DOI:10.16016/j.1000-5404.201501192

论著

小剂量多次注射可增强艾塞那肽对2型糖尿病患者的治疗效果

江雪舒,肖惟引,谭明红,魏 平 (400038 重庆,第三军医大学西南医院内分泌科)

[摘要] **目的** 探讨艾塞那肽小剂量多次注射对2型糖尿病患者的疗效及安全性。**方法** 选择2014年1-7月在西南医院内分泌科住院的2型糖尿病患者23例,其中男性12例、女性11例,平均年龄49.2岁,随机分为艾塞那肽2针治疗组12例,3针治疗组11例,比较治疗前后6个月体质量、BMI、腰围、腰臀比、空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹及餐后C肽、自我血糖监测(SMBG)、总胆固醇(Tch)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血肌酐(Cr)、尿素氮(UN)。**结果** 两组体质量、腰围、腰臀比、FPG、PPG、HbA1c、Tch、TG、LDL-C、HDL-C均较治疗前有所下降,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者治疗后BMI较治疗前明显下降,其中3针治疗组患者BMI下降较2针治疗组明显,差异具有统计学意义($P<0.05$),两组患者治疗后SMBG均较治疗前明显下降,3针治疗组患者午餐后血糖[(12.56±1.32) mmol/L]及睡前血糖[(8.97±1.07) mmol/L]较2针治疗组的午餐后血糖[(13.25±1.23) mmol/L]、睡前血糖[(9.78±0.70) mmol/L]更低,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 每天3次5 μg艾塞那肽注射更有利于2型糖尿病患者餐后血糖的控制。

[关键词] 艾塞那肽;小剂量多次注射;血糖;糖尿病
[中图法分类号] R452; R587.105; R977.15 [文献标志码] A

Multiple small-dose injection enhances therapeutic effect of exenatide on type 2 diabetes mellitus

Jiang Xueshu, Xiao Weiyin, Tan Minghong, Wei Ping (Department of Endocrinology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the efficacy and safety of multiple small does injection of exenatide in the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** A prospective study was performed on 23 patients with type 2 diabetes hospitalized in our department from January to July 2014. They were 12 males and 11 females, at an average age of 49.2 years. The cohort was randomized into control ($n=12$) and observation group ($n=11$). Beside their original regimen of hypoglycemic agents, they were injected with 5 μg exenatide once per day for 1 week, and then the former group was given 10 μg twice per day while the latter 5 μg 3 times per day for 6 consecutive months. Body weight, BMI, waist circumference, waist to hip ratio, fasting blood glucose (FPG), 2 hour postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting and 2 hour postprandial C peptide, self monitored fasting and postprandial blood glucose (SMBG), total cholesterol (Tch), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (LDL-C), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), serum creatinine (Cr), and blood urea nitrogen (UN) were compared between 2 groups before and in 6 months after treatment. **Results** Their body weight, waist circumference, waist hip ratio, FPG, PPG, HbA1c, Tch, TG, LDL-C and HDL-C were significantly decreased after treatment, but there were no

[通信作者] 魏 平,E-mail:wp301@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150421.1012.008.html (2015-04-21)

significant differences between the 2 groups ($P>0.05$). BMI was significantly lower in 2 groups after than before treatment, with that in the observation group more significant ($P<0.05$). SMBG were significantly decreased in the 2 groups after treatment than before. The observation group had more obvious decreases in the blood glucose levels after lunch (12.56 ± 1.32 *vs* 13.25 ± 1.23 mmol/L) and before going to bed (8.97 ± 1.07 *vs* 9.78 ± 0.70 mmol/L) when compared with the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Exenatide at 5 μg for 3 times per day is more beneficial to control the blood glucose after meals in the treatment of diabetic patients.

[**Key words**] exenatide; multiple small dose injection; blood glucose; diabetes mellitus

Corresponding author: Wei Ping, E-mail: wp301@sina.com

2型糖尿病是一种高度异质性的代谢紊乱综合征,基本病理改变是胰岛素抵抗同时合并有胰岛功能的明显减退。国际糖尿病联盟(IDF)在最新版IDF糖尿病地图中估计,直到2013年全球的糖尿病患者数量达到3.82亿,其中80%的患者来自中低收入的地区及国家[1]。目前,临床上用于治疗糖尿病的药物主要集中在各类胰岛素和四大类口服降糖药,但随着2型糖尿病研究的不断深入,对其治疗需要关注的影响因素也越来越多,要求临床医生在降糖的同时也关注体质量、血压、血脂的管理。多项临床研究均证实,胰高糖素样肽-1(GLP-1)对糖尿病的全面管控有着优于其他降糖药物及胰岛素的疗效[2-3]。目前运用于我国市场上的GLP-1激动剂分别是艾塞那肽(exenatide)和利拉鲁肽(liraglutide),其中艾塞那肽作为短效GLP-1激动剂的代表,与天然GLP-1有53%的同源性[4],能耐受二肽基肽酶Ⅳ(DPP-4)的降解,其半衰期仅有2.4 h[5]。艾塞那肽具有增加葡萄糖依耐性的胰岛素分泌的作用,同时能减少胰高糖素分泌从而使肝糖输出减少;在中枢神经系统,具有抑制食欲,达到减少食物摄入的作用;同时又能直接作用在胃部,延缓胃排空,起到减轻体质量,抑制餐后血糖快速升高的作用[6],临床运用前景十分广阔。传统的1 d 2次的注射方式虽能较好的控制早餐及晚餐后的血糖,但对于中餐后血糖的控制作用较弱,易引起全天的血糖波动,根据艾塞那肽的药理作用特点,我们推测患者中餐后血糖的升高可能与血浆有效药物浓度的不足有关。因此,提出了1 d 3次的注射方式,通过本研究比较两种注射方式对于2型糖尿病患者的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象纳入、排除标准

纳入标准:①根据1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准明确诊断为2型糖尿病;②年龄18~70岁;③体质量指数(body mass index, BMI)在25~35 kg/m^{2}且使用饮食、运动疗法及原有降糖治疗不能有效控制血糖的患者。

排除标准:①妊娠糖尿病、继发性糖尿病;②合并甲亢及其他系统性疾病;③严重的肝、肾功能损害及恶性肿瘤患者;④存在胃肠道疾患,如慢性胰腺炎、消化性溃疡、消化不良等;⑤任何不能或不愿意遵守本研究方案者。

1.2 研究对象及分组

2014年1-7月在西南医院内分泌科住院治疗且符合纳入、排除标准的2型糖尿病患者共23例。已使用胰岛素或口服降糖药物治疗的患者,原有降糖治疗不变,入院时若空腹血糖>13.8 mmol/L应用胰岛素静脉滴注,待血糖控制平稳后方可入组,入组时签署知情同意书,按随机数字表法分为2针治疗组(艾塞那肽10 μg,1 d 2次注射)与3针治疗组(艾塞那肽5 μg,1 d 3次注射)。两组一般情况、临床特征及生化指标间的差异均无统计学意义($P>0.05$,表1~3)。

1.3 治疗方法

所有入组患者经过为时1周的小剂量艾塞那肽导入期后(5 μg,1 d 1次注射),开始正式的用药观察。2针治疗组患者的治疗方法为原有的糖尿病药物治疗加早晚同1次的艾塞那肽10 μg;3针治疗组患者的治疗方法为原有的糖尿病药物治疗加早中晚各1次的艾塞那肽5 μg。治疗时间为6个月,若治疗期间出现低血糖则由医师调整原有的糖尿病药物治疗。

1.4 观察指标及随访

两组患者于小剂量导入期后即开始观察时进行第1次随访,用药6个月后进行第2次随访,检测指标如下:①体质量、BMI、腰围、臀围、腰臀比、血压、心率;②随访前3 d的空腹血糖、早中晚三餐前后血糖、睡前血糖及凌晨2点的夜间血糖即自我血糖监测(SMBG);③生化检测包括空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2hPG)、空腹及餐后2 h C肽,糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(Tch)、甘油三酯(TG)、低密度脂

蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血肌酐(Cr)、尿素氮(UN)。同时每月电话随访1次,记录患者血压、心率、体质量、腰围、臀围、自我血糖监测(SMBG)及对不良事件进行登记,包括:①一般不适,如乏力、虚弱、多汗、不安感、荨麻疹、斑丘疹、血管性水肿;②胃肠道不适,如反酸、嗳气、恶心、呕吐、腹胀、腹泻、便秘、腹痛、厌食、消化不良、急性胰腺炎;③神经精神系统反应,如头晕、头痛、失眠、嗜睡等;④急性肝、肾功能受损。

1.5 统计学分析

应用SPSS 17.0软件,计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,治疗前后比较采取配对t检验,两组间比较采用两独立样本t检验,不符合正态分布的样本资料采用两独立样本的秩和检验。

2 结果

2.1 治疗前两组患者的一般情况

有3例患者因严重的胃肠道反应退出本研究,20名患者治疗前的一般情况见表1,两组间的差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 艾塞那肽治疗前后所有患者临床特征及生化指标的变化

20名患者治疗前后的临床特征及生化指标的变化见表2。可以看出,在经过6个月的治疗之后所有患者的体质量、BMI、腰臀比、FPG、2hPG及HbA1c均较治疗前明显下降,且差异有统计学意义($P<0.05$);空腹C肽及餐后2 h C肽均较治疗前有所上升,但仅空腹C肽的前后差异有统计学意义($P<0.05$);Tch、TG及LDL-C较治疗前有所下降,其中总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇的前后差异有统计学意义($P<0.05$),HDL-C较前有所上升,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 艾塞那肽2针组与3针组患者临床及生化指标的变化

2针组与3针组患者在治疗前后临床特征及生化指标的对比见表3。两组患者治疗前相关指标差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。由表3可知,两组患者的体质量及BMI及腰围、腰臀比均较治疗前明显下降,但仅BMI和腰臀比的前后差异有统计学意义($P<0.05$),体质量及腰围的前后差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者FPG、2hPG及HbA1c在治疗后明显下降,但前后差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者经过6个月治疗后空腹C肽及餐后2 h C肽均较治疗前有所上升,但前后差异不具有统计学意义($P>0.05$);两组患者的Tch、TG及LDL-C较治疗前下降,前后差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者经6个月艾塞那肽治疗后HDL-C均呈上升状态,但前后差异也无统计学意义($P>0.05$)。2针组和3针组治疗后的结果对比中,3针组的治疗后的BMI较2针组大,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 艾塞那肽2针组与3针组治疗前后两组患者的全天血糖情况

艾塞那肽2针治疗与3针治疗患者治疗后全天自测血糖(SMBG)情况如表4所示,两组患者治疗前血糖差异无统计学意义($P>0.05$)。2针组患者经6个月艾塞那肽治疗后,全天血糖均明显下降,其中空腹血糖、晚餐前血糖、晚餐后血糖、睡前血糖、夜间血糖的前后差异具有统计学意义($P<0.05$);与2针组患者相似,3针组患者经6个月治疗后全天血糖也明显下降,但仅空腹血糖、晚餐前血糖及夜间血糖的前后差异有统计意义($P<0.05$)。组间比较结果可知,3针组患者午餐后血糖及睡前血糖低于2针组患者,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表1 所有完成艾塞那肽治疗的2型糖尿病患者基线情况($n=10$)

组别	男/女(例)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	高血压(例)	高血脂(例)	BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m^2)	联用胰岛素(例)	联用口服降糖药(例)
2针治疗组	6/4	53.10±10.96	3	8	29.88±1.96	3	7
3针治疗组	6/4	45.30±11.49	3	7	30.43±1.91	5	4

表2 2型糖尿病患者经艾塞那肽治疗前后总体生化指标($n=20$, $\bar{x} \pm s$)

时间	体质量(kg)	BMI(kg/m^2)	腰围(cm)	腰臀比	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA1c(%)	空腹C肽(ng/mL)
治疗前	80.42±9.13	30.14±1.91	100.90±5.34	1.02±0.05	9.37±1.85	15.11±1.59	9.09±1.69	4.54±2.03
治疗后	73.95±8.79[a]	27.36±1.98[a]	93.30±4.94	1.01±0.05[a]	7.23±0.82[a]	12.29±1.94[a]	7.33±0.67[a]	6.05±1.08[a]

时间	餐后2 h C肽(ng/mL)	Tch(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	Cr(μmol/L)	UN(mmol/L)
治疗前	8.91±3.40	4.98±1.45	3.74±2.35	2.91±0.96	1.02±0.26	31.35±15.73	24.20±9.47	64.01±16.51	5.54±1.13
治疗后	10.61±2.18	4.14±1.04[a]	2.35±1.40	2.33±0.52[a]	1.34±0.22[a]	25.00±8.67	19.25±5.34	55.45±11.18	4.88±0.88

a:$P<0.05$,与治疗前比较

表3 2组2型糖尿病患者艾塞那肽治疗前后生化指标($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	体质量(kg)		BMI(kg/m^2)		腰围(cm)		腰臀比		FPG(mmol/L)		2hPG(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	治疗前	治疗后
2针治疗组	77.95±9.08	72.70±9.56	29.88±1.96	27.08±2.04[a]	100.40±5.98	92.40±5.64	1.02±0.30	0.99±0.25[a]	8.93±1.39	7.08±0.67	15.32±1.41	12.08±1.63
3针治疗组	82.90±8.94	75.20±8.28	30.40±1.94	27.60±2.01[ab]	101.40±4.88	94.20±4.24	1.01±0.26	0.99±0.06[a]	9.79±2.11	7.37±0.97	15.00±1.81	12.49±2.27

组别	HbA1c(%)		空腹C肽		餐后2 h C肽		Tch(mmol/L)		TG(mmol/L)		LDL-C(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	治疗前	治疗后
2针治疗组	8.96±1.06	7.23±0.51	4.86±2.37	6.00±1.24	7.96±3.73	10.61±2.49	4.67±1.61	4.00±1.26	4.28±2.50	2.76±1.88	2.53±0.72	2.14±0.43
3针治疗组	9.21±2.20	7.42±0.82	4.40±3.15	6.09±0.97	9.96±3.82	10.61±1.96	5.28±1.29	4.28±0.82	3.99±2.17	1.93±0.48	3.29±1.05	2.52±0.55

组别	HDL-C(mmol/L)		ALT(IU/L)		AST(IU/L)		Cr(μmol/L)		UN(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
2针治疗组	1.05±0.25	1.44±0.24	30.5±14.35	24.2±8.70	24.30±10.60	17.70±2.91	64.00±17.65	57.80±11.44	5.19±1.87	4.85±1.05
3针治疗组	1.01±0.28	1.24±0.15	32.2±17.74	25.80±9.03	24.10±8.77	20.80±6.81	64.01±16.25	53.10±11.00	5.82±1.47	4.92±0.71

a:$P<0.05$,与治疗前比较;b:$P<0.05$,与2针治疗组比较

表4 2组2型糖尿病患者艾塞那肽治疗前后全天自测血糖($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	空腹血糖(mmol/L)		早餐后血糖(mmol/L)		午餐前血糖(mmol/L)		午餐后血糖(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
2针治疗组	9.22±0.55	7.06±0.58[a]	14.25±1.44	11.91±1.42	11.78±1.37	9.43±1.21	15.33±1.25	13.25±1.23
3针治疗组	9.36±0.62	7.05±0.59[a]	14.10±1.67	11.94±1.10	11.43±1.59	9.05±1.39	15.20±1.58	12.56±1.32[b]

组别	晚餐前血糖(mmol/L)		晚餐后血糖(mmol/L)		睡前血糖(mmol/L)		夜间血糖(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
2针治疗组	12.30±1.01	10.13±1.13[a]	15.11±1.01	12.87±0.98[a]	11.95±0.69	9.78±0.70[a]	10.25±0.72	8.06±0.71[a]
3针治疗组	11.89±1.71	9.57±1.76[a]	14.91±1.58	12.35±1.32	11.48±1.22	8.97±1.07[b]	10.01±0.86	7.71±0.82[a]

a:$P<0.05$,与治疗前比较;b:$P<0.05$,与2针治疗组比较

3 讨论

3.1 血糖改变

本研究结果提示,治疗6个月后,20例患者的空腹血糖、餐后血糖、HbA1c均较治疗前明显下降,且总体治疗前后的差异具有统计学意义($P<0.05$),Apovian等[7]的研究表明,艾塞那肽可以增强胰岛B细胞分泌胰岛素,从而明显降低HbA1c。这与我国学者黄艾平等[8]的研究结果相互支持。2针治疗组和3针治疗组的患者其空腹血糖及餐后2 h血糖均较治疗前明显下降,但前后差异无统计学意义($P>0.05$)。通过患者治疗前后SMBG情况(表4)可知,不论是2针治疗组患者还是3针治疗组患者,全天血糖均较治疗前明显下降,其中2针治疗组患者的空腹血糖、晚餐前血糖、晚餐后血糖、睡前血糖及夜间血糖的前后差异具有统计学意义($P<0.05$);3针治疗组患者的空腹血糖、晚餐前血糖、夜间血糖的前后差异具有统计学意义($P<0.05$),这说明艾塞那肽能有效控制血糖,不仅仅是在降低餐后血糖方面有明显作用,还对空腹血糖的控制有作用。从两组组间比较的结果可知,3针治疗组患者的午餐后血糖及睡前血糖下降的程度均较2针组明显,且差异具有统计学意义($P<0.05$),提示3针注射较2针注射更能有效控制午餐后血糖漂移,这与小剂量多次注射更符合艾塞那肽的药代动力学特点,从而达到有效抑制餐后血糖的波动的作用有关。关于GLP-1类似物的一项Meta分析结果显示[9],与安慰剂相比,GLP-1类似降物能显著降低HbA1c,能使HbA1c下降0.62%~1.16%,其降糖作用达到中等降糖药物的能力。本研究结果显示艾塞那肽治疗后总体糖化血红蛋白下降约1.6%,其中2针治疗组患者糖化血红蛋白下降约1.7%,3针治疗组糖化血红蛋白下降约1.8%,但前后差异及两组组间比较均无统计学意义($P>0.05$)。本结果较既往研究报道获得了更理想的降糖效果,可能与患者合并使用胰岛素或其他口服降糖药物有关,不能单单算作艾塞那肽的降糖效应。Bunck等[10]的研究表明,与甘精胰岛素相比较,在1年

的使用期内,艾塞那肽能改善胰岛B细胞功能,有效地控制患者的血糖,但停药3个月后检测患者的胰岛B细胞功能和血糖值,均反跳到治疗前的状态,这提示艾塞那肽需要通过持续作用才能获得对胰岛B细胞功能的显著改善。本研究结果也支持该文献报道,在经过6个月的艾塞那肽治疗后,完成治疗的20例患者的空腹C肽及餐后2 h C肽均较治疗前有所上升,两组患者的治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$);通过组间比较我们发现2针治疗组患者的C肽上升程度较3针治疗组患者更为明显,但组间比较无统计学意义($P>0.05$),提示可能与2针治疗组患者使用了更大剂量的艾塞那肽有关。

3.2 体质量改变

国际国内的大量流调表明,2型糖尿病患者大多合并肥胖,其特点是以腹型肥胖为主。众所周知,腹型肥胖与糖尿病患者的胰岛素抵抗密切相关,同时还能加速患者的病情进展。Bradley等[11]的研究表明艾塞那肽能有效降低体质量,后续研究[12]认为,应用艾塞那肽后可使患者的体质量得到逐步下降,这种下降至少可以持续2年不反弹。研究者认为,GLP-1减重作用的发挥是通过多种途径来达到的,包括直接抑制胃肠道的蠕动、延缓胃部的排空、同时减少胃液的分泌。此外,还可作用于中枢神经系统,从而使人体产生饱腹感和食欲下降[7]。本研究中完成治疗的20例患者在予以艾塞那肽治疗后体质量均明显减轻,2针治疗组患者平均体质量减轻约5.2 kg,3针治疗组患者平均体质量减轻约7.5 kg,与上述研究结果相符;两组患者的BMI均较治疗前明显下降,且3针治疗组患者治疗后BMI下降更为明显,可能与注射频率符合进食频率,食欲抑制效果更明显有关,也可能因患者治疗前体质量基数较大,所以体质量下降更明显有关。所有患者在治疗后腰围有减少,总体腰围减少约7.6 cm,腰臀比在治疗后也有所下降,但两组患者的腰臀比在治疗后仍接近1.0,可能与使用时间较短或患者治疗前腰围、臀围基数过大有关。

3.3 脂代谢改变

血脂紊乱既是2型糖尿病患者最常见的临床表现之一,也是造成2型糖尿病患者具有较高的心血管病变危险因素的原因。动物实验研究表明[13],艾塞那肽能显著降低小鼠和仓鼠的血脂水平。这可能与艾塞那肽降低血浆中的三酰甘油-载脂蛋白B-48(TRL-ApoB-48)浓度、抑制ApoB-48的合成和分泌有关。同时Roubicek等[14]的研究显示表明艾塞那肽能显著增加肥胖的糖尿病患者血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的水平。本研究结果也支持上述研究,完成治疗的20例患者经过6个月治疗后总胆固醇(Tch)、甘油三酯(TG)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)较治疗前明显下降,其中总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇的前后差异有统计学意义($P<0.05$),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)较前有所上升,前后差异也具有统计学意义($P<0.05$);分组比较可知两组患者的总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇较治疗前明显下降,高密度脂蛋白胆固醇较治疗前有所上升,但差异均不具有统计学意义($P>0.05$)。我们推测血脂的下降可能与艾塞那肽的直接降低胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯,升高高密度脂蛋白胆固醇的作用有关[15],也可能受益于患者体质量的减轻,血糖水平下降,脂代谢紊乱状态得到改善有关。

3.4 不良反应

两组患者治疗前后的肝功能及肾功能情况如表3所示,治疗前后各数据无明显变化,均在正常范围内波动,组内比较及组间比较差异无统计学意义,提示患者使用艾塞那肽治疗后肝肾功能未见明显受损。据文献[16]报道,艾塞那肽最常见的不良反应为恶心、呕吐等胃肠道反应,但上述胃肠道不适多于治疗开始时数周发生,且胃肠道反应的程度和频率随着继续治疗时间的延长而减轻,仅少数患者因胃肠道反应而退出研究。本研究结果支持上述文献报道情况,2针治疗组与3针治疗组患者均在使用初期(2~3周内)内出现胃肠道不适,主要表现为反酸、嗳气、恶心、呕吐、腹胀、厌食及消化不良,大部分患者在使用1个月后缓解,但有3例患者在治疗初期因强烈的恶心、腹胀等胃肠道反应停用艾塞那肽而退出本试验,其中2针治疗组2例退出,3针治疗组1例退出。两组患者在使用艾塞那肽期间无严重低血糖症状发生,自测血糖均大于3.9 mmol/L,无患者因低血糖事件退出本试验,提示艾塞那肽使用时不增加患者低血糖风险,与其药理作用特点相符合。艾塞那肽具有葡萄糖依赖性的降血糖作用[17],即在血糖浓度高时刺激胰岛B细胞分泌胰岛素,当血糖浓度降低至正常水平时,其促泌作用减弱,因而不会造成人体发生低血糖。

基于本实验结果,我们可知,无论是艾塞那肽2针治疗还是3针治疗,均能有效降低患者的体质量、BMI、血糖、血脂,增加患者的空腹及餐后C肽分泌,同

时不增加患者的低血糖风险,在使用过程中出现胃肠道反应两组也呈现相似的情况。值得注意的是,在针对餐后血糖的控制上,3针治疗因更符合艾塞那肽的药代动力学特点,对中餐后血糖升高的控制作用更加明显,因而可以有效抑制餐后血糖的波动。从使用的方便程度看,3针治疗的注射次数较多,增加患者日常使用的不便和注射痛苦,相较而言,2针治疗更符合患者的日常使用习惯,有利于提高患者的依从性;从经济效益上看,艾塞那肽3针治疗总剂量较少,对于血糖的控制效果更好,因而较2针治疗更为经济高效。总的来说,艾塞那肽小剂量多次注射更能有效控制血糖,但还是应根据患者的血糖谱、生活习惯等多方面因素选择更为合适的注射方法进行治疗。

参考文献:

[1] 徐瑜, 毕宇芳, 王卫庆, 等. 中国成人糖尿病流行与控制现状——2010年中国慢病监测暨糖尿病专题调查报告解读[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(3): 184-186.

[2] Pratley R, Nauck M, Bailey T, *et al*. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, open-label trial[J]. Int J Clin Praet, 2011, 65(4): 397-407.

[3] Monami M, Cremasco F, Lamanna C, *et al*. Glueagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Exp Diabetes Res, 2011, 2011: 215764.

[4] Zhou J, Cai Z H, Li L, *et al*. Preparation and PEGylation of exendin-4 peptide secreted from yeast Pichia pastoris[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 72(2): 412-417.

[5] Gao W, Jusko W J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of exendin-4 in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 336(3): 881-890.

[6] Ai G, Chen Z, Shan C, *et al*. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of exendin-4 in rhesus monkeys[J]. Int J Pharm, 2008, 353(1/2): 56-64.

[7] Apovian C M, Bergenstal R M, Cuddihy R M, *et al*. Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes[J]. Am J Med, 2010, 123(5): 468.e9-468.e17.

[8] 黄艾平, 张弛, 陈丹丹, 等. 艾塞那肽治疗对2型糖尿病患者缓解期的影响研究[J]. 中国药房, 2012, 23(22): 2059-2062.

[9] Shyangdan D S, Royle P L, Clar C, *et al*. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis[J]. BMC Endocr Disord, 2010, 10: 20.

[10] Bunck M C, 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): 762-768.

[11] Bradley D P, Kulstad R, Schoeller D A. Exenatide and weight loss[J]. Nutrition, 2010, 26(3): 243-249.

[12] Henry R R, Ratner R E, Stonehouse A H, *et al*. Exenatide maintained glycemic control with associated weight reduction over 2 years inpatients with type 2 diabetes[C]. Washington: American Diabetes Association, 66th Scientific Sessions, 2006.

[13] Hsieh J, Longuet C, Baker C L, *et al*. The glucagon-like peptide 1 receptor is essential for postprandial lipoprotein synthesis and secretion in hamsters and mice[J]. Diabetologia, 2010, 53(3): 552-561.

[14] Roubicek T, Mraz M, Bartlova M, *et al*. The influence of 6-months treatment with exenatide on type 2 diabetes mellitus compensation, anthropometric and biochemical parameters [J]. Vnitr Lek, 2010, 56(1): 15-20.

[15] Mundil D, Cameron-Vendrig A, Husain M. GLP-1 receptor agonists: a clinical perspective on cardiovascular effects[J]. Diab Vasc Dis Res, 2012, 9(2): 95-108.

[16] Davis S N, Johns D, Maggs D, *et al*. Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents[J]. Diabetes Care, 2007, 30(11): 2767-2772.

[17] Chen K, Yu X, Murao K, *et al*. Exendin-4 regulates GLUT2 expression via the CaMKK/CaMKIV pathway in a panacreatic beta-cell line[J]. Metabolism, 2011, 60(4): 579-585.

(**收稿**:2015-01-19;**修回**:2015-03-19)

(编辑 栾 嘉)