

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.18.022

利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗2型糖尿病肾病临床研究*

陈泰起, 龙尚丽, 周健飞, 刘晓英

(海南省东方市人民医院, 海南 东方 572600)

摘要:目的 探讨利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗2型糖尿病肾病的临床疗效及对患者肾功能的影响。方法 选取医院2017年10月至2019年10月收治的2型糖尿病肾病患者128例,按双色球法随机分为对照组和联合组,各64例。两组患者均予皮下注射甘精胰岛素注射液,联合组患者加用利拉鲁肽注射液皮下注射。两组均持续治疗12周。结果 联合组总有效率为98.44%,显著高于对照组的82.81% ($P < 0.05$);治疗后,联合组患者的空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、胱抑素C(CysC)、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、白细胞介素6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素1 β (IL-1 β)水平及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均显著低于对照组,空腹胰岛素(FINS)水平显著高于对照组 ($P < 0.05$);联合组不良反应发生率为1.56%,显著低于对照组的14.06% ($P < 0.05$)。结论 利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗2型糖尿病肾病,能改善患者血糖水平和肾功能指标,降低血清炎症因子水平。

关键词:利拉鲁肽;甘精胰岛素;2型糖尿病;糖尿病肾病;肾功能;临床疗效

中图分类号:R969.4;R977.1*5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)18-0065-03

Lilalutide Injection Combined with Insulin Glargine on Renal Function in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy

CHEN Taiqi, LONG Shangli, ZHOU Jianfei, LIU Xiaoying

(Dongfang People's Hospital, Dongfang, Hainan, China 572600)

Abstract: Objective To investigate the effect of lilalutide injection combined with insulin glargine on renal function in patients with type 2 diabetic nephropathy. **Methods** A total of 128 patients with type 2 diabetic nephropathy in the hospital from October 2017 to October 2019 were selected and randomly divided into control group and combined group according to the double chromosome method, 64 cases in each group. Both groups received subcutaneous injection of insulin glargine, and the combined group was added with

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[16A200094]。

第一作者:陈泰起,男,大学本科,主治医师,研究方向为糖尿病、心脑血管疾病的治疗,(电子信箱)dz6hkyo@163.com。

而促进胃肠黏膜的生长和胃肠运动;胃动素能刺激上消化道机械运动和生理性肌电活动,共同促进胃肠蠕动,促进术后胃肠功能的恢复^[12]。本研究中发现,观察组患者干预后的胃泌素、生长抑素、胃动素水平均显著高于对照组。另外,IL-6和CRP均为反映急性炎症反应、组织急性创伤程度的敏感指标,手术后机体受到损伤,两者水平均显著上升,而经瓜蒌宽肠胶囊联合电针干预后显著下降,说明炎症反应得到了有效控制。治疗过程中未发现不良反应/不良事件。

综上所述,瓜蒌宽肠胶囊联合电针能显著促进腹部手术后患者胃肠功能的恢复,改善胃肠激素水平,降低相关炎症因子水平。

参考文献:

- [1] 邹丽丽,孟尽海,王文娟,等. 目标导向液体治疗对老年结肠癌手术患者肠功能恢复及血流动力学的影响[J]. 中国药业, 2018,27(12):34-37.
- [2] 傅友雯,王玉玲,于向阳. 吴茱萸热熨对腹腔镜结肠癌术后胃肠功能恢复的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2017, 23(6):649-650.
- [3] 戴转云,李有武,涂学云,等. 黄芪注射液静脉滴注对老年上腹部手术患者术后镇痛效应和胃肠功能恢复的影响[J]. 广东医学, 2017,38(19):3030-3033.

- [4] 孙艳梅,肖静,张伟璇. 口服中药对妇科腹部术后胃肠功能恢复作用的Meta分析[J]. 山西医药杂志, 2017,46(6):631-634.
- [5] 封士冬,廖芝伟,吴钢,等. 生长抑素用于老年术后早期炎症性肠梗阻的临床研究[J]. 中国药业, 2018,27(4):32-34.
- [6] 刘藤藤,褚达明. 卵巢癌根治术后24h进食对患者胃肠功能恢复的影响[J]. 中国医科大学学报, 2018,47(2):187-189.
- [7] 关力. 针刺联合腹立通膏对腹部术后胃肠道功能恢复的影响[J]. 针灸临床杂志, 2018,34(4):22-25.
- [8] 艾晓辉,雷庆良,李小荣,等. 黄香散穴位外敷促进腹部外科术后胃肠功能恢复的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(8):866-868.
- [9] 王士源,顾沐恩,金珠,等. 单纯针刺促进腹部术后胃肠功能紊乱恢复的Meta分析[J]. 世界中医药, 2018,13(11):269-278.
- [10] 张希华,董志伟,吴兰云,等. 中药热敷脐部及中药保留灌肠联合西医对症治疗对腹部手术后早期炎症性肠梗阻胃肠功能恢复影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017,19(7):199-201.
- [11] 李万吉. 理中汤合六君子汤加减对腹部外科术后胃肠功能障碍及胃肠激素的影响[J]. 四川中医, 2018,36(8):105-108.
- [12] 董璐. 针灸联合运脾饮治疗腹部外科全麻非胃肠术后胃肠功能紊乱疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(28):56-58.

(收稿日期:2019-08-19;二次修回日期:2020-02-17)

lilalutide injection. Both groups were continuously treated for 12 weeks. **Results** The total effective rate of the combined group was 98.44%, which was significantly higher than 82.81% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), cystatin C (CysC), urea nitrogen (BUN), creatinine (SCr), interleukin 6 (IL-6), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-1 β (IL-1 β) levels and insulin resistance index (HOMA-IR) of the combined group were significantly lower than those of the control group, and fasting insulin (FINS) levels were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$); the incidence of adverse reactions in the combined group was 1.56%, which was significantly lower than 14.06% of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Lilalutide injection combined with insulin glargine for type 2 diabetic nephropathy can significantly improve the blood glucose level and renal function index, reduce the level of inflammatory factors.

Key words: lilalutide; insulin glargine; type 2 diabetes; diabetic nephropathy; renal function; clinical efficacy

2型糖尿病肾病是2型糖尿病常见并发症,临床表现为慢性高血糖和蛋白尿,严重时会导致肾衰竭,危及患者生命^[1]。目前,临床主要采用控制血糖及延缓并发症发生的方式(如注射胰岛素等)治疗,但效果欠佳^[2]。利拉鲁肽属人胰高糖素样肽-1 (GLP-1)类似物,具有抗炎、抗氧化、保护肾功能等作用^[3],能减轻饥饿感,稳定血糖,且作用持续时间较长^[4]。本研究中探讨了利拉鲁肽注射液联合甘精胰岛素治疗2型糖尿病肾病的临床疗效及对患者肾功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合世界卫生组织(WHO)2型糖尿病诊断标准及糖尿病肾病 Mogensen 分期诊断标准并确诊^[5];生命体征稳定且临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:精神异常或意识障碍;并发其他心脑血管疾病、严重恶性肿瘤;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院2017年10月至2019年10月收治的2型糖尿病肾病患者128例,按双色球法随机分为对照组和联合组,各64例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 64$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	2型糖尿病病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	2型糖尿病肾病病程 ($\bar{X} \pm s$,年)
对照组	40/24	55.18 $\pm$ 8.67	7.38 $\pm$ 1.57	1.95 $\pm$ 0.41
联合组	39/25	55.20 $\pm$ 8.70	7.40 $\pm$ 1.59	1.97 $\pm$ 0.42
χ^2/t 值	0.033	0.013	0.072	0.273
P 值	0.856	0.990	0.943	0.786

1.2 方法

两组患者均予皮下注射甘精胰岛素注射液[赛诺菲(北京)制药有限公司,国药准字J20140052,规格为每支3 mL:300 U]0.2 U/kg,每日1次(可酌情减量)。联合组患者加用利拉鲁肽注射液[诺和诺德(中国)制药有限公司,国药准字J20160037,规格为每瓶3 mL:18 mg]皮下注射,第1周剂量为0.6 mg/d,第2周为1.2 mg/d,第3周起1.8 mg/d。两组均持续治疗12周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

血糖和胰岛素功能:采集患者治疗前后的空腹静脉血各约3 mL,离心,分离得血清。采用BS-5600型全自动生化分析仪(美国Beckman公司),以葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(FBG)水平;采用QuanTOFI型糖化血红蛋白测定仪[融智生物科技(青岛)有限公司],以高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平;采用K3 plus型酶标仪(上海腾名生物科技有限公司),以酶联免疫吸附(ELISA)法检测空腹胰岛素(FINS)水平。计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$ 。

肾功能:取上述血清,采用BS-5600型全自动生化仪,以ELISA法检测血清胱抑素C(CysC)、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)水平。

血清炎症因子:取上述血清,采用K3 plus型酶标仪(上海腾名生物科技有限公司),以ELISA法检测白细胞介素6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)和白细胞介素1 β (IL-1 β)水平。

疗效判定:显效,血糖和肾功能恢复正常,且临床症状消失;有效,血糖指标下降1/3及以上,肾功能指标下降1/2及以上,且临床症状显著改善;无效,血糖指标下降1/3以下,肾功能指标下降1/2以下,且临床症状无变化或加重。总有效=显效+有效。

安全性:观察患者治疗期间低血糖、恶心呕吐和腹泻等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t/F 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

2型糖尿病肾病主要临床表现为脸色发白、全身乏

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 64$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	27(42.19)	26(40.63)	11(17.19)	53(82.81)
联合组	42(65.63)	21(32.81)	1(1.56)	63(98.44)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 9.195$,* $P = 0.002 < 0.05$ 。

表3 两组患者血糖水平和胰岛素功能比较($\bar{X} \pm s, n=64$)

组别	FBG(mmol/L)		HbA _{1c} (%)		FINS(U/L)		HOMA-IR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	6.92 ± 0.51	6.49 ± 0.45*	9.49 ± 1.18	8.37 ± 0.84*	10.28 ± 2.08	11.96 ± 2.33*	5.73 ± 0.67	4.89 ± 0.51*
联合组	6.95 ± 0.53	5.62 ± 0.37*	9.50 ± 1.19	7.20 ± 0.75*	10.25 ± 2.05	13.86 ± 2.52*	5.75 ± 0.69	4.13 ± 0.48*
t 值	0.326	11.947	0.048	8.312	0.082	4.429	0.166	8.681
P 值	0.745	0.000	0.962	0.000	0.935	0.000	0.868	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4、表5同。

表4 两组患者肾功能指标比较($\bar{X} \pm s, n=64$)

组别	CysC(mg/L)		BUN(mmol/L)		SCr(μmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	6.28 ± 0.95	4.12 ± 0.63*	9.29 ± 1.37	7.24 ± 0.82*	142.58 ± 14.26	98.35 ± 9.84*
联合组	6.31 ± 0.97	3.09 ± 0.52*	9.31 ± 1.39	5.06 ± 0.62*	143.08 ± 14.31	85.16 ± 8.52*
t 值	0.177	10.087	0.082	16.965	0.198	8.107
P 值	0.860	0.000	0.935	0.000	0.843	0.000

表5 两组患者血清炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, n=64$)

组别	IL-6(ng/L)		hs-CRP(mg/L)		IL-1β(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	17.34 ± 2.08	14.18 ± 1.82*	19.85 ± 3.18	15.07 ± 2.08*	16.09 ± 2.11	13.28 ± 1.63*
联合组	17.36 ± 2.10	11.67 ± 1.55*	19.87 ± 3.20	9.17 ± 1.57*	16.11 ± 2.13	11.00 ± 1.45*
t 值	0.054	8.400	0.036	18.112	0.053	8.361
P 值	0.957	0.000	0.972	0.000	0.958	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=64$]

组别	低血糖	恶心呕吐	腹泻	合计
对照组	6(9.38)	2(3.13)	1(1.56)	9(14.06)
联合组	0(0)	1(1.56)	0(0)	1(1.56)*

注:与对照组比较, $\chi^2=6.942$,* $P=0.008 < 0.05$ 。

力、浮肿、尿量减少等^[6]。2型糖尿病患者并发肾病的发病率极高,死亡率也较高^[7]。目前临床常以皮下注射胰岛素治疗,但疗效欠佳^[8]。

利拉鲁肽是利用酵母通过基因重组技术生产的GLP-1类似物,具有稳定血糖、延缓胃排空等作用^[9]。本研究结果显示,联合组总有效率显著高于对照组,分析原因,GLP-1能促进B细胞葡萄糖浓度依赖性分泌胰岛素,利拉鲁肽与GLP-1受体相互作用,升高环磷酸腺苷水平,从而有效控制胰岛素的分泌,故联合组患者治疗后的FBG和HbA_{1c}水平均显著低于对照组,FINS水平显著高于对照组。

2型糖尿病肾病患者存在胰岛素抵抗,能升高血清hs-CRP水平,加速损伤肾小球。IL-6和IL-1β均为重要的炎症因子,IL-6能加剧肾小球微血管病变,IL-1β能促使B细胞凋亡^[10]。利拉鲁肽能抑制氧化酶活性,与GLP-1受体相互作用,激活环磷酸腺苷作用于肾系膜细胞,起到抗炎作用,减少对肾小球的损伤。本研究结果显示,联合组患者治疗后的IL-6,hs-CRP,IL-1β水

平均显著低于对照组。

利拉鲁肽经皮下注射后,可通过与白蛋白结合、吸收减慢的自联作用、提高对二肽基肽酶IV、中性内肽酶的稳定性,延长半衰期,达到24h持续控制血糖水平的目的,降低肾损害^[11]。利拉鲁肽能抑制肾脏氧化酶活性,减少肾脏氧化应激损伤,同时具有抗炎作用,起到多重护肾作用。本研究中,联合组患者治疗后的CysC,BUN,SCr水平及不良反应发生率均显著低于对照组。

综上所述,利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗2型糖尿病肾病,能改善血糖水平和肾功能指标,降低血清炎症因子水平。

参考文献:

- [1] 朱彰祥,王 炜,祝 捷,等. 2型糖尿病患者尿酸与蛋白尿的关系[J]. 安徽医学,2018,39(5):544-547.
- [2] 施劲锋,陈根本,柯 涓,等. 利拉鲁肽联合甘精胰岛素对新诊断2型糖尿病的疗效观察[J]. 重庆医学,2017,46(20):2770-2773.
- [3] 沈艳军,田亚强,李 英,等. 利拉鲁肽在新诊断2型糖尿病强化治疗后长期临床缓解中的疗效观察[J]. 中华糖尿病杂志,2017,9(9):550-554.
- [4] 陈彦平. 利拉鲁肽与胰岛素治疗2型糖尿病的疗效比较[J]. 贵州医科大学学报,2017,42(6):741-744.
- [5] 曾福英,蒋伟勇,张秋梅. RBP、CysC、sICAM-1、u-MALB联合检测对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 热带医学杂志,2019,19(1):35-38.
- [6] 应一樱,陈 洁,包蓓艳. 维生素D联合西格列汀对2型糖尿病肾病患者尿蛋白水平、骨密度和骨代谢的影响[J]. 中华全科医学,2019,17(5):797-800.
- [7] 王 鸽,张会敏,王东凌,等. 瑞舒伐他汀联合阿魏酸钠治疗糖尿病肾病临床研究[J]. 中国药业,2019,28(19):63-65.
- [8] 张 迪,王英杰. 地特胰岛素联合二甲双胍及门冬胰岛素治疗2型糖尿病临床观察[J]. 中国药业,2019,28(12):79-81.
- [9] 孙晓方,王 越,赵文娟,等. 利拉鲁肽对肥胖2型糖尿病患者胰高血糖素分泌功能的影响[J]. 中华内科杂志,2019,58(1):33-38.
- [10] 朱 亭,邓月珍,季正香,等. 利拉鲁肽对初诊肥胖2型糖尿病患者血清nesfatin-1和炎症指标的影响[J]. 国际内分泌代谢杂志,2018,38(6):366-369.
- [11] 赵春云,郭洪涛,代红沙,等. 利拉鲁肽治疗早期2型糖尿病肾病疗效观察[J]. 山东医药,2014,54(26):47-49.

(收稿日期:2019-12-09;修回日期:2020-03-18)