

MTP 基因多态性对辛伐他汀治疗 T2DM 合并脂代谢紊乱患者调脂效果的影响

李凤军*, 王 敏(青岛市胶州中心医院药剂科, 山东 青岛 266300)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-4897-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.01

摘要 目的:探讨微粒体三酰甘油转运蛋白(MTP)基因多态性对辛伐他汀治疗 2 型糖尿病(T2DM)合并脂代谢紊乱患者调脂效果的影响。方法:选择 2015 年 6—12 月于我院住院治疗的 T2DM 伴高胆固醇血症患者 120 例,予盐酸二甲双胍缓释片、马来酸依那普利片和辛伐他汀片对症治疗。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析法检测各患者 MTP G493T 基因型,采用 AU 400 型全自动生化分析仪分别于治疗前和治疗后第 4 周检测其总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,并分析患者不同基因型对血脂水平变化的影响。结果:120 例患者中,MTP G493T GG、GT、TT 基因型患者分别占 61.67%、26.67% 和 11.67%,符合 Hardy-Weinberg 平衡($P>0.05$)。治疗前,各基因型患者 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。经 4 周药物治疗后,TT 基因型患者 TC、LDL-C 水平的降低幅度显著低于 GG、GT 基因型患者,差异有统计学意义($P<0.05$);而 GT 基因型患者 TC、LDL-C 水平的降低幅度与 GG 基因型患者比较,各基因型患者 TG、HDL-C 水平的降低幅度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);各基因型患者不良反应总发生率比较,差异亦无统计学意义($P>0.05$)。结论:TT 基因型患者应用辛伐他汀治疗后,其 TC、LDL-C 水平的改善情况较差;MTP G493T 基因多态性可能与辛伐他汀治疗 T2DM 合并脂代谢紊乱患者的调脂效果相关。

关键词 2 型糖尿病;高胆固醇血症;MTP 基因多态性;辛伐他汀;调脂效果;血脂水平

Effects of MTP Gene Polymorphism on the Lipid-regulating Effect of Simvastatin in the Treatment of T2DM Complicating with Lipid Metabolism Disorder

LI Fengjun, WANG Min (Dept. of Pharmacy, Jiaozhou Central Hospital of Qingdao, Shandong Qingdao 266300, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of MTP gene polymorphism on the lipid-regulating effect of simvastatin in the treatment of T2DM complicating with lipid metabolism disorder. **METHODS:** 120 T2DM inpatients with hypercholesterolemia were selected from our hospital during Jun. to Dec. 2015 and given Metformin hydrochloride sustained-release tablets, Enalapril maleate tablets and Simvastatin tablets. PCR-RFLP was used to detect MTP G493T genotype. The levels of TG, TC, LDL-C and HDL-C were detected by AU 400 automatic biochemistry analyzer before treatment and the 4th week after treatment. The effects of different genotype on the change of blood lipid level was analyzed. **RESULTS:** Among 120 patients, the patients with MTP G493T GG, GT, TT genotypes accounted for 61.67%, 26.67% and 11.67%, respectively, meeting Hardy-Weinberg balance ($P>0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in TC, TG, LDL-C and HDL-C among different genotypes ($P>0.05$). After 4 weeks of treatment, the decrease of TC and LDL-C in TT genotype patients were lower than that in GG and GT genotype, with statistical significance ($P>0.05$). There was no significant difference in the decrease of TC and LDL-C between GT and GG genotype, the decrease of TG and HDL-C ($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of ADR among different genotypes ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** After simvastatin treatment, the improvement of TC and LDL-C in patients with TT genotype is poor. MTP G493T gene polymorphism may be associated with the lipid-regulating effect of simvastatin in the treatment of T2DM patients with lipid metabolism disorder.

KEYWORDS T2DM; Hypercholesterolemia; MTP gene polymorphism; Simvastatin; Lipid-regulating effect; Blood lipid level

近年来,随着人们生活水平的提高,生活方式也发生了很大的变化,高脂高糖饮食、运动量减少等原因导致 2 型糖尿病(T2DM)的发病率越来越高,并有逐渐年轻化的趋势^[1],已引起临床高度重视。T2DM 的致病因素比较复杂,患者的胰岛功能在各种因素作用下发生减退,机体发生胰岛素抵抗,进而导致其血糖升高,脂代谢紊乱,因此调脂治疗是 T2DM 治疗的重点。目前,临床多应用他汀类药物调节 T2DM 患者的脂质代

谢紊乱状态,但调脂效果不一^[2]。多数 T2DM 患者使用辛伐他汀治疗可获得满意的降脂效果,但也有部分患者降脂效果不佳,其原因尚未完全明确。随着人类基因组计划和人类基因组单体型图的完成,遗传多态性位点与特定疾病、性状风险之间的关联也日益受到临床关注。T2DM 的遗传学研究取得了巨大的进展,基因多态性与疾病的相关性研究已成为目前临床工作的热点。微粒体三酰甘油转运蛋白(MTP)是一种影响极低密度脂蛋白(VLDL)装配的关键酶,而 VLDL 与机体胰岛素抵抗相关,与 T2DM 的发生和进展关系密切^[2]。因此,研究

*副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0532-58775365。E-mail: lifengjun120@163.com

MTP 基因多态性对 T2DM 的调脂治疗具有指导意义。本研究初步探讨了 MTP G493T 基因多态性对辛伐他汀治疗 T2DM 合并脂代谢紊乱患者调脂效果的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经我院医学伦理委员会批准,选择 2015 年 6—12 月于我院住院治疗的 T2DM 伴高胆固醇血症患者 120 例,年龄 42~67 岁。纳入标准:(1)符合世界卫生组织(WHO)关于 T2DM 诊断标准者,即空腹血糖(FBG)≥7.0 mmol/L,餐后 2 小时血糖(2 hPG)≥11.1 mmol/L;(2)总胆固醇(TC)为 5.72~8.23 mmol/L,三酰甘油(TG)<4.25 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)为 3.64~6.50 mmol/L;(3)所有患者在研究前 1 周内未使用其他调脂药物,同时所有患者服用降血压和降血糖药物,且效果均较理想;(4)患者知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)1 型糖尿病或其他类型的糖尿病患者;(2)有严重肝肾功能不全的患者;(3)合并有酮症酸中毒、高渗透性昏迷的患者;(4)对治疗药物有禁忌的患者。

1.2 治疗方法

所有患者均严格控制饮食,给予盐酸二甲双胍缓释片(上海上药信谊药厂有限公司,批准文号:国药准字 H20050699,规格:0.5 g)0.5~1.0 g,po,qd 降糖;马来酸依那普利片(湖南千金湘江药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H20066383,规格:10 mg)5~10 mg,po,bid 降血压;辛伐他汀片(山东鲁抗医药集团赛特有限责任公司,批准文号:国药准字 H20083840,规格:20 mg)10~20 mg,po,qd 降脂。所有患者均连续用药 4 周。

1.3 基因型检测与分析

所有患者均晨起空腹抽取静脉血 5 ml,经乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝后,使用 DTC-3G 型聚合酶链反应(PCR)仪(西安天隆科技有限公司)以十二烷基硫酸钠(SDS)-蛋白酶 K 法提取患者 DNA,采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析(PCR-RELP)法检测其 MTP G493T 基因型。PCR 引物(上游:5'-GGAGTTTCCAGGGACAAG-3';下游:5'-TGTGGGAGG-GTAGTAAGG-3')由上海振谱生物科技公司提供。PCR 反应体系(总体积为 25 μl)包括 TaqDNA 聚合酶、10×Buffer、4×dNTP、引物、模板 DNA 和 ddH₂O;PCR 条件为:94 °C 变性 30 s,56 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 40 s,一共 35 个循环;取扩增产物 5 μl 于紫外灯下经 2% 琼脂糖凝胶电泳鉴定,以 PCR 双脱氧链终止法测序。酶切体系(总体积为 10 μl)包括 PCR 产物、Hph I 酶、10×Buffer 和 ddH₂O,于 37 °C 酶切 2 h;取酶切产物 8 μl 经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳鉴定。

1.4 血脂水平检测

所有患者分别于治疗前和治疗后第 4 周空腹 12 h 后抽取静脉血 3 ml,以离心半径 12.5 cm、转速 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清。采用 AU 400 型全自动生化分析仪(日本 Olympus 株式会社)检测其 TC、TG、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,并记录结果。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料和基因型分型

120 例患者中,男性 63 例,女性 57 例,平均年龄(52.86 ± 8.13)岁,体质指数(BMI)(25.68 ± 4.87)kg/m²,FBG、2 hPG

水平分别为(7.51 ± 1.63)、(16.03 ± 5.88)mmol/L。GG 基因型患者 74 例(61.67%),GT 基因型患者 32 例(26.67%),TT 基因型患者 14 例(11.67%)。 χ^2 检验结果显示,MTP G493T 各基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$); χ^2 检验和单因素方差分析结果显示,各基因型患者性别、年龄、BMI、FBG、2 hPG 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 120 例患者的临床资料和 MTP G493T 基因型分型($\bar{x} \pm s$)
Tab 1 Clinical data and MTP G493T genotype of 120 patients($\bar{x} \pm s$)

基因型	n(%)	男性,例	女性,例	年龄,岁	BMI,kg/m ²	FBG,mmol/L	2hPG,mmol/L
GG	74(61.67)	36	38	51.67±8.54	25.89±4.53	7.65±1.34	15.58±5.62
GT	32(26.67)	19	13	52.42±7.94	26.15±3.89	7.58±1.46	16.25±5.18
TT	14(11.67)	8	6	53.24±8.94	26.32±4.17	7.69±1.82	16.69±5.46
合计	120(100)	63	57	52.86±8.13	25.68±4.87	7.51±1.69	16.03±5.88

2.2 不同 MTP 基因型患者治疗前血脂水平比较

治疗前,3 种基因型患者 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。不同 MTP 基因型患者治疗前血脂水平比较见表 2。

表 2 不同 MTP 基因型患者治疗前血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

基因型	n	TC	TG	LDL-C	HDL-C
GG	74	5.89±1.19	1.72±0.63	3.08±1.07	1.65±0.42
GT	32	5.74±1.22	1.79±0.58	3.02±0.95	1.58±0.39
TT	14	5.83±1.26	1.69±1.04	2.94±1.02	1.66±0.44

2.3 不同 MTP 基因型患者治疗后血脂水平降低幅度比较

经 4 周药物治疗后,TT 基因型患者 TC 水平的降低幅度低于 GG 基因型和 GT 基因型患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$);TT 基因型患者 LDL-C 水平的降低幅度低于 GG 基因型和 GT 基因型,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。GT 基因型患者 TC、LDL-C 水平的降低幅度与 GG 基因型患者比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);各基因型患者 TG、HDL-C 水平的降低幅度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。不同 MTP 基因型患者治疗后血脂水平降低幅度比较见表 3。

表 3 不同 MTP 基因型患者治疗后血脂水平降低幅度比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

基因型	n	TC	TG	LDL-C	HDL-C
GG	74	1.82±0.84	0.62±0.53	0.95±0.71	0.09±0.10
GT	32	1.76±0.75	0.64±0.55	0.89±0.63	0.09±0.08
TT	14	1.41±0.63**	0.59±0.47	0.72±0.65**	0.10±0.11

注:与 GG 基因型比较,* $P < 0.05$;与 GT 基因型比较,** $P < 0.05$

Note: vs. GG genotype,* $P < 0.05$; vs. GT genotype,** $P < 0.05$

2.4 不同 MTP 基因型患者治疗后不良反应发生率比较

经过 4 周药物治疗后,GG 基因型患者发生恶心和皮疹各 1 例,GT 基因型患者发生呕吐 1 例,TT 基因型患者发生恶心 1 例;3 种基因型患者治疗后均未出现肝功能异常和横纹肌溶解等严重不良反应,且其不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同 MTP 基因型患者治疗后不良反应发生情况比较见表 4。

3 讨论

T2DM 是临床常见的代谢性疾病,以持续性血糖增高为特征性临床表现。有调查证实,多数 T2DM 患者合并有脂代谢

表4 不同MTP基因型患者治疗后不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the incidence of ADR among different MTP genotypes after treatment [cases(%)]

基因型	n	恶心	呕吐	皮疹	肝功能异常	横纹肌溶解	合计
GG	74	1(1.35)	0(0)	1(1.35)	0(0)	0(0)	2(2.70)
GT	32	0(0)	1(3.13)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.13)
TT	14	1(7.14)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(7.14)
合计	120	2(1.67)	1(0.83)	1(0.83)	0(0)	0(0)	4(3.33)

谢紊乱所致的高脂血症^[3]。血脂异常状态下可引起心、脑、肾等重要器官血管损害,导致动脉硬化、弹性降低、管腔狭窄、局部供血减少而引起缺血缺氧性病变,也是导致T2DM患者发生动脉粥样硬化、冠心病、脑血管疾病、糖尿病肾病、周围神经病变等糖尿病并发症的危险因素^[4]。在既往很长一段时间内,人们对于糖尿病的认识比较局限,治疗策略也仅以纠正糖代谢紊乱为主^[5]。近年来,随着医学研究的不断深入,越来越多的学者认识到T2DM与血脂异常的关联,并开始重视对T2DM患者血脂异常的治疗^[6]。

目前,临床常用的调脂药物多为他汀类,其中辛伐他汀是其代表药物之一^[7]。大量研究已证实,对T2DM患者在控制血糖的基础上进行血脂监测和药物干预有利于患者的预后^[8]。但在实际工作中发现,并不是所有T2DM患者经过调脂治疗后均可获得满意的效果,有部分患者虽然也进行了调脂治疗,但效果却并不理想;导致这一现象发生的原因较为复杂,现有文献也尚未完全阐述清楚^[9]。MTP是存在于细胞微粒体内质网腔内的一种蛋白质,参与囊泡间脂质转运。该蛋白质是由2个共价连接的多肽组成的异二聚体,包括M亚单位和P亚单位^[10]。有研究发现,MTP的表达可明显增加脂蛋白(含载脂蛋白B)的形成,减少载脂蛋白在内质网的降解,故其编码基因MTP G493T的多态性可能会影响MTP的转录活性,进而影响载脂蛋白的水平,使药物代谢过程受到影响,导致机体对药物的反应性存在着一定的差异^[11]。

本研究以《中国2型糖尿病合并血脂异常防治专家共识(2011年)》^[6]为指导,以采用辛伐他汀调脂治疗的T2DM合并高胆固醇血症患者为对象,初步探讨不同MTP G493T基因型患者调脂效果的差异,从基因水平探索T2DM合并高胆固醇血症患者采用辛伐他汀治疗的效果,具有一定的新颖性。本研究发现,120例患者中,MTP G493T GG、GT、TT基因型患者分别占61.67%、26.67%和11.67%,提示本研究中T2DM合并高胆固醇血症患者以GG基因型最为常见,TT基因型患者较少。经4周药物治疗后,TT基因型患者TC、LDL-C水平的降低幅度均显著低于GG基因型和GT基因型,差异均有统计学意义($P<0.05$);而3种基因型患者TG和HDL-C水平的降低幅度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。这一结果表明,TT基因型患者应用辛伐他汀治疗后血脂异常的改善情况较差,主要表现为对TC、LDL-C水平的调节作用较差,提示TT基因型患者可考虑使用其他调脂药物替代辛伐他汀。

根据辛伐他汀药品说明书,由该药引起的不良反应主要

包括恶心、呕吐、皮疹、肝功能异常和横纹肌溶解等,故本研究在此基础上,对由辛伐他汀引发的不良反应及其发生率进行统计。结果显示,3种基因型患者治疗后均未发生肝功能异常和横纹肌溶解等严重不良反应,其不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示T2DM患者采用常规剂量的辛伐他汀治疗后,其不良反应的发生率可能与MTP G493T基因多态性无关。

本研究仅初步探讨了MTP G493T基因多态性对辛伐他汀治疗T2DM合并脂代谢紊乱患者调脂效果的影响,发现TT基因型患者经辛伐他汀治疗后血脂的改善情况相对较差,MTP G493T基因多态性可能与辛伐他汀的调脂作用有关。但本研究并未对其机制进行阐述,也并未探讨联合使用的降压、降糖药物对调脂效果的影响,故还有待于进一步深入研究。

参考文献

- [1] 周雁,郭立新,于冬妮,等. 1758例2型糖尿病住院患者糖尿病肾病的相关因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2012,33(6):610.
- [2] 苏静,刘珺玲,丁晓颖. 表观遗传调控在胰岛B细胞功能调控中的研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015,31(1):78.
- [3] 朱利勇,李鹏洲,杨湖武,等. 多学科综合治疗肥胖症合并2型糖尿病[J]. 中华消化外科杂志, 2013,12(12):973.
- [4] 王晶,李强,陈迪群,等. 初诊2型糖尿病患者视黄醇结合蛋白4与血脂及胰抑素C的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013,29(1):14.
- [5] 郭雯,李杰,王亚梅,等. 血脂水平对胰岛功能的影响在2型糖尿病和正常人群中存在差异[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015,31(7):599.
- [6] 中华医学会内分泌学分会. 中国2型糖尿病合并血脂异常防治专家共识:2011年[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012,28(9):700.
- [7] 于冬妮,孙明晓,蒋蕾,等. 辛伐他汀和血脂康对新发老年2型糖尿病患者的调脂效果和安全性分析[J]. 中华老年医学杂志, 2013,32(3):267.
- [8] 温会堂,白薇,徐晓云,等. 肥胖因素对社区2型糖尿病患者的综合干预影响的分析[J]. 中华全科医学, 2013,11(11):1749.
- [9] Soleimanpour SA, Gupat A, Bakay M, et al. The diabetes susceptibility gene Clec16a regulates mitophagy[J]. Cell, 2014,157(7):1577.
- [10] 陈睿,陈莉明,孙蓓,等. 微粒体甘油三酯转移蛋白基因对2型糖尿病辛伐他汀调脂疗效的影响[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2012,6(24):8099.
- [11] Kim DH, Zhang T, Lee S, et al. FoxO6 integrates insulin signaling with MTP for regulating VLDL production in the liver[J]. Endocrinology, 2014,155(4):1255.

(收稿日期:2016-02-29 修回日期:2016-06-21)

(编辑:张元媛)