



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.018

· 临床诊治经验与教训 ·

利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者血清炎性因子的影响

杨海英 崔涛 鞠海兵

[关键词] 2 型糖尿病; 利拉鲁肽; 甘精胰岛素; 炎性因子

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] B

随着我国人口老龄化和人们生活方式的改变,糖尿病患病率逐年升高。2017 版中国 2 型糖尿病(T2DM)防治指南^[1]显示,我国 T2DM 患病率为 10.4%。近年研究表明,T2DM 是一种慢性低度炎症反应性疾病,多种炎性因子共同参与 T2DM 及其并发症的发生发展:可溶性 CD163(sCD163)水平与 T2DM 患者的胰岛素抵抗(IR)密切相关,是 IR 的独立预测因子^[2];白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 在 T2DM 患者中高表达,二者通过不同途径损害胰腺 β 细胞功能^[3],参与糖尿病的发生与发展;肿瘤坏死因子- α (TNF- α)可通过多种机制导致 IR,引发 T2DM^[4];脂联素(APN)是一种由脂肪细胞分泌的特异性血浆激素蛋白,其基因多态性影响血脂水平和胰岛素敏感性^[5]。作为胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂,利拉鲁肽可通过改善胰岛细胞功能、促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、延缓胃排空、抑制摄食中枢、减少食物摄入等多条途径控制血糖水平,且其降糖作用具有葡萄糖依赖性,低血糖事件发生率较低。除降糖作用外,利拉鲁肽对炎性因子的影响也是目前国内外研究的热点。本研究通过比较利拉鲁肽及甘精胰岛素治疗前后 T2DM 患者 BMI、血压、血糖、胰岛功能、血脂、血清炎性因子水平的变化,探讨利拉鲁肽与甘精胰岛素对上述指标的影响,为 T2DM 的临床治疗提供理论依据。

对象与方法

1. 对象:2016 年 1 月~2017 年 6 月于解放军联勤保障部队第 920 医院内分泌科住院的口服磺脲类联合二甲双胍血糖控制欠佳的 T2DM 患者 42 例。T2DM 诊断符合 1999 WHO 糖尿病诊断和分型标准。随机将其分为两组:利拉鲁肽组(20 例),男 13 例,女 7 例,平均年龄(51.85 \pm 7.66)岁,平均病程(2.95 \pm 1.15)年;甘精胰岛素组(22 例),男 14 例,女 8 例,平均年龄(50.91 \pm 8.58)岁,平均病程(2.84 \pm 0.97)年。两组性别、年龄和病程比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。排除标准:(1)其他类型糖尿病;(2)有糖尿病急、慢性并发症或既往发生过急、慢性胰腺炎;(3)合并心、脑、肝、肾等重要脏器及

风湿免疫系统疾病;(4)有肿瘤病史或近期有感染、手术、严重外伤等;(5)半年内有服用减肥药物、激素类药物史;(6)妊娠、哺乳期及有妊娠计划女性;(7)有利拉鲁肽使用禁忌。

2. 方法:测量患者血压、身高、体重,并计算 BMI,同时记录其性别、年龄、现病史、既往史、个人史、家族史及用药史等一般情况。予利拉鲁肽组患者利拉鲁肽 0.6 mg 每日清晨皮下注射,1 周后将剂量加至 1.2 mg,血糖控制仍欠佳可加至最大剂量 1.8 mg,持续注射 12 周。予甘精胰岛素组患者甘精胰岛素 0.2 U \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹的起始量每晚 10 时皮下注射,根据血糖监测值调整剂量。治疗前后所有受试者禁饮食 10 h 后于次日清晨采集肘正中静脉血,分离血清置于 EP 管中,保存于 -80 $^{\circ}$ C 的冰箱中,用于检测 sCD163、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 APN。于采血当天检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、空腹 C 肽(FCP)、总胆固醇(TC)、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)。采用稳态模型法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),HOMA-IR = FINS(μ IU/ml) \times FPG(mmol/L)/22.5。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 sCD163、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 APN,试剂盒购自美国 R&D 公司。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 两组患者治疗前后临床资料比较:两组患者治疗前 BMI、收缩压、舒张压、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG、2h PG、HbA1c、FINS、FCP、HOMA-IR 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后的 FPG、2h PG、HbA1c 较治疗前均明显下降, FINS、FCP 明显升高,甘精胰岛素组 FPG 下降较利拉鲁肽组更明显($P<0.05$)。利拉鲁肽组患者治疗后 BMI、HOMA-IR 较同组治疗前降低($P<0.05$),且利拉鲁肽组 BMI 比甘精胰岛素组治疗后更低($P<0.05$)。见表 1。

2. 两组患者治疗前后血清炎性因子比较:两组患者治疗前 sCD163、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、APN 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。利拉鲁肽组患者治疗后 sCD163、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 较治疗前明显降低,APN 明显升高,且与甘精胰岛素比较改变更为显著($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。甘精胰岛素组患者治疗前后

作者单位:650032 昆明,昆明医科大学解放军联勤保障部队第 920 医院临床学院(杨海英);解放军联勤保障部队第 920 医院内分泌科(崔涛、鞠海兵)

通讯作者:鞠海兵, E-mail: juhaibing113@163.com

注:第一作者现在云南省第二人民医院内分泌科

表 1 两组患者的临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	BMI (kg/m ²)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
利拉鲁肽组	治疗前	20	24.47 ± 1.30	126.60 ± 13.32	80.30 ± 8.03	4.95 ± 1.03	1.85 ± 1.06	2.79 ± 0.70
	治疗后	20	23.64 ± 1.26 ^{ac}	126.20 ± 11.48	80.00 ± 6.02	4.94 ± 1.01	1.84 ± 1.03	2.78 ± 0.68
甘精胰岛素组	治疗前	22	24.42 ± 1.25	126.18 ± 9.52	81.64 ± 6.95	4.90 ± 1.04	1.93 ± 0.82	2.80 ± 0.65
	治疗后	22	24.52 ± 1.28	126.00 ± 8.42	81.55 ± 5.59	4.89 ± 1.02	1.92 ± 0.81	2.79 ± 0.64

组别		例数	HDL-C (mmol/L)	FPG (mmol/L)	2h PG (mmol/L)	HbA1c (%)	FINS (μIU/ml)	FCP (ng/ml)	HOMA-IR
利拉鲁肽组	治疗前	20	1.03 ± 0.20	9.37 ± 2.02	13.69 ± 2.61	9.55 ± 1.61	4.80 ± 2.63	1.79 ± 1.06	2.02 ± 1.25
	治疗后	20	1.04 ± 0.18	7.41 ± 1.86 ^{ac}	7.92 ± 1.35 ^b	7.65 ± 1.32 ^a	5.80 ± 3.02 ^a	2.62 ± 0.90 ^a	1.96 ± 1.23 ^a
甘精胰岛素组	治疗前	22	1.05 ± 0.28	9.84 ± 2.49	13.13 ± 3.54	9.48 ± 1.68	4.91 ± 2.71	1.81 ± 0.85	2.12 ± 1.35
	治疗后	22	1.05 ± 0.26	6.70 ± 2.12 ^a	7.69 ± 2.32 ^b	7.99 ± 1.62 ^a	6.19 ± 3.35 ^a	2.45 ± 0.66 ^a	2.13 ± 1.35

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与甘精胰岛素组治疗后比较,^c $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后血清炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	sCD163 (ng/ml)	IL-1β (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)	APN (mg/L)
利拉鲁肽组	治疗前	20	45.10 ± 13.25	112.62 ± 4.84	508.06 ± 130.84	144.19 ± 31.13	9.69 ± 2.2
	治疗后	20	36.07 ± 11.58 ^{ac}	84.08 ± 4.64 ^{bd}	288.92 ± 108.63 ^{bc}	110.25 ± 27.40 ^{ac}	11.85 ± 3.22 ^{ac}
甘精胰岛素组	治疗前	22	44.40 ± 12.21	112.62 ± 2.80	507.29 ± 125.50	143.62 ± 24.84	9.76 ± 2.26
	治疗后	22	43.70 ± 7.54	112.05 ± 3.89	491.75 ± 90.15	144.04 ± 15.77	9.73 ± 2.44

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与甘精胰岛素组治疗后比较^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

上述指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

讨 论

糖尿病除了“三多一少”症状影响患者生活质量外,最值得关注的是其对微血管、大血管的损害所带来的慢性并发症,可严重影响患者生活质量,增加糖尿病患者致死、致残率。有效的血糖控制是防治糖尿病并发症的基础。甘精胰岛素是长效胰岛素类似物,皮下注射 1~2 h 起效,作用平稳无峰,总作用时间长达 24 h 以上,为口服降糖药物血糖仍控制欠佳的 T2DM 患者提供基础胰岛素,其降糖作用及安全性已得到大量临床试验验证。ORIGINALE 研究^[6]结果显示,甘精胰岛素治疗可明显降低糖尿病患者的血糖及 HbA1c,严重低血糖发生率低,但早期的甘精胰岛素治疗不能降低糖尿病患者的心血管事件风险。本研究结果显示,治疗 12 周后,甘精胰岛素组患者的 FPG、2h PG、HbA1c 较治疗前明显降低,FINS、FCP 较治疗前升高,且其对 FPG 的降低作用优于利拉鲁肽。但甘精胰岛素对 T2DM 患者的血压、血脂及炎症因子无明显影响。

多种炎症因子参与了 T2DM 及其并发症的发生、发展,sCD163 与 T2DM 患者的大小血管并发症密切相关,是其独立危险因素,可能对早期动脉粥样硬化的诊断具有重要指导意义^[7]。Hogan 等^[8]采用利拉鲁肽对 10 例有 GLP-1 临床治疗指征的肥胖 T2DM 患者进行干预,发现经利拉鲁肽治疗后其血清 sCD163 水平降低。IL-1β 主要通过介导胰岛 β 细胞凋亡导致其功能受损,从而参与 T2DM 及其并发症的发生发展。研究表明,利拉鲁肽可通过抑制核因子(NF)-κB 的活化和迁移从而阻止 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的生成,升高脂联素水平,而脂联素水平与 IR 呈负相关^[9]。谢芳^[10]的研究表明,利拉鲁肽可通过改善 IR 治疗 T2DM 合并非酒精性脂肪性肝病。本研究结果表明,利拉鲁肽组患者治疗后 BMI、HOMA-IR 较前明显降低,提示利拉鲁肽在降低血糖的同时可有效控制体重,为超重/肥胖的

T2DM 患者提供了更好的选择。利拉鲁肽组患者治疗后 sCD163、IL-1β、IL-6、TNF-α 较治疗前明显降低,APN 较治疗前明显升高,说明利拉鲁肽能改善 T2DM 患者的炎症反应,对改善 IR 和防治并发症具有一定作用。LEADER 研究随访 T2DM 患者 3.8 年后发现,利拉鲁肽治疗组的主要心血管不良事件风险较安慰剂对照组明显下降,提示除降糖作用外,利拉鲁肽还具有心血管保护作用,其可能通过改善血糖、血脂、血压等心血管疾病相关危险因素和炎症反应,改善内皮细胞功能,从而改善心脏功能^[11]。毛拓华等^[12]研究表明,利拉鲁肽可通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶和 c-Jun 氨基末端激酶通路抑制高糖培养的大鼠胚胎源性干细胞 H9c2 细胞的凋亡,但相关机制尚待进一步研究证实。

综上所述,对于口服磺脲类联合双胍类药物后血糖仍未达标的 T2DM 患者,加用甘精胰岛素或利拉鲁肽均有助于控制血糖,升高 FINS、FCP 水平。甘精胰岛素控制 FPG 方面优于利拉鲁肽,但利拉鲁肽可同时降低 BMI 和 HOMA-IR。除降低血糖、改善胰岛细胞功能外,利拉鲁肽还具有降低 BMI、调脂、降压、降低炎症因子等作用,可能是糖尿病患者心血管获益的重要原因,可使 T2DM 患者多重获益。

参 考 文 献

- [1] 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]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [2] Kawarabayashi R, Motoyama K, Nakamura M, et al. The Association between Monocyte Surface CD163 and Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes[J]. J Diabetes Res,2017,2017:6549242.
- [3] Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes[J]. Inflammopharmacology,2018,26(3):685-698.
- [4] Akash MSH, Rehman K, Liaquat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus[J]. J Cell Biochem,2018,119(1):105-110.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.019

· 病例报告 ·

慢性淋巴细胞白血病变伴单克隆免疫球蛋白增多一例

曹亚峰 王静 陆弘逾 陈梅 顾俊

[关键词] 慢性淋巴细胞白血病; 单克隆免疫球蛋白; B 淋巴细胞疾病

[中图分类号] R733.72

[文献标识码] B

患者,女,66岁,因“乏力伴白细胞增多2年余”于2010年6月入院。患者自2008年无明显诱因出现乏力,查WBC计数 $10 \times 10^9/L$ ($4.0 \sim 10.0 \times 10^9/L$,括号内为正常参考值范围,以下相同),无胸闷、进食困难、畏寒发热、盗汗、骨痛等不适。患者未予重视,定期体检,发现WBC计数缓慢升高。为求进一步治疗遂来我院。起病以来精神、饮食、睡眠尚可,大小便正常,体重无明显变化。体格检查无明显异常。入院后完善相关检查结果见表1。骨髓涂片:成熟淋巴细胞52%,幼稚淋巴细胞0.5%;骨髓流式细胞学检查:异常成熟B淋巴细胞群占非红系细胞约28.97%,表达CD5、CD23、CD22、CD19、cyCD79a、CD20,不表达CD10,提示慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)可能;染色体核型:46,XX[20];各型免疫球蛋白(Ig)水平正常;腹部超声检查结果提示脾脏肿大,约157 mm×52 mm。初步诊断:CLL。患者拒绝治疗,嘱定期随访后WBC计数缓慢上升。2012年7月患者因“乏力伴头晕1月余”入院,无胸闷、骨痛等不适,相关实验室复查结果见表1。腹部超声检查结果提示脾脏肿大,约159 mm×59 mm。患者因个人原因放弃治疗。2012年10月我院骨髓涂片检查:CLL骨髓象(淋巴细胞占68.5%,以小~中等成熟淋巴细胞为主,可见少量幼淋巴细胞);骨髓流式细胞学检查:异常成熟B淋巴细胞群占非红系细胞约29%,表达CD5、CD20、CD22、FMC,限制性表达κ轻链;染色体核型:46,XX[20];免疫球蛋白重链可变区(IGVH)基因突变阳性;血κ、λ轻链结果均正常;血尿免疫固定电泳结果均为阴性。患者拒绝

治疗,继续随访观察。随访过程中患者WBC计数逐渐升高、Hb逐渐下降、PLT计数尚稳定。2013年10月相关实验室复查结果见表1。各型Ig水平均正常;血κ、λ轻链结果均正常;血尿免疫固定电泳结果均为阴性。予患者FC方案治疗(氟达拉滨50 mg, d1~d3+环磷酰胺200 mg, d1~d3),化疗顺利;复查WBC计数 $9.4 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $6.98 \times 10^9/L$,血红蛋白90 g/L,PLT计数 $94 \times 10^9/L$ 。2014年2月相关实验室复查结果见表1。余各型Ig未见明显异常;血κ、λ轻链结果均正常;血尿免疫固定电泳结果均为阴性;后予患者FC方案治疗(氟达拉滨50 mg, d1~d3+环磷酰胺200 mg, d1~d3),化疗顺利。继续随访,WBC计数 $6 \times 10^9/L$ 左右。2015年8月相关实验室复查结果见表1。余各型免疫球蛋白未见异常;腹部超声检查示脾脏140 mm×64 mm。后WBC水平缓慢上升。2018年4月患者因“乏力加重2月余”入院,自诉乏力,偶有头晕,无胸闷及黑朦晕厥;体格检查未及明显异常。相关实验室复查结果见表1,余各型Ig水平均降低(IgG 62.7 g/L, IgA 0.3 g/L, IgM 0.391 g/L);血κ轻链16.8 g/L(2.0~4.4 g/L),血λ轻链0.79 g/L(1.1~2.4 g/L);血尿免疫固定电泳结果均提示IgG κ型;腹部超声检查结果示脾脏大小约为191 mm×69 mm;骨髓涂片检查:CLL骨髓象(淋巴细胞占68.8%,以小~中等成熟淋巴细胞为主);骨髓流式细胞学检查:在CD45/SCC点图上设门分析,淋巴细胞约占占有核细胞的28.6%,其中CD45⁺CD19⁺CD38⁻的细胞约占占有核细胞的4.9%,表达CD19、CD20、CD22,部分细胞表达HLA-DR、CD5、CD23,弱表达sκ和cκ,少数细胞表达CD200、FMC-7,不表达CD10、CD11c、CD25、CD38、CD103、Bcl-2,考虑为异常单克隆B淋巴细胞,CD45^{dim}CD19⁺CD38⁺的细胞约占占有核细胞的1.1%,表达CD19、CD38、cκ,不表达CD27、CD28、CD56、CD138,考虑为

作者单位:200090 上海市杨浦区中心医院 同济大学附属杨浦医院 血液科

通讯作者:顾俊, E-mail: gujun004@hotmail.com

- [5] Hussain MK, Deli FA, Algenabi AHA, et al. Adiponectin gene polymorphisms as a predictor for development of type 2 diabetes mellitus in Iraqi population[J]. Gene, 2018, 66(): 118-122.
- [6] Investigators OT. Cardiovascular and Other Outcomes Postintervention With Insulin Glargine and Omega-3 Fatty Acids (ORIGINALE)[J]. Diabetes Care, 2016, 39(3): 709-716.
- [7] Hattori A, Takemoto M, Tokuyama H. Sitagliptin but not alpha glucosidase inhibitor reduced the serum soluble CD163, a marker for activated macrophage, in individuals with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 126(2): 138-143.
- [8] Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, et al. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2014, 57(4): 781-784.

- [9] Hashimoto H, Yamamoto M, Sugiura E, et al. Adiponectin deficiency-induced diabetes increases TNFalpha and FFA via downregulation of PPARalpha[J]. J Vet Med Sci, 2018, 80(4): 662-666.
- [10] 谢芳. 利拉鲁肽治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者的疗效分析[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(2): 131-132.
- [11] 陆菊明. 2型糖尿病体重管理的重要性及利拉鲁肽的应用优势[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(11): 1054-1056.
- [12] 毛拓华, 刘丹, 李竞, 等. 利拉鲁肽通过p38丝裂原活化蛋白激酶和c-Jun氨基末端激酶通路抑制高糖培养的H9c2细胞凋亡[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(10): 699-702.

(收稿日期:2019-12-04)

(本文编辑:张一冰)