文章编号:1000-5404(2013)14-1531-04

论著

艾塞那肽与沙格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病患者的疗效与安全性比较

张先祥[1],阳 皓[1],杨刚毅[2],叶 菲[2],李 伶[3],李 钶[2],李 彦[1],罗 涌[1] (404000 万州,重庆三峡中心医院内分泌科[1];400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院内分泌科[2];400016 重庆,重庆医科大学检验系临床生化教研室[3])

[摘要] **目的** 评估艾塞那肽与沙格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)患者的有效性与安全性。**方法** 收集2011年1月到2012年12月于我院内分泌科门诊就诊的T2DM患者,按随机数字表法分为两组:艾塞那肽组37例(男性17例,女性20例),年龄(55.6±8.2)岁;沙格列汀组37例(男性15例,女性22例),年龄(57.6±8.6)岁。两组均联合二甲双胍治疗16周。主要疗效指标为治疗前后糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c)的变化,次要疗效指标包括受试者达到HbA1c<7.0%的人数百分比及空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)的降幅。**结果** 治疗后艾塞那肽组T2DM患者HbA1c下降(0.75±0.69)%,沙格列汀组患者HbA1c下降(0.59±0.89)%;艾塞那肽组FPG下降幅度高于沙格列汀组[(1.79±1.29)mmol/L *vs* (1.54±1.75)mmol/L,$P<0.05$]。两组HbA1c的达标率(38.2% *vs* 37.0%)无显著性差异($P>0.05$);艾塞那肽对控制体质量及收缩压的效果优于沙格列汀($P<0.05$)。两组均无严重低血糖事件发生,报告不良事件的发生无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 艾塞那肽与沙格列汀均能有效控制T2DM患者血糖水平,安全性好;艾塞那肽较沙格列汀有利于降低体质量和血压。

[关键词] 艾塞那肽;沙格列汀;二甲双胍;2型糖尿病
[中图法分类号] R587.105;R969.4;R977.15 [文献标志码] A

Efficacy and safety of exenatide versus saxagliptin combined with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus

Zhang Xianxiang[1], Yang Hao[1], Yang Gangyi[2], Ye Fei[2], Li Ling[3], Li Ke[2], Li Yan[1], Luo Yong[1] ([1]Department of Endocrinology, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing, 404000; [2]Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400010; [3]Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To compare the efficacy and safety between exenatide and saxagliptin when they are combined with metformin in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 74 type 2 diabetic patients with poor glycemic control admitted in our department from January 2011 to December 2012 were randomly divided into 2 groups, the exenatide group($n=37$, 17 males and 20 females, 55.6±8.2 years old) and the saxagliptin group($n=37$,15 males and 22 females, 57.6±8.6 years old). Both groups were combined with Metformin therapy for 16 weeks. The main index of the effect was the change of glycosylated haemoglobin (HbA1c) before and after the treatment. The secondary indexes of the effect were the percentage of HbA1c (7.0%) and the decline of fasting blood glucose (FBG). **Results** Exenatide resulted in HbA1c decreased by (0.75±0.69)% after the treatment, while saxagliptin caused a decrease by(0.59±0.89)%. FBG levels were decreased significantly in exenatide group than the saxagliptin group (1.79±1.29 *vs* 1.54±1.75 mmol/L, $P<0.01$). However, there was no significant difference between the two groups in the control rate of HbA1c (38.2% *vs* 37.0%, $P>0.05$). Furthermore,exenatide had significant effect on body weight and systolic blood pressure than saxagliptin($P<0.05$). The adverse events of the 2 groups were slight, and there was no hypoglycemia found in 2 groups. **Conclusion** Both exenatide and saxagliptin effectively control blood glucose for type 2 diabetes mellitus, with sound safety. Exenatide may be more beneficial to the patients accompanied with obesity and hypertension than saxagliptin.

[基金项目] 重庆市科委项目(CSTC2010AB5016);重庆市卫生局项目(2010-2-361);重庆市万州区科委项目(WZ0105007)
[通信作者] 罗 涌,E-mail:yuyuanly@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130425.0902.013.html(2013-04-25)

[**Key words**] exenatide; saxagliptin; type 2 diabetes mellitus

Supported by the Project of Chongqing Commission of Science and Technology(CSTC 2010AB5016), the Project of Chongqing Municipal Health Bureau(2010-2-361), and the Project of Wanzhou District Commission of Science and Technology(WZ0105007). Corresponding author: Yong Luo, E-mail: yuyuanly@126.com

胰高糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是小肠黏膜L细胞在食物刺激下释放的一种激素,具有促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌,增加胰岛β细胞功能和体积,增加外周葡萄糖的摄取,减少肝糖释放,降低血糖,减慢胃排空,抑制食欲等生理作用[1-2]。但GLP-1半衰期较短,能瞬间被二肽基肽酶-Ⅳ(dipeptidyl peptidase Ⅳ, DPP-Ⅳ)降解失活[3]。艾塞那肽为最早上市的GLP-1受体激动剂,具有比GLP-1更为持久的降血糖效应;而沙格列汀则为DPP-Ⅳ活性强抑制剂,能够维持并增加内源性GLP-1的活性。沙格列汀和艾塞那肽作为治疗2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的新型药物都显示了良好的疗效。但是鉴于两者不同的作用机理,关于两者的疗效,尤其是对口服药控制不佳的T2DM患者的疗效,目前尚缺乏临床实验研究。因此,本研究比较艾塞那肽和沙格列汀治疗口服药物控制不佳的T2DM患者的疗效和安全性,以期为口服药控制不佳的T2DM患者提供更佳的个体化治疗方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究方案获本院伦理委员会批准。受试者均签署了书面知情同意书。受试对象为从2011-2012年在我院内分泌科门诊接受过一种或者多种口服降糖药(OADs)治疗至少8周,且血糖控制不佳[糖化血红蛋白(HbA1c) 7.0~10.0%]的T2DM患者,经导入期治疗后,最终有74例患者符合本研究项目入组标准,其中男性32例,女性42例,年龄(56.6±10.3)岁。

1.2 研究方法

1.2.1 试验设计 受试者停用除二甲双胍以外的所有口服降糖药物,进入为期6周的二甲双胍导入期治疗。二甲双胍剂量在前3周逐渐增至1 500~2 000 mg/d或受试者最大耐受剂量,然后维持该剂量3周;已接受二甲双胍治疗且剂量≥1 500 mg的受试者,可直接进入3周的维持期。导入期结束时受试者按随机数字表法分为2组:①艾塞那肽组:37例,其中男性17例,女性20例,年龄(55.6±8.2)岁,HbA1c(8.07±0.86)%,给予受试者早餐和晚餐前皮下注射艾塞那肽5 μg,2次/d。②沙格列汀组:37例,其中男性15例,女性22例,年龄(57.6±8.6)岁,HbA1c(8.11±0.78)%。给予受试者每日晨口服沙格列汀5 mg。疗程均为16周。2组基线时体质量指数(body mass index, BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、血脂、HbA1c、空腹血糖(FBG)等各项指标无显著性差异($P>0.05$, 表1)。

1.2.2 相关指标的测定及疗效判定 所有受试者清晨测量身高、体质量、SBP、DBP、腰围、臀围、体内脂肪百分比(body fat percentage, FAT%),并计算BMI、腰臀比(waist hip ratio, WHR)。采取禁食8 h以上空腹静脉血测定FBG、HbA1c、血脂、肝肾功等生化指标。FBG测定采用葡萄糖氧化酶法,HbA1c测定采用高效液相法(美国Bio-Rad药盒),血脂测定采用酶法(四川迈克生物药盒),FAT%采用TBF-410体脂分析仪测定。

主要疗效指标为治疗前后HbA1c的变化,次要疗效指标包括受试者达到HbA1c(7.0%的人数百分比及FBG降幅。安全性指标为不良事件和低血糖事件,同时观察体质量变化、血脂、血压等。患者发生低血糖事件不能自行处理定义为严重低血糖。患者能够自行处理且测量血浆葡萄糖浓度≤3.9 mmol/L的低血糖事件为轻度低血糖。夜间低血糖事件定义为低血糖发生于23:00 pm至06:00 am。

1.3 统计学方法

正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,非正态分布数据均经过自然对数转换,采用SPSS 17.0统计软件处理完成。两组间计量资料比较采用独立样本t检验,同一药物治疗前后比较采用配对t检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用χ^2检验。

2 结果

2.1 治疗前后患者各指标变化

本研究共完成71例,艾塞那肽组有3例退出研究:艾塞那肽组34例,沙格列汀组37例。艾塞那肽组治疗后体质量、BMI、臀围、SBP、DBP、HbA1c、FBG均不同程度降低,沙格列汀组治疗后SBP、DBP、HbA1c、FBG均显著下降($P<0.05$, $P<0.01$);与沙格列汀相比,经艾塞那肽治疗后,受试者体质量、FAT%、SBP、HbA1c和FBG差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。

2.2 疗效评价

治疗16周后,艾塞那肽组HbA1c下降(0.75±0.69)%,沙格列汀组下降(0.59±0.89)%,两组下降幅度差异有显著性($P<0.05$)。治疗后,艾塞那肽组HbA1c≤7%的人数百分比为38.2%,沙格列汀组为37.0%,两组比较差异无显著性($P>0.05$)。治疗后,艾塞那肽组FBG下降(1.79±1.29) mmol/L,沙格列汀组下降(1.54±1.75) mmol/L,艾塞那肽组FBG下降幅度明显高于沙格列汀组($P<0.05$)。

治疗后,艾塞那肽组体质量及BMI均有下降,而沙格列汀组无明显改变。两组治疗后SBP、DBP均有显著改善,且艾塞那肽对SBP的控制优于沙格列汀($P<0.05$),而沙格列汀组治疗后FAT%有明显变化($P<0.05$),两组对腰围、臀围、WHR及血脂的影响无显著差异($P>0.05$, 表1)。

2.3 安全性评价

艾塞那肽组有10例(29.4%)患者出现不良反应,主要为胃肠道反应,恶心5例(14.7%)、呕吐4例(11.8%)、腹泻1例(2.9%)。沙格列汀组有9例(24.3%)患者出现不良反应,主要为腹泻2例(5.4%)、咳嗽4例(10.8%)、鼻塞3例(8.1%),两组均无严重低血糖和夜间低血糖发生。上述不良反应均可自行或经对症处理后缓解。

表1 艾塞那肽组和沙格列汀组患者治疗前后一般情况及临床生化指标比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n		体质量(kg)		BMI(kg/m^2)		腰围(cm)		臀围(cm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
艾塞那肽组	37	34	60.88±7.98	59.59±7.94[b]	24.73±2.90	24.20±2.86[b]	86.07±6.61	85.84±7.07	97.57±5.61	95.98±4.87[b]
沙格列汀组	37	37	61.75±9.60	61.29±9.71[c]	24.56±2.80	24.37±2.76	85.04±7.36	84.19±7.95	96.27±6.99	95.72±6.87

组别	WHR		FAT%(%)		SBP(mmHg)		DBP(mmHg)		TG(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
艾塞那肽组	0.88±0.05	0.89±0.05	28.90±5.13	28.08±4.86	129.62±16.45	121.42±13.29[a]	78.41±8.01	75.82±7.24[a]	1.87±0.99	1.91±1.00
沙格列汀组	0.88±0.05	0.88±0.05	27.87±6.64	27.05±5.75[c]	129.16±14.28	124.81±9.06[ac]	79.27±8.57	76.64±7.69[a]	1.95±1.05	1.82±1.09

组别	TC(mmol/L)		HDL-C(mmol/L)		LDL-C(mmol/L)		HbA1c(%)		FBG(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
艾塞那肽组	4.92±1.16	4.92±1.21	1.28±0.29	1.32±0.34	2.85±1.02	2.79±0.99	8.07±0.86	7.34±0.75[b]	9.31±1.71	7.52±1.08[b]
沙格列汀组	4.65±0.96	4.83±0.79	1.37±0.38	1.37±0.38	2.51±0.79	2.64±0.73	8.11±0.78	7.52±0.97[bc]	9.36±1.41	7.82±1.17[ac]

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与治疗前比较;c:$P<0.05$,与艾塞那肽组比较

3 讨论

研究发现,GLP-1产生的促胰岛素分泌效应约占餐后胰岛素分泌总量的60%。目前GLP-1受体激动剂和DPP-4抑制剂均成为2型糖尿病治疗的二线药物[4]。艾塞那肽作为一种GLP-1受体激动剂,最早从毒蜥蜴唾液中提取,含39个氨基酸残基,与人GLP-1有53%的同源性,具有类似GLP-1的生物学作用。因其C端比人GLP-1多9个氨基酸,故不易被DPP-Ⅳ降解[5]。沙格列汀为吡咯烷类衍生物,结构上在(S)-氰基吡咯烷环的P1部分引入cis-4,5-亚甲基氰基吡咯烷,用金刚烷结构取代P2部分,并用羟基取代桥头部分,从而大大提高了其生物学活性,是一种高效、稳定和长效的DPP-Ⅳ抑制剂[6]。

本研究结果表明,沙格列汀与艾塞那肽均能有效降低使用其他口服降糖药血糖控制不佳的T2DM患者的血糖水平,其FBG及HbA1c在治疗后均明显下降,且艾塞那肽治疗组糖尿病患者的FBG及HbA1c下降幅度均大于沙格列汀组。这可能与艾塞那肽通过补充外源性GLP-1,使体内GLP-1浓度大大增加从而提升其生物学效用,而沙格列汀的最终效应取决于患者内源性GLP-1的含量,而T2DM患者GLP-1水平较正常人低[7-8],尽管作用延长,但效应仍低。因此,GLP-1受体激动剂艾塞那肽不仅从根本上增强了GLP-1的活性,增加胰岛素合成和分泌,增强β细胞功能,减少胰高糖素生成,从而更好地达到降糖的目的,而且还可以带来更多的额外收益。

GLP-1有改善T2DM患者血压的作用。这可能与其通过抑制肾脏对Na^+的重吸收或抑制肾脏血管紧张素Ⅱ诱导的细胞外信号调节激酶的磷酸化,从而促进肾钠排泄与利尿,同时通过对血管内皮的直接作用,增强NO依赖的血管扩张有关[9-10]。本研究也表明,两组治疗后对SBP及DBP均有一定程度的降低作用,且艾塞那肽对SBP的控制优于沙格列汀。因此,我们认为伴有血压偏高的T2DM患者,艾塞那肽可能是更好的选择。

体质量增加是目前许多降糖药物共同存在的副作用。它不仅影响患者的血糖达标,同时会加重患者的大血管并发症的发生风险。基础研究表明,GLP-1有减慢胃肠蠕动,增加饱腹感,刺激下丘脑的饱食中枢,降低食欲,减少食物摄取的作用,从而可减轻体质量[11]。本研究也显示,艾塞那肽治疗后患者体质量有所减轻,对肥胖的T2DM患者艾塞那肽更为适用。此外,不同于其他临床研究结果[12-15],本研究结果显示,艾塞那肽与沙格列汀治疗后对患者血脂均无明显影响。这可能与本研究中纳入的患者样本较小,治疗时间较短,且治疗前其平均血脂基线水平大致在正常范围内有关。

本研究还发现,两组治疗前后不良反应发生率无明显差异,且不良反应轻微,均无严重不良事件发生。两组均无严重低血糖事件和夜间低血糖发生,所发生低血糖事件均可经对症处理或自行缓解。低血糖事件发生率低的原因,可能与GLP-1葡萄糖依赖性的促胰岛素分泌作用有关。但艾塞那肽引起的胃肠道反应较为明显,而沙格列汀组胃肠道反应较小。因此,对于有胃肠道疾病的患者,沙格列汀较艾塞那肽可能更有优势。此外,沙格列汀通过口服给药,而艾塞那肽通过皮下注射给药,在给药途径方面,沙格列汀较艾塞那肽更为方便,而且沙格列汀较艾塞那肽更经济,价格更易被患者接受。

总之,本研究显示,作为GLP-1类似物的艾塞那肽和DPP-Ⅳ抑制剂沙格列汀,两者均能安全有效控制T2DM患者的血糖水平,且艾塞那肽比沙格列汀更能有效改善患者血糖;对于肥胖及血压偏高的T2DM患者,使用艾塞那肽似乎更为合适,而对于合并胃肠道疾病、血压正常、非肥胖患者而言,沙格列汀可能是更好

的选择。但由于本研究时间较短(仅16周),纳入样本量偏小,故仍有待于更大样本的长期的临床观察结果进一步证实。

参考文献:

[1] Giugliano D, Standl E, Vilsboll T, *et al*. Is the current therapeutic armamentarium in diabetes enough to control the epidemic and its consequences? What are the current shortcomings? [J]. Acta Diabetol, 2009, 46(3): 173-181.

[2] Nauck M A. Unraveling the science of incretin biology [J]. Eur J Intern Med, 2009, 20(Suppl 2): S303-S308.

[3] Gupta N A, Mells J, Dunham R M, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis *in vitro* by modulating elements of the insulin signaling pathway [J]. Hepatology, 2010, 51(5): 1584-1592.

[4] Nathan D M, Buse J B, Davidson M B, *et al*. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. Diabetes Care, 2009, 32(1): 193-203.

[5] Eng J, Kleinman W A, Singh L, *et al*. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma suspectum venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas [J]. J Biol Chem, 1992, 267(11): 7402-7405.

[6] Boulton D, Tang A, Patel C, *et al*. Pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in subjects with renal impairment [J]. Endocr Abstr, 2009, 20: 357.

[7] Yu Z, Jin T. New insights into the role of cAMP in the production and function of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1) [J]. Cell Signal, 2010, 22(1): 1-8.

[8] Fehse F, Trautmann M, Holst J J, *et al*. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(11): 5991-5997.

[9] Buse J B, Rosenstock J, Sesti G, *et al*. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6) [J]. Lancet, 2009, 374(9683): 39-47.

[10] Erdogdu O, Nathanson D, Sjoholm A, *et al*. Exendin-4 stimulates proliferation of human coronary artery endothelial cells through eNOS-, PKA- and PI3K/Akt-dependent pathways and requires GLP-1 receptor[J]. Mol Cell Endocrinol, 2010, 325(1/2): 26-35.

[11] 骆天红, 郑以漫. 胰升糖素样肽1对胰岛β细胞作用的研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(6):附录6b-1-4.

[12] Bunck M C, Corner A, Eliasson B, *et al*. One-year treatment with exenatide *vs*. insulin glargine: effects on postprandial glycemia, lipid profiles, and oxidative stress [J]. Atherosclerosis, 2010, 212(1): 223-229.

[13] Kawakami A, Osaka M, Aikawa M, *et al*. Toll-like receptor 2 mediates apolipoprotein CIII-induced monocyte activation [J]. Circ Res, 2008, 103(12): 1402-1409.

[14] Klonoff D C, Buse J B, Nielsen L L, *et al*. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years[J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(1): 275-286.

[15] Monami M, Lamanna C, Desideri C M, *et al*. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis [J]. Adv Ther, 2012, 29(1): 14-25.

(**收稿**:2013-02-11;**修回**:2013-04-11)

(编辑 栾 嘉)

本刊常务编委靳风烁教授被评为“科学中国人2012年度人物”

由中国科协、《中国科学人》杂志社主办的“科学中国人2012年度人物”颁奖典礼于2013年6月22日在北京隆重举行,中国人大前副主任顾秀莲、中国科协、航天部、电子工业信息部领导、中国科学院院士、中国工程院院士等1 000余人出席大会。本刊第九届常务编委靳风烁教授获得生物医学领域年度人物。“科学中国人年度人物”举办12年来先后表彰科学院、工程院两院院士150余人,各行业有突出贡献专家近千人。

靳风烁教授在泌尿肿瘤的基础研究与临床诊治中取得了显著的成绩,其关于前列腺癌的研究成果发表在国际著名SCI收录期刊《Cancer research》,受邀加入中国前列腺癌联盟专家组;他研究提出的中西医结合治疗雄激素非依赖前列腺癌取得了良好的临床效果,为解决雄激素非依赖前列腺癌治疗的世界性难题开辟了新的途径。靳教授多年致力于膀胱肿瘤复发机制与防治的研究,不仅在理论上有所发现,丰富完善了肿瘤自身免疫抑制的“免疫黑洞”理论,临床研究更是大幅度降低了膀胱肿瘤的复发率,该研究先后获得省部级、军队科技进步奖励6项,为提高我国膀胱肿瘤诊治水平作出了重要贡献。靳风烁教授长期坚持在临床一线工作,医德高尚,医术高超,四十年如一日,用自己的双手为无数位患者解除病痛,挽救了无数名患者的生命。



(大坪医院野战外科研究所泌尿外科
孙中义,张 静 供稿)