

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.13.013

文章编号: 1005-8982(2016)13-0068-07

论著

沙格列汀对 2 型糖尿病 Nesfatin-1 分泌及代谢调节的临床研究

陈宽林¹, 卓铁军², 王健³, 梅青⁴

(1. 江苏健康职业学院 全科医学教研室, 江苏 南京 211800; 2. 江苏省老年医院, 江苏 南京 210024; 3. 江苏省南京市红花卫生服务中心, 江苏 南京 210001; 4. 江苏省南京市秦虹卫生服务中心, 江苏 南京 210006)

摘要:目的 沙格列汀能有效改善 2 型糖尿病(T2DM)糖代谢, Nesfatin-1 是摄食行为和能量代谢调节的重要因子。为探讨沙格列汀对 T2DM 患者 Nesfatin-1 分泌调节及糖脂代谢、血压调节的作用, 观察其治疗前后 Nesfatin-1 水平变化, 并与同期其他非二肽基酶-4 (DPP-4) 抑制剂治疗患者进行比较。**方法** 门诊治疗的 T2DM 患者 102 例(男:女=48:54), 其中治疗组 51 例(男:女=24:27)使用包含沙格列汀口服降糖药物; 同期 51 例(男:女=24:27)未使用 DPP-4 抑制剂治疗的 T2DM 患者作为对照组。观察和比较基线及 3、6 和 12 个月时 Nesfatin-1、C-肽 (C-P)、稳态 β 细胞功能评价指数 (HOMA- β)、稳态胰岛素评价指数 (HOMA-IR)、糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、体重指数(BMI)及血压变化。**结果** 治疗组血清 Nesfatin-1 分泌上调, C-P 水平升高, 显著改善 HOMA-IR、HOMA- β 以及糖脂代谢, 降低 BMI 和血压。单因素直线回归分析显示, Nesfatin-1 与 HOMA- β 、C-P 以及 HDL-C 呈正相关, 与其他指标呈负相关。**结论** 沙格列汀能促进 T2DM 患者 Nesfatin-1 分泌, 有效改善胰腺 β 细胞功能、胰岛素抵抗及糖脂代谢, 降低 BMI 和调节血压。沙格列汀可以通过上调 Nesfatin-1 分泌, 在 T2DM 患者中发挥潜在的重要作用。

关键词: 沙格列汀; Nesfatin-1; 2 型糖尿病; 稳态胰岛素评价指数; 稳态 β 细胞功能评价指数

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Effect of Saxagliptin on regulation of nesfatin-1 secretion and metabolism in type 2 diabetes mellitus patients

Kuan-lin Chen¹, Tie-jun Zhuo², Jian Wang³, Qing Mei⁴

(1. General Medicine Teaching and Research Section, Jiangsu Jiankang Vocational College, Nanjing, Jiangsu 211800, China; 2. Jiangsu Provincial Geriatric Hospital, Nanjing, Jiangsu 210024, China; 3. Honghua Health Center, Nanjing, Jiangsu 210001, China; 4. Qinzhong Health Center, Nanjing, Jiangsu 210006, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of Saxagliptin on regulating nesfatin-1 secretion and metabolism by observing the levels of the nesfatin-1 and other parameters in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients before and after Saxagliptin treatment. **Methods** A total of 102 T2DM participants (M:F=48:54) were investigated. The 51 patients (M:F=24:27) in the treatment group were treated with oral glucose-lowering drugs including Saxagliptin, the 51 patients (M:F=24:27) in the control group were treated with oral glucose-lowering agents excluding all DPP-4 inhibitors. Serum nesfatin-1, C-peptide, HOMA- β function, HOMA-IR, HbA1c, LDL-C, HDL-C, BMI and blood pressure at baseline and in 3, 6 and 12 months of treatment were observed and compared. **Results** Saxagliptin significantly up-regulated nesfatin-1 secretion, increased serum C-peptide; improved HOMA-IR, HOMA- β function, glucose and lipid metabolisms; and reduced

BMI and blood pressure. Simple linear regression analysis revealed that serum nesfatin-1 was positively correlated with HOMA- β function, C-peptide and HDL-C, while negatively correlated with the rest parameters.

Conclusions Saxagliptin could up-regulate nesfatin-1 secretion, ameliorate islet β -cell's function and insulin resistance as well as the glucose and lipid metabolisms, lower BMI and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. As one of the DPP-4 inhibitors, Saxagliptin has the potential to play fundamental roles in type 2 diabetes mellitus by up-regulating nesfatin-1 secretion besides lowering glucose through inhibiting the degradation of GLP-1.

Keywords: Saxagliptin; nesfatin-1; type 2 diabetes mellitus; homeostasis model assessment-insulin resistance; HOMA- β function

二肽基酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂作为一种口服降糖药物,能选择性抑制分解胰高糖素样多肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)及葡萄糖依赖性促胰多肽(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)的 DPP-4。GLP-1 能促进葡萄糖依赖性胰岛素分泌,抑制糖原释放和肝糖原异生。沙格列汀作为 DPP-4 抑制剂,无论单剂,还是与二甲双胍、磺酰脲类、阿卡波糖或胰岛素合用,都能有效控制 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的血糖。

Nesfatin-1 由 82 个氨基酸组成,最早发现于大鼠的脑组织,来源于核连蛋白(Nucleobindin-2, NUCB2)的前体物质^[1]。NUCB2 mRNA 表达及 Nesfatin-1 免疫反应性神经元功能均受禁食及摄食调节^[2]。Nesfatin-1 作为摄食调节因子,具有抑制进食功能,该功能可被抗 Nesfatin-1 抗体阻断^[3]。Nesfatin-1 通过抑制进食、胃排空、胃收缩以及集团蠕动,在餐后血糖调节中起关键作用^[2]。T2DM 患者的 Nesfatin-1 水平报道不一,T2DM 患者的 Nesfatin-1 和空腹 Nesfatin-1 水平显著降低^[3],以及新发的 T2DM 患者 Nesfatin-1 水平增高均见报道^[4]。

为探讨沙格列汀对 Nesfatin-1 分泌及代谢调节的作用,本实验观察并比较含沙格列汀口服降糖药物治疗组与不含任何 DPP-4 抑制剂口服降糖药物治疗的 T2DM 患者的 Nesfatin-1、C-肽(C-peptide, C-P)、糖化血红蛋白 A1c(hemoglobin A1c, HbA1c)、稳态胰岛素评价指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)、稳态 β 细胞功能评价指数(homeostasis model assessment- β cell function, HOMA- β)、体重指数(body mass index, BMI)、血脂及血压[收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)];平均血压(mean blood pressure, MBP)变化。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 2 月-2015 年 3 月在本院门诊就诊的 T2DM 患者 102 例进行 52 周的观察。在原有口服降糖药物治疗的基础上新近添加沙格列汀(5 mg/d)患者 51 例(男:女=24:27)作为治疗组(12 例阿卡波糖+沙格列汀,6 例二甲双胍+沙格列汀,15 例吡格列酮+沙格列汀,10 例格列吡嗪+沙格列汀,8 例格列美脲+沙格列汀),同期未使用任何 DPP-4 抑制剂的其他口服降糖药物患者 51 例(男:女=24:27)作为对照组(11 例阿卡波糖+二甲双胍,8 例二甲双胍+那格列奈,16 例吡格列酮+阿卡波糖,12 例联合二甲双胍+格列吡嗪,4 例格列美脲+阿卡波糖)。排除所有心血管病史(>40 岁,同时具有一项临床事件与动脉粥样硬化包括冠状动脉、脑血管或外周血管系统有关疾病)、或肝肾功能异常患者。糖尿病诊断标准为:空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。HOMA-IR=空腹胰岛素(mIU/L) \times 空腹葡萄糖(mmol/L)/22.5, HOMA- β 功能(%)=20 \times 空腹胰岛素(mIU/L)/(空腹血糖-3.5)。两组所有指标基线值比较差异无统计学意义。

1.2 研究方法

定期抽取空腹血液标本置入-18 $^{\circ}$ C 冰箱保存备检,同时测量空腹卧位右侧肱动脉血压、身高和体重。血清 Nesfatin-1 检测采用商用夹心酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(美国 IBL-AMERICA 公司),Bio-Rad 680 酶标仪(美国伯乐公司)按试剂盒说明书进行检测(该试剂盒具有 Nesfatin-1 高度特异性,与生长素、血管紧张素、内脂素或 NUCB2 均无交叉反应),血清 C-肽及胰岛素使用化学发光法(E170 化学发光仪,瑞士罗氏公司),HbA1c 使用高效液相色谱仪(HLC-723G7 高效液相色谱仪,日本岛津公司)检测,其他

指标使用免疫散射比浊法检测(P800全自动生化仪,瑞士罗氏公司)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内各指标比较用配对 t 检验,组间各指标比较用非配对 t 检验,相关性比较用单因素直线回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时段指标与基线值比较

与基线值比较,治疗组沙格列汀能显著上调 Nesfatin-1 分泌,增加血清 C-肽水平,降低 HbA1c、BMI、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、SBP、MBP 及 DBP,改善 HOMA-IR 和 HOMA- β ,提高高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C),差异有统计学意义(3、6 和 12 个月时 $P=0.000$)。与基线值比较,对照组 Nesfatin-1、C-肽及 HOMA- β 则逐渐降低, HOMA-IR 逐渐升高,但只有 12 个月时比较差异有统计学意义($t=3.682, 3.097, 2.316$ 和 $-8.082, P=0.000, 0.003, 0.025$ 和 0.000)。其他指标各时段比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1、2。

2.2 两组不同时段指标与基线值的差值比较

两组各指标与基线值的差值比较,结果显示,3、6 和 12 个月治疗组 Nesfatin-1、HOMA-b、C-P 升

高,其差值高于对照组,差异有统计学意义(Nesfatin-1: $t=4.770, 7.711$ 和 $13.244, P=0.001, 0.000$ 和 0.000 ; HOMA- β : $t=7.106, 9.374$ 和 $13.367, P=0.000$; C-P: $t=2.598, 6.462$ 和 $12.817, P=0.011, 0.000$ 和 0.000)。6 和 12 个月治疗组 HDL-C 升高,其差值高于对照组,差异有统计学意义($t=5.315$ 和 $3.816, P=0.000$)。3、6 和 12 个月治疗组 HOMA-IR、HbA1c、DBP、MBP 下降,其差值高于对照组,差异有统计学意义(HOMA-IR: $t=3.409, 12.878$ 和 $20.367, P=0.001, 0.000$ 和 0.000 ; HbA1c: $t=8.162, 9.115$ 和 $10.037, P=0.000$; DBP: $t=2.064, 2.344$ 和 $2.934, P=0.042, 0.021, 0.004$; MBP: $t=2.280, 3.667, 4.482, P=0.025, 0.000$ 和 0.000)。6 和 12 个月治疗组 LDL-C、SBP 下降,其差值高于对照组,差异有统计学意义(LDL-C: $t=3.313$ 和 $5.343, P=0.000$; SBP: $t=4.103$ 和 $4.201, P=0.000$)。6 个月治疗组 BMI 下降,其差值高于对照组,差异有统计学意义($t=2.338, P=0.021$)。见表 3。

2.3 单因素直线回归分析

无论治疗组还是对照组,不同时段 Nesfatin-1 水平与 HOMA- β 、C-肽及 HDL-C 呈正相关,而与其他指标呈负相关。见表 4。

表 1 两组一般情况比较 ($n=51$)

组别	男/女/例	病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)	年龄/ (年, $\bar{x} \pm s$)
治疗组	24/27	15.41 \pm 5.83	64.27 \pm 7.83
对照组	24/27	15.56 \pm 4.40	64.35 \pm 4.93

表 2 两组治疗前后各指标比较 ($n=51, \bar{x} \pm s$)

组别	血清 Nesfatin-1/ (ng/ml)	HOMA-IR	HOMA- β / %	血清 C-P/ (nmol/L)	BMI/ (kg/m ²)
治疗组					
基线值	1.13 \pm 0.24	2.63 \pm 0.25	59.46 \pm 10.62	0.77 \pm 0.10	24.08 \pm 2.97
3 个月	1.16 \pm 0.23 ¹⁾	2.60 \pm 0.24 ¹⁾	60.56 \pm 10.36 ¹⁾	0.78 \pm 0.10 ²⁾	24.06 \pm 2.89
6 个月	1.19 \pm 0.22 ¹⁾	2.52 \pm 0.25 ¹⁾	61.26 \pm 9.91 ¹⁾	0.82 \pm 0.10 ¹⁾	23.86 \pm 2.68 ²⁾
12 个月	1.25 \pm 0.20 ¹⁾	2.42 \pm 0.24 ¹⁾	62.68 \pm 9.44 ¹⁾	0.88 \pm 0.10 ¹⁾	23.72 \pm 2.27 ²⁾
对照组					
基线值	1.15 \pm 0.22	2.62 \pm 0.20	60.28 \pm 9.66	0.79 \pm 0.14	23.54 \pm 2.69
3 个月	1.15 \pm 0.21	2.62 \pm 0.22	60.08 \pm 9.63	0.78 \pm 0.14	23.56 \pm 2.57
6 个月	1.14 \pm 0.20	2.63 \pm 0.21	60.12 \pm 9.55	0.78 \pm 0.12	23.56 \pm 2.51
12 个月	1.12 \pm 0.21 ³⁾	2.64 \pm 0.20 ¹⁾	60.11 \pm 9.57 ²⁾	0.77 \pm 0.12 ³⁾	23.52 \pm 2.38

续表 2

组别	HbA1c/ %	LDL-C/ (mmol/L)	SBP/ mmHg	DBP/ mmHg	MBP/ mmHg
治疗组					
基线值	6.98 ± 0.70	1.96 ± 0.49	136.31 ± 9.83	81.14 ± 8.32	99.52 ± 7.62
3 个月	6.55 ± 0.55 ¹⁾	1.96 ± 0.49	135.56 ± 7.82	80.31 ± 7.11	98.73 ± 6.56
6 个月	6.47 ± 0.49 ¹⁾	1.84 ± 0.49 ¹⁾	132.7 ± 47.23 ¹⁾	78.58 ± 7.09 ³⁾	96.64 ± 6.16 ¹⁾
12 个月	6.29 ± 0.39 ¹⁾	1.74 ± 0.45 ¹⁾	131.14 ± 6.80 ¹⁾	78.54 ± 6.21 ³⁾	96.08 ± 5.46 ¹⁾
对照组					
基线值	7.00 ± 0.57	1.94 ± 0.58	134.35 ± 10.36	79.92 ± 7.45	98.95 ± 8.24
3 个月	7.00 ± 0.56	1.98 ± 0.58	134.78 ± 9.32	81.76 ± 7.22	99.44 ± 7.57
6 个月	7.03 ± 0.48	1.99 ± 0.56	134.31 ± 7.86	80.71 ± 6.57	98.57 ± 6.67
12 个月	7.04 ± 0.36	1.99 ± 0.58	133.73 ± 7.86	80.90 ± 6.46	98.51 ± 6.66

注:1)与基线值比较, $P=0.000$;2)与基线值比较, $P<0.05$;3)与基线值比较, $P<0.01$

表 3 两组不同时段指标与基线值的差值比较 ($n=51, \bar{x} \pm s$)

组别	基线值	差值			
		3 个月	6 个月	12 个月	
血清 Nesfatin-1/(nmol/L)	对照组	1.15 ± 0.22	-0.00 ± 0.04	-0.01 ± 0.04	-0.02 ± 0.05
	治疗组	1.13 ± 0.24	-0.02 ± 0.04 ¹⁾	0.06 ± 0.04 ²⁾	0.12 ± 0.06 ²⁾
HOMA-IR	对照组	2.62 ± 0.20	0.00 ± 0.06	-0.01 ± 0.04	-0.02 ± 0.02
	治疗组	2.63 ± 0.25	-0.04 ± 0.05 ¹⁾	-0.12 ± 0.06 ²⁾	-0.21 ± 0.08 ²⁾
HOMA-β/%	对照组	60.28 ± 9.66	-0.19 ± 1.15	-0.15 ± 0.84	-0.16 ± 0.52
	治疗组	59.46 ± 10.62	1.11 ± 0.64 ²⁾	1.56 ± 1.01 ²⁾	2.62 ± 1.40 ²⁾
血清 C-P/(nmol/L)	对照组	0.79 ± 0.14	-0.02 ± 0.04	-0.01 ± 0.04	-0.02 ± 0.06
	治疗组	0.77 ± 0.710	-0.00 ± 0.04 ³⁾	0.05 ± 0.04 ²⁾	0.11 ± 0.05 ²⁾
BMI/(kg/m ²)	对照组	23.54 ± 2.69	0.02 ± 0.51	0.02 ± 0.54	-0.28 ± 0.79
	治疗组	24.08 ± 2.97	-0.02 ± 0.26	-0.23 ± 0.54 ³⁾	-0.36 ± 1.03
HbA1c/%	对照组	6.81 ± 0.56	-0.01 ± 0.27	0.02 ± 0.29	0.04 ± 0.32
	治疗组	6.78 ± 0.70	-0.43 ± 0.25 ²⁾	-0.51 ± 0.30 ²⁾	-0.69 ± 0.40 ²⁾
LDL-C/(mmol/L)	对照组	1.94 ± 0.58	0.04 ± 0.31	0.05 ± 0.33	0.05 ± 0.34
	治疗组	2.06 ± 0.49	0.00 ± 0.08	-0.12 ± 0.15 ²⁾	-0.23 ± 0.14 ²⁾
HDL-C/(mmol/L)	对照组	1.27 ± 0.07	-0.00 ± 0.02	-0.00 ± 0.03	-0.01 ± 0.05
	治疗组	1.26 ± 0.07	-0.01 ± 0.04	0.05 ± 0.06 ²⁾	0.07 ± 0.14 ²⁾
SBP/mmHg	对照组	134.35 ± 10.36	0.43 ± 2.86	-0.04 ± 3.56	-0.62 ± 4.02
	治疗组	136.31 ± 9.83	-0.75 ± 5.43	-3.56 ± 5.00 ²⁾	-5.18 ± 6.60 ²⁾
DBP/mmHg	对照组	79.92 ± 7.45	0.74 ± 3.68	-0.27 ± 3.62	-0.08 ± 3.32
	治疗组	81.14 ± 8.32	-0.82 ± 3.98 ³⁾	-2.54 ± 5.90 ³⁾	-2.58 ± 5.13 ⁴⁾
MBP/mmHg	对照组	98.95 ± 8.24	0.64 ± 2.76	-0.19 ± 3.23	-0.26 ± 2.84
	治疗组	99.53 ± 7.62	-0.80 ± 3.56 ³⁾	-2.88 ± 4.42 ²⁾	-3.45 ± 4.22 ²⁾

注:1)与对照组比较, $P=0.001$;2)与对照组比较, $P=0.000$;3)与对照组比较, $P<0.05$;4)与对照组比较, $P<0.01$

表 4 各检测指标与 Nesfatin-1 的单因素直线回归分析

组别		HOMA-IR	HOMA- β	血清 C-P	BMI	HbA1c	LDL-C	HDL-C	SBp	DBp	MBp
治疗组											
基线值	RR	-0.68	0.80	0.54	-0.41	-0.28	-0.18	0.02	-0.26	-0.07	-0.16
	P值	0.000	0.000	0.000	0.003	0.049	0.215	0.866	0.065	0.627	0.254
3 个月	RR	-0.62	0.78	0.56	-0.39	-0.34	-0.20	0.21	-0.14	-0.03	-0.08
	P值	0.000	0.000	0.000	0.004	0.016	0.160	0.138	0.307	0.835	0.579
6 个月	RR	-0.63	0.78	0.47	-0.40	-0.28	-0.26	0.21	-0.28	-0.01	-0.16
	P值	0.000	0.000	0.000	0.004	0.044	0.070	0.137	0.043	0.931	0.277
12 个月	RR	-0.62	0.77	0.48	-0.34	-0.33	-0.26	0.02	-0.19	-0.10	-0.16
	P值	0.000	0.000	0.000	0.010	0.017	0.056	0.842	0.17	0.492	0.277
对照组											
基线值	RR	-0.63	0.59	0.45	-0.40	-0.17	-0.18	0.14	-0.24	-0.02	-0.12
	P值	0.000	0.000	0.001	0.003	0.221	0.192	0.328	0.086	0.887	0.415
3 个月	RR	-0.58	0.61	0.43	-0.42	-0.10	-0.16	0.20	-0.25	-0.05	-0.14
	P值	0.000	0.000	0.001	0.002	0.472	0.261	0.152	0.077	0.708	0.339
6 个月	RR	-0.57	0.59	0.43	-0.32	-0.10	-0.18	0.21	-0.27	-0.06	-0.14
	P值	0.000	0.001	0.002	0.020	0.496	0.205	0.139	0.053	0.688	0.315
12 个月	RR	-0.58	0.57	0.46	-0.41	-0.14	-0.19	0.16	-0.18	-0.04	-0.10
	P值	0.000	0.001	0.001	0.003	0.342	0.178	0.253	0.194	0.797	0.499

3 讨论

目前为止尚未见有关沙格列汀调节 T2DM 患者 Nesfatin-1 分泌的报道。本研究结果表明,沙格列汀可以上调 T2DM 患者 Nesfatin-1 分泌,并有助于改善 T2DM 患者的糖代谢。

沙格列汀作为一种 DPP-4 抑制剂,通过选择性抑制 DPP-4 来调节糖代谢。DPP-4 抑制剂的主要机制在于持续增加 24 h GLP-1 和 GIP 的血浓度^[5]。GLP-1 由远端肠道 L-型细胞分泌,很快被多种组织产生的含有 766 个氨基酸的丝氨酸酶 DPP-4 分解。GLP-1 能增加环磷酸腺苷水平和胰岛素 mRNA,促进胰岛素释放,促进 β 细胞增殖及抑制凋亡,抑制胰高糖素分泌及胃排空^[6],促进葡萄糖在外周组织的分布,降低饥饿感及能量摄入等。针对 T2DM 的临床研究显示,DPP-4 抑制剂能有效改善 β 细胞活力,促进胰岛素释放,降低非活性 / 活性胰岛素比值,抑制胰高糖素释放及肝糖原异生。DPP-4 抑制剂的这些作用或许均由 GLP-1 介导。

尽管研究认为,DPP-4 抑制剂具有对体重中性作用的降糖功能^[7],但本研究表明,沙格列汀可以降

低 BMI,以及改善脂质代谢,上述作用可能与 GLP-1 改善胰岛素抵抗,抑制小肠三酰甘油的吸收,促进乳糜微粒三酰甘油的清除^[7],增加脂质代谢^[8],抑制中脑多巴胺通路降低美味摄入等^[9]有关。毫无疑问,所有假设机制目前尚未完全阐明,笔者认为沙格列汀对降低体重和促进脂质代谢的作用与其上调 Nesfatin-1 分泌有关。

Nesfatin-1 广泛分布于下丘脑^[1]及外周组织^[10]。研究揭示,Nesfatin-1 在调节胰岛素分泌、糖稳态及整体能量代谢方面发挥关键作用。Nesfatin-1 能够改善葡萄糖诱导的胰岛素分泌,增加非依赖于蛋白激酶 A 及磷脂酶 A2 的 L-型钙通道 Ca^{2+} 内流,而改善胰岛素敏感性^[11-12]。作为下丘脑的饱感分子,通过促肾上腺皮质释放因子 -2 受体依赖通路,Nesfatin-1 能降低累积性及黑暗相进食^[11],该种饱感效应与黑皮素信号传导有关^[6],通过瘦素介导^[13]。Nesfatin-1 作为胃排空抑制因子,不仅能抑制胃排空,而且能降低胃收缩尤其是空腹状态下的周期性迁移运动^[2,11]。Nesfatin-1 还能够增加自发性体力活动、整体脂肪氧化及棕色脂肪组织肉碱棕榈酰转移酶 - I mRNA

水平^[11],通过腺苷酸激活蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase,AMPK)与乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl CoA carboxylase,ACC)通路刺激骨骼肌对自由脂肪酸的利用^[14]。另外,Nesfatin-1 能够上调小肠内分泌细胞 STC-1 细胞的前胰高糖素原 mRNA/GLP-1 和 GIP mRNA/GIP 分泌^[15]。Nesfatin-1 的上述作用有利于 T2DM 患者的体重降低,调节脂质及糖代谢。沙格列汀具有上调 Nesfatin-1 分泌的作用,无论治疗组还是控制组,与之前 Nesfatin-1 与健康肥胖儿童 BMI 标准误积分相关报道一样^[16],血清 Nesfatin-1 与 BMI 呈负相关。

关于 T2DM 患者的 Nesfatin-1 水平临床研究报道不一。既有报道 T2DM 患者 Nesfatin-1^[3]及胰岛 *NUCB2* mRNA^[17]均降低,同时亦有报道称糖耐量受损及新诊断的 T2DM 患者血清 Nesfatin-1 升高^[4]。本研究提示,无论在治疗组还是控制组,血清 Nesfatin-1 水平与 HOMA-IR、HbA1c 呈负相关,沙格列汀能上调 Nesfatin-1 分泌,有助于沙格列汀改善 T2DM 患者的血糖。

有研究表明,Nesfatin-1 能够降低平滑肌硝普钠诱导的环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate,cGMP)产量,降低血管内皮细胞一氧化氮 NO 合成,从而升高血压^[18],导致高血压病患者的空腹 Nesfatin-1 水平升高,尤其是超重和肥胖人群,因此 Nesfatin-1 被认为是肥胖相关的高血压危险因素。本研究结果显示,血清 Nesfatin-1 水平与血压呈负相关。沙格列汀的降压作用可能与沙格列汀增加 NO 生物活性、促进 NO 释放、减轻炎症反应、裂解血管活性肽而降低外周血管张力、促进代谢以及增加左心室功能有关^[19]。

DPP-4 抑制剂对心血管的危险作用也一直存在争议。有研究发现,T2DM 患者无论有无心血管疾病或心血管危险因素存在,都能很好地耐受沙格列汀,更为重要的是其基于肠促胰素的治疗对心血管危险因子提供益处,而并不增加主要心血管不良事件的发生^[20]。尽管有研究认为,沙格列汀并不影响缺血事件的发生率,但是会增加心力衰竭住院率^[21]。因此,对于有心血管病史的 T2DM 患者使用 DPP-4 抑制剂,有必要采取相应的措施,从而降低糖尿病患者因 DPP-4 治疗引发的心血管危险。

综合本研究结果,笔者认为沙格列汀能够上调 T2DM 患者 Nesfatin-1 分泌,改善胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗及糖脂代谢,降低体重,调节血压。作为

DPP-4 抑制剂之一,沙格列汀除通过抑制 DPP-4 减少 GLP-1 分解降糖外,还可能通过上调 Nesfatin-1 分泌,对 T2DM 具有重要作用。尚未清楚的是,沙格列汀上调 Nesfatin-1 分泌是其直接作用的结果,还是与 GLP-1 降解减少有关。但针对 STC-1 细胞的研究表明,Nesfatin-1 能增加 GLP-1 和 GIP 的分泌^[22]。目前还需更多的研究去揭示 DPP-4 抑制剂上调 Nesfatin-1 分泌作用,以及 Nesfatin-1 改善 T2DM 患者各种代谢潜在的作用机制。

参 考 文 献:

- [1] OH-I S, SHIMIZU H, SATOH T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus [J]. *Nature*, 2006, 443(7112): 709-712.
- [2] KOHNO D, NAKATA M, MAEJIMA Y, et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(3): 1295-1301.
- [3] LI Q C, WANG H Y, CHEN X, et al. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans[J]. *Regul Pept*, 2010, 159(1/2/3): 72-77.
- [4] ZHANG Z, LI L, YANG M, et al. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 120(2): 91-95.
- [5] AHRÉN B, LANDIN-OLSSON M, JANSSON P A, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5): 2078-2084.
- [6] NAUCK M A, NIEDEREICHHOLZ U, ETTLER R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans [J]. *Am J Physiol*, 1997, 273(5): 981-988.
- [7] MATIKAINEN N, MÄNTTÄRI S, SCHWEIZER A, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2006, 49: 2049-2057.
- [8] NODA Y, MIYOSHI T, OE H, et al. Alogliptin ameliorates postprandial lipemia and postprandial endothelial dysfunction in non-diabetic subjects: a preliminary report[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 8.
- [9] WANG X F, LIU J J, XIA J, et al. Endogenous glucagon-like peptide-1 suppresses high-fat food intake by reducing synaptic drive onto mesolimbic dopamine neurons[J]. *Cell Rep*, 2015, 12(5): 726-733.
- [10] STENGEL A, GOEBEL M, YAKUBOV I, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa[J]. *Endocrinology*, 2009, 150: 232-238.

- [11] GONZALEZ R, PERRY R L, GAO X, et al. Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(10): 3628-3637.
- [12] NAKATA M, MANAKA K, YAMAMOTO S, et al. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca^{2+} influx through L-type channels in mouse islet β -cells[J]. *Endocr J*, 2011, 58(4): 305-313.
- [13] GOTOH K, MASAKI T, CHIBA S, et al. Nesfatin-1, corticotropin-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and neuronal histamine interact in the hypothalamus to regulate feeding behavior[J]. *J Neurochem*, 2013, 124(1): 90-99.
- [14] DARAMBAZAR G, NAKATA M, OKADA T, et al. Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 is directly targeted by leptin and mediates its anorexigenic effect[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(4): 913-918.
- [15] RAMESH N, MORTAZAVI S, UNNIAPPAN S. Nesfatin-1 stimulates glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion from STC-1 cells in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 462(2): 124-130.
- [16] ABACI A, CATLI G, ANIK A, et al. The relation of serum nesfatin-1 level with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children[J]. *Pediatr Diabetes*, 2013, 14(3): 189-195.
- [17] RIVA M, NITERT M D, VOSS U, et al. Nesfatin-1 stimulates glucagon and insulin secretion and beta cell NUCB2 is reduced in human type 2 diabetic subjects[J]. *Cell Tissue Res*, 2011, 346(3): 393-405.
- [18] AYADA C, TURGUT G, TURGUT S, et al. The effect of chronic peripheral nesfatin-1 application on blood pressure in normal and chronic restraint stressed rats: related with circulating level of blood pressure regulators[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2015, 34(1): 81-88.
- [19] SOKOS G G, NIKOLAIDIS L A, MANKAD S, et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2006, 12(9): 694-699.
- [20] COOK W, BRYZINSKI B, SLATER J, et al. Saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease history or cardiovascular risk factors: results of a pooled analysis of phase 3 clinical trials [J]. *Postgrad Med*, 2013, 125(3): 145-154.
- [21] ROTZ M E, GANETSKY V S, SEN S, et al. Implications of incretin-based therapies on cardiovascular disease[J]. *Int J Clin Pract*, 2015, 69(5): 531-549.
- [22] MASON R P, JACOB R F, KUBANT R, et al. Effect of enhanced glycemic control with saxagliptin on endothelial nitric oxide release and CD40 levels in obese rats[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18(9): 774-783.

(童颖丹 编辑)