

## • 综述 •

## 质子泵抑制剂对糖尿病患者血糖的影响

汤进芝 王雯 王蓉

**【摘要】** 质子泵抑制剂是一种抑制胃酸分泌的药物,但临床回顾性研究发现,在糖尿病患者中,降糖药联合质子泵抑制剂治疗可明显降低血糖和糖化血红蛋白水平。动物试验也发现质子泵抑制剂能够降低糖尿病动物模型的血糖,其机制可能与质子泵抑制剂升高胃泌素水平、延缓胃排空以及生长抑素的分泌增加有关。

**【关键词】** 质子泵抑制剂;糖尿病;胃泌素;血糖;糖化血红蛋白

**Effects of proton pump inhibitor on glycemic control in diabetic patients** Tang Jinzhi, Wang Wen, Wang Rong. Anhui Medical University's Clinical College of Fuzhou General Hospital of Nanjing Command, Department of Gastroenterology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Command, Anhui Medical University, Fuzhou 350025, China

Corresponding author: Wang Wen, Email: wangw68@medmail.com.cn

**【Abstract】** Proton pump inhibitors are drugs which could decrease the secretion of gastric acid. A few retrospective studies in diabetic patients have shown that proton pump inhibitors could decrease the level of blood glucose and HbA1c. Moreover, proton pump inhibitors have significant glucose-lowering effects in animals model of diabetes. The mechanisms may be associated with the stimulation of gastrin and somatostatin secretion and the delay of gastric emptying.

**【Key words】** Proton pump inhibitor; Diabetes mellitus; Gastrin; Glucose; Glycosylated hemoglobin  
(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 115-117)

糖尿病是一种严重危害人们健康的疾病,其发病率逐年增加,在我国,成人糖尿病的患病率平均为 11.6%(95%CI:11.3%~11.8%)<sup>[1]</sup>。2009 年 Mefford 和 Wade<sup>[2]</sup>回顾性分析了 2 型糖尿病患者服用质子泵抑制剂(PPIs)后 HbA1c 的降低程度,结果显示服用 PPIs 者的 HbA1c 下降 0.5%,而未服用 PPIs 者的 HbA1c 升高 0.1%,研究者认为胃泌素在其中发挥了重要作用。研究发现胃泌素可以刺激胰岛素分泌,预防胰岛素抵抗,诱导  $\beta$  细胞再生,从而改善糖尿病患者的血糖及 HbA1c 水平。另外,给糖尿病合并上消化道症状的患者应用 PPIs 治疗后,能够抑制胃酸分泌,改善患者的消化道症状,并且可能通过升高血浆胃泌素水平、延缓物质胃排空及增加生长抑素的分泌等过程来调节血糖的代谢。现将 PPIs 改善糖尿病的可能机制作一综述。

### 1 PPIs 对糖尿病的治疗作用

PPIs 是治疗消化性溃疡、胃食管反流病以及联

合抗生素根除幽门螺旋杆菌的主要药物,主要作用特点是服用后能够较快的吸收入血,转运至胃黏膜内,最终到达分泌管内,在胃酸的催化下,转化为具有生物学活性的次黄酰胺,抑制  $H^+-K^+-ATP$  酶的转运,发挥抑制胃酸的作用,因其不良反应少,疗效好,在临床上得到广泛的应用。目前有一些关于 PPIs 降低糖尿病患者血糖的研究,认为其将来可能成为一种新的治疗糖尿病的药物应用于临床。

Mefford 和 Wade<sup>[2]</sup>回顾性比较了服用和未服用 PPIs 的 2 型糖尿病患者的 HbA1c 的降低程度,服用 PPIs 前平均 HbA1c 均为 7.5%,经过 PPI 治疗后,服用 PPIs 组的 HbA1c 为 7.0%,而未服用 PPIs 组的 HbA1c 为 7.6%,差异有统计学意义。根据糖尿病患者服用的降糖药物种类分组,结果发现磺酰脲联合 PPIs 治疗组比未联合 PPIs 治疗组的 HbA1c 水平降低 1.4% ( $P<0.001$ ),而二甲双胍联合 PPIs 治疗组比未联合 PPIs 治疗组的 HbA1c 水平降低 0.7% ( $P=0.05$ )。Boj-Carceller 等<sup>[3]</sup>对于血糖控制欠佳的糖尿病患者(平均 HbA1c 9.2%)进行研究,其中 33.8%为 1 型糖尿病,结果显示联合应用 PPIs 治疗组和未联合应用 PPIs 治疗组的 HbA1c 水平分别下降 0.7%和 0.2%。Hove 等<sup>[4]</sup>评估联合应用埃索美拉唑治疗是否能改

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.02.013

基金项目:福建省社会发展重点项目(2011Y0044)

作者单位:350025 福州,安徽医科大学南京军区福州总医院临床学院,南京军区福州总医院消化内科

通信作者:王雯,Email:wangw68@medmail.com.cn

善同时接受胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者的 HbA1c 水平的病例对照研究,结果显示在治疗期间,应用埃索美拉唑治疗组及未应用埃索美拉唑治疗组与治疗前平均 HbA1c 水平相比,HbA1c 水平分别降低了 0.7%、0.2%(分别  $P=0.054$ ,  $P=0.455$ )。在 HbA1c 控制较差(HbA1c>9%)的患者中,其 HbA1c 水平较治疗前平均下降 1.2%( $P=0.004$ ,  $n=11$ ),而对照组仅下降 0.2%( $P=0.287$ ,  $n=10$ )。Boj-Carceller 等<sup>[5]</sup>研究显示,联合服用 PPIs 治疗组的 HbA1c 水平比未联合治疗组降低 0.6%( $P=0.018$ , 95%CI:0.12~0.83)。同样,Crouch 等<sup>[6]</sup>研究显示,PPIs 治疗组和未应用 PPIs 治疗组的 HbA1c 水平分别为 7.1%、7.7%( $P=0.001$ )。Mefford 等<sup>[7]</sup>在个案报告中,对于 2 型糖尿病患者给予降糖药物治疗后血糖控制不佳的患者,给予奥美拉唑治疗 8 周后空腹血糖从 240 mmol/L 下降至 138 mmol/L,而 HbA1c 从 11.9%下降至 8.2%(8 周),8.1%(16 周),同时胰岛素、C-肽水平均较治疗前明显增加。

但是,上述研究局限于回顾性研究,影响因素较多,也有研究得出不同结果。Hove 等<sup>[8]</sup>研究了在 2 型糖尿病患者中分别应用埃索美拉唑和安慰剂治疗,结果显示,治疗 12 周后,埃索美拉唑治疗组和安慰剂组的 HbA1c 水平均升高,分别增加了 0.3%、0.4%( $P>0.05$ )。目前有关 PPIs 与糖尿病关系的前瞻性临床试验还在进一步研究中。

## 2 PPIs 治疗糖尿病的可能作用机制

### 2.1 通过升高胃泌素而影响糖代谢

胃泌素主要是由胃窦和十二指肠 G 细胞分泌的一种激素,主要存在形式为胃泌素-17 和胃泌素-34,其生物学功能是抑制胃酸分泌和营养黏膜,刺激细胞增殖,还可刺激胰岛素分泌、预防胰岛素抵抗的发生。

研究发现,胃泌素能诱导  $\beta$  细胞再生,是介导胰岛再生的一种生长因子,胃泌素类似物能显著降低患者的 HbA1c 水平,有效控制血糖。Bödvardsdóttir 等<sup>[9]</sup>应用兰索拉唑治疗 2 型糖尿病沙鼠模型,结果显示胃泌素水平升高了 9 倍。在连续治疗 17 d 期间,高剂量兰索拉唑治疗组的血糖水平明显下降, $\beta$  细胞的数量和胰腺的胰岛素含量明显增多,这可能与 PPIs 升高内源性胃泌素水平相关。Suarez-Pinzon 等<sup>[10]</sup>研究将 PPIs 应用于 1 型糖尿病小鼠模型的治疗,结果显示内源性胃泌素水平升高 3 倍,同时血糖水平也得到改善。在啮齿类动物及体外研究中,胃泌素也可诱导胰岛  $\beta$  细胞增生和数量的增加<sup>[11]</sup>。

Yoshihisa 等<sup>[12]</sup>对 42 例萎缩性胃炎患者进行口

服葡萄糖耐量测定,结果发现胃泌素水平较高患者的空腹胰岛素及总胰岛素水平比其他患者明显升高,说明胃泌素是影响胰岛素抵抗的一个潜在因素,与糖尿病相关。在降糖药物联合 PPIs 治疗 2 型糖尿病患者的个案报道中,经过奥美拉唑治疗后,糖尿病患者的胰岛素及 C 肽水平显著增加, $\beta$  细胞功能得到明显的改善<sup>[7]</sup>。Singh 等<sup>[13]</sup>在泮托拉唑治疗 2 型糖尿病患者的随机、双盲、安慰剂对照的前瞻性试验中,经过 12 周治疗后,联合泮托拉唑治疗组的胃泌素、胰岛素水平明显升高, $\beta$  细胞功能改善( $P$ 均 $<0.05$ ),同时 HbA1c 水平显著降低,而 HbA1c 水平降低与胃泌素和胰岛素水平的升高相关(分别为  $r=0.54$ ,  $P=0.010$ ;  $r=0.67$ ,  $P=0.01$ )。

### 2.2 通过延缓胃排空而影响糖代谢

PPIs 可延缓物质的胃排空。Lim 等<sup>[14]</sup>研究发现,在胃食管反流病患者中应用 PPIs 能够延缓物质排空,主要机制为 PPIs 抑制胃酸分泌,导致胃内固体物质的水解不充分,同时能够减缓液体物质的蠕动,从而减缓物质的胃排空。Sanaka 等<sup>[15]</sup>发现 PPIs 能够延缓物质的胃排空,可能有助于改善糖尿病患者的血糖水平。另外,PPIs 能够减慢血糖在肠道的吸收速度,因此有助于促进外周胃肠激素的分泌,降低餐后血糖水平<sup>[16-17]</sup>。但目前对于这一方面的研究较少,仍需更多的试验进一步证实。

### 2.3 通过影响生长抑素分泌而影响糖代谢

生长抑素是一种抑制性神经肽,具有激素和神经递质或调质的双重作用,同时具有免疫调节作用,是神经-内分泌-免疫网络中的重要介质,广泛分布于包括胰岛细胞在内的全身各组织,具有抑制胰岛素、胰高血糖素、胃泌素、生长激素的合成及分泌,抑制血糖吸收等调节糖代谢的特殊作用,可用于控制空腹及餐后血糖、减轻胰岛素抵抗程度、治疗糖尿病性胃肠道疾病的辅助用药。

PPIs 影响糖代谢的机制可能与增加生长抑素的分泌有关。Sumii 等<sup>[18]</sup>给健康男性应用奥美拉唑(40 mg/d)治疗后,能增加胃窦胃泌素含量和生长抑素含量。Katagiri 等<sup>[19]</sup>给予健康志愿者口服奥美拉唑,结果血浆生长抑素水平显著增加。研究认为,生长抑素能够抑制胰岛素和胰高血糖素分泌,从而影响糖代谢<sup>[20]</sup>。Resmini 等<sup>[21]</sup>发现生长抑素类似物通过抑制胰腺的胰岛素分泌,从而调节血糖的水平。目前尚没有研究评估血浆生长抑素水平与 PPIs 的关系。尽管相关报道认为生长抑素能抑制血糖的吸收,但是 PPIs 与生长抑素和糖尿病的关系仍不清

楚,尚需要更多的研究明确。

总之,目前关于 PPIs 对糖尿病治疗作用的研究仍较少,临床研究发现 PPIs 能够降低糖尿病患者及动物模型的血糖及 HbA1c 水平,但其具体调节血糖的机制尚不清楚,需要大量的前瞻性试验进一步证实。

### 参 考 文 献

- [1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [2] Mefford IN, Wade EU. Proton pump inhibitors as a treatment method for type II diabetes[J]. Med Hypotheses, 2009, 73(1): 29-32.
- [3] Boj-Carceller D, Playan-Uson J, Trincado-Aznar P, et al. Proton pump inhibitors for the treatment of diabetes mellitus? [J]. Av Diabetol, 2010, 26(1): 45-46.
- [4] Hove KD, Færch K, Bødvarsdóttir TB, et al. Treatment with a proton pump inhibitor improves glycaemic control in type 2 diabetic patients—a retrospective analysis [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 90(3): e72-e74.
- [5] Boj-Carceller D, Bocos-Terraz P, Moreno-Vernis M, et al. Are proton pump inhibitors a new antidiabetic drug? A cross sectional study[J]. World J Diabetes, 2011, 2(12): 217-220.
- [6] Crouch MA, Mefford IN, Wade EU. Proton pump inhibitor therapy associated with lower glycosylated hemoglobin levels in type 2 diabetes[J]. J Am Board Fam Med, 2012, 25(1): 50-54.
- [7] Mefford IN, Mefford JT, Burris CA. Improved diabetes control and pancreatic function in a type 2 diabetic after omeprazole administration[J]. Case Rep Endocrinol, 2012, 2012: 468609.
- [8] Hove KD, Brøns C, Færch K, et al. Effects of 12 weeks' treatment with a proton pump inhibitor on insulin secretion, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind prospective placebo-controlled study[J]. Diabetologia, 2013, 56(1): 22-30.
- [9] Bødvarsdóttir TB, Hove KD, Gotfredsen CF, et al. Treatment with a proton pump inhibitor improves glycaemic control in Psammomys obesus, a model of type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2010, 53(10): 2220-2223.
- [10] Suarez-Pinzon WL, Yan Y, Power R, et al. Combination therapy with epidermal growth factor and gastrin increases beta-cell mass and reverses hyperglycemia in diabetic NOD mice[J]. Diabetes, 2005, 54(9): 2596-2601.
- [11] Suarez-Pinzon WL, Lakey JR, Brand SJ, et al. Combination therapy with epidermal growth factor and gastrin induces neogenesis of human islet {beta}-cells from pancreatic duct cells and an increase in functional {beta}-cell mass [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(6): 3401-3409.
- [12] Yoshihisa U, Susumu I, Yasuyuki M, et al. Effect of serum gastrin concentration on insulin resistance [J]. Digest Absorp, 2006, 28(1): 42-45.
- [13] Singh PK, Hota D, Dutta P, et al. Pantoprazole improves glycemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(11): E2105-E2108.
- [14] Lim HC, Kim JH, Youn YH, et al. Effects of the addition of mosapride to gastroesophageal reflux disease patients on proton pump inhibitor: A prospective randomized, double-blind study [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2013, 19(4): 495-502.
- [15] Sanaka M, Yamamoto T, Kuyama Y. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review [J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(9): 2431-2440.
- [16] Slama G, Balkau B, Valensi P. Comment on: Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. Diabetologia, 2007, 50(6): 1354-1355.
- [17] Peters A. Incretin-based therapies: review of current clinical trial data [J]. Am J Med, 2010, 123(3 Suppl): S28-S37.
- [18] Sumii M, Sumii K, Tari A, et al. Regulation of antral peptides by administration of omeprazole to healthy men [J]. Am J Gastroenterol, 1994, 89(11): 2033-2037.
- [19] Katagiri F, Inoue S, Itoh H, et al. Omeprazole raises somatostatin and motilin in human plasma [J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(2): 370-373.
- [20] Theodoraki A, Khoo B, Hamda A, et al. Malignant somatostatinoma presenting with diabetic ketoacidosis and inhibitory syndrome: pathophysiologic considerations [J]. Endocr Pract, 2010, 16(5): 835-837.
- [21] Resmini E, Minuto F, Colao A, et al. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities [J]. Acta Diabetol, 2009, 46(2): 85-95.

(收稿日期: 2013-10-24)

## 《国际内分泌代谢杂志》

中文核心期刊、中文科技核心期刊

欢迎投稿 欢迎订阅