论著

文章编号:1000-5404(2014)15-1604-03

艾塞那肽对2型糖尿病患者的C肽影响及疗效观察

童 强[1,2],王 慧[2],管凌志[2],王小翠[2],赵 渝[1] (400042 重庆,重庆医科大学附属第一医院血管外科[1];400037 重庆,第三军医大学新桥医院内分泌科[2])

[摘要] **目的** 观察艾塞那肽对2型糖尿病患者C肽的影响及临床疗效。**方法** 选取2012年1月至2013年6月在新桥医院内分泌科住院的2型糖尿病患者78例,分为治疗组($n=39$),给予二甲双胍联合艾塞那肽治疗,包括男性16例,女性23例,年龄(49.0±6.0)岁;对照组($n=39$),给予二甲双胍联合甘精胰岛素治疗,包括男性21例,女性18例,年龄(50.1±5.9)岁。两组均治疗16周。监测并分析两组治疗前后空腹及餐后2 h C肽、空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、餐后2 h血糖(2-hour postprandial blood glucose,2hPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c)、体质量指数(BMI)等相关指标的变化。**结果** 治疗16周后治疗组空腹及餐后2 h C肽水平[(2.34±0.51)、(2.66±0.99)ng/mL]均较治疗前[(1.89±0.63)、(1.09±0.46)ng/mL]有所增高($P<0.05$),但对照组C肽治疗前后无明显变化($P>0.05$);两组患者治疗后的FBG、2hPG、HbA1c[治疗组治疗后分别为(6.94±0.75)、(9.98±0.85)mmol/L,(6.87±0.89)%]均较治疗前[治疗组治疗前分别为(10.06±1.98)、(12.3±0.75)mmol/L,(8.89±1.15)%]有所降低($P<0.05$),且两组之间差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者体质量、腹围及BMI均较治疗前有所下降,治疗组降低更明显($P<0.05$)。**结论** 艾塞那肽联合二甲双胍在提高2型糖尿病患者的C肽水平的同时能够降低患者的血糖、HbA1c、体质量、腹围及BMI。

[关键词] GLP-1受体激动剂;艾塞那肽;2型糖尿病
[中图法分类号] R587.1; R969.4; R977.15 [文献标志码] A

Clinical effects of exenatide in treatment of type 2 diabetes and on expression of C-peptide

Tong Qiang[1,2], Wang Hui[2], Guan Lingzhi[2], Wang Xiaocui[2], Zhao Yu[1] ([1]Departmen of Vascular Surgery, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400042; [2]Department of Endocrinology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effects of exenatide on the expression of C-peptide and on the clinical outcome in the treatment of type 2 diabetes. **Methods** A total of 78 hospitalized patients with type 2 diabetes in our department from January 2012 to June 2013 were prospectively recruited, and then divided into 2 groups, the control group and the treatment group. The treatment group had 39 patients, including 16 males and 23 females, at an average age of 49.0±6.0, and received metformin combined with exenatide. Whereas, there were 39 patients in the control group, including 21 males and 18 females, with the average age of 50.1±5.9 and being given metformin combined with Gansulin. All these patients were treated for 16 weeks. The indicates, including fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting C-peptide, 2-hour postprandial C-peptide, and BMI were compared between 2 groups before and after treatment. **Results** At 16 weeks after the treatment, the fasting and 2-h postprandial C-peptide levels were increased in the treatment group ($P<0.05$), but the control group had no obvious change in the 2 indicators ($P>0.05$). FBG, 2hPG and HbA1c were significantly decreased in the both 2 groups ($P<0.05$), but there was no statistical difference between them ($P>0.05$). The body weight, circumference of abdomen, and BMI of all the patients were decreased, and the decrease was more significantly in the treatment group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Exenatide combined with metformin effectively improves the C-peptide level, and reduces blood glucose, HbA1c, body weight, circumference of abdomen and BMI in the patients with type 2 diabetes.

[**Key words**] glucagon-like peptide-1 receptor; exenatide; type 2 diabetes

Corresponding author: Zhao Yu, E-mail: 1067020410@qq.com

[通信作者] 赵 渝,E-mail:1067020410@qq.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140504.1526.010.html(2014-05-04)

2型糖尿病的发病率逐年上升,带来不可预知的后果[1]。2型糖尿病的发生原因主要有两种:一是自身胰岛素抵抗,二是胰岛素分泌相对不足。有效控制糖尿病患者的血糖显得尤为重要,目前针对2型糖尿病的药物种类繁多,疗效不一。胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1,GLP-1)受体激动剂作为一种新型的降糖药物,不仅能够通过刺激血糖依赖的胰岛素分泌、抑制食欲、减缓胃排空等来发挥降糖作用,而且能够促进β细胞的增殖与分化,抑制β细胞的凋亡[2]。艾塞那肽作为一种早期的GLP-1受体激动剂,能够模拟GLP-1的生理活性,通过激活GLP-1受体发挥作用,而且其不易被二肽基肽酶(dipeptidylpeptidase-IV,DPP-IV)降解[3-4]。本研究对比分析艾塞那肽及甘精胰岛素联合二甲双胍对2型糖尿病患者的作用,观察艾塞那肽对患者C肽的影响及空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、餐后2 h血糖(2-hour postprandial blood glucose,2hPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c)、体质量指数(BMI)等相关指标的变化,以期为临床2型糖尿病患者制定合理的降糖方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

筛选2012年1月至2013年6月于新桥医院内分泌科住院的2型糖尿病患者78例,纳入标准:①符合世界卫生组织2型糖尿病诊断标准;②年龄28~75岁;③病程5~10年;④肝肾功能无异常;⑤空腹血糖8~11 mmol/L,餐后血糖12~18 mmol/L,HbA1c 7.5%~10%。排除标准:①酮症酸中毒及高渗昏迷;②合并有严重心肝功能不全;③妊娠期患者。受试者均全面了解本试验的研究目的、过程及可能的风险,签署书面知情同意书。纳入研究对象一般资料见表1。

1.2 分组及治疗方法

所有受试对象按住院顺序分为:①对照组($n=39$),包括男性21例,女性18例,年龄(50.1±5.9岁),给予二甲双胍片(商品名:格华止,上海施贵宝公司)0.85 g/次,2次/d口服;甘精胰岛素(商品名:来得时,赛诺菲安万特北京制药有限公司)12 U,1次/d睡前皮下注射,根据血糖测定值逐渐调整甘精胰岛素剂量,疗程为16周。②治疗组($n=39$),包括男性16例,女性23例,年龄(49.0±6.0)岁,给予二甲双胍片(商品名:格华止,上海施贵宝公司)0.85 g/次,2次/d口服;艾塞那肽(商品名:百泌达,美国礼来公司)5 μg/次(治疗1个月后,将剂量增加至10 μg),2次/d,早餐和晚餐(或每日2次正餐前,大约间隔6 h或更长时间)前60 min内皮下注射,疗程为16周。两组均在进行降糖治疗的同时配合饮食控制(低脂、控制能量、忌酒)及运动。两组患者基线时FBG、2hPG、HbA1c、体质量、BMI等指标差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 观察指标

两组患者均于治疗前后进行体质量、腹围的测量,计算体质量指数(BMI)=体质量/身高^2(kg/m^2)。禁食8 h空腹静脉血测定FBG、2hPG、HbA1c等指标。空腹及餐后2 h C肽通过口服75 g葡萄糖耐量试验获得。C肽测定采用电化学发光法,FBG、2hPG测定采用己糖激酶法,HbA1c测定采用层析法(东曹试剂)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 12.0统计软件,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,组间比较采用成组设计的t检验,治疗前后比较采用配对t检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后各项观察指标的比较

治疗16周后治疗组空腹C肽及餐后2 h C肽水平均较治疗前有明显增高($P<0.05$),但对照组治疗前后C肽无明显变化($P>0.05$)。两组患者治疗后FBG、2hPG、HbA1c均较治疗前降低($P<0.05$),但两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后血糖、C肽、糖化指标比较($n=39$, $\bar{x}\pm s$)

组别	空腹血糖(mmol/L)	餐后2 h血糖(mmol/L)	空腹C肽(ng/mL)	餐后2 h C肽(ng/mL)	糖化血红蛋白(%)
对照组					
治疗前	10.12±2.11	12.25±0.80	1.96±0.53	1.18±0.38	8.94±1.14
治疗后	7.09±0.85[a]	10.37±0.77[a]	2.03±0.78	1.27±0.05	7.07±0.82[a]
治疗组					
治疗前	10.06±1.98	12.3±0.75	1.89±0.63	1.09±0.46	8.89±1.15
治疗后	6.94±0.75[a]	9.98±0.85[a]	2.34±0.51[ab]	2.66±0.99[ab]	6.87±0.89[a]

a:$P<0.05$,与同组治疗前比较;b:$P<0.05$,与对照组治疗后比较

2.2 两组患者治疗前后体质量及相关指标的变化

两组患者治疗后体质量、腹围及BMI均较治疗前有所降低,但对照组治疗前后体质量、腹围及BMI差异无统计学意义($P>0.05$),治疗组治疗16周后体质量、腹围及BMI明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后体质量、腹围及BMI的变化($n=39$, $\bar{x}\pm s$)

组别	体质量(kg)	BMI(kg/m^2)	腹围(cm)
对照组			
治疗前	66.77±9.15	24.83±2.61	93.98±12.32
治疗后	65.91±7.87	23.65±2.01	88.04±11.88
治疗组			
治疗前	67.25±10.11	24.36±2.63	93.6±13.08
治疗后	64.12±7.05[a]	22.33±2.16[a]	86.12±8.16[a]

a:$P<0.05$,与同组治疗前及对照组比较

表1 两组2型糖尿病患者治疗前基线资料

组别	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(例)		病程($\bar{x}\pm s$,年)	糖尿病并发症(例)					
		男	女		视网膜病变	糖尿病肾病	中风	缺血性心脏病	周围血管病变	周围神经病变
对照组	50.1±5.9	21	18	7.8±3.9	6	8	0	7	0	8
治疗组	49.0±6.0	16	23	8.3±3.7	5	10	0	5	0	5

3 讨论

GLP-1是一种肠肽类激素,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[5]。但天然的GLP-1半衰期很短,且易被DPP-4水解,目前用于临床治疗存在一定的困难[2]。艾塞那肽为GLP-1受体激动剂,可通过葡萄糖依赖方式促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌,从而减少低糖血症的发生,同时具有延缓胃排空、控制食欲、减低体质量的作用[6-8],更令人兴奋的是在基础试验中发现它可以促进β细胞增殖和新生,具有保护和改善胰岛功能的作用[9-10]。

本研究显示,两组患者治疗后FBG、2hPG、HbA1c均较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组间差异无统计学意义($P>0.05$),提示艾塞那肽与甘精胰岛素同样具有明显的降血糖治疗作用,分析原因主要是艾塞那肽通过抑制β细胞凋亡,促进其增殖及前体细胞向β细胞转化,增加β细胞量,改善β细胞功能[11]。艾塞那肽还可通过减轻体质量,抑制肝糖输出,促进外周组织对胰岛素的敏感性,进一步降低血糖[12]。艾塞那肽作为早期的一种GLP-1受体激动剂能够与GLP-1受体结合,产生与GLP-1相似的生理效应,说明外源性地补充GLP-1,使体内GLP-1浓度大大增加能够有效地降低2型糖尿病患者的空腹血糖、餐后血糖及HbA1c水平。近年由于外源性胰岛素的广泛应用,直接检测胰岛素来鉴定患者胰岛功能的实验室诊断方式较为局限,而C肽是一种体内胰岛素合成过程中定量生成的副产物,在患者应用外源性胰岛素或药物的前提下,依然能够较好地反映体内胰岛的分泌功能。胰岛素C肽的水平高低可很好地反映胰岛β细胞生成胰岛素的功能[13]。本研究发现,治疗组患者空腹C肽及餐后2 h C肽水平均较治疗前有明显增高且差异有统计学意义($P<0.05$),但对照组C肽治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$),提示艾塞那肽可明显促进胰腺β细胞的增殖,从而在一定程度上改善胰岛β细胞功能,发挥降血糖的治疗作用。

体质量增加是目前多种降糖药物的副作用,它不仅可以影响药物在体内的生物学效应从而影响血糖的达标,同时还会增加患者血管并发症的风险。本研究中两组患者BMI均较治疗前有所下降,且治疗组降低更明显($P<0.05$),说明艾塞那肽在很好地控制血糖的同时能够有效地减轻患者的体质量,主要原因是GLP-1能够通过作用于中枢神经系统发挥抑制食欲,延缓胃排空,增加饱腹感,且能减慢营养物质进入小肠的速度从而抑制食物的吸收,另外其能够增强瘦素的敏感性从而降低体质量[14-15]。

综上所述,艾塞那肽作为一种GLP-1受体激动剂能够有效改善2型糖尿病患者的C肽水平,能从一定程度上改善损伤的胰岛β细胞的功能。另外,艾塞那肽在很好地降低患者空腹血糖、餐后血糖及HbA1c的同时能够降低患者的体质量。本研究由于研究时间较短(16周),纳入样本量偏小,其远期临床效应尚需通过扩大样本量及不断的随访来得到精确评估。

参考文献:

[1] Genuth S M. How does pioglitazone prevent progression of impaired glucose tolerance to diabetes? [J]. Diabetes, 2013, 62(11): 3663-3665.

[2] 赵琳琳, 黄昆. 胰高血糖素样肽-1类似物药物的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(1): 16-20.

[3] Chaudhuri A, Ghanim H, Vora M, *et al*. Exenatide exerts a potent antiinflammatory effect[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(1): 198-207.

[4] Buse J B, Nauck M, Forst T, *et al*. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study[J]. Lancet, 2013, 381(9861): 117-124.

[5] 聂静, 王颜刚, 付正菊. 艾塞那肽治疗肥胖2型糖尿病效果观察[J]. 青岛大学医学院学报, 2013, 49(2): 157-159.

[6] 胡玲, 沈浩. 艾塞那肽治疗肥胖2型糖尿病23例临床分析[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(4): 305-306.

[7] Folli F, Guardado Mendoza R. Potential use of exenatide for the treatment of obesity[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2011, 20(12): 1717-1722.

[8] Castillo G M, Reichstetter S, Bolotin E M. Extending residence time and stability of peptides by protected graft copolymer (PGC) excipient: GLP-1 example[J]. Pharm Res, 2012, 29(1): 306-318.

[9] Bastien-Dionne P O, Valenti L, Kon N, *et al*. Glucagon-like peptide 1 inhibits the sirtuin deacetylase SirT1 to stimulate pancreatic β-cell mass expansion[J]. Diabetes, 2011, 60(12): 3217-3222.

[10] Nikfar S, Abdollahi M, Salari P. The efficacy and tolerability of exenatide in comparison to placebo; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. J Pharm Pharm Sci, 2012, 15(1): 1-30.

[11] Willard F S, Sloop K W. Physiology and emerging biochemistry of the glucagon-like peptide-1 receptor[J]. Exp Diabetes Res, 2012, 2012: 470851.

[12] 莫泽纬, 高勇义. 艾塞那肽治疗不同体重指数的2型糖尿病患者的效果及安全性分析[J]. 中国医药导报, 2013, 10(13): 80-82.

[13] 周玉荣, 肖健青. 2型糖尿病患者血清胰岛素及C肽水平变化的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(18): 2413-2415.

[14] Vilsboll T, Christensen M, Junker A E, *et al*. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials[J]. BMJ, 2012, 344: d7771.

[15] Dushay J, Gao C, Gopalakrishnan G S, *et al*. Short-term exenatide treatment leads to significant weight loss in a subset of obese women without diabetes[J]. Diabetes Care, 2012, 35(1): 4-11.

(**收稿**:2013-11-25;**修回**:2014-02-21)

(编辑 栾 嘉)