

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.20.029

利拉鲁肽及二甲双胍联合短期持续正压通气治疗 2型糖尿病伴阻塞性睡眠呼吸暂停综合征临床评价*

岳 扬¹, 杨 光¹, 才 蕊², 赵 琦¹

(1. 河北省唐山市协和医院, 河北 唐山 063000; 2. 河北省唐山市丰南区医院, 河北 唐山 063000)

摘要:目的 探讨利拉鲁肽、二甲双胍联合短期持续正压通气治疗2型糖尿病(T2DM)伴阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAHS)的临床疗效。方法 选取唐山市协和医院2017年12月至2019年12月收治的T2DM伴OSAHS患者106例,随机分为观察组和对照组,各53例。两组患者均于夜间睡眠时予持续正压通气,并口服二甲双胍片,观察组患者加用利拉鲁肽注射液皮下注射,均持续治疗3个月。结果 治疗后,观察组患者的空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、丙二醛(MDA)、8-异前列腺素(8-iso-PG)水平及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、呼吸暂停-低通气指数(AHI)均显著低于对照组($P < 0.05$),血氧饱和度(SpO₂)、血氧分压(PO₂)及超氧化物歧化酶(SOD)水平均显著高于对照组($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(16.98%比11.32%, $P > 0.05$)。结论 利拉鲁肽、二甲双胍联合短期持续正压通气治疗T2DM伴OSAHS,能有效控制血糖水平,改善通气功能障碍,降低机体氧化应激水平。

关键词: 2型糖尿病;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;利拉鲁肽;二甲双胍;持续正压通气;氧化应激;血糖水平;通气功能

中图分类号:R969.4;R977.1*5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)20-0089-03

Liraglutide and Metformin Combined with Short-Term Continuous Positive Pressure Ventilation on Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obstructive Sleep Apnea Syndrome

YUE Yang¹, YANG Guang¹, CAI Rui², ZHAO Qi¹

(1. Tangshan Union Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000; 2. Fengnan District Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Objective To study the effect of liraglutide + metformin combined with short-term continuous positive pressure ventilation on the therapeutic effect and oxidative stress index of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAHS). **Methods** A total of 106 T2DM patients with OSAHS admitted to Tangshan Union Hospital from December 2017 to December 2019 were selected and randomly divided into the observation group and control group, 53 cases in each group. Both groups were given short-term continuous positive pressure ventilation treatment during sleep at night and metformin tablet oral treatment; the observation group was combined with liraglutide treatment on this basis. All patients were continuously treated for 3 months. **Results** After treatment, the levels of fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 hPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), malondialdehyde (MDA), and 8-isoprostaglandin (8-iso-PG), insulin resistance index (HOMA-IR), apnea-hypopnea index (AHI) in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$); the levels of blood oxygen saturation (SpO₂), blood oxygen partial pressure (PO₂) and superoxide dismutase (SOD) were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$); the incidence of adverse reactions in the observation group and the control group was equivalent (16.98% vs. 11.32%, $P > 0.05$).

Conclusion Liraglutide + metformin combined with short-term continuous positive pressure ventilation for patients with T2DM with OSAHS can effectively control the blood glucose level, improve ventilation dysfunction, and reduce the body's oxidative stress level.

Key words: type 2 diabetes mellitus; obstructive sleep apnea syndrome; liraglutide; metformin; continuous positive pressure ventilation; oxidative stress; blood glucose level; ventilation function

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAHS)是2型糖尿病(T2DM)常见并发症,具体发病机制尚不清楚,严重影响通气功能,患者夜间睡眠时易出现低氧和高碳酸血症,是夜间猝死的重要诱因^[1-2]。目前,临床通过持续正压通气缓解患者的通气障碍,但无法根治OSAHS。研究发现,肥胖、血糖水平持续升高、胰岛素功能紊乱是

OSAHS的常见诱因^[3-4]。因此控制体质量和改善血糖水平为T2DM伴OSAHS的治疗提供了新的思路。利拉鲁肽不仅可改善胰岛功能,还能减轻体质量,在T2DM的临床治疗中效果良好^[5]。本研究中探讨了利拉鲁肽、二甲双胍联合短期持续正压通气治疗T2DM伴OSAHS的临床疗效。现报道如下。

*基金项目:河北省科技支撑计划项目[172777126]。

第一作者:岳扬,男,大学本科,主治医师,研究方向为神经内科学,(电子信箱)fdde169562@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会糖尿病学分会《中国2型糖尿病防治指南》(2018版)诊断标准^[6]并确诊;符合中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》(2011年修订版)诊断标准^[7]并确诊;能耐受持续正压通气治疗;对本研究拟用药物无过敏反应。本研究方案符合《赫尔辛基医学宣言》中的伦理学要求,患者自愿签署知情同意书。

排除标准:1型糖尿病;原发性呼吸功能障碍;精神障碍,认知功能异常,不能配合治疗;肝肾功能严重障碍;临床资料缺失或不全。

脱落/剔除标准:中途自愿退出本研究;未严格按本研究方案服药;随访期间失访。

病例选择与分组:选取唐山市协和医院2017年12月至2019年12月收治的T2DM伴OSAHS患者106例,随机分为观察组和对照组,各53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($n = 53$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	T2DM病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	BMI ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	OSAHS程度(例)		
					轻度	中度	重度
观察组	27/26	53.12 ± 10.87	8.99 ± 2.97	26.34 ± 2.39	14	23	16
对照组	21/32	52.01 ± 10.09	8.45 ± 2.82	26.79 ± 2.51	11	29	13
χ^2/t 值	1.371	0.545	0.960	0.945		1.363	
P 值	0.242	0.587	0.339	0.347		0.506	

注:T2DM为2型糖尿病,BMI为体质量指数。

1.2 方法

两组患者均以T-20A型GII双水平正压通气治疗机(北京瑞迈特科技有限公司)给予正压通气治疗,呼吸机模式选择CPAP模式,每晚睡眠时通过面罩持续供氧4~6h,压力值设定为3~5 cmH₂O(1 cmH₂O = 0.098 kPa),连续治疗3个月;并予盐酸二甲双胍片(深圳市中联制药有限公司,国药准字H44024853,规格为每片0.25 g)口服,初始每次0.25 g,每日2~3次,以后根据疗效逐渐加量,一般每日剂量1.0~1.5 g。观察组患者加用利拉鲁肽注射液(丹麦诺和诺德公司,国药准字J20110026,

规格为每支3 mL:18 mg)皮下注射,每日1次,每次0.6~1.8 mg。两组患者均连续治疗3个月。

1.3 观察指标

血糖指标:于治疗前后采用ACCU 220型便携式血糖仪(上海罗氏诊断仪器公司)检测患者空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平。

通气指标:于治疗前后采用PERIFLUX 5000型经皮血氧分压检测仪(瑞典帕瑞医疗公司)检测患者血氧饱和度(SpO₂)、血氧分压(PO₂),采用SOMNlab2型多导睡眠呼吸监测系统(德国万曼公司)监测患者呼吸暂停-低通气指数(AHI)。

氧化应激指标:于治疗前后采集患者空腹静脉血各约3 mL,离心、分离得血清,采用黄嘌呤氧化法检测血清中超氧化物歧化酶(SOD)水平,采用硫代巴比妥酸比色法检测血清中丙二醛(MDA)水平,采用酶联免疫吸附法检测血清中8-异前列腺素(8-iso-PG)水平。检测试剂盒均购自德国默克公司,操作步骤严格按照说明书进行。

安全性:观察患者治疗期间不良反应的发生情况。

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 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

OSAHS为T2DM的常见并发症,而肥胖为OSAHS发病的最主要诱因,肥胖导致患者的颈围增大,过多脂

表2 两组患者通气指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

组别	AHI(次/小时)		SpO ₂ (%)		PO ₂ (mmHg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41.39 ± 6.31	9.11 ± 3.09*	63.92 ± 7.34	88.93 ± 8.71*	29.22 ± 5.45	37.81 ± 4.72*
对照组	42.20 ± 6.30	13.09 ± 3.78*	65.09 ± 7.26	84.24 ± 8.23*	29.98 ± 5.38	34.52 ± 3.64*
t 值	0.661	5.935	0.825	2.849	0.722	4.018
P 值	0.510	0.000	0.411	0.005	0.472	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3、表4同。

表3 两组患者血糖指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

组别	FBG(mmol/L)		2 hPG(mmol/L)		HbA _{1c} (%)		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
观察组	9.79 ± 1.35	6.39 ± 1.02*	13.28 ± 2.34	8.91 ± 1.79*	9.22 ± 1.45	7.89 ± 1.72*	4.09 ± 0.94	2.29 ± 0.58*
对照组	9.97 ± 1.30	7.47 ± 1.10*	13.81 ± 2.26	9.89 ± 1.83*	9.58 ± 1.38	8.78 ± 1.64*	3.97 ± 0.90	2.83 ± 0.71*
t 值	0.240	5.241	1.186	2.787	1.309	2.726	0.671	4.288
P 值	0.811	0.000	0.238	0.006	0.193	0.008	0.504	0.000

表4 两组患者氧化应激指标比较($\bar{X} \pm s, n=53$)

组别	SOD(U/L)		MDA(mmol/L)		8-iso-PG ₂ (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	67.39±7.31	97.13±8.52*	5.91±1.62	1.94±0.73*	120.23±13.40	67.35±7.70*
对照组	68.27±6.98	91.37±8.93*	5.80±1.54	2.68±0.81*	122.09±14.17	73.51±8.39*
t值	0.634	3.398	0.358	4.941	0.694	3.938
P值	0.528	0.001	0.721	0.000	0.489	0.000

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=53]

组别	恶心呕吐	便秘	腹痛	低血糖	合计
观察组	3(5.66)	2(3.77)	2(3.77)	2(3.77)	9(16.98)*
对照组	2(3.77)	2(3.77)	1(1.89)	1(1.89)	6(11.32)

注:与对照组比较, $\chi^2=0.699, *P=0.403>0.05$ 。

脂肪堆积于上气道后壁,导致气道狭窄,出现通气功能障碍、低氧血症和高碳酸血症等 OSAHS 症状^[8]。目前最直接的治疗方式是采用持续正压通气,以迅速缓解患者的通气功能障碍,但并未根治病因^[9]。T2DM 患者的肥胖(体质量增加)和胰岛功能紊乱是 OSAHS 的主要诱因,故治疗可从降低体质量,改善胰岛功能入手。

本研究中,观察组患者各血糖指标水平与对照组相比进一步降低,表明加用利拉鲁肽能进一步降低血糖水平,改善胰岛功能和胰岛素抵抗。利拉鲁肽属胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物制剂(GLP-1 为内源性肠促胰岛素激素),作用机制是激活 GLP-1 受体,促进胰岛 B 细胞葡萄糖浓度依赖性分泌胰岛素,同时抑制胰高血糖素分泌,故降糖效果更显著^[10];还可抑制胰岛 B 细胞凋亡,迅速恢复胰岛功能,改善胰岛素抵抗^[11]。治疗后,观察组患者的 AHI 低于对照组,SpO₂ 及 PO₂ 水平高于对照组,表明利拉鲁肽能改善患者的通气功能,缓解低氧血症等 OSAHS 症状^[12-13]。利拉鲁肽可严格控制血糖水平,降低高血糖的毒副作用,调节血脂水平。T2DM 并 OSAHS 的发生发展伴有气道的高反应性,是一种典型的氧化应激反应,并伴各种氧化应激指标的异常表达。本研究中,观察组患者的 SOD 水平显著高于对照组,MDA 及 8-iso-PG 水平均显著低于对照组,表明利拉鲁肽的应用能改善氧化应激水平。利拉鲁肽通过改善胰岛功能和胰岛素抵抗,缓解 OSAHS 气道症状,显著减轻气道缺氧引起的气道反应、异常呼吸道反射、上气道塌陷、咽肌肉功能障碍等,从而降低氧化应激反应水平^[14]。两组不良反应发生率相当,提示增加利拉鲁肽治疗不会明显增加不良反应。

综上所述,利拉鲁肽、二甲双胍联合短期持续正压通气治疗 T2DM 伴 OSAHS,能有效控制血糖水平,改善通气功能障碍,降低机体的氧化应激水平。

参考文献:

- [1] 胡丽叶,王珏,朱旅云,等. 2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血糖情况及早期动脉硬化的研究[J]. 临床内科杂志,2018,35(10):281-283.
- [2] 欧阳文. 2 型糖尿病合并睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的骨代谢变化[J]. 中国现代药物应用,2019,13(11):129-132.
- [3] MALIK J, MASOODI SR, SHOIB S. Obstructive sleep apnea in Type 2 diabetes and impact of continuous positive airway pressure therapy on glycemic control[J]. Indian Journal of Endocrinology & Metabolism,2017,21(1):106-112.
- [4] ZOU CF, SHENG WW, HUAI D, et al. Comparison between auto-trilevel and bilevel positive airway pressure ventilation for treatment of patients with concurrent obesity hypoventilation syndrome and obstructive sleep apnea syndrome[J]. Sleep And Breathing,2018,29(12):293-298.
- [5] 朱红霞,梁新华,王敏哲. 利拉鲁肽治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并肥胖 2 型糖尿病患者的效果[J]. 中国老年学杂志,2017,35(6):1542-1544.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(4):34-86.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J]. 柳州医学,2012,25(3):162-165.
- [8] CHÁVEZ JJR, MARTÍNEZ CE, SERPA AUM. Midface alterations in childhood as pathogenesis of obstructive sleep apnea syndrome[J]. Boletín Médico Del Hospital Infantil De Mexico, 2017, 73(4):278-284.
- [9] 王维维,高春燕. 持续正压通气对合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的老年高血压患者血压的影响[J]. 中国心血管病研究,2019,17(4):280-283.
- [10] 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.
- [11] 朱红霞,高静,王敏哲. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者通气功能的影响[J]. 世界临床医学,2017,11(7):291-293.
- [12] 李伟,张勤,袁南兵,等. 利拉鲁肽治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征伴肥胖的早发 2 型糖尿病临床观察[J]. 中国药业,2015,24(12):64-66.
- [13] 柳美容,徐谷根. 低碳水化合物饮食结合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并肥胖症的临床疗效[J]. 国际医药卫生导报,2017,27(14):2205-2208.
- [14] 宋凡,黄炜峻,许华俊,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者颈动脉弹性与氧化应激反应的关系[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2019,33(4):209-211.

(收稿日期:2020-01-27;修回日期:2020-03-28)