

基础研究

· 综述 ·

替米沙坦保护胰岛 β 细胞功能的研究进展

薛静静 王彦

【摘要】 替米沙坦作为血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARBs), 兼具有部分过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR γ) 激动剂的作用。研究提示, 除降压作用外, 其还有一定的改善胰岛素抵抗的作用。近年发现, 替米沙坦也能够保护胰岛 β 细胞功能。其机制主要与阻断肾素-血管紧张素系统 (RAS) 和激活 PPAR γ 有关。

【关键词】 替米沙坦; 胰岛 β 细胞; 血管紧张素 II 受体拮抗剂; 过氧化物酶体增殖物活化受体 γ

Research progress in protecting islet β cell function of telmisartan Xue Jingjing, Wang Yan. Department of Endocrinology, The First Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China
Corresponding author: Wang Yan, Email: wyroad@126.com

【Abstract】 Telmisartan, as an type 1 angiotensin II receptor blocker, has the ability to act as a partial agonist of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ). The study suggests that there is a certain improvement in insulin resistance in addition to antihypertensive effect. Recently it is found that telmisartan can protect islet β cell function. The mechanism is mainly related to blocking the renin angiotensin system (RAS) and the activation of PPAR γ .

【Key words】 Telmisartan; Islet β cell; Angiotensin II receptor blocker; Peroxisome proliferator-activated receptor γ

2 型糖尿病最主要的病理生理改变是胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足, 后者与胰岛 β 细胞的功能密切相关。研究证实, 胰岛 β 细胞功能障碍是 2 型糖尿病发生、发展的关键。替米沙坦是血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARBs), 因兼具部分过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPAR) γ 激动剂的作用, 在 2 型糖尿病合并高血压患者的治疗中可能具有优势。研究表明, 替米沙坦能够改善胰岛素抵抗, 减少新发糖尿病。近年研究发现, 替米沙坦还可以保护胰岛 β 细胞功能, 因此成为研究热点。本文将就此予以综述。

1 替米沙坦概述

替米沙坦最早由德国 Boehringer Ingelheim 公司研制, 1998 年 11 月首先在美国上市。与其他 ARBs 相比, 替米沙坦半衰期最长, 可达 24 h, 从而实现长效降压。其与血管紧张素 II (Ang II) 1 型受体 (AT1R) 的结合能力最强, 可强效降压, 超过其他 ARBs 2.2/1.54 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 降压

效果优于其他 ARBs 类降压药物。替米沙坦口服吸收迅速, 98% 经胆道代谢, 2% 经肾代谢, 药物相对安全。其具有较高的亲脂性和细胞通透性, 能进入细胞核激动 PPAR γ 发挥效应, 改善胰岛素抵抗, 但不引起水钠潴留和体重增加。

2 替米沙坦保护胰岛 β 细胞功能的机制

2.1 阻断胰岛局部的肾素-血管紧张素系统 (RAS) 活性 李新^[1]发现随 Ang II 浓度的增加, 葡萄糖刺激后胰岛 β 细胞活性降低, 胰岛素分泌显著下降, β 细胞凋亡率增加, 胰岛素基因表达下降, 胰岛素受体底物丝氨酸 270 位点磷酸化水平增加, 蛋白激酶 B 丝氨酸 473 位点磷酸化水平降低。李新^[1]在 Ang II 处理 INS-1 细胞时加入替米沙坦, 发现 β 细胞活性与正常对照组无显著差异。进一步以高脂膳食诱导的胰岛素抵抗大鼠为研究对象, 发现应用替米沙坦干预后胰岛内胰岛素相对含量增加, 胰岛素曲线下面积下降, 同时胰岛内 AT1R 表达降低。表明阻断 RAS 可改善胰岛素抵抗大鼠胰岛 β 细胞功能。Hasegawa 等^[2]研究显示, 与未干预组相比, 替米沙坦组大鼠血浆胰岛素的浓度、胰腺胰岛素含量增加, 同时胰腺内血管紧张素原、血管紧张素转换酶、AT1R、转化生

长因子- β 表达降低,表明阻断 RAS 改善了胰岛素的分泌缺陷。以上均提示替米沙坦通过阻断 RAS 保护胰岛 β 细胞功能。

2.2 拮抗胰岛组织的氧化应激 Mizukami 等^[3]发现,相对于非糖尿病患者,糖尿病患者胰岛中磷酸化组蛋白 H2AX 表达明显增加,且与 β 细胞数目及体积相关,随着磷酸化组蛋白 H2AX 表达增加, β 细胞数目减少,体积减小,提示糖尿病患者胰岛内存在明显氧化应激,且氧化应激与 β 细胞变化相关。相对于其他细胞,胰岛 β 细胞对于细胞内活性氧簇升高非常敏感。而活性氧簇的主要来源之一是 NADPH 氧化酶。Gp91phox 是 NADPH 氧化酶的催化亚基,p22phox、p47phox、p67phox 是其调节亚基。8-羟-2-脱氧鸟苷(8-OHdG)和 4-羟基壬烯醛(4-HNE)是活性氧簇致氧化损伤的产物。Saitoh 等^[4]研究替米沙坦对高糖和棕榈酸诱导胰岛细胞(MIN6 细胞)和小鼠胰岛细胞活性氧簇表达及 NADPH 氧化酶活性的影响,得出替米沙坦干预可使 MIN6 细胞中活性氧簇表达抑制了 25%,使小鼠胰岛细胞活性氧簇抑制了 55%,同时 MIN6 细胞 NADPH 氧化酶的活性被抑制 32%。Hasegawa 等^[2]研究替米沙坦干预对自发性糖尿病大鼠氧化应激的影响,发现与未干预组相比,替米沙坦干预组胰岛内 p22phox、gp91phox、p47phox 表达减少。Zhao 等^[5]研究提示,替米沙坦干预组小鼠与 db/db 对照组相比,胰岛 β 细胞比例和 β 细胞增殖增加,糖耐量改善,葡萄糖刺激的胰岛素分泌增加,同时胰岛细胞内活性氧簇水平降低,NADPH 氧化酶 2、NADPH 氧化酶 4、p67phox 表达下降,且提示其对胰岛 β 细胞保护作用独立于 PPAR γ 。顾萍等^[6]实验表明,替米沙坦干预组小鼠与 db/db 安慰剂组相比,胰岛内 8-OHdG 阳性率及 4-HNE 表达水平降低。刘继红等^[7]实验显示,替米沙坦干预组大鼠与 2 型糖尿病组大鼠相比,胰岛中抗氧化剂硫氧还蛋白(TRX)表达升高,TRX 的负性调节因子 TRX 相互作用蛋白表达降低。李海玲等^[8]观察发现,替米沙坦能显著降低胰岛素抵抗大鼠胰腺组织中脂质过氧化终产物丙二醛的含量。以上提示替米沙坦通过减少氧化应激保护胰岛 β 细胞功能。

2.3 拮抗胰岛组织的内质网应激(ERS) ERS 是导致胰岛 β 细胞功能衰竭和数量减少的一个因素。CCAAT/增强子结合蛋白(C/EBP) β 是 ERS 标志性蛋白,X 盒结合蛋白 1(XBP1)和跨膜蛋白肌醇需求激酶 1 α (IRE1 α)是其相关信号分子,免疫球蛋白结合蛋白(BIP)和 C/EBP 同源蛋白(CHOP)是其特征性标志分子。Mizukami 等^[3]发现,相对于非糖尿病

者,糖尿病患者胰岛 C/EBP β 表达明显增加, β 细胞数目减少,ERS 介导了糖尿病患者胰岛 β 细胞的凋亡。赵海燕等^[9]研究持续性高糖环境对胰岛 β 细胞株的影响,结果显示,胰岛素分泌下降,胰岛素原的分泌增加,胰岛 β 细胞内 XBP1 和磷酸化 IRE1 α 蛋白表达显著增加,提示 ERS 参与高糖毒性对胰岛 β 细胞分泌功能的损伤。李进等^[10]研究显示,与对照组相比,替米沙坦干预组胰岛素最大分泌量、 β 细胞内胰岛素表达量及胰岛素阳性表达细胞密度增加,同时胰岛内 BIP、CHOP 及 Bcl-2 相关 X 蛋白的表达减少。提示替米沙坦通过拮抗 ERS 保护 β 细胞功能。Yuan 等^[11]研究替米沙坦对高脂诱导胰岛素抵抗大鼠的影响,发现与高脂组相比,替米沙坦组葡萄糖输注率增加,葡萄糖曲线下面积减少、胰岛素曲线下面积增加,胰岛素相对含量增加,同时胰岛内 CHOP 相对含量减少 17.9%。以上提示替米沙坦通过拮抗 ERS 保护 β 细胞功能。

2.4 减轻胰岛组织的炎症反应 研究发现,相对于非糖尿病患者,2 型糖尿病患者胰岛单核细胞趋化蛋白-1、单核细胞趋化蛋白-4、白细胞介素-6 表达增加^[12]。胰岛内炎症反应是胰岛 β 细胞功能损害的原因。核因子- κ B 是启动及调节炎症反应的核因子。Yuan 等^[11]研究替米沙坦对高脂诱导胰岛素抵抗大鼠胰岛炎症反应的影响,结果显示,与高脂组相比,替米沙坦组胰岛内核因子- κ B 含量减少 22.8%,白细胞介素-1 β 表达降低 39.8%,提示替米沙坦通过减弱胰岛内核因子- κ B 信号通路,减轻胰岛炎症反应,保护胰岛 β 细胞。Li 等^[13]观察显示,与高脂 + 链脲佐菌素组大鼠相比,高脂 + 链脲佐菌素 + 替米沙坦组葡萄糖曲线下面积减少,胰岛素曲线下面积增加,胰岛素相对含量及胰岛 β 细胞数量增加,同时胰岛细胞内核因子- κ B 相对浓度减少,白细胞介素-1 β 表达量降低。陈亚奇等^[14]研究替米沙坦对 2 型糖尿病大鼠胰岛 β 细胞的作用,发现与高脂高果糖组大鼠相比,替米沙坦干预组胰岛素敏感性指数升高,糖耐量改善, β 细胞数量及 β 细胞内胰岛素的量增加,同时胰岛核因子- κ B p65 的表达下降。提示替米沙坦通过减轻胰岛炎症反应,保护胰岛 β 细胞功能。

2.5 减少胰岛细胞凋亡 研究发现,相对于非糖尿病患者,2 型糖尿病伴肥胖患者 β 细胞凋亡增加 3 倍,体型偏瘦的 2 型糖尿病患者增加 10 倍^[15]。胰岛 β 细胞凋亡增加是 2 型糖尿病胰岛 β 细胞质量减少的根本原因,也是胰岛功能障碍的主要原因。Caspase-3 是凋亡信号分子。Yuan 等^[11]研究替米沙坦对高脂诱导胰岛素抵抗大鼠胰岛凋亡的影响显

示,与高脂组相比,替米沙坦组胰岛内caspase-3含量减少18.4%,单位胰岛面积TUNEL阳性细胞数目减少。提示替米沙坦抑制 β 细胞凋亡。Li等^[13]观察显示,与高脂+链脲佐菌素组大鼠相比,高脂+链脲佐菌素+替米沙坦组胰岛内caspase-3含量减少,单位胰岛面积TUNEL阳性细胞数目减少。提示替米沙坦通过减少胰岛 β 细胞凋亡保护胰岛功能。

2.6 抗脂毒性 2型糖尿病患者常伴有不同程度血脂异常,常表现为高密度脂蛋白-胆固醇降低,甘油三酯升高。Zhou等^[16]对我国2型糖尿病患者6年前瞻性研究发现,相对于胰岛 β 细胞功能下降较慢组,胰岛 β 细胞功能下降较快组基线Log甘油三酯/高密度脂蛋白-胆固醇比值较高。基线时Log甘油三酯/高密度脂蛋白-胆固醇比值较高,预示胰岛 β 细胞功能障碍进展较快。Ma等^[17]研究发现,相对于血脂正常的新发2型糖尿病患者,伴有高血脂的新发2型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能指数降低。表明脂毒性在 β 细胞功能障碍及2型糖尿病发病机制中有重要作用。游离脂肪酸升高以及胆固醇代谢紊乱可抑制胰岛素分泌并引起胰岛 β 细胞的凋亡。Saitoh等^[4]通过研究替米沙坦对胰岛细胞甘油三酯的影响,表明替米沙坦能抑制甘油三酯积聚于细胞内。Yuan等^[11]研究显示,相对于高脂对照组,替米沙坦组血和胰腺内游离脂肪酸和甘油三酯水平显著降低。Hirata等^[18]对伴有非酒精性脂肪性肝病的2型糖尿病合并高血压患者的研究显示,与氯沙坦组相比,替米沙坦组患者血清游离脂肪酸水平显著降低,提示可能与激活PPAR γ 有关。

综上所述,替米沙坦可能具有保护胰岛 β 细胞功能的作用,目前的研究还比较有限,需要有更深入的基础和临床研究予以证实。

参 考 文 献

- [1] 李新. 阻断肾素血管紧张素系统对胰岛 β 细胞功能的效应及机制研究[D]. 武汉:华中科技大学,2009.
- [2] Hasegawa G, Fukui M, Hosoda H, et al. Telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, prevents the development of diabetes in male Spontaneously Diabetic Torii rats [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 605(1-3):164-169. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.01.001.
- [3] Mizukami H, Takahashi K, Inaba W, et al. Involvement of oxidative stress-induced DNA damage, endoplasmic reticulum stress, and autophagy deficits in the decline of β -cell mass in Japanese type 2 diabetic patients [J]. Diabetes Care, 2014, 37(7):1966-1974. DOI: 10.2337/dc13-2018.
- [4] Saitoh Y, Hongwei W, Ueno H, et al. Telmisartan attenuates fatty-acid-induced oxidative stress and NAD(P)H oxidase activity in pancreatic beta-cells [J]. Diabetes Metab, 2009, 35(5):392-397. DOI: 10.1016/j.diabet.2009.04.005.
- [5] Zhao S, Chan LK, Chen L, et al. Combination of telmisartan and linagliptin preserves pancreatic islet cell function and morphology in db/db mice [J]. Pancreas, 2016, 45(4):584-592. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000505.
- [6] 顾萍, 邵加庆, 杜宏. 替米沙坦对 db/db 小鼠胰岛内氧化应激损伤的影响 [J]. 中国全科医学, 2010, 13(12C):4107-4110. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2010.36.019.
- [7] 刘继红, 刘东方, 王楠楠, 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):451-455. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2011.06.015.
- [8] 李海玲, 袁莉, 李新. 阻断肾素血管紧张素系统对长期高脂喂养胰岛素抵抗大鼠胰岛 UCP2 和 GCLC 表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(10):1995-1999. DOI: 10.3321/j.issn.1000-4718.2009.10.026.
- [9] 赵海燕, 钱镭, 付雪莲, 等. 高糖对胰岛 β 细胞增殖活力、分泌功能及内质网应激相关分子表达的影响 [J]. 上海交通大学学报, 2009, 29(5):487-491.
- [10] 李进, 袁莉, 李新, 等. 替米沙坦通过抑制胰岛内质网应激减少 STZ 致长期高脂喂养大鼠糖尿病的发生 [J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(1):17-22.
- [11] Yuan L, Li X, Li J, et al. Effects of renin-angiotensin system blockade on the islet morphology and function in rats with long-term high-fat diet [J]. Acta Diabetol, 2013, 50(4):479-488. DOI: 10.1007/s00592-010-0210-8.
- [12] Igoillo-Estevé M, Marselli L, Cunha DA, et al. Palmitate induces a pro-inflammatory response in human pancreatic islets that mimics CCL2 expression by beta cells in type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2010, 53(7):1395-1405. DOI: 10.1007/s00125-010-1707-y.
- [13] Li X, Yuan L, Li J, et al. Blockade of renin angiotensin system increased resistance to STZ-induced diabetes in rats with long-term high-fat diet [J]. Exp Diabetes Res, 2012, 2012:618923. DOI: 10.1155/2012/618923.
- [14] 陈亚奇, 肖婉琴, 田绍文, 等. 替米沙坦对 2 型糖尿病大鼠胰腺 B 细胞的影响 [J]. 南华大学学报, 2008, 36(4):423-426. DOI:10.3969/j.issn.2095-1116.2008.04.001.
- [15] Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2003, 52(1):102-110.
- [16] Zhou M, Li Z, Min R, et al. Log (TG)/HDL-C ratio as a predictor of decreased islet beta cell function in patients with type 2 diabetes: 6-year cohort study [J]. J Diabetes, 2015, 7(5):689-698. DOI: 10.1111/1753-0407.12229.
- [17] Ma Y, Wang Y, Huang Q, et al. Impaired β cell function in Chinese newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with hyperlipidemia [J]. J Diabetes Res, 2014, 2014:493039. DOI: 10.1155/2014/493039.
- [18] Hirata T, Tomita K, Kawai T, et al. Effect of telmisartan or losartan for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: fatty liver protection trial by telmisartan or losartan study (FANTASY) [J]. Int J Endocrinol, 2013, 2013:587140. DOI: 10.1155/2013/587140.

(收稿日期:2016-03-12)