



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.014

· 论著 ·

艾塞那肽对早期糖尿病肾病患者尿微量白蛋白、肾功能、胰岛 β 细胞功能的影响

任珍珍 陈继玲 汪伟环 江南

【摘要】 目的 探讨艾塞那肽对早期糖尿病肾病(DKD)患者尿微量白蛋白(Umalb)、肾功能、胰岛 β 细胞功能的影响。**方法** 将 60 例早期 DKD 患者随机分为试验组和对照组,每组各 30 例,对照组患者口服二甲双胍和阿卡波糖,试验组在对照组治疗基础上皮下注射艾塞那肽,疗程均为 24 周。收集患者的一般临床资料、治疗前后的糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2h PG)、24 h 平均血糖(MBG)、24 h 血糖标准差(SDBG)、24 h 血糖波动范围(BGFR)、平均血糖波动幅度(MAGE)、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)、血压、血清肌酐(SCr)、Umalb、尿白蛋白/肌酐比值(UACR)、估算的肾小球滤过率(eGFR)、空腹胰岛素(FINS)、稳态模型 2 胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR)和稳态模型 2 胰岛素分泌指数(HOMA2- β)并分组进行比较。**结果** 治疗 24 周后,两组患者 HbA1c、FPG、2h PG、MBG、SDBG、BGFR、MAGE、TC、LDL-C、TG、SCr、Umalb、UACR、FINS、In(HOMA2-IR)较同组治疗前均显著降低,且试验组上述指标均低于同期对照组;两组患者 HDL-C、eGFR、In(HOMA2- β)较同组治疗前均升高,且试验组上述指标均高于同期对照组($P < 0.05$)。治疗 24 周后,试验组患者收缩压和舒张压均低于同期对照组及同组治疗前($P < 0.05$)。**结论** 艾塞那肽对早期 DKD 患者不仅有降糖、降压、改善血脂、提高胰岛 β 细胞功能的治疗效果,还能减少 Umalb 排泄,延缓疾病进展。

【关键词】 艾塞那肽; 糖尿病肾病; 尿微量白蛋白; 肾功能; 胰岛 β 细胞功能

【中图分类号】 R451 **【文献标识码】** A

糖尿病(DM)是常见的慢性代谢性疾病。相关统计结果显示,2017 年全球成年 DM 患者约有 4.25 亿,其中我国患者约占 1/4^[1]。糖尿病肾病(DKD)是 DM 患者常见的慢性微血管并发症,也是导致尿毒症及死亡的重要原因之一^[2]。目前临床应用的血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类及血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类药物在 DKD 治疗中均获得一定的疗效,但延缓 DKD 进展的作用较弱^[3]。艾塞那肽为胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物,主要作用机制是通过增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌功能,延迟胃排空等途径调节糖代谢,稳定血糖^[4]。有报道结果显示,GLP-1 受体激动剂还可减少 DKD 尿蛋白的排泄,发挥肾脏的保护作用^[5]。本研究主要观察艾塞那肽对早期 DKD 患者的临床疗效,为 DKD 患者的治疗提供新的思路。

对象与方法

1. 对象:选取 2016 年 1 月~2020 年 2 月我院收治

的早期 DKD 患者 60 例,按照随机数字表法将其分为试验组和对照组,每组各 30 例。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)符合美国糖尿病协会(ADA)2010 年指南中的诊断标准^[6],空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L 和(或)餐后 2 h 血糖(2h PG) ≥ 11.1 mmol/L;(3)早期 DKD 定义:3~6 个月内重复检查尿白蛋白/肌酐比值(UACR),2 次及以上均为 30~300 mg/g^[7];(4)服用 2 种口服降糖药物维持 3 个月,血糖控制不佳[糖化血红蛋白(HbA1c) $> 7\%$]。排除标准:(1)1 型糖尿病;(2)原发性肾脏疾病或严重肾功能不全;(3)对本研究药物过敏;(4)妊娠或哺乳期;(5)合并 DM 严重急性并发症、严重高血压、心脑血管疾病及严重肝病。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

2. 方法

(1)一般临床资料收集:收集患者一般临床资料,包括年龄、性别、病程、文化程度、职业、吸烟史、饮酒史、糖尿病家族史、BMI。

(2)治疗方法:对照组口服二甲双胍(每次 0.5 g,每日 2 次)和阿卡波糖(每次 50 mg,每日 3 次)。试验

组在对照组相同治疗方案基础上,皮下注射艾塞那肽(阿斯利康制药有限公司,注册证号:H20140821),起始剂量为每次 5 μg ,每日 2 次,持续 4 周,之后为每次 10 μg ,每日 2 次,如出现低血糖,则将艾塞那肽减量至每次 5 μg ,每日 2 次。两组患者治疗疗程均为 24 周。血糖达标标准参考 ADA 2010 年指南中的标准^[6]:FPG 3.9~7.2 mmol/L,2h PG<11.1 mmol/L。同时合并高血压的患者予以缬沙坦每次 80 mg,每日 1 次治疗,目标为控制血压<130/80 mmHg,如未达标,应联用其他降压药物至血压达标。

(3)观察指标:于治疗前及治疗 24 周后分别采集空腹外周静脉血及留取尿液,检测两组患者治疗前后的血糖相关指标[HbA1c、FPG、2h PG、24 h 平均血糖(MBG)、24 h 血糖标准差(SDBG)、24 h 血糖波动范围(BGFR)、平均血糖波动幅度(MAGE)、空腹 C 肽]、血脂相关指标[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)]、血压(收缩压和舒张压)、肾功能相关指标[血清肌酐(SCr)、尿微量白蛋白(Umalb)]、胰岛 β 细胞功能相关指标[空腹胰岛素(FINS)],使用 CKD-EPI 公式计算估算的肾小球滤过率(eGFR),计算 UACR、稳态模型 2 胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR)和稳态模型 2 胰岛素分泌指数(HOMA2- β)。统计所有患者在治疗期间发生低血糖事件情况。

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样本 t 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般临床资料比较:两组患者一般临床资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者治疗前后血糖相关指标、血脂相关指

标、血压、肾功能相关指标、胰岛 β 细胞功能相关指标比较:治疗前两组患者相关指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 24 周后,两组患者 HbA1c、FPG、2h PG、MBG、SDBG、BGFR、MAGE、TC、LDL-C、TG、SCr、Umalb、UACR、FINS、In(HOMA2-IR)较同组治疗前均显著降低,且试验组上述指标均低于同期对照组($P < 0.05$);两组患者 HDL-C、eGFR、In(HOMA2- β)较同组治疗前均升高,且试验组上述指标均高于同期对照组($P < 0.05$)。治疗 24 周后,试验组患者收缩压和舒张压均低于同期对照组及同组治疗前($P < 0.05$)。见表 2。

3. 两组患者低血糖发生率比较:试验组患者治疗期间出现 2 例(66.7%)低血糖事件,对照组治疗期间出现 1 例(33.3%),两组患者低血糖发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

本研究发现,治疗 24 周后试验组 FPG、HbA1c 水平较同期对照组降低,说明艾塞那肽对 DKD 患者高血糖的控制作用较好;而试验组 MBG、SDBG、BGFR 和 MAG 水平较同期对照组降低,进一步表明艾塞那肽降血糖作用稳定,可有效防止血糖波动,与既往研究结果相似^[8]。试验组在治疗 24 周后 TC、LDL-C 和 TG 水平较同期对照组降低,HDL-C 水平较同期对照组升高,说明艾塞那肽在降低 DKD 患者血糖的同时可发挥血脂调控作用。治疗 24 周后,试验组 SCr、Umalb 和 UACR 水平较同期对照组降低,eGFR 较同期对照组升高,提示艾塞那肽还能够改善肾功能。本研究还发现,治疗 24 周后,两组患者 FINS、In(HOMA2-IR)较同组治疗前均下降,且试验组低于同期对照组,两组患者 In(HOMA2- β)均较治疗前升高,且试验组高于同期对照组,这可能是由于艾塞那肽主要通过与胰岛 β 细胞的受体结合,激活环磷酸腺苷(cAMP)依赖的蛋白激酶 A(PKA)信号通路来刺激原胰岛素分泌,强化胰岛

表 1 两组患者一般临床资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	文化程度		
		男	女			小学及初中	高中	本科及以上
对照组	30	22(73.33)	8(26.67)	57.72 \pm 7.79	8.37 \pm 1.07	7(23.33)	13(43.33)	10(33.33)
试验组	30	24(80.00)	6(20.00)	56.65 \pm 7.84	8.42 \pm 1.12	8(26.67)	11(36.67)	11(36.67)
t/χ^2 值		0.373		-0.530 3	0.1768	0.281		
P 值		0.542		0.299	0.430	0.869		
组别	例数	职业			吸烟史	饮酒史	糖尿病 家族史	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
		工人/农民	个体	干部				
对照组	30	10(33.33)	6(20.00)	14(46.67)	11(36.67)	16(53.33)	3(10.00)	22.37 \pm 3.16
试验组	30	13(43.33)	5(16.67)	12(40.00)	14(46.67)	12(40.00)	5(16.67)	23.05 \pm 3.18
t/χ^2 值		0.636			0.617	1.071	0.577	-0.831
P 值		0.728			0.432	0.301	0.448	0.205

表 2 两组患者治疗前后血糖相关指标、血脂相关指标、血压、肾功能相关指标、胰岛 β 细胞功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	HbA1c (%)	FPG (mmol/L)	2h PG (mmol/L)	MBG (mmol/L)	SDBG (mmol/L)	BGFR (mmol/L)	MAGE (mmol · h ⁻¹ · L ⁻¹)
对照组	治疗前	30	9.39 ± 0.95	8.74 ± 1.12	10.72 ± 2.13	9.56 ± 1.38	3.24 ± 1.12	41.76 ± 4.19	5.53 ± 1.26
	治疗后	30	8.31 ± 0.75 ^a	7.25 ± 1.04 ^a	8.37 ± 0.81 ^a	7.95 ± 1.12 ^a	1.65 ± 0.47 ^a	25.65 ± 2.74 ^a	2.76 ± 0.98 ^a
试验组	治疗前	30	9.35 ± 0.92	8.69 ± 1.15	10.80 ± 2.07	9.60 ± 1.42	3.26 ± 1.10	41.80 ± 4.08	5.62 ± 1.21
	治疗后	30	7.64 ± 0.63 ^{ab}	6.63 ± 0.94 ^{ab}	7.75 ± 0.65 ^{ab}	7.20 ± 0.98 ^{ab}	1.14 ± 0.32 ^{ab}	18.37 ± 2.88 ^{ab}	2.15 ± 0.87 ^{ab}

组别		例数	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
对照组	治疗前	30	137.25 ± 15.58	90.47 ± 9.22	6.67 ± 0.83	2.93 ± 0.43	3.48 ± 0.40	1.43 ± 0.26
	治疗后	30	136.32 ± 16.14	88.46 ± 10.25	5.55 ± 0.71 ^a	2.41 ± 0.40 ^a	2.84 ± 0.35 ^a	1.94 ± 0.35 ^a
试验组	治疗前	30	136.32 ± 16.03	89.12 ± 9.17	6.71 ± 0.85	2.90 ± 0.39	3.51 ± 0.37	1.46 ± 0.29
	治疗后	30	129.82 ± 15.49 ^{ab}	83.84 ± 9.83 ^{ab}	5.12 ± 0.74 ^{ab}	2.02 ± 0.36 ^{ab}	2.41 ± 0.38 ^{ab}	2.32 ± 0.40 ^{ab}

组别		例数	SCr (μmol/L)	Umalb (mg/L)	UACR (mg/L)	eGFR [ml · min ⁻¹ · (1.73m ²)]	FINS (mmol/L)	In (HOMA2-IR)	In (HOMA2-β)
对照组	治疗前	30	124.18 ± 25.63	66.05 ± 11.76	158.27 ± 28.42	83.27 ± 14.29	11.54 ± 2.28	1.22 ± 0.85	2.83 ± 0.72
	治疗后	30	109.61 ± 24.22 ^a	58.28 ± 12.27 ^a	97.75 ± 17.84 ^a	86.63 ± 14.35 ^a	9.07 ± 2.41 ^a	0.83 ± 0.25 ^a	3.61 ± 0.55 ^a
试验组	治疗前	30	123.54 ± 26.04	65.37 ± 11.58	159.15 ± 27.85	82.90 ± 13.85	11.60 ± 2.35	1.24 ± 0.76	2.85 ± 0.64
	治疗后	30	92.46 ± 23.87 ^{ab}	47.25 ± 11.89 ^{ab}	80.68 ± 18.36 ^{ab}	95.35 ± 11.49 ^{ab}	7.83 ± 2.75 ^{ab}	0.48 ± 0.18 ^{ab}	4.62 ± 0.41 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与同期对照组比较,^b $P < 0.05$

β 细胞功能,进而发挥降糖作用。

对于 DM 患者,有效控制血糖水平是缓解临床症状、预防并发症、防止不良心血管事件发生的重要手段。引起 DKD 发生的因素较多,早期不易发现,且病程进展缓慢,然而一旦出现大量蛋白尿,患者进展至尿毒症期的速度显著加快,故早期诊断和治疗至关重要^[9]。艾塞那肽是 GLP-1 类似物,降低血糖水平主要是通过高亲和力受体 (GLP-1R) 结合,促进胰岛素合成、胰岛 β 细胞增殖,进而提高对葡萄糖的摄取和利用等功能^[10]。本研究结果发现,艾塞那肽能够较好地改善早期 DKD 患者的肾功能并刺激胰岛素分泌,从而提高治疗效果,改善患者肾功能及预后。

一项动物研究结果发现,在肾脏的近端小管上存在 GLP-1 受体,其激动剂可与其受体结合,通过 PKA 途径抑制近端小管对水、钠的再吸收,提高肾小球滤过率,促使尿量及尿钠的排泄均增加;另外还发现 GLP-1 能够抑制血管紧张素 II 在肾脏的表达,从而扩张肾血管^[11]。由此可知,GLP-1 受体激动剂的降压作用可能与利尿、利钠、舒张血管等有关。

本研究中,试验组患者使用艾塞那肽治疗 24 周后,Umalb 水平低于同期对照组。分析其原因可能是艾塞那肽除了在胰腺及胰腺外组织 (如心血管系统、中枢神经系统) 中表达外,在肾脏组织中也有丰富的表达,进而抑制肾脏组织中的氧化应激反应,减轻肾小球肥大及系膜基质增生,降低肾小球高滤过率和尿蛋白排泄率,减缓 DKD 的进程^[12]。因此,艾塞那肽还可能通过降糖、减重、改善血脂谱等途径起到早期肾脏保护的作用。但目前艾塞那肽的降脂作用及其机制仍未被完全阐明,还有待进一步研究。

综上,艾塞那肽治疗早期 DKD 患者,不仅可降糖、降压,改善血脂,还能减少 Umalb 的排泄,提高胰岛 β 细胞功能,延缓疾病进展。由于伦理限制,本研究未纳入单独使用 ACEI 或 ARB 治疗的早期 DKD 患者为对照组;此外,本研究纳入样本量相对较少,观察周期相对较短,未来应考虑加大样本量,延长干预时间,进一步探讨艾塞那肽治疗早期 DKD 患者的远期疗效。

参 考 文 献

[1] Carracher AM, Marathe PH, Close KL. International Diabetes Federation 2017[J]. J Diabetes, 2018, 10(5):353-356.
[2] Anders HJ, Huber TB, Isermann B, et al. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(6):361-377.
[3] 王宓, 左力. 糖尿病肾病诊治专家共识解读[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(9):675-678.
[4] 周丽君, 卢国元, 沈艳萍. 艾塞那肽对早期糖尿病肾病患者肾脏的保护作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(6):967-972.
[5] 赵倩, 应长江, 凌宏威, 等. 艾塞那肽联合胰岛素治疗对 2 型糖尿病患者炎性标志物的影响[J]. 中国全科医学, 2020, 23(13):1666-1671.
[6] 李红金, 赵敏, 葛雯雯, 等. 2010 美国糖尿病协会糖尿病治疗指南[J]. 中国卒中杂志, 2011, 6(4):316-324.
[7] 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):292-344.
[8] 郑萌萌, 钟兴, 杜益君, 等. 艾塞那肽对早期 2 型糖尿病肾病的疗效观察[J]. 安徽医药, 2019, 23(7):1448-1451.
[9] 刘晓宁, 高萍. CKD273 在糖尿病肾病患者早期诊断中的临床价值[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(4):283-285.
[10] Tuttle KR, Heilmann C, Hoogwerf BJ, et al. Effects of exenatide on kidney function, adverse events, and clinical end points of kidney disease in type 2 diabetes[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(2):396-398.
[11] Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. Inflammatory Mechanisms as New Biomarkers and Therapeutic Targets for Diabetic Kidney Disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2018, 25(2):181-191.
[12] Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease[J]. Future Cardiol, 2018, 14(6):491-509.

(收稿日期:2020-12-30)
(本文编辑:余晓曼)