

GLP-1 类似物通过调节胰岛 β 细胞功能 对 2 型糖尿病的临床疗效

郭小春, 孔祥桂, 闫海燕, 刘辉鹏

青海省互助土族自治县人民医院内分泌科, 青海 海东 810500

摘要: **目的** 观察胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物 (利拉鲁肽) 通过调节胰岛 β 细胞功能对 2 型糖尿病的临床治疗效果及其安全性。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 6 月内分泌科收治的 2 型糖尿病患者 94 例, 按随机数字表法分成观察组和对照组, 各 47 例。观察组患者采用利拉鲁肽注射液皮下注射治疗, 初始剂量为 0.6 mg/d, 1 周后剂量增至 1.2 mg/d。对照组口服二甲双胍 0.5 g, 2 次/d, 4 周后剂量增至 3 次/d。两组患者均连续治疗 12 周, 记录治疗过程中不良反应的发生情况, 并测量治疗前后两组患者体质指数 (BMI)、糖代谢相关指标 [空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2hPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)]、脂代谢相关指标 [甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)]、胰岛 β 细胞功能相关指标 [空腹 C 肽 (FCP)、空腹胰岛素 (FINS)、胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA- β)]。**结果** 治疗后, 两组患者的 BMI、FPG、2hPG、HbA1c、TC、TG 和 LDL-C 水平均明显降低 (P 均 < 0.05), 且治疗后观察组的上述指标水平均显著低于对照组 (P 均 < 0.05)。观察组患者的 HDL-C 和 FCP 在治疗后明显上升 (P 均 < 0.05), 而对照组的 HDL-C 和 FCP 在治疗前后的差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。两组患者的 FINS 和 HOMA- β 在治疗后均得到明显提升, 且观察组治疗后的 FINS 和 HOMA- β 高于对照组 (P 均 < 0.05)。两组患者的不良反应发生率无统计差异 ($P > 0.05$)。**结论** 采用 GLP-1 类似物治疗 2 型糖尿病, 可以明显改善患者的胰岛 β 细胞功能, 提高临床疗效, 安全性较好。

关键词: 胰高血糖素样肽-1 类似物; 2 型糖尿病; 胰岛 β 细胞功能; 血糖; 胰岛素

中图分类号: R 587.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)04-0518-03

2 型糖尿病是一种发病机制复杂的内分泌代谢性疾病, 其发病机制主要为胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍^[1]。目前治疗 2 型糖尿病的主要方式为口服降糖药和控制饮食, 然而大多数降糖药主要是通过改善胰岛素抵抗、增加胰岛素敏感性等途径起到降糖作用, 长期服用后, 胰岛 β 细胞功能未得到较好的改善, 一旦停用或者漏服, 其血糖会迅速升高^[2]。因此, 通过调节胰岛 β 细胞功能来降低血糖才是治疗 2 型糖尿病的关键, 故本文采用胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 类似物 (利拉鲁肽) 来治疗 2 型糖尿病, 希望能通过改善患者的胰岛 β 细胞功能, 从而发挥更好的降糖作用, 提高临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经我院医学伦理委员会审查批准后, 选取 2015 年 1 月至 2016 年 6 月我院内分泌科收治的 2 型糖尿病患者 94 例, 按照随机数字表法分成观察组和对照组, 各 47 例。观察组男 26 例, 女 21

例; 年龄 43 ~ 75 (58.1 ± 10.4) 岁; 病程 (1.6 ± 0.9) 月; 体质指数 (BMI) 为 24.7 ± 4.2 。对照组男 28 例, 女 19 例; 年龄 41 ~ 75 (59.2 ± 11.3) 岁; 病程 (1.7 ± 0.8) 月; BMI 为 24.4 ± 3.9 。两组患者性别、年龄、病程、BMI 等一般资料比较均无统计学差异 (P 均 > 0.05), 具有可比性。

1.2 纳入标准 (1) 符合中华医学会糖尿病学分会制定的《中国 2 型糖尿病防治指南 (2007 年版)》中的 2 型糖尿病诊断标准^[3]; (2) 糖尿病病程不超过 6 个月; (3) 在告知本研究可能存在的风险后, 患者签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1) 对 GLP-1 或/和二甲双胍严重过敏; (2) 治疗前 1 周服用过其他降糖药; (3) 糖尿病酮症酸中毒、乳酸酸中毒; (4) 存在严重肝功能、肾功能不全; (5) 患有感染性疾病、血液系统疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤等疾病; (6) 神志不清, 存在精神障碍; (7) 哺乳期或妊娠期妇女。

1.4 治疗方法 观察组患者采用皮下注射利拉鲁肽注射液 (生产厂商: 诺和诺德制药; 批准文号: J20110026), 初始剂量为 0.6 mg/d, 使用 1 周后, 若无明显严重不良反应, 剂量增至 1.2 mg/d。对照组口服二甲双胍 (生产厂商: 华润双鹤药业; 批准文号:

H11020541)0.5 g,2 次/d,4 周后若无严重不良反应,剂量增至 3 次/d。两组患者均连续治疗 12 周,并记录治疗过程中不良反应的发生情况。

1.5 观察指标 在治疗前及治疗后测量两组患者 BMI、糖代谢相关指标[空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、脂代谢相关指标[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、胰岛 β 细胞功能相关指标[空腹 C 肽(FCP)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)]。其中胰岛 β 细胞功能采用 HOMA-β 指数评估,计算公式为 $20 \times [FINS(mIU/L)]/[FPG(mm\text{ol/L}) - 3.5]$ (%)。正常个体的 HOMA-β 指数为 100%。糖尿病患者中,HOMA-β 指数会因疾病进程不同而偏离正常值,胰岛 β 细胞功能降低则其数值降低,功能增强则其数值升高。

1.6 统计学方法 使用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 *t* 检验,同一组治疗前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料用频数和百分比表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 BMI 和糖代谢相关指标变化比较 治疗后两组患者的 BMI、FPG、2hPG、HbA1c 水平均明显降低,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),且治疗后观察组的 FPG、2hPG 和 HbA1c 水平均显著低于对照组(P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血脂四项指标变化比较 治疗后,两组患者的 TC、TG 和 LDL-C 水平均明显下降(P 均 < 0.05),且观察组的 TC、TG 和 LDL-C 水平显著低于对照组(P 均 < 0.05)。同时,观察组 HDL-C 水平在治疗后明显上升($P < 0.05$),而对照组在治疗前后 HDL-C 的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后胰岛 β 细胞功能相关指标比较 观察组患者的 FCP 水平在治疗后显著升高,且高于对照组治疗后(P 均 < 0.05),而对照组 FCP 水平治疗前后无统计学差异($P > 0.05$)。此外,两组患者的 FINS 和 HOMA-β 指数在治疗后均得到明显提升,且观察组治疗后的 FINS 和 HOMA-β 高于对照组,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况 两组患者均未发生低血糖现象,主要不良反应为胃肠道反应,表现为反胃、恶心、便秘、反酸、腹泻等症状,经过一段时间休

表 1 两组患者治疗前后 BMI、FPG、2hPG、HbA1c 水平变化比较 ($n = 47, \bar{x} \pm s$)

组别	BMI	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA1c (%)
观察组				
治疗前	29.2 ± 5.1	9.42 ± 2.54	14.75 ± 3.04	9.76 ± 1.84
治疗后	26.1 ± 4.2 ^a	6.73 ± 2.11 ^{ab}	9.27 ± 2.19 ^{ab}	6.47 ± 1.16 ^{ab}
对照组				
治疗前	28.9 ± 4.9	9.53 ± 2.48	14.83 ± 3.22	9.83 ± 1.92
治疗后	26.3 ± 4.5 ^a	8.03 ± 2.27 ^a	11.54 ± 3.57 ^a	8.35 ± 1.68 ^a

注:与本组治疗前相比,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后相比,^b $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后 TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 水平变化比较 ($n = 47, \text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
观察组				
治疗前	6.48 ± 1.25	2.32 ± 0.76	0.71 ± 0.39	3.61 ± 1.35
治疗后	4.47 ± 0.96 ^{ab}	1.81 ± 0.42 ^{ab}	1.02 ± 0.62 ^{ab}	2.24 ± 0.88 ^{ab}
对照组				
治疗前	6.51 ± 1.32	2.29 ± 0.79	0.73 ± 0.41	3.65 ± 1.37
治疗后	5.26 ± 1.07 ^a	2.04 ± 0.65 ^a	0.70 ± 0.37	2.82 ± 1.13 ^a

注:与本组治疗前相比,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后相比,^b $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后 FCP、FINS、HOMA-β 变化比较 ($n = 47, \bar{x} \pm s$)

组别	FCP (pmol/L)	FINS (mIU/L)	HOMA-β (%)
观察组			
治疗前	1.79 ± 0.68	10.72 ± 2.65	31.57 ± 7.85
治疗后	2.23 ± 0.75 ^{ab}	15.03 ± 2.79 ^{ab}	89.63 ± 10.23 ^{ab}
对照组			
治疗前	1.81 ± 0.71	10.68 ± 2.56	33.46 ± 7.71
治疗后	1.83 ± 0.70	12.76 ± 2.68 ^a	57.74 ± 9.54 ^a

注:与本组治疗前相比,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后相比,^b $P < 0.05$ 。

养,以上症状均自行缓解。其中观察组有 19 例患者发生不良反应,发生率为 40.43%;对照组患者发生不良反应 23 例,发生率为 48.94%,两组患者的不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

2 型糖尿病是一种极其复杂的全身代谢紊乱综合征,表现为胰岛素敏感性下降、胰岛功能下降、胰高血糖素分泌异常等,给患者的生活质量和生命健康带来巨大影响^[4-6]。目前认为胰岛素抵抗和胰岛功能减退是 2 型糖尿病最主要的两大发病因素,胰岛素抵抗和胰岛功能减退相互作用、相互影响,形成恶性循环^[7]。以往,大多数研究都将重心放到胰岛素抵抗方面,认为改善胰岛素抵抗是降低血糖的关键。因此,许多一线口服降糖药均以增加胰岛素敏感性、改善糖代谢起到降糖作用^[8]。然而长期口服此类降糖药,效果逐步下降,其根本原因在于胰岛功能在不断减退。故近年来,越来越多的研究开始关注通过胰岛

β 细胞功能的调节来治疗 2 型糖尿病^[9-10]。

GLP-1 是一种由 30 个氨基酸组成的具有生物活性的多肽,在血糖的调节中具有非凡的临床意义,其主要作用机制为^[11-14]:(1) 具有独特的葡萄糖依赖性促胰岛素的合成和分泌作用,降低血糖;(2) 促进胰岛 β 细胞的增生和新生,且对其凋亡具有一定的抑制作用,最终起到增加体内胰岛 β 细胞数量,从而调节过高血糖的作用;(3) 抑制胰高血糖素的合成与分泌,促进生长抑素的分泌,进一步加强对胰高血糖素分泌的抑制;(4) 抑制肝糖原降解和糖异生,促进机体其他组织器官对葡萄糖的利用,降低血糖。此外 GLP-1 可以使人产生饱胀感,从而降低食欲,控制血糖水平。然而,尽管 GLP-1 在体内能够迅速增加胰岛素分泌,降低血糖水平,但由于其不作用于胰岛 β 细胞,并且 2 型糖尿病患者的胰岛 β 细胞对 GLP-1 的反应较弱,GLP-1 的半衰期十分短暂,在体内会被迅速代谢,无法维持稳定的血糖浓度,因此 GLP-1 无法直接应用于 2 型糖尿病的治疗^[15]。为此,研究者基于 GLP-1 发现并合成了其类似物,能克服上述缺点,大量临床研究亦表明 GLP-1 类似物可起到有效降血糖和保护胰岛功能的作用^[16-18]。

目前临床上应用的 GLP-1 类似物主要有利拉鲁肽、艾塞那肽。利拉鲁肽是 GLP-1 的同源类似物,结构与之十分相近,仅氨基和侧链处有所改动。首先,相比 GLP-1,利拉鲁肽在药物动力学方面有大幅提升,其半衰期为 12 ~ 14 h,约为 GLP-1 的 500 多倍,能在体内维持稳定的血药浓度,每天给药 1 次可长效地维持降糖作用^[19];其次,利拉鲁肽能保护并改善胰岛 β 细胞功能。本研究中,观察组患者的 FCP、FINS 和 HOMA- β 指数治疗后均获显著提升,且提升效果优于对照组;FPB、2hPG 和 HbA1c 治疗后明显下降,且下降程度大于对照组,结果显示利拉鲁肽在有效降低血糖水平的基础上,不增加对胰岛功能的负荷,反可改善胰岛 β 细胞功能,证实 GLP-1 类似物能通过调节胰岛 β 细胞功能治疗 2 型糖尿病,且临床疗效更显著。此外,两组患者的不良反应发生率无明显差别,提示 GLP-1 类似物具较高的安全性。

综上所述,使用 GLP-1 类似物不仅可以明显控制 2 型糖尿病患者的血糖水平,大幅度改善胰岛 β 细胞功能,对患者脂代谢和体重的调节也具有一定的作用,是 2 型糖尿病患者安全、有效的选择。

参考文献

[1] 李延兵. 2 型糖尿病病程进展与胰岛素强化治疗[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(3): 286 - 288.

- [2] 张晶晶,魏蕊,杨进,等. 利拉鲁肽延缓 2 型糖尿病进展的潜在机制:中国学者的研究证据[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(12): 1057 - 1060.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2007 年版)[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(18): 1227 - 1245.
- [4] 杨敏,柳洁. 中国糖尿病防治现状[J]. 中国医学创新, 2014, 11(7): 149 - 151.
- [5] Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes [J]. Am J Clin Nutr, 2013, 97(3): 505 - 516.
- [6] 王倩,张挺,邓微. 2 型糖尿病患者病程长短与骨密度和 25 羟维生素 D3 水平的研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2016, 19(11): 1537 - 1541.
- [7] 凌雪梅,杨春霞. 沙格列汀改善 2 型糖尿病患者 β 细胞功能的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(4): 436 - 440.
- [8] 张婉珠,梁斌鑫,王维. 降糖药的研究现状及新进展[J]. 医药导报, 2013, 32(11): 1455 - 1458.
- [9] 张丽华,李国栋. 短期胰岛素强化治疗对初诊 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞及血管内皮细胞功能的影响[J]. 贵州医药, 2014, 38(8): 692 - 695.
- [10] Chimienti F. Zinc, pancreatic islet cell function and diabetes: new insights into an old story[J]. Nutr Res Rev, 2013, 26(1): 1 - 11.
- [11] 朱红霞,邓晓龙,高静,等. 利拉鲁肽对糖尿病合并脂肪肝大鼠的脂代谢相关基因表达的影响[J]. 中国临床研究, 2017, 30(1): 7 - 10.
- [12] Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure[J]. Nat Med, 2013, 19(5): 567 - 575.
- [13] 张勤凤,武晓泓. 胰高血糖素样肽 1 受体表达及其生理功能的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(3): 183 - 186.
- [14] Balena R, Hensley IE, Miller S, et al. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(6): 485 - 502.
- [15] 陈群峰,王永祥. 利拉鲁肽临床研究进展[J]. 世界临床药物, 2013, 34(5): 312 - 315.
- [16] 隋春华,郭郁郁,翟华玲,等. 胰高血糖素样肽 - 1 类似物对 2 型糖尿病大鼠心脏超微结构的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(1): 9 - 11, 26.
- [17] Brill AL, Wisinski JA, Cadena M T, et al. Synergy between $G\alpha_x$ deficiency and GLP-1 analog treatment in preserving functional beta-cell mass in experimental diabetes[J]. Mol Endocrinol, 2016, 30(5): 543 - 556.
- [18] Flint A, Kapitzka C, Zdravkovic M. The once-daily human GLP-1 analogue liraglutide impacts appetite and energy intake in patients with type 2 diabetes after short-term treatment[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(10): 958 - 962.
- [19] Van CJ, Sloth B, Jensen CB, et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults[J]. Int J Obes (Lond), 2014, 38(6): 784 - 793.

收稿日期: 2017 - 01 - 23 修回日期: 2017 - 02 - 20 编辑: 王娜娜