

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.12.013

文章编号: 1005-8982(2016)12-0058-05

论著

## 瑞格列奈和格列齐特缓释片对新诊断 2 型糖尿病患者血清非对称性二甲基精氨酸的影响

林乐韦华<sup>1</sup>, 张红<sup>2</sup>, 廖二元<sup>2</sup>, 卜萍<sup>3</sup>, 全会标<sup>1</sup>

(1.海南省人民医院 内分泌科, 海南 海口 570311; 2.中南大学湘雅二医院 代谢内分泌研究所, 湖南 长沙 410011; 3.长沙市中心医院 内二科, 湖南 长沙 410011)

**摘要:目的** 比较瑞格列奈和格列齐特缓释片对新诊断 2 型糖尿病餐后血糖、血清真胰岛素、非对称性二甲基精氨酸水平的影响。**方法** 新诊断 2 型糖尿病患者 40 例随机分为瑞格列奈组和格列齐特缓释片组, 进行为期 4 周的随机平行对照研究, 两种药物治疗前后测定空腹和标准餐后血糖、血清真胰岛素和非对称性二甲基精氨酸水平, 并用早期胰岛素分泌指数评价早相胰岛素分泌功能。**结果** 瑞格列奈和格列齐特缓释片降低餐后血糖的效果相似; 瑞格列奈较格列齐特缓释片显著改善早期胰岛素分泌指数( $P=0.018$ ); 瑞格列奈能显著降低餐后 240 min 血清非对称性二甲基精氨酸水平( $P=0.012$ ); 格列齐特缓释片能显著降低餐后 180 min( $P=0.014$ )和 240 min 血清非对称性二甲基精氨酸水平( $P=0.002$ )。**结论** 瑞格列奈和格列齐特缓释片对新诊断的 2 型糖尿病患者的总降糖效果相当; 瑞格列奈可改善早相胰岛素分泌, 其作用强于格列齐特缓释片; 瑞格列奈和格列齐特缓释片均能降低餐后血清非对称性二甲基精氨酸水平, 提示这两种促泌剂在改善 2 型糖尿病患者血管内皮功能障碍, 延缓其大血管并发症发生和发展方面有一定作用。

**关键词:** 瑞格列奈; 格列齐特缓释片; 胰岛素分泌; 非对称性二甲基精氨酸

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

### Effect of repaglinide and gliclazide MR on serum asymmetric dimethylarginine in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

Le-wei-hua Lin<sup>1</sup>, Hong Zhang<sup>2</sup>, Er-yuan Liao<sup>2</sup>, Ping Bu<sup>3</sup>, Hui-biao Quan<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, Hainan People's Hospital, Haikou, Hainan 570311, China; 2. Institute of Metabolism and Endocrinology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China; 3. Department of Internal Medicine II, Changsha City Central Hospital, Changsha, Hunan 410011, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of repaglinide (Rg) versus gliclazide (Gli) on the levels of postprandial glucose, serum true insulin and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. **Methods** An open-labelled parallel studies of Rg or Gli MR was conducted on 40 newly diagnosed type 2 diabetes patients during a period of 4 weeks. Plasma glucose (PG), serum true insulin and ADMA levels at fasting and after a standard meal were measured before and after treatment with both agents. Early-phase insulin secretion was assessed using early-phase insulin secretion index ( $\Delta I30/\Delta G30$ ). **Results** The effects of Rg and Gli on postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes were similar. Early-phase insulin secretion index ( $\Delta I30/\Delta G30$ ) increased significantly in both groups ( $P < 0.05$ ) and with a stronger response especially in Rg group ( $P = 0.018$  vs. Gli).

收稿日期: 2016-01-29

[通信作者] 张红, E-mail: 13873137337@139.com; Tel: 13873137337

Both postprandial 240 min ADMA in Rg group ( $P = 0.012$ ) and 180 min ( $P = 0.014$ ) and 240 min ( $P = 0.002$ ) ADMA in Gli group decreased significantly. **Conclusions** Treatment with Rg is associated with a greater improvement in early-phase insulin secretion. Both Rg and Gli can reduce postprandial ADMA level, which suggests the two drugs have the effect of improving epithelial dysfunction and prevention of atherosclerosis.

**Keywords:** repaglinide; gliclazide MR; insulin secretion; asymmetric dimethylarginine

2 型糖尿病患者血清非对称性二甲基精氨酸 (asymmetric dimethyl-arginine, ADMA) 浓度明显升高<sup>[1]</sup>,并伴有一氧化氮 NO 介导的内皮依赖性血管舒张功能障碍<sup>[2]</sup>,长期口服降糖药或胰岛素治疗可降低 ADMA 水平<sup>[3]</sup>。瑞格列奈是格列奈类短效胰岛素促泌剂,格列齐特缓释片是磺脲类长效胰岛素促泌剂,两者均可改善 2 型糖尿病患者的血管内皮功能<sup>[4-5]</sup>,但该作用与其改善早相胰岛素分泌的关系尚未明确;并且它们与血浆 ADMA 的关系鲜见文献报道。为此,笔者采用随机平行对照研究观察瑞格列奈和格列齐特缓释片对新诊断 2 型糖尿病患者血 ADMA 水平的影响,并探讨 ADMA 水平的改变与降低餐后血糖和恢复早相胰岛素分泌之间的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本组 40 例患者。其中,男性 25 例,女性 15 例;平均年龄( $51.1 \pm 11.2$  岁);均为海南省人民医院、中南大学湘雅一医院、湘雅二医院、湘雅三医院内分泌科门诊就诊的初发 2 型糖尿病 (1997 年 ADA 诊断标准)患者。入选标准是:①年龄 18~65 岁;②从未使用过任何降糖药物;③3 个月内无糖尿病急性代谢并发症;④心、肝、肾、甲状腺功能正常;⑤体重指数 (body mass index, BMI) 18~30 kg/m<sup>2</sup>;⑥糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) 6.5%~8.5%;⑦空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 7.0~13.9 mmol/L 或 6.0~6.9 mmol/L,且 2 h 血糖  $\geq 11.1$  mmol/L。排除标准是:①1 型糖尿病;②以往使用降糖药物治疗者;③重要心血管疾病 (如心脏衰竭、不稳定性心绞痛、心肌梗死、高血压  $\geq 180/105$  mmHg) 患者;④妊娠或哺乳期。治疗前瑞格列奈组 (22 例) BMI 为 ( $25.6 \pm 3.7$ ) kg/m<sup>2</sup>, HbA1c ( $8.2 \pm 1.0$ )%, FPG ( $8.72 \pm 2.42$ ) mmol/L, 空腹真胰岛素 1.47 (4.87)  $\mu$  U/ml, 空腹 ADMA 0.52 (0.15)  $\mu$  mol/L; 格列奇特缓释片组 (18 例) BMI 为 ( $24.3 \pm 2.3$ ) kg/m<sup>2</sup>, HbA1c ( $8.3 \pm 1.2$ )%, FPG ( $8.18 \pm 1.04$ ) mmol/L, 空腹真胰岛素 1.21 (2.81)  $\mu$  U/ml, 空腹 ADMA 0.62 (0.16)  $\mu$  mol/L。治疗前两组间年龄、BMI、HbA1c、FPG、空腹真胰岛素、早期胰岛

素分泌指数和 ADMA 差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 1.2 方法

采用随机平行对照研究。将 40 例入组患者随机分为瑞格列奈组 (22 例) 和格列齐特组 (18 例), 禁食 12 h 后于次晨空腹取静脉血测血糖、真胰岛素、ADMA 后, 行标准餐试验 (总热量 2 092 KJ, 其中碳水化合物占 55%, 脂肪占 30%, 蛋白质占 15%), 餐后 30、45、60、90、120、180 和 240 min 各取血测血糖、真胰岛素、ADMA。随后开始 4 周治疗。瑞格列奈 (诺和龙片, 丹麦诺和诺德公司生产) 1~2 mg, 3 次/d, 或格列齐特缓释片 (达美康缓释片, 法国施维雅公司生产) 30~60 mg, 1 次/d。治疗 1 周后随访, 根据患者血糖情况调整药物剂量。瑞格列奈的最大剂量为 2 mg/餐 (6 mg/d), 格列齐特缓释片的最大剂量为 60 mg/d。单药治疗 4 周后, 重复前述各项检查, 复查当日正常服药。

### 1.3 实验室检查

血糖用己糖激酶法测定, 真胰岛素用放射免疫分析法 (美国 Linco 公司) 测定。用标准餐后 30 min 净增胰岛素与净增血糖的比值 [ $\Delta$ Ins (30 min~0 min) /  $\Delta$ FPG (30 min~0 min)] 即早期胰岛素分泌指数评价早相胰岛素分泌功能。血清 ADMA 用液相色谱-质谱联用系统 [岛津公司 LCMS2010; 电喷雾电离源 (electrospray ionization, ESI); 色谱柱为 Hypurity C18 柱, 批内变异系数 5.20%] 测定: 0.1 ml 待测血清加入 10  $\mu$ l 三氟乙酸, 漩涡混匀, 静置 3 min, 14 000  $\times$  g 离心 3 min, 取上清液 5  $\mu$ l 进样。色谱条件如下: ①色谱柱 Thermo Hypersil-Hy PURITY C18 (150 mm  $\times$  2.1 mm, 5  $\mu$ m); ②柱温 35  $^{\circ}$ C; ③流动相 20 mmol 醋酸铵 (pH=3.9, 乙酸铵): 甲醇=95:5; ④流速 0.20 ml/min。质谱条件如下: ①电喷雾电离源 (electrospray ionization, ESI), 电离源电压 4.5 kV; ②喷雾气氮气流速为 1.5 L/min, 干燥气体氮气流速为 10 L/min; ③脱溶剂温度 250  $^{\circ}$ C (其中检测器电压 1.6 kV); ④选择性正离子监测质荷比为 203 (ADMA, M+H<sup>+</sup>) 的带正电荷的分子离子峰; ⑤记录色谱图, 外标法以峰面积比定量。

## 1.4 统计学方法

正态分布的计量资料结果用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,非正态分布的资料用中位数(四分位数间距)表示。正态分布资料组内治疗前后比较用配对  $t$  检验,组间比较用两样本  $t$  检验,非正态分布资料组内治疗前后比较用配对样本比较的 Wilcoxon 符号秩检验,组间比较用 mann-whitney 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 瑞格列奈和格列齐特缓释片对 2 型糖尿病患者各时间点血糖的影响

瑞格列奈和格列齐特缓释片降低空腹及标准

餐后血糖的效果相当。瑞格列奈降低餐后 30 min、45 min 和 60 min 的血糖似优于格列齐特缓释片,而格列齐特缓释片降低餐后 120 min、180 min 和 240 min 的血糖似优于瑞格列奈,差异无统计学意义。见表 1。

### 2.2 瑞格列奈和格列齐特缓释片对 2 型糖尿病患者真胰岛素分泌和早期胰岛素分泌指数的影响

如见表 2、表 3 所示,治疗后,瑞格列奈和格列齐特缓释片均使标准餐后真胰岛素分泌及早期胰岛素分泌指数  $\Delta \text{Ins}(30 \sim 0 \text{ min}) / \Delta \text{FPG}(30 \sim 0 \text{ min})$  较治疗前显著增加。治疗前两组间的早期胰岛素分泌指数差异无统计学意义 (3.10 vs 4.10,  $Z = -0.489$ ,  $P = 0.625$ ),治疗后瑞格列奈恢复早期胰岛素分泌指

表 1 瑞格列奈和格列齐特缓释片对新诊断 2 型糖尿病患者各时间点血糖影响的比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	0 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min	240 min
瑞格列奈组 ( $n=22$ )								
治疗前	8.72 $\pm$ 2.42	11.30 $\pm$ 2.77	13.00 $\pm$ 3.34	14.19 $\pm$ 3.69	15.06 $\pm$ 4.17	15.03 $\pm$ 4.16	13.24 $\pm$ 4.58	10.16 $\pm$ 3.87
治疗后	6.42 $\pm$ 1.02	8.75 $\pm$ 1.46	10.39 $\pm$ 1.72	11.46 $\pm$ 1.79	11.78 $\pm$ 2.10	11.35 $\pm$ 1.92	8.41 $\pm$ 2.03	5.81 $\pm$ 1.78
$t$ 值	5.801	5.472	3.808	3.807	4.077	4.811	4.663	5.113
$P$ 值	0.000	0.000	0.001	0.001	0.001	0.000	0.000	0.000
格列齐特缓释片组 ( $n=18$ )								
治疗前	8.18 $\pm$ 1.04	12.39 $\pm$ 4.44	13.43 $\pm$ 2.68	14.38 $\pm$ 2.60	15.47 $\pm$ 2.66	14.72 $\pm$ 3.15	11.68 $\pm$ 3.66	8.86 $\pm$ 2.78
治疗后	6.22 $\pm$ 1.10	8.93 $\pm$ 1.82	10.95 $\pm$ 1.86	11.95 $\pm$ 2.13	12.00 $\pm$ 1.77	11.01 $\pm$ 2.19	7.77 $\pm$ 1.78	5.31 $\pm$ 1.11
$t$ 值	5.351	4.365	4.223	4.317	5.962	5.535	5.182	5.802
$P$ 值	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
两组治疗前比较								
$t$ 值	0.946	-0.985	-0.447	-0.187	-0.365	0.258	1.171	1.197
$P$ 值	0.352	0.331	0.657	0.853	0.717	0.798	0.249	0.239
两组治疗后比较								
$t$ 值	0.605	-0.340	-0.980	-0.780	-0.346	0.542	1.042	1.047
$P$ 值	0.549	0.736	0.333	0.440	0.731	0.591	0.304	0.302

表 2 瑞格列奈和格列齐特缓释片对新诊断 2 型糖尿病患者各时间点真胰岛素影响的比较 [ $\mu \text{U/ml}$ , 中位数(四分位数间距)]

组别	0 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min	240 min
瑞格列奈组 ( $n=22$ )								
治疗前	1.46(4.87)	12.03(18.94)	15.45(11.82)	20.55(23.90)	29.95(21.52)	34.81(33.10)	20.28(34.78)	9.78(20.93)
治疗后	10.09(12.72)	35.83(19.59)	38.41(20.13)	43.51(20.00)	55.15(25.50)	54.43(31.97)	31.72(25.15)	14.75(15.45)
$Z$ 值	-3.328	-4.107	-4.107	-3.361	-3.653	-2.484	-2.224	-0.568
$P$ 值	0.001	0.000	0.000	0.001	0.000	0.013	0.026	0.570
格列齐特缓释片组 ( $n=18$ )								
治疗前	1.21(2.81)	14.28(12.04)	14.59(11.43)	26.86(23.72)	33.54(21.60)	35.48(14.72)	16.85(13.71)	5.44(11.53)
治疗后	3.97(9.53)	30.46(19.84)	34.45(35.30)	43.29(30.68)	53.49(32.94)	54.44(56.66)	39.62(46.12)	9.73(25.04)
$Z$ 值	-1.807	-2.505	-3.336	-3.202	-3.333	-3.377	-3.725	-2.723
$P$ 值	0.071	0.012	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000	0.006

数作用显著强于格列齐特缓释片(11.05 vs 7.08,  $Z = -2.366$ ,  $P=0.018$ )。

### 2.3 瑞格列奈和格列齐特缓释片对 2 型糖尿病患者血清 ADMA 的影响

瑞格列奈在进食标准餐后 240 min 后显著降低血清 ADMA 水平(0.47 vs 0.53,  $Z=-2.517$ ,  $P=0.012$ ); 格列齐特缓释片在进标准餐后 180 min (0.56 vs 0.64,  $Z=-2.462$ ,  $P=0.014$ )和 240 min 后均显著降低血清 ADMA 水平(0.51 vs 0.64,  $Z=-3.159$ ,  $P=0.002$ ); 瑞格列奈和格列齐特缓释片对餐后血 ADMA 的影响差异无统计学意义。两者对空腹血清 ADMA 水平的差异亦无统计学意义。见附图和表 4。

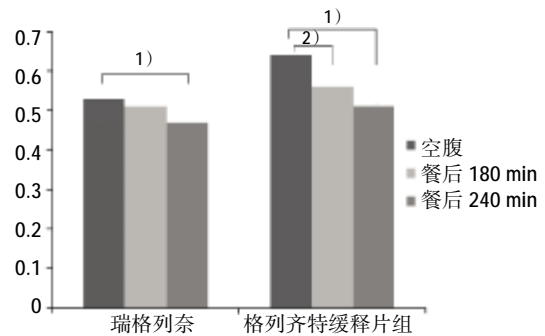
表 3 瑞格列奈和格列齐特缓释片对早期胰岛素分泌指数  $\Delta\text{Ins}(30\text{ min} \sim 0\text{ min})/\Delta\text{FPG}(30\text{ min} \sim 0\text{ min})$  影响的比较 [中位数(四分位数间距)]

组别	早期胰岛素分泌指数
瑞格列奈组( $n=22$ )	
治疗前	3.10(5.75)
治疗后	11.05(11.28)
Z 值	-3.360
P 值	0.001
格列齐特缓释片组( $n=18$ )	
治疗前	4.10(5.87)
治疗后	7.08(4.75)
Z 值	-2.591
P 值	0.010
两组治疗前比较	
Z 值	-0.489
P 值	0.625
两组治疗后比较	
Z 值	-2.366
P 值	0.018

表 4 瑞格列奈组和格列齐特缓释片组治疗后对血清 ADMA 影响的比较 [ $\mu\text{ mol/L}$ , 中位数(四分位数间距)]

组别	ADMA		
	空腹	180 min	240 min
瑞格列奈( $n=22$ )	0.53(0.14)	0.51(0.14)	0.47(0.13) <sup>†</sup>
格列齐特缓释片( $n=18$ )	0.64(0.17)	0.56(0.17) <sup>†</sup>	0.51(0.15) <sup>†</sup>

注:† 与空腹血清 ADMA 比较,  $P<0.05$



1)餐后 240 min vs 空腹;2)餐后 180 min vs 空腹,  $P<0.05$ ;  $P<0.05$

附图 瑞格列奈和格列齐特缓释片治疗前后餐后血清 ADMA 的影响比较

### 3 讨论

2 型糖尿病患者发病初期即有早相胰岛素分泌受损,这也是其餐后血糖升高的重要原因。瑞格列奈和格列齐特缓释片均可改善早相胰岛素分泌<sup>[6]</sup>,但目前仍无瑞格列奈与格列齐特缓释片对早相胰岛素分泌影响比较的研究。本研究结果表明,瑞格列奈和格列齐特缓释片对新诊断 2 型糖尿病患者的降糖效果相当时,瑞格列奈能更好的改善早相胰岛素分泌。

ADMA 是内源性的精氨酸类似物,能竞争性抑制一氧化氮合酶,使一氧化氮生成减少,导致血管内皮功能障碍<sup>[7]</sup>。2 型糖尿病患者血中 ADMA 浓度明显升高,伴一氧化氮介导的内皮依赖性血管舒张功能障碍<sup>[3,8]</sup>,可能与长期血糖升高、胰岛素抵抗、氧化应激等因素有关。血 ADMA 的升高是 2 型糖尿病发生血管内皮功能受损及其动脉粥样硬化的重要机制之一。长期口服降糖药或胰岛素治疗,可降低餐后血糖,改善糖代谢,从而降低 2 型糖尿病患者血 ADMA 水平<sup>[3,9]</sup>,改善血管内皮功能。有研究显示,瑞格列奈和格列齐特缓释片对血管内皮功能的改善与一氧化氮有关<sup>[10]</sup>,但与血 ADMA 是否有关尚未明确。早相胰岛素分泌的改变与 ADMA 关系的研究较为少见,GAO 等<sup>[11]</sup>曾发现,那格列奈能可恢复早相胰岛素分泌,降低餐后血 ADMA 水平,改善血管内皮功能,并推测那格列奈对血 ADMA 的影响可能与其对早相胰岛素分泌的恢复有关。笔者研究结果则显示,瑞格列奈能降低进餐后 240 min 的 ADMA 水平,格列齐特缓释片能降低进餐后 180 min 和 240 min ADMA 水平,有利于血管内皮功能的改善。然而,尽管瑞格列奈恢复早相胰岛素分泌的能力显著优于格列齐特缓释片,但是它们对降低进餐后 ADMA 的影响

差异无统计学意义,这提示瑞格列奈和格列齐特缓释片降低血 ADMA 水平可能通过其他机制实现,仍需进一步的研究以探讨。以往的研究曾显示,胰岛素抵抗、氧化应激等与 ADMA 水平升高关系十分密切<sup>[12]</sup>,譬如降低体重、使用噻唑烷二酮类降糖药治疗或抗氧化应激均能改善胰岛素抵抗,降低 ADMA 水平<sup>[13-14]</sup>。瑞格列奈和格列齐特缓释片也具有改善 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的作用<sup>[15-16]</sup>及抗氧化应激能力<sup>[5,17]</sup>,这可能是其降低餐后 ADMA 的机制重要途径。

本研究结果还显示,治疗 4 周后,瑞格列奈组和格列齐特缓释片均能显著改善糖代谢,但空腹血 ADMA 与治疗前比较均无明显变化,这可能与治疗时间较短和样本量较小等因素有关,仍需大规模的临床研究以进一步证实。无论如何,瑞格列奈和格列齐特缓释片可降低餐后血清 ADMA 水平,提示这两种促泌剂对防治 2 型糖尿病患者动脉硬化,延缓其大血管并发症发生和发展有所裨益。

#### 参 考 文 献:

- [1] ZAČIRAGIĆ A, HUSKIĆ J, MULABEGOVIĆ N, et al. An assessment of correlation between serum asymmetric dimethylarginine and glycated haemoglobin in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2014, 14(1): 21-24.
- [2] ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA L, ANDRADE F. Asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction and renal disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(9): 11288-11311.
- [3] TOUSOULIS D, PAPAGEORGIOUN, ANDROULAKISE, et al. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62(8): 667-676.
- [4] 孙婷婷, 张莹, 王慧, 等. 瑞格列奈对 2 型糖尿病患者的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2008, 28(10): 983-985.
- [5] SENA C M, LOURO T, MATAFOME P, et al. Antioxidant and vascular effects of gliclazide in type 2 diabetic rats fed high-fat diet[J]. *Physiological Research*, 2009, 58(2): 203-209.
- [6] HOLLINGDAL M, STURIS J, GALL M A, et al. Repaglinide treatment amplifies first-phase insulin secretion and high-frequency pulsatile insulin release in type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2005, 22: 1408-1413.
- [7] ROCHETTE L, LORIN J, ZELLER M, et al. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 140 (3): 239-257.
- [8] XIA W, SHAO Y, WANG Y, et al. Asymmetric dimethylarginine and carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35(9): 824-827.
- [9] YASUDA S, MIYAZAKI S, KANDA M. Intensive treatment of risk factors in patients with type-2 diabetes mellitus is associated with improvement of endothelial function coupled with a reduction in the levels of plasma asymmetric dimethylarginine and endogenous inhibitor of nitric oxide synthase [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(10): 1159-1165.
- [10] MANZELLA D, GRELLA R, ABBATECOLA A M, et al. Repaglinide administration improves brachial reactivity in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(2): 366-371.
- [11] GAO H W, XIE C, WANG H N, et al. Beneficial metabolic effects of nateglinide versus acarbose in patients with newly-diagnosed type 2 diabetes [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(4): 534-539.
- [12] ZHENG J, WANG K S, JIN P, et al. The association of adipose-derived dimethylarginine dimethylamino-hydrolase-2 with insulin sensitivity in experimental type 2 diabetes mellitus [J]. *Acta Biochimica Et Biophysica Sinica*, 2013, 45(8): 641-648.
- [13] MCLAUGHLIN T, STUHLINGER M, LAMENDOLA C, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in obese insulin-resistant women and fall with weight loss [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(5): 1896-1900.
- [14] SELDAG B, DUYGU V, YESIM U, et al. Effect of rosiglitazone on asymmetric dimethylarginine metabolism in thioacetamide-induced acute liver injury [J]. *Pathophysiology*, 2015, 22(3): 153-157.
- [15] SUNWP, BI Y, LIANG H, et al. The effects of insulin and gliclazide therapy on endoplasmic reticulum stress and insulin sensitivity in liver of type 2 diabetic rats [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2012, 51(8): 638-641.
- [16] WANG T, WANG Y, LV D M, et al. Effects of NOS1AP rs12742393 polymorphism on repaglinide response in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(2): 131-139.
- [17] NAJAH H, FADHIL AL-A, MOHAMMAD A.A.H, et al. Evaluation of the effects of glimepiride (Amaryl) and repaglinide (novoNorm) on atherosclerosis progression in high cholesterol-fed male rabbits [J]. *J Cardiovasc Dis Res*, 2012, 3(1): 5-11.

(张蕾 编辑)