、氧化应激指标[血浆硫氧还蛋白(TRX)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、丙二醛(MDA)]水平。TRX 采用 TRX 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒,使用双抗体夹心 ABC-ELISA 法。SOD 采用 SOD 检测试剂盒,CAT 采用 CAT 检测试剂盒,MDA 采用 MDA 检测试剂盒,SOD、CAT、MDA 均使用化学比色法测定。 $HOMA-IR=空腹血浆胰岛素(\mu U/mL)\times空腹血糖(mmol/L)/22.5^{[2]}$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,其中 HOMA-IR 呈偏态分布,取自然对数使之呈正态分布后进行统计分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗组、对照组用药前后空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 比较 治疗组使用替米沙坦治疗 24 周后,空腹血糖、HOMA-IR 较用药前降低($P<0.05$),空腹胰岛素水平较用药前升高($P<0.05$)。对照组使用硝苯地平治疗 24 周后,空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 治疗组、对照组组间空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 比较 治疗前,2 组间空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 24 周后,治疗组空腹血糖、HOMA-IR 较对照组降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组空腹胰岛素水平较对照组升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 用药 24 周后治疗组、对照组组间 TRX、SOD、

CAT、MDA 水平比较 用药 24 周后,治疗组 TRX、SOD、CAT 水平较对照组升高,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组 MDA 水平较对照组降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 治疗组、对照组用药前后、组间空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 比较($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	时间	空腹血糖 (mmol/L)	空腹胰岛素 (μU/ml)	HOMA-IR
对照组	治疗前	9.7±4.7	5.2±1.9	2.2±1.4
	治疗后	9.4±4.5	5.6±1.7	2.4±1.4
治疗组	治疗前	8.9±3.1	5.8±1.7	2.2±1.0
	治疗后	6.1±1.5 ^{ab}	6.5±1.6 ^{ab}	1.8±0.6 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 用药 24 周后治疗组、对照组组间 TRX、SOD、CAT、MDA 水平比较($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	TRX (pg/mL)	SOD (pg/mL)	CAT (pg/mL)	MDA (nmol/mL)
对照组	1 117.8±299.3	1 176.5±150.3	352.0±49.2	107.7±28.5
治疗组	1 301.1±392.3 ^a	1 512.4±153.9 ^a	421.8±34.4 ^a	92.5±25.2 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

本研究结果显示,2 型糖尿病合并高血压患者使用替米沙坦治疗 24 周后,胰岛素抵抗与对照组比较得到改善,血糖较治疗前下降,这与国内其他研究一致^[3-5]。有研究显示,血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂替米沙坦除了能降低血压外,还能减轻糖尿病患者的胰岛素抵抗,并且耐受性好,据报道该药与过氧化物酶增殖物激活受体的激活有关^[6-7],但是其如何改善胰岛

素抵抗的作用机制尚不完全明确。使用替米沙坦的治疗组血浆中 SOD、CAT 等抗氧化应激的酶类较对照组高,提示体内氧化应激水平较低,这与动物实验的研究一致^[8]。2 型糖尿病患者处于慢性高血糖的内环境,正常机体作为营养物质利用的葡萄糖成为一种有毒的物质,其对胰岛产生的毒性作用已经被证实,这种糖毒性作用是通过多条生化途径产生的,包括葡萄糖的自身氧化、蛋白激酶 C 的活化、丙酮醛的形成和糖化、氨基己糖代谢、山梨醇形成和氧化磷酸化,这些途径的共同产物就是活性氧族,过多的活性氧族引起氧化应激,损伤胰岛 β 细胞功能,引起胰岛素基因表达减少,并诱导细胞凋亡,使胰岛分泌的胰岛素逐渐减少^[9]。由此可见,氧化应激是糖尿病胰岛功能损伤的中心环节,介导了胰岛素抵抗、糖耐量受损。本研究利用药物改善体内氧化应激水平,胰岛素抵抗也随之减轻。

研究报道,肾素-血管紧张素系统阻滞剂能够减少糖尿病高危人群的发病风险,其原因可能为拮抗胰腺局部肾素-血管紧张素系统所引起的氧化应激,增加胰岛素分泌,减少胰岛细胞的凋亡和纤维化,改善胰岛功能^[10-13],该类药物对作为氧化还原体系重要组成部分的 TRX 及相关系统的调节有着一定作用^[8]。因此,本研究使用替米沙坦,一种血管紧张素 II 受体阻滞剂,干预体内 TRX 水平,减轻氧化应激,改善胰岛功能。

TRX 及其相互作用蛋白与糖尿病胰岛的氧化应激密切相关^[14-18]。TRX 是一种相对分子质量仅 12×10^3 的蛋白质,具有氧化还原活性;它的一个含半胱氨酸残基的保守活性位点能够被 TRX 还原酶还原,并且这一过程为可逆的。TRX 参与了大量的还原过程,使细胞抵御活性氧中间产物的毒性,达到保护细胞功能的目的^[14]。动物实验中证实,替米沙坦能干预胰岛 TRX 表达^[8],但替米沙坦如何干预人体 TRX 的表达,从而起到保护胰岛的作用,目前尚缺乏相关研究,还需进一步证实。

综上所述,替米沙坦能够一定程度上减轻机体的氧化应激水平,减轻胰岛素抵抗,改善糖耐量减低,有利于延迟糖尿病及其并发症进程。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 4(38): 292-344.
- [2] 曹晨, 余江毅, 吴东明. 肿瘤坏死因子转化酶与胰岛素抵抗指数的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(19): 2850-2852.
- [3] 郑喜兰, 赵紫琴, 田凤石, 等. 替米沙坦对高脂喂养 OLETF 大鼠脂肪组织 LPIN1 表达的影响[J]. 天津药学, 2018, 30(2): 5-8.
- [4] 张叙填, 张敏, 张卓君, 等. 替米沙坦治疗糖尿病合并高血

压的临床有效性与应用价值探究[J]. 中国实用医药, 2016, 32(11): 17-19.

- [5] 王小凤, 张红斌, 赵明, 等. 替米沙坦与苯磺酸左旋氨氯地平治疗单纯空腹血糖受损高血压患者的疗效比较[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(9): 877-881.
- [6] NARUSE M, KOIKE Y, KAMEI N, et al. Effects of azilsartan compared with telmisartan on insulin resistance in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus: an open-label, randomized clinical trial[J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0214727.
- [7] AYZA M A, ZEWDIE K A, TESFAYE B A, et al. Anti-diabetic effect of telmisartan through its partial PPAR γ -agonistic activity[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 3627-3635.
- [8] 刘继红, 刘东方, 王南楠, 等. 替米沙坦对糖尿病大鼠胰岛硫氧还蛋白与硫氧还蛋白相互作用蛋白表达的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(6): 52-56.
- [9] EGUCHI N, VAZIRI N D, DAFOE D C, et al. The Role of oxidative stress in pancreatic β cell dysfunction in diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1509.
- [10] KIM Y H, HER A Y, JEONG M H, et al. Impacts of renin-angiotensin system inhibitors on two-year clinical outcomes in diabetic and dyslipidemic acute myocardial infarction patients after a successful percutaneous coronary intervention using newer-generation drug-eluting stents[J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99(30): e21289.
- [11] CHEN C, LI L, QIN H, et al. Effects of irbesartan pretreatment on pancreatic β -cell apoptosis in STZ-induced acute prediabetic mice[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 8616194.
- [12] 张许梅, 王瑾, 霍海燕, 等. 血管紧张素 II 1 型受体自身抗体可上调 TXNIP 导致大鼠胰岛 β 细胞系 INS-1 凋亡[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(11): 1548-1555.
- [13] 冯艳金, 王瑾, 曹竹杰, 等. 血管紧张素 II 通过其 1 型受体诱导胰岛 β 细胞 TXNIP 的表达[J]. 生理学报, 2018, 70(2): 149-157.
- [14] 刘继红. 硫氧还蛋白及其相互作用蛋白与糖尿病胰岛功能[J]. 实用医院临床杂志, 2013, 10(4): 208-210.
- [15] 何其睿, 李杨, 邓文珍, 等. 硫氧还蛋白相互作用蛋白通过诱导氧化应激促进肾脏纤维化的发生[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(22): 2061-2067.
- [16] 邓文珍, 李杨, 贾彦军, 等. 过表达硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)通过激活 p38MAPK 通路促进 MIN6 细胞凋亡[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(10): 1323-1327.
- [17] 赵永才, 宋光耀, 李新胜. 糖耐量减低合并高甘油三酯血症患者硫氧还蛋白相互作用蛋白与胰岛功能的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(12): 1086-1089.
- [18] 郝亚楠, 崔华清, 邓蒙生, 等. 硫氧还蛋白互作蛋白及其相关靶点药物的研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(8): 1136-1139.