

## 艾塞那肽治疗肥胖 2 型糖尿病的临床疗效观察

李显丽, 李奕平, 王晓苓

(云南省第二人民医院内分泌科, 云南 昆明 650021)

**[摘要]** **目的** 探讨肥胖 2 型糖尿病患者的优化治疗方案选择. **方法** 对 30 例肥胖 2 型糖尿病患者艾塞那肽治疗前后的临床和实验资料 [体重、体重指数、腰围、臀围、糖化血红蛋白 (HbA1c)、血糖、血脂] 进行对比和统计分析. **结果** 艾塞那肽能改善肥胖 2 型糖尿病患者的 HbA1c、血糖、血脂代谢, 控制体重指数, 对肝、肾功能无影响. **结论** 艾塞那肽在有效控制血糖同时, 改善肥胖、血脂代谢, 是治疗肥胖 2 型糖尿病的有效优化选择.

**[关键词]** 艾塞那肽; 治疗; 肥胖; 2 型糖尿病

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 04 - 0125 - 04

## Therapeutic Effects of Exenatide on Type 2 Diabetic Patients with Obesity

LI Xian-li, LI Yi-ping, WANG Xiao-ling

(Dept. of Endocrinology, The 2nd People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650021, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate an optimized treatment for type 2 diabetic patients with obesity through analysis on the therapeutic effects and side effects of exenatide on type 2 diabetic patients with obesity. **Methods** Thirty type 2 diabetic patients with obesity were recruited and received exenatide treatment. The clinic and laboratory data (body weight, body mass index, waist circumference, hip circumference, HbA1c, blood glucose, lipids) at baseline and after treatment were measured and compared. **Results** The patients who received exenatide treatment had a significant reduction in HbA1c, blood glucose, body weight and an improvement of lipid metabolism. However, exenatide had no side effects on liver and renal function. **Conclusion** Exenatide is an optimized treatment for type 2 diabetic patients with obesity as it can control blood glucose and improve obesity and lipid metabolism.

**[Key words]** Exenatide; Therapy; Obesity; Type 2 diabetes mellitus

近年来, 随着肠促胰素与 2 型糖尿病病理生理学相关研究的深入, 人胰高血糖素样肽-1 类似物 (glucagon like peptide-1, GLP-1) 已成为降糖药家族中的新成员. 作为一种新型的降糖药物, 它不但具有明显的降糖效果, 同时可以降低体重, 可能还具有多种心血管益处, 因此这类药物在今后的糖尿病治疗中可能占据重要的地位. 艾塞那肽 (exenatide) 是胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂, 可与 GLP-1 受体结合, 产生与 GLP-1 相似的生理效应, 自 2009 年 10 月起, 云南省第二人民医院内分泌科开始使用艾塞那肽治疗肥胖 2 型糖

尿病患者, 现报道如下.

### 1 对象与方法

#### 1.1 研究对象

选择 2009 年 10 月至 2011 年 5 月我院内分泌科门诊和住院部 2 型肥胖糖尿病患者 30 例, 男 15 例, 女 15 例. 年龄 ( $46.9 \pm 12.7$ ) 岁, 糖尿病病程 ( $5.14 \pm 4.97$ ) a. 糖尿病诊断符合 1999 年世界卫生组织 (WHO) 糖尿病诊断和分型标准. 入选者空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)  $\geq 7.0$

mmol/L, 餐后 2 h 血糖 (postprandial glucose, 2 hPG)  $\geq 11.1$  mmol/L, 糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)  $\geq 7.0\%$ , 体重指数 (body mass index, BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, 腰围男性  $\geq 85$  cm, 女性  $\geq 80$  cm, 无严重的心、肝、肾等重要器官病变, 无明显消化系统疾病。

## 1.2 研究方法

专人测量身高、体重、腰围、臀围, 计算 BMI、腰臀比。

治疗方法: 了解患者既往治疗方案, 在糖尿病基础治疗上加用艾塞那肽 (商品名百泌达, 美国礼来) 5  $\mu$ g, 早、晚餐前 60 min 内皮下注射, 1 个月后改为 10  $\mu$ g, 早、晚餐前 60 min 内皮下注射, 继续治疗。初诊断患者 6 例, 单用艾塞那肽; 双胍类单药治疗者 4 例, 原治疗用药不变; 磺脲类联合双胍类治疗者 11 例, 减少或停用磺脲类药物; 口服降糖药联合甘精胰岛素患者 9 例, 停用基础胰岛素 (甘精胰岛素)。

随访: 加用艾塞那肽治疗前测定 FPG、2 hPG、HbA1c、血脂、肝功能、肾功能, 治疗期间微量血

糖仪监测血糖至少每周 7 次 (3 餐前、3 餐后 2 h、睡前), 及时记录不良反应和低血糖, 每周至少电话随访 1 次, 2 周专科门诊复诊 1 次, 治疗后 1 月、3 月复查生化血浆血糖 (FPG、2 hPG)、血脂、肝功能、肾功能, 3 月后复查 HbA1c。

## 1.3 统计学处理

计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 数据运用 SPSS 统计分析软件包中的单因素方差分析模块 (one-way analysis of variance, ANOVA) 统计艾塞那肽治疗前、治疗 1 月后、治疗 3 月后糖、脂代谢指标、人体测量参数、肝功能转氨酶及肾功能的差异; 3 组之间的两两比较用 LSD 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 体重、体重指数 (BMI)、体围变化

与基线相比, 经过艾塞那肽治疗后, 体重、腰围、臀围有下降, 但未显示统计学差异, 治疗 3 月后, BMI 有明显减低, 见表 1。

表 1 艾塞那肽治疗前后人体测量参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of anthropometric measurement parameters between before and after Exenatide treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	基线	1 月	3 月
体重 (kg)	81.62 $\pm$ 11.81	79.62 $\pm$ 11.83	76.84 $\pm$ 11.66
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.60 $\pm$ 3.25	29.06 $\pm$ 3.23	28.03 $\pm$ 3.118*
腰围 (cm)	100.47 $\pm$ 9.13	99.48 $\pm$ 9.08	97.24 $\pm$ 9.00
臀围 (cm)	103.2 $\pm$ 6.31	102.3 $\pm$ 6.31	101.28 $\pm$ 5.89
腰臀比	0.97 $\pm$ 0.05	0.97 $\pm$ 0.05	0.96 $\pm$ 0.05

与治疗前(基线组)比较, \*P < 0.05.

### 2.2 血糖、HbA1c、血脂、肝功能、肾功能监测结果

与基线相比, 经过艾塞那肽治疗 1 月后, 空腹血糖、餐后血糖降低; 治疗 3 月后, 空腹血糖、餐后血糖进一步降低, HbA1c 明显改善。经过艾塞那肽治疗后, 总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein - cholesterol, LDL-C) 下降, 肝功能转氨酶、肾功能无明显变化, 见表 2。

### 2.3 不良反应

恶心、食欲下降 18 例 (60%), 呕吐 4 例 (13.3%), 发生于治疗的 1~2 月, 第 3 月症状明显减轻或缓解。疲乏无力 3 例 (10%) 发生于治疗后的半月内, 逐渐减轻至缓解。无低血糖发生。

## 3 讨论

糖尿病是由多种病因导致的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 其慢性并发症是影响患者生活和生存质量的重要因素, 良好的血糖控制可以预防及延缓糖尿病慢性并发症的发生发展, 如何采取合理、优化的联合治疗方案控制病情, 一直是临床医生关注的重点。研究表明, 2 型糖尿病患者通过饮食、运动及口服降糖药治疗, 血糖控制达标率不足 40%, 当通过上述标准治疗不满意时, 启用胰岛素治疗是控制血糖达标的主要手段<sup>[1]</sup>, 但常常以增加体质量及低血糖为代价, 而体质量增加可使代谢综合征和心脑血管并发症风险升高<sup>[2,3]</sup>。

肠促胰素是肠道在进食后分泌的激素, 主要有葡萄糖依赖性促胰岛素激素 (glucose-dependent

表 2 艾塞那肽治疗前后血糖、HbA1c、血脂、肝功能、肾功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 2 The changes of blood glucose level, HbA1c, lipid level, liver function and renal function before and after Exenatide treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	基线	1 月	3 月
FPG (mmol/L)	9.54 ± 2.99	7.74 ± 1.18**	7.31 ± 1.17**
2hPG (mmol/L)	14.5 ± 4.38	8.41 ± 1.05**	7.42 ± 1.08**
HbA1c (%)	8.00 ± 1.50	-	6.62 ± 0.74**
TC (mmol/L)	5.09 ± 1.07	4.34 ± 0.80*	4.47 ± 0.96**
TG (mmol/L)	3.57 ± 2.44	2.87 ± 1.61	2.73 ± 1.37
HDL-C (mmol/L)	1.10 ± 0.23	1.14 ± 0.20	1.19 ± 0.21
LDL-C (mmol/L)	2.80 ± 0.86	2.43 ± 0.80	2.30 ± 0.46*
ALT (U/L)	37.31 ± 19.56	35.00 ± 10.62	29.82 ± 9.54
AST (U/L)	28.44 ± 9.74	29.00 ± 10.42	27.39 ± 8.82
BUN (μmol/L)	5.08 ± 1.29	5.11 ± 0.90	4.86 ± 0.92
UA (μmol/L)	354.32 ± 89.45	358.15 ± 103.95	312.19 ± 91.13
Cr (μmol/L)	68.53 ± 15.73	69.23 ± 12.64	68.43 ± 10.75

与治疗前(基线组)比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

insulino-tropic peptide, GIP) 和 GLP-1. GLP-1 具有刺激胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素, 并抑制  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素的作用, 从而有效地控制血糖水平. 同时, GLP-1 能够延缓胃排空和肠蠕动, 延迟营养物质的吸收, 能够降低餐后血糖, 并且通过增加饱腹感减少食物的摄入进而有效地降低体重. 除此之外, GLP-1 还有改善  $\beta$  细胞功能、降低收缩压等作用. 但由于体内 GLP-1 会被二肽基肽酶 4 (Dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 迅速降解, 故无法直接用于临床. 艾塞那肽是世界上第一个肠促胰岛素类降糖药, 是首个获准的 GLP-1 类似物药物, 是人工合成的含 39 个氨基酸的多肽, 这种分子最初是在美洲巨蜥的唾液中发现的, 它和天然的 GLP-1 一样可以与 GLP-1 受体结合, 并使之激活, 但它不会被体内的 DPP-4 降解, 因此血浆半寿期较 GLP-1 大大延长<sup>[4]</sup>, 而且血糖调节能力远大于天然的 GLP-1 (约是后者的 3 000 倍), 具有多重不同的降糖机制, 包括葡萄糖依赖的促胰岛素分泌、抑制胰高血糖素的不适当分泌、延缓胃排空、减少食物摄入以及保护 B 细胞功能<sup>[5]</sup>. 在欧美国家完成的艾塞那肽 III 期临床研究表明, 对二甲双胍和 (或) 磺脲类药物不能很好控制血糖的 2 型糖尿病患者, 加用艾塞那肽, 可以显著改善其血糖控制, 并持续降低体重<sup>[6]</sup>. 在亚洲人群 (包括中国人) 中完成的国际多中心研究不但显示了相同的疗效, 同时显示可以减少餐后血糖的波动<sup>[7]</sup>. 由于艾塞那肽在 2 型糖尿病治疗中的独特地位, 美国临床内分泌医师协会 (AACE) 的血糖控制目标路径图<sup>[8]</sup>, 美国糖尿病协会 (ADA) 和欧洲糖尿病研究协会 (EASD)

的联合共识声明<sup>[9]</sup>均把艾塞那肽作为 2 型糖尿病口服降糖药物治疗不达标患者下一步治疗的重要选择.

本组资料显示, 针对肥胖 2 型糖尿病患者, 艾塞那肽治疗后空腹血糖、餐后血糖、HbA1c、BMI、TC、LDL-C 下降, 而且随着治疗时间延长, 治疗效果逐渐明显, 治疗 3 月后与治疗 1 月相比较, 血糖、血脂、BMI 降低更明显 ( $P < 0.05$ ), 说明艾塞那肽通过肠促胰岛素效应能够有效改善肥胖 2 型糖尿病患者的血糖、血脂代谢, 控制体重指数, 改善肥胖, 而且疗效可能存在时间依赖性. 尽管在观察资料中体重、腰围、臀围有下降, 但  $P > 0.05$ , 未显示统计学差异, 可能与本研究样本量少, 观察时间较短有关. 有待于增加病例数, 延长观察时间进一步研究.

不良反应观察显示, 消化道反应常见, 主要表现为恶心、食欲下降、少数出现呕吐, 多发生在治疗初期 (开始治疗 1~2 月内), 症状多能耐受, 未见因不良反应停药. 少数患者出现疲乏无力, 症状轻微, 随治疗时间延长而自然缓解. 无低血糖发生, 治疗前后检查, 肝功能转氨酶、肾功能无明显变化.

综上所述, GLP-1 受体激动剂艾塞那肽由于其独特的降糖机制, 以及具有减轻体重、低血糖发生率, 无肝、肾功能损害等特点, 针对肥胖 2 型糖尿病患者, 使用艾塞那肽兼具良好控制血糖、血脂, 降低体重指数, 改善肥胖多重优势, 可以作为治疗肥胖 2 型糖尿病的有效优化选择.

(下转第 144 页)

生；(2)术中尽量减少对胆道，尤其是 Oddi 括约肌的刺激，以防术后胆管下端痉挛或狭窄引起胆道高压而致胆漏；(3)准确判断无结石残留及胆总管下端通畅。取出结石与术前或术中影像学检查参照，对比结石的数量及大小。术中可将闭合的取石篮插过胆总管下端，由取石篮手柄处开口注入美兰，如胆总管内未见美兰，则说明取石篮已顺利进入十二指肠内，胆总管下端通畅；(4)右肝下常规放置多孔引流管，若一旦发生胆漏，可起到引流作用。只要保证引流通畅，一般不会出现腹腔感染。

腹腔镜联合胆道镜胆总管探查 I 期缝合术体现了微创的优势，使患者能够快速康复，避免了长期带 T 管的痛苦和 T 管引起的并发症。只要严格掌握适应症，具有熟练的腔镜操作技术，加上胆道镜的优势，用于治疗胆总管结石是安全可行

的。

#### [参考文献]

- [1] FRUZEE R C, RODERTS J, SYMMONDS R, et al. Combined laparoscopic and endoscopic management of cholelithiasis and choledocholithiasis [J]. *Am J Surg*, 1993, 166(6): 702 - 705.
- [2] 纪柏, 王广义, 刘亚辉, 等. 腹腔镜胆总管探查胆道一期缝合与 T 管引流疗效的比较 [J]. *临床肝胆外科杂志*, 2011, 27(3): 298 - 305.
- [3] 李志伟, 鲁广恩, 杨五计, 等. 腹腔镜胆总管切开取石术的并发症及防治 [J]. *腹腔镜外科杂志*, 2002, 7(2): 81.
- [4] 程佩军, 方永革. 腹腔镜下胆总管切开纤维胆道镜取石后一期缝合 68 例分析 [J]. *中国农村卫生事业管理*, 2011, 31(2): 207 - 208.

(2012 - 01 - 01 收稿)

(上接第 127 页)

#### [参考文献]

- [1] 杨文英. 解读预混胰岛素类似物双时相门冬胰岛素 30 在临床实践中的使用 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2010, 2(3): 223 - 225.
- [2] KOTSIS V T, STABOULI S V, PAPANICHAEL C M, et al. Impact of obesity in intima media thickness of carotid arteries [J]. *Obesity*, 2006, 14: 1708 - 1715.
- [3] MIYAWAKI T, ABE M, YAHATA K, et al. Contribution of visceral fat accumulation to the risk factors for atherosclerosis in non-obese Japanese [J]. *Inter Med*, 2004, 43: 1138 - 1144.
- [4] KOLTERMAN O G, KIM D D, SHEN L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type diabetes mellitus [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2005, 62: 173 - 181.
- [5] 骆天红. 艾塞那肽临床研究新进展 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(1): 4.
- [6] KLONOFF D C, BUSE J B, NIELSEN L L, et al. Exenati-

de effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type diabetes treated for 3 years [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24: 275 - 286.

- [7] GAO Y, YOON K H, CHUANG L M, et al. Efficacy and safety of exenatide in patients of asian descent with type diabetes inadequately controlled with metformin or mefformin and a sulphonylurea [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83: 69 - 76.
- [8] American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An algorithm for glycemic control [J]. *Endocr Pract*, 2009, 15: 541 - 559.
- [9] NATHAN D M, BUSE J B, DAVIDSON M B, et al. Medical management of hyperglycemia in type 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: 193 - 203.

(2012 - 02 - 17 收稿)