

艾塞那肽联合吡格列酮治疗肥胖 2 型糖尿病患者的疗效观察

蒋平, 王晓梅, 朱斌 (解放军第 97 医院药剂科, 江苏 徐州 221004)

[摘要] 目的 观察艾塞那肽联合吡格列酮治疗肥胖 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的疗效及安全性。方法 68 例肥胖 T2DM 患者, 在口服吡格列酮一段时间后血糖控制不理想的情况下, 加用艾塞那肽, 疗程 3 个月, 观察治疗前后空腹血糖 (FPG), 餐后 2 h 血糖 (2hPG)、糖化血红蛋白 (HbA1C)、胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、C 肽 (C-P)、体重指数 (BMI) 等变化情况, 计算胰岛素抵抗 (HOMA-R)、胰岛 β 细胞功能 (HOMA- β)。结果 治疗后 BMI、FPG、2hPG、HbA1C、HOMA-IR、TC、TG 均下降; C-P、HOMA- β 高于治疗前 ($P < 0.05$)。结论 艾塞那肽联合吡格列酮可显著改善肥胖 T2DM 患者血糖控制水平, 同时能降低患者的体重, 改善患者的生活质量。

[关键词] 糖尿病; 2 型; 艾塞那肽; 吡格列酮; 肥胖

[中图分类号] R977.6 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2012)04-0296-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.04.015

The curative effect of exenatide combined pioglitazone on type 2 diabetes

JIANG Ping, WANG Xiao-mei, ZHU Bin (Department of Pharmacy, 97th Hospital of PLA, Xuzhou 221004, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect and safety of exenatide combined pioglitazone on type 2 diabetes. **Methods** 68 patients with type 2 diabetes who took pioglitazone for some time and still could not control the blood glucose effectively. In that case, every patient in treatment group was given exenatide for three months. The variation of the fasting blood-glucose (FPG), blood glucose after the meal for 2 hours (2hPG), HbA1C, cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), c-peptides (C-P) and body mass index (BMI) were observed before and after treatment. Insulin resistance (HOMA-IR) and islet β -cell function (HOMA- β) were calculate. **Results** After the treatment, BMI, FPG, 2hPG, HbA1C, HOMA-IR, TC and TG were decreased, but C-P, HOMA- β were improved as compared with pre-treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Exenatide combined pioglitazone could change the blood glucose of the patients with type 2 diabetes, which didn't increase the risk of low blood glucose. It also could reduce the patient's weight and improve the patient's quality of life.

[Key words] diabetes; type 2; exenatide; pioglitazone; obesity

随着社会经济的发展和水平的提高, 糖尿病患病率日渐增高。据世界卫生组织预计, 到 2025 年全球糖尿病患者将增加到 3.66 亿, 其中 90% 为 2 型糖尿病 (T2DM)^[1]。在口服药物用量较大的情况下, 血糖依然控制不理想, 增加剂量不仅加大低血糖危险, 也带来体重增加的副作用, 并可加速糖尿病慢性并发症的发生。我院利用艾塞那肽联合吡格列酮治疗肥胖 T2DM 患者 68 例, 取得良好效果, 现报道如下:

1 对象与方法

1.1 研究对象 选自 2010 年 8 月 ~ 2011 年 9 月我院门诊及住院的肥胖 T2DM 患者 68 例, 其中男 32 例, 女 36 例, 年龄 (48 ± 10.2) 岁, 病程 (6 ± 5.8) 年,

均符合 1990 年 WHO 糖尿病诊断标准^[2], 入选前, 均口服吡格列酮 (江苏恒瑞医药有限公司生产 15 mg/片) 控制血糖, 但效果不理想, FPG > 7.0 mmol/L, 2hPG > 10 mmol/L, HbA1c $> 7.5\%$, BMI (25.6 ± 3.4) kg/m²。所有入选者, 均无糖尿病急性并发症及心血管疾病, 无严重胃肠疾病, 无胰腺炎、胆结石疾病, 未应用胰岛素和糖皮质激素, 查肝肾功能正常, 谷氨酸脱羧酶自身抗体 (GAD) 阳性, 胰岛细胞自身抗体 (ICA) 阴性, 肥胖诊断依据亚太地区 2000 年标准, BMI > 25 为肥胖。

1.2 实验方法 受试者测身高和体重, 计算 BMI, BMI = 体重/身高², FPG, 2 hPG 用葡萄糖氧化酶法测定, TC, TG, LDL-C, HDL-C 用氧化酶法, HbA1C 用色谱法, C 肽 (C-P) 用放免法。所有患者在继续服用吡格列酮的基础上, 加用艾塞那肽注射液, 2 次/d, 5 μ g/次, 从第二个月起, 2 次/d, 10 μ g/次, 均在餐前 60 min 内皮下注射, 在加用艾塞那肽的过程中, 逐渐减少吡格列酮的用量, 一周后, 吡格列酮用

[作者简介] 蒋平 (1973-), 本科, 主管药师. Tel: (0516) 83349148, E-mail: xzgszlb@163.com

[通讯作者] 朱斌. Tel: (0516) 83349147, E-mail: zhu97bin@yahoo.com.cn

量为1次/d,15 mg/次,用拜尔血糖仪检测三餐前、三餐后2h和睡前血糖,记录不良反应,在应用艾塞那肽治疗期间,患者饮食和运动不变,不服用对血糖有影响的其它药物,不服用降血脂药物。

1.3 统计学方法 各组观察指标采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对照和个例前后对照采用 *t* 检验,统计学处理应用 SPSS13.0 统计分析软件。

1.4 胰岛素抵抗(IR)和胰岛β细胞功能指数的计算 计算 HOMA-R(C-P) = 1.5 + FPG × C - P/2 800 和 HOMA-β(C-P-DM) = 0.27 × C - P/(FPG-3.5)^[3]

2 结果

治疗3个月后,FPG、2hPG、TC、TG、LDL-C、HbA1C、BMI、HOMA-IR(C-P)均有不同程度下降,从而有效减少血管内粥样斑块和血栓形成,防治动脉硬化性心脑血管病发生,C-P、HOMA-β升高,差异具有显著性($P < 0.05$),HDL-C水平略有升高,但与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),在治疗期间无低血糖发生,治疗前后血压、肾功能、血常规、尿常规、心电图等无明显变化,少数患者有轻度恶心、头晕、头痛,但未停药或作特殊治疗,随治疗时间延长反应消失。治疗前后各观察指标结果见表1和表2。

表1 治疗前后 TC、TG、HDL-C、LDL-C、HbA1C、BMI 比较($n = 68$)

时间	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HbA1C (%)	BMI (Kg/m ²)
治疗前	6.3 ± 1.4	3.2 ± 1.2	1.2 ± 0.3	3.6 ± 1.5	9.0 ± 1.6	28. ± 1.5
治疗后	5.4 ± 1.5 ¹⁾	2.1 ± 1.1 ²⁾	1.5 ± 0.2	2.4 ± 1.2 ²⁾	5.4 ± 1.3 ¹⁾	26.4 ± 1.4 ²⁾

¹⁾ $P < 0.01$, ²⁾ $P < 0.05$,与治疗前比较。

表2 治疗前后 FPG, 2hPG, C-P, HOMA-IR, HOMA-β 比较($n = 68$)

时间	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	C-P P(mol/L)	HOMA-IR	HOMA-β
治疗前	9.3 ± 2.4	14.2 ± 2.0	324.5 ± 41.7	7.5 ± 0.8	68.3 ± 27.5
治疗后	6.8 ± 1.6 ¹⁾	9.3 ± 1.8 ²⁾	761.4 ± 148 ²⁾	4.3 ± 0.5 ²⁾	84.4 ± 42.8 ²⁾

¹⁾ $P < 0.01$, ²⁾ $P < 0.05$,与治疗前比较。

3 讨论

有研究表明艾塞那肽联合二甲双胍,磺酰脲类或二甲双胍联合磺酰脲类口服药物治疗 T2DM 患者,疗效显著,并能减轻体重,保护胰岛细胞功能^[4,5],但未见艾塞那肽联合吡格列酮治疗肥胖 T2DM 患者的相关报道,为了寻求更安全有效的治疗肥胖 T2DM 患者的方法,拓展肥胖 T2DM 患者对治疗方案的选择,提高肥胖 T2DM 患者生活质量和远期预后,减少并发症,本研究对利用艾塞那肽联合吡格列酮治疗肥胖 T2DM 患者的临床疗效进行观察。

艾塞那肽(exenatide, A(2993))是 GLP-1 受体激动剂,为 Exendin-4 的人工合成品,是一种新型的 2 型糖尿病治疗药物,由 39 个氨基酸残基组成,能激动人类 GLP-1 受体,在体内模拟 GLP-1 的作用而且不易被 DPP-IV 降解。GLP-1 是一种含有 30 个氨基酸的肽类激素,为 G 蛋白偶联受体,广泛分布于多种组织,包括胰腺管、胰岛、甲状腺 c 细胞、肾脏、心脏、胃肠道、脑垂体及周围中枢神经系统的复杂区域,包括下丘脑、海马和大脑皮层^[6]。因而决定了

GLP-1 的多效性,决定了艾塞那肽有多种改善血糖控制的机制。它不仅能促进胰岛素分泌^[7],而且能改善胰岛β细胞功能,促进β细胞增生和分化,抑制β细胞凋亡^[8],抑制不恰当的餐后胰高血糖素分泌^[9],延缓胃排空^[10]抑制食欲,减少食物吸收和调节脂肪代谢,从而明显改善 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗,增强对胰岛素的敏感性,保护残存胰岛功能,同时减轻体重。吡格列酮是噻唑烷二酮类增敏剂,通过减轻胰岛素抵抗来增加循环中胰岛素作用,动物实验表示吡格列酮可增加脂肪、肌肉和肝脏组织对葡萄糖的利用并抑制肝脏葡萄糖的输出,可降低糖尿病动物模型的高血糖、高甘油三酯状态^[11]。二者联用,从多种不同渠道达到控制血糖的目的。

本研究显示,对于单用吡格列酮控制血糖不佳的患者,加用艾塞那肽注射液并将吡格列酮由 1 次/d,45 mg/次调整为 1 次/d,15 mg/次来控制血糖,即能将血糖控制良好,又能减少大剂量吡格列酮对身体造成的不良反应,减少肥胖 T2DM 患者后期治疗所带来的并发症,提高患者生活质量,同时临床观察未出现严重不良反应,疗效确切,安全可控,为临床治疗肥胖 T2DM 提供了更多的治疗方案。

【参考文献】

- [1] Matthaai S, Stumvoll M, Kellerer M, *et al.* Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance [J]. *Endocr Rev*, 2000, 21(6):585.
- [2] 许樟荣, 钱荣立. 英国前瞻性糖尿病研究 UKPDS 简介 [J]. *中国糖尿病杂志*, 1999, 7(2):117.
- [3] 李霞, 周智广. 用空腹 C 肽代替胰岛素改良 HOMA 公式评价胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能 [J]. *中南大学学报医学版*, 2004, 29:419.
- [4] 谷雪静, 孟建霞, 吴江涛, 等. GLP-1 受体激动剂艾塞那肽治疗 2 型糖尿病疗效观察 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2012, 8(1):47.
- [5] 张颖, 曾朝阳, 刘旭, 等. 艾塞那肽治疗 2 型糖尿病的临床观察 [J]. *山西医科大学学报*, 2012, 43(2):109.
- [6] Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment [J]. *Pharmacol Rev*, 2008, 60(4):470.
- [7] Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, *et al.* Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(11):5991.
- [8] Bunc MC, Diamant M, Corner A, *et al.* One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients; a randomized, controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(5):762.
- [9] Kolterman OG, Kim DD, Shen L, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2005, 62(2):173.
- [10] DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, *et al.* Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake; a randomized, cross-over study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(10):2943.
- [11] 郝亚荣, 韩其莉, 袁武裳, 等. 吡格列酮对老年 2 型糖尿病患者的作用 [J]. *武汉大学学报医学版*, 2006, 27(1):104.
- [收稿日期] 2012-01-18
[修回日期] 2012-04-20
-
- (上接第 268 页)
- [7] McGrath JC, Wilson VG. Vasoconstriction in vascular smooth muscle: multiple first messengers, second messengers, G proteins, ion channels, activation enzymes. Little wonder modulation varies [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1990, 22(3):197.
- [8] White RE, LEE AB, Shchererbatko AD, *et al.* Potassium channel stimulation by natriuretic peptides through cGMP-dependent dephosphorylation [J]. *Nature*, 1993, 361(21):263.
- [9] Lam FF, Yeung JH. Relaxant effects of danshen aqueous extract and its constituent danshensu on rat coronary artery are mediated by inhibition of calcium channels [J]. *Vascul Pharmacol*, 2007, 46(4):271.
- [10] Boyle EM, Lille ST, Allaire E, *et al.* Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: Atherosclerosis [J]. *Ann Thorac Surg*, 1997, 63:885.
- [11] Yang RX, Wang SY, Yan FF, *et al.* Danshensu protects vascular endothelia in a rat model of hyperhomocysteinemia [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(10):1395.
- [12] 郑逢星, 李萍, 程晓曙. 丹参素对氧化低密度脂蛋白致血管平滑肌细胞增殖的影响和机制 [J]. *中国病理生理杂志*, 2009, 25(10):2053.
- [13] Zhou L, Zuo Z, Chow MS. Danshen: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use [J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(12):1345.
- [14] 庞鹤, 朱陵群, 张文生, 等. 丹参素对缺氧/缺糖损伤的神经细胞线粒体膜电位和凋亡的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2006, 21(6):329.
- [15] 郭国庆, 沈伟哉, 钟世镇. 丹参素和丹酚酸对胎鼠脑神经干细胞迁移的诱导 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(7):1225.
- [16] 孙超, 甘露, 张梅, 等. 丹参素对低氧低糖损伤神经细胞的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(4):912.
- [17] Yu BB, Dai LL, Li X, *et al.* Effect of danshensu on activation of JNK pathway in hepatic stellate cells (HSCs) induced by IL-1 beta [J]. *Chin J Hepatol*, 2009, (17)6:451.
- [18] Dai Q, Li X, Zheng L, *et al.* Role of danshensu on TGF- β signal transduction in rat's hepatic stellate cell [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2009, 25(10):1988.
- [19] Wu ZH, Dai LL, Yu BB, *et al.* Effect of danshensu on JNK and NF- κ B signal transduction of rat hepatic stellate cells induced by interleukin-1 beta [J]. *J Southern Med Univ*, 2009, 29(5):914.
- [20] 赵广荣, 田莉莉, 王长松. 丹参素的抗癌活性研究 [J]. *药物评价研究*, 2010, 33(3):180.
- [21] Zhang LJ, Chen L, Lu Y, *et al.* Danshensu has anti-tumor activity in B16F10 melanoma by inhibiting angiogenesis and tumor cell invasion [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 643(2-3):195.
- [22] Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia [J]. *Science*, 2005, 308:1592.
- [23] Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, *et al.* Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction [J]. *Microcirculation*, 2002, 9:147.
- [24] Shen Y, Hu YL. Effects of Danshensu on maternal syndrome in phosphatidylserine/phosphatidylcholine microvesicle induced-mouse model: is it a candidate for preeclampsia remedy? [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(7):895.
- [25] Fracasso A, Baggio B, Ossi E, *et al.* Glycosaminoglycans prevent the functional and morphological peritoneal derangement in an experimental model of peritoneal fibrosis [J]. *Am J Kidney Dis*, 1999, 33(1):105.
- [26] Zhang H, Xu Y, Wang JW, *et al.* Effect of Danshensu on fibronectin and collagen-1 secretion induced by high glucose in human peritoneal mesothelial cells [J]. *J Cent S Univ Med Sci*, 2011, 36(1):44.
- [收稿日期] 2011-11-21
[修回日期] 2012-01-20