

利格列汀对老年 2 型糖尿病合并脑卒中轻度认知障碍患者血糖及认知功能的影响

张林¹, 郑培华¹, 张永文²

1. 南京中医药大学附属南京市中西医结合医院脑病科, 江苏 南京 210014;

2. 南京中医药大学附属南京市中西医结合医院内分泌科, 江苏 南京 210014

摘要: **目的** 研究利格列汀对老年 2 型糖尿病(T2DM)合并脑卒中轻度认知障碍患者血糖及认知能力的影响,探讨其作用机制。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月 60 例 T2DM 患者脑卒中后并发认知功能障碍患者,随机分为观察组和对照组,各 30 例。观察组运用利格列汀治疗,对照组采用磺脲类药物。观察治疗前和治疗 6 个月后两组空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平;运用简易精神状态量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)进行认知功能评估并比较;测定并比较血浆中 β 淀粉样蛋白($A\beta$)1-40、 $A\beta$ 1-42 水平,及血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-6 等炎症因子水平。**结果** 两组患者治疗后 FBG、2hPG、HbA1c 水平均低于治疗前($P < 0.05$)。但治疗前后 FBG、2hPG、HbA1c 水平两组间比较无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,观察组 MMSE、MoCA 评分高于治疗前,且高于对照组($P < 0.01$)。治疗后,两组 $A\beta$ 1-42/ $A\beta$ 1-40 高于治疗前,且观察组高于对照组($P < 0.01$)。治疗后,两组 CRP、TNF- α 、IL-6 水平低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 对老年 T2DM 合并脑卒中轻度认知障碍患者用利格列汀治疗,可降低患者血糖水平并改善认知,机制可能与改善 $A\beta$ 聚集和降低体内炎症反应有关。

关键词: 2 型糖尿病, 老年; 脑卒中; 利格列汀; 认知障碍; 血糖

中图分类号: R 587.1 R 743.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)08-1062-04

Effect of ligoliptin on blood glucose and cognitive ability in elderly patients with type 2 diabetes mellitus complicated with mild cognitive impairment after stroke

ZHANG Lin*, ZHENG Pei-hua, ZHANG Yong-wen

* Department of Encephalopathy, Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital

Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210014, China

Corresponding author: ZHENG Pei-hua, E-mail: minister119@126.com

Abstract: Objective To study the influences of ligoliptin on blood glucose and cognitive function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2MD) complicated with mild cognitive impairment after stroke and its mechanism. **Methods** Sixty T2MD patients complicated with cognitive dysfunction after stroke were selected and randomly divided into observation group and control group ($n = 30$, each). Ligoliptin was used in observation group, and sulfonylurea was used in control group. The levels of fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG) and HbA1c were observed before and 6 months after treatment. The cognitive function was evaluated by Mini Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) and compared between two groups. Plasma amyloid β protein 1-40 ($A\beta$ 1-40) and $A\beta$ 1-42 levels and serum levels of inflammatory factors such as C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6 were measured and compared between two groups. **Results** After treatment, the levels of FBG, 2hPG and HbA1c were statistically lower than those before treatment in two groups ($P < 0.05$), however, there were no significant differences in them between two groups before and after treatment ($P > 0.05$); MMSE and MOCA scores in observation group were higher than those before treatment and higher than those in control group ($P < 0.01$); $A\beta$ 1-42/ $A\beta$ 1-40 ratio was significantly higher than that before treatment in two groups and was higher in observation group than that in control group ($P < 0.01$); the levels of CRP, TNF- α and IL-6 were statistically lower than those before treatment in two

groups and were statistically lower in observation group than those in control group ($P < 0.05, P < 0.01$). **Conclusion** In the treatment for elderly T2MD patients with mild cognitive impairment after stroke, liggliptin can reduce blood glucose and improve cognition, the mechanism of which may be related to the improvement of A β aggregation and the reduction of inflammatory response in vivo.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, elderly; Stroke; Ligoliptin; Cognitive impairment; Blood glucose

全球老龄化日益加重,2 型糖尿病(T2DM)发病率也随之增强。有研究认为,2040 年将有 6.15 亿人患 T2DM^[1],随着患者年龄的增长,认知功能障碍患者的发生率也随着增加,在 65 岁以上患者中发病率为 5% ~ 10%,而在 85 岁以上患者中发病率为 20% ~ 50%,且女性发病多于男性,其中脑卒中是引起认知功能障碍的第二大因素^[2]。有研究发现,T2DM 是导致脑卒中和认知能力障碍的共同危险因素之一,因此 T2DM 患者发生脑卒中后更加容易发生认知功能障碍^[3]。在发病机制方面,有研究发现 T2DM 患者和认知功能障碍患者有着共同的病变特征,包括 β 淀粉样蛋白(A β)的聚集、对蛋白磷酸化调节能力下降、慢性炎症因子的参与等,并且胰岛素抵抗和胰岛素信号在传输过程中受损是两者发病的共同基础。胰高血糖素样肽(GLP)-1 为内源性肠促胰岛素,可促进胰岛细胞释放胰岛素使得体内葡萄糖处于相对稳定状态。在近年的研究中发现 GLP-1 不仅对胰岛功能有影响,还具有神经递质样作用和神经样生长因子作用^[4]。近年来研究发现运用 GLP-1 制剂如利拉鲁肽和艾塞那肽可改善阿尔茨海默病(AD)神经退行性变化,对 AD 大鼠模型有着减轻记忆和学习障碍的作用^[5],但研究发现体内的 GLP-1 易被二肽基肽酶-4(DPP-4)水解而丧失活性降低功能,而 DPP-4 抑制剂如利格列汀、西格列汀、维格列汀等主要是通过抑制 GLP-1 的水解而发挥降糖的作用^[6]。对于 DPP-4 抑制剂改善认知作用的研究主要针对 AD 患者,而对于 T2DM 患者脑卒中后发生认知障碍的研究较少。本研究主要观察老年 T2DM 合并脑卒中后发生轻度认知障碍的患者运用利格列汀治疗后,其血糖和认识功能情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取本院 2017 年 1 月至 2019 年

1 月门诊诊治的 T2DM 患者脑卒中后并发认知功能障碍患者 60 例,随机分为观察组和对照组,各 30 例。本研究所纳入患者均已签署同意书。两组患者一般资料比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)符合 T2DM 的诊断;(2)符合脑卒中后认知障碍的诊断;(3)符合轻度认知障碍诊断;(4)所纳入患者在脑卒中前存在 T2DM,患者所服用的降糖药物为磺脲类、二甲双胍等;未使用 DPP-4 抑制剂;脑卒中经治疗病情稳定后对其认知功能进行测定。排除标准:(1)对 DPP-4 抑制剂药物过敏者;(2)有颅脑外伤、癫痫、脑血管病病史者;(3)认知功能评测不能配合者;(4)在服用糖皮质激素影响血糖者;(5)合并心肺功能不全;(6)合并恶性肿瘤;(7)有精神疾病影响认知者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.3 方法 观察组采用 DPP-4 抑制剂利格列汀(上海勃林格殷格翰药业,进口药品注册号:H20130211) 5 mg,口服每日 1 次,每次 1 片。对照组采用磺脲类药物。如上述患者口服降糖效果不佳可临时加用普通胰岛素控制血糖,治疗 6 个月后评价疗效。

1.4 观察指标 分别在治疗前和治疗后 6 个月进行检测。(1)血糖指标:空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)。(2)运用简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)对患者的精神状态进行评估,该评分系统共 19 个项目,总分 30 分, ≥ 26 分为认知正常, 21 ~ 25 分为轻度痴呆, 10 ~ 20 分为中度痴呆, < 10 分为重度痴呆;蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评定患者的认知情况,8 个认知领域的 11 个检查项目,总分 30 分, ≥ 26 分正常, < 26 分说明已有认知障碍。(3)血液炎症因子、A β 指标检测:于检测当日 8:00 每位患者采两管静脉血,分别为 5 ml,将所采集的血液样本贮存于乙二胺四乙酸

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 30$)

组别	男/女 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	受教育程度 (年, $\bar{x} \pm s$)	BMI ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	糖尿病病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	卒中(缺血性/ 出血性,例)	高脂血症 (例)	高血压 (例)	冠心病 (例)	肥胖 (例)	高同型半胱氨 酸血症(例)	高尿酸血 症(例)
观察组	17/13	68.5 \pm 7.1	12.50 \pm 3.8	25.71 \pm 3.76	8.17 \pm 3.05	15/15	17	20	10	10	22	19
对照组	14/16	67.4 \pm 5.9	11.87 \pm 4.0	25.59 \pm 4.28	8.97 \pm 2.65	17/13	16	17	12	13	24	22
χ^2/t 值	0.601	0.692	0.627	0.110	0.534	0.268	0.067	0.635	0.287	0.635	0.373	0.693
P 值	0.438	0.492	0.533	0.913	0.128	0.605	0.759	0.426	0.592	0.426	0.542	0.405

无菌的抗凝管或不抗凝管中,运用离心机进行血清和血浆分离,分别保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的冰箱中,运用免疫比浊法血清中 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白介素(IL)-6 水平进行测定;运用酶联免疫吸附试验对血浆中 β 淀粉样蛋白(A β)1-40 和 A β 1-42 水平进行测定。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件处理数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布及方差齐性者运用成组 t 检验和配对 t 检验;计数资料进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血糖水平的比较 两组患者治疗后 FBG、2hPG、HbA1c 水平均低于治疗前($P < 0.05$)。但治疗前后以上指标两组间比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者治疗前后认知评分的比较 治疗前,两组 MMSE、MoCA 评分比较无统计学差异($P >$

0.05)。治疗后,观察组 MMSE、MoCA 评分高于治疗前,且高于对照组($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

2.3 两组患者治疗前后血浆 A β 1-40、A β 1-42 及 A β 1-42/A β 1-40 水平的比较 治疗前,两组 A β 1-40、A β 1-42 及 A β 1-42/A β 1-40 比较无统计差异($P > 0.05$)。治疗后,两组 A β 1-42/A β 1-40 高于治疗前,且观察组高于对照组($P < 0.01$)。见表 4。

2.4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较 治疗前,两组 CRP、TNF- α 、IL-6 水平比较无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,两组 CRP、TNF- α 、IL-6 水平低于治疗前,且观察组低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 5。

3 讨论

老年 T2DM 患者易患认知功能障碍,在早期仅可表现为轻度的认知障碍,但随着疾病的加重,可发展为痴呆。其发病机制与 A β 聚集沉积、长期炎症状态及年龄依赖等多种因素的共同作用相关,且认知障碍

表 2 两组患者治疗前后血糖指标水平比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	FBG (mmol/L)		2hPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	9.51 \pm 1.24	7.19 \pm 1.81 ^a	16.89 \pm 3.77	10.47 \pm 3.80 ^a	8.56 \pm 1.25	6.97 \pm 1.25 ^a
对照组	9.29 \pm 1.32	7.17 \pm 1.77 ^a	16.70 \pm 4.69	10.56 \pm 2.59 ^a	8.86 \pm 3.17	7.35 \pm 2.48 ^a
t 值	0.665	0.043	0.173	0.107	0.482	0.749
P 值	0.509	0.966	0.863	0.915	0.632	0.457

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后认知评分比较 ($n = 30, \text{分}, \bar{x} \pm s$)

组别	MMSE		MoCA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	25.42 \pm 1.22	26.83 \pm 0.91 ^a	22.50 \pm 1.94	23.73 \pm 2.03 ^a
对照组	25.37 \pm 1.16	22.70 \pm 1.80 ^a	22.20 \pm 2.35	22.23 \pm 2.18
t 值	0.163	11.215	0.539	2.759
P 值	0.871	0.000	0.592	0.008

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后血浆 A β 1-40、A β 1-42 及 A β 1-42/A β 1-40 水平比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	A β 1-42 (ng/L)		A β 1-40 (ng/L)		A β 1-42/A β 1-40	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	18.37 \pm 5.08	19.03 \pm 3.17	46.50 \pm 11.19	41.03 \pm 9.18	0.39 \pm 0.04	0.47 \pm 0.03 ^a
对照组	17.73 \pm 4.64	19.40 \pm 5.05	43.80 \pm 9.98	44.97 \pm 10.83	0.40 \pm 0.02	0.43 \pm 0.04 ^a
t 值	0.510	0.340	0.986	1.520	1.225	4.382
P 值	0.612	0.735	0.328	0.134	0.226	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.01$ 。

表 5 两组治疗前后患者炎症因子水平比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	CRP (mg/L)		TNF- α ($\mu\text{g/ml}$)		IL-6 ($\mu\text{g/ml}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	6.64 \pm 1.81	4.80 \pm 1.52 ^a	124.51 \pm 18.22	85.01 \pm 15.90 ^a	351.37 \pm 37.86	273.27 \pm 25.64 ^a
对照组	6.90 \pm 1.84	5.85 \pm 1.48 ^a	123.80 \pm 17.87	102.66 \pm 16.12 ^a	351.00 \pm 37.32	318.34 \pm 29.73 ^a
t 值	0.552	7.111	0.152	4.270	0.038	6.288
P 值	0.583	0.009	0.879	0.000	0.970	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

的发生与血糖波动密切相关^[7]。研究认为,由于 T2DM 患者长期处于胰岛素抵抗和高胰岛素血症状态更加容易发生认知障碍,因此认为 T2DM 是认知损伤的危险因素。T2DM 合并认知障碍者常有脑胰岛素抵抗存在,脑卒中患者由于脑组织缺血缺氧的发生对神经血管造成损伤从而发生认知功能损伤^[8]。GLP-1 为内源性肠促胰岛素不仅可维持葡萄糖稳态还有改善认知的功能^[4],因 GLP-1 易被体内的 DPP-4 水解而失去作用,进一步的研究发现,DPP-4 抑制剂与其他降糖药物相比不仅有着较好的降糖作用,同时对 AD 引起的认知功能障碍具有改善的作用。故本研究运用 DPP-4 抑制剂利格列汀和磺脲类药物进行治疗比较,发现两者的降糖效果无统计学差异,但在改善认知方面,观察组明显优于对照组。

既往研究发现 A β 的聚集、对蛋白磷酸化调节能力下降^[9]、慢性炎症因子等因素的共同参与是 T2DM 和认知能力功能障碍共同的病变特征^[3]。对于认知功能改善的作用机制,本研究通过对 A β 的聚集和慢性炎症因子两个方面进行探讨。既往研究发现,对糖尿病大鼠脑皮质和海马区进行检测发现 A β 表达增加,运用 DPP-4 抑制剂治疗后其脑皮质和海马区 A β 表达下降^[10]。在 A β 1-42/A β 1-40 的比值研究中发现,该比值在轻度认知障碍患者中下降,在 AD 患者中下降更加明显^[11]。T2DM 由于高血糖的刺激作用导致免疫炎症反应,有研究发现,CRP、TNF- α 及 IL-6 在 T2DM 患者体内升高^[12],炎症因子在认知功能障碍患者中同样存在,有研究发现多种炎症因子在认知障碍患者出现升高,导致了神经炎症反应的发生,在炎症反应刺激作用下小胶质细胞和星形细胞过度的活化可产生对神经元有损伤的有毒物质,从而使神经元发生变性和凋亡。本研究结果显示,观察组治疗后 A β 1-42/A β 1-40 比值与治疗前及对照组相比明显改善。观察组治疗后炎症因子水平较治疗前及对照组均有改善。

本研究不足之处在于,样本量小、随访时间短且干扰因素多,如梗塞或出血面积的大小、梗塞与出血治疗方案的差异、疾病的恢复时间等,并未行深入分析,需进一步增加随访时间进行研究。

综上所述,对老年 T2DM 合并脑卒中轻度认知障

碍患者运用 DPP-4 抑制剂治疗,可降低患者血糖水平和改善认知,机制可能与改善 A β 聚集和降低体内炎症反应有关。

参考文献

- [1] Zaccardi F, Webb DR, Yates T, et al. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective[J]. *Postgrad Med J*, 2016, 92(1084): 63-69.
- [2] Jin YP, Di Legge S, Ostbye T, et al. The reciprocal risks of stroke and cognitive impairment in an elderly population[J]. *Alzheimers Dement*, 2006, 2(3): 171-178.
- [3] McNay EC, Recknagel AK. Brain insulin signaling: a key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2011, 96(3): 432-442.
- [4] Tramutola A, Arena A, Cini C, et al. Modulation of GLP-1 signaling as a novel therapeutic approach in the treatment of Alzheimer's disease pathology[J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17(1): 59-75.
- [5] Hansen HH, Barkholt P, Fabricius K, et al. The GLP-1 receptor agonist liraglutide reduces pathology-specific tau phosphorylation and improves motor function in a transgenic hTauP301L mouse model of tauopathy[J]. *Brain Res*, 2016, 1634: 158-170.
- [6] Wang XH, Wang L, Jiang RR, et al. Exendin-4 antagonizes A β 1-42-induced attenuation of spatial learning and memory ability[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(5): 2885-2892.
- [7] Zhou JB, Bai L, Wang Y, et al. The benefits and risks of DPP4-inhibitors vs. sulfonylureas for patients with type 2 diabetes: accumulated evidence from randomised controlled trial[J]. *Int J Clin Pract*, 2016, 70(2): 132-141.
- [8] Bekiari E, Rizava C, Athanasiadou E, et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes[J]. *Endocrine*, 2016, 52(3): 458-480.
- [9] de Leon MJ, Pirraglia E, Osorio RS, et al. The nonlinear relationship between cerebrospinal fluid A β 42 and tau in preclinical Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0191240.
- [10] D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, et al. Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase-4 in Alzheimer's prone mice[J]. *Exp Gerontol*, 2010, 45(3): 202-207.
- [11] Janelidze S, Stomrud L, Palmqvist S. Plasma β -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26801.
- [12] Mahmoud F, Al-Ozairi E. Inflammatory cytokines and the risk of cardiovascular complications in type 2 diabetes[J]. *Dis Markers*, 2013, 35(4): 235-241.

收稿日期: 2020-01-09 修回日期: 2020-02-02 编辑: 王宇