

胰岛素泵联合利拉鲁肽对非初诊 2 型糖尿病患者的疗效观察

周 飞, 陈文璞* (广东医科大学附属医院内分泌科, 广东湛江 524001)

摘要: **目的** 评价胰岛素泵联合利拉鲁肽对非初诊 2 型糖尿病患者血糖控制的优势与安全性。**方法** 62 例非初诊 2 型糖尿病患者随机分为对照组和观察组, 分别给予常规处理加用胰岛素泵或胰岛素泵联合利拉鲁肽治疗 1 个月, 比较两组治疗后血糖、果糖胺、C 肽、血脂、肌酐、尿素氮水平及不良反应。**结果** 观察组血糖、果糖胺、总胆固醇、甘油三酯水平明显低于对照组 ($P<0.01$ 或 0.05), C 肽高于对照组 ($P<0.01$)。两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 胰岛素泵联合利拉鲁肽可安全、有效改善非初诊 2 型糖尿病患者糖脂代谢。

关键词: 2 型糖尿病; 利拉鲁肽; 胰岛素

中图分类号: R 587.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 04-0430-04

Efficacy of insulin pump and liraglutide in non-newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

ZHOU Fei, CHEN Wen-pu* (Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the feasibility and safety of combined insulin pump and liraglutide in glycemic control of non-newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (NND-T2DM). **Methods** Sixty-two patients with NND-T2DM were randomly treated with conventional intervention plus insulin pump (control group) or insulin pump and liraglutide (observation group) for 1 month. Blood glucose, fructosamine, C-peptide, lipids, creatinine and urea nitrogen were compared between 2 groups. **Results** Compared with control group, blood glucose, fructosamine, total cholesterol, and triglyceride levels were lower ($P<0.01$ or 0.05), while C-peptide content was higher ($P<0.01$) in observation group. Adverse reactions were comparable between 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** Combined insulin pump and liraglutide can be safe and effective to improve glycolipid metabolism in patients with NND-T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus; liraglutide; insulin

30 多年来,我国成人糖尿病患病率显著增加,1980 年全国 14 省市 30 万人的流行病学资料显示,糖尿病的患病率为 0.67%^[1]。2015–2017 年中华医学会内分泌学会在全国 31 个省进行的糖尿病流行病学调查显示,我国 18 岁及以上人群糖尿病患病率为 11.2%^[2]。胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能进行性减退是 2 型糖尿病发生发展的主要病理生理机制。与病程短的初诊 2 型糖尿病患者相比较,非初诊的 2 型糖尿病患者的胰岛功能常更差,胰岛素泵强化治疗是目前公认的住院糖尿病患者治疗的有效手段。利拉鲁肽作为胰高血糖素样肽 (GLP-1) 是一种新型的降糖药物,可以纠正 2 型糖尿病的多重发病机制,从而发挥降糖作用。GLP-1 类似物和胰岛素联合使用具有互补效应,本文拟观察

胰岛素泵联合利拉鲁肽注射液的有效性及其安全性,为临床应用提供参考。

1 资料和方法

1.1 病例和分组

选取 2018 年 8 月–2019 年 8 月广东医科大学附属医院内分泌科收治的 62 例非初诊 2 型糖尿病患者作为研究对象,纳入标准:均符合中华医学会糖尿病学会制定《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》中的诊断标准^[3];18 岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 75 岁;糖尿病病程大于 5 a;筛选前不规律使用降糖药物治疗,或口服 $\geq$ 2 种口服降糖药物血糖仍控制不佳,糖化血红蛋白 (HbA1c) $\geq$ 9%;身体质量指数 (BMI) $\geq$ 18.5 kg/m² 且 $\leq$ 45 kg/m²;

收稿日期: 2022-01-06

基金项目:湛江市科技局非资助基金项目(2018B01072)

作者简介:周 飞 (1980–), 硕士,副主任医师, E-mail: 2406790@qq.com

通信作者:陈文璞, 学士,副主任医师, E-mail: 139220960@qq.com

无糖尿病严重并发症;对本研究知情同意,并签署知情同意书;能够与研究者进行良好的沟通并能够依照研究规定完成研究。排除标准:诊断为其他类型的糖尿病和1型糖尿病;慢性胰腺炎或特发性急性胰腺炎病史,或筛选时患有急性或慢性胰腺炎,或者血淀粉酶 ≥ 3 倍正常值上限,或甘油三酯 ≥ 8.0 mmol/L;甲状腺髓样癌(MTC)或2型多发性内分泌腺瘤(MEN2)的个人史或家族史;明显肝、肾功能不全患者(转氨酶、肌酐超过正常值2倍以上);存在严重慢性胃肠道疾病(如活动性消化道溃疡)和严重感染的患者;对诺和锐(特充)、利拉鲁肽注射液和诺和力®中任何成分过敏者;孕妇、哺乳期妇女;合并严重糖尿病急性或者慢性并发症;合并甲亢、胰腺炎、胃溃疡、其他系统急性并发症及应激状态;合并妊娠。

1.2 方法

招募筛选合格的受试者,使用完全随机分组法按照1:1经随机后进入1个月试验药物治疗期。两组患者的年龄、性别、BMI、病程等资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。入组后均对两组患者均进行糖尿病教育,指导开展合理的个体化糖尿病饮食和运动。对照组使用胰岛素泵(美敦力)每日持续皮下注射基础量的门冬胰岛素(全天胰岛素剂量的40%~50%),进餐时输注餐前负荷量(全天胰岛素剂量的50%~60%),入选患者的每日总胰岛素一般均大于30 U/d。根据患者的血糖和饮食情况及时调整胰岛素剂量。试验组在对照组治疗的基础上,加用利拉鲁肽注射液[诺和诺德(中国)制药有限公司生产],初始剂量为0.6 mg/d,每日晚上睡前22:00经腹部皮下注射给药。记录任何不良事件、合并用药以及低血糖事件。治疗1个月后,对比两组空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2h-FPG)、果糖胺(FTS)、空腹C肽(F-CP)、餐后2 h C肽(2h-CP)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)相对基线的变化值及治疗期间不良反应的发生情况。本研究经广东医科大学附属医学伦理委员会批准同意(批号PJ2020-066),所有患者均签署知情同意书。

表1 两组患者治疗前基线资料的比较 ($n=31$)

组别	年龄/岁	男/女	BMI/(kg/m ²)	病程/a
对照组	61.65±11.18	15/16	23.96±1.71	6.81±2.23
观察组	60.90±15.09	19/12	23.56±1.70	6.52±2.53

两组各项比较:均 $P>0.05$

1.3 观察指标

(1)检测血清FPG、2hPG、血糖采用过氧化物-氧

化酶法(仪器:罗氏cobas8000);TC、TG采用胆固醇氧化酶法检测(仪器:罗氏cobas702);BUN采用脲酶动态紫外法检测、Scr采用苦味酸法检测(仪器:罗氏cobas702)。FTS采用四氮唑蓝显色法检测(仪器:罗氏cobas8000)。(2)不良反应:统计治疗期间患者出现的与用药相关的不良反应,例如恶心、呕吐、胃潴留等。

1.4 统计学处理

应用SPSS 26.0软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,同组患者治疗前后的比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例和百分率表示,采用(校正) χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FPG、2h-FPG和FTS水平

治疗前,两组血清FPG、2h-FPG和FTS水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组血清FPG、2h-FPG和FTS水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.01$),且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$ 或0.05),见表2。

2.2 F-CP和2h-CP水平

治疗前,两组血清F-CP、2h-CP水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组血清F-CP、2h-CP水平较治疗前均升高,差异有统计学意义($P<0.01$);观察组F-CP、2h-CP水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表3。

2.3 血脂水平和肾功能

治疗前,两组血清TC(TG、BUN或Scr)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组血清TC(TG、BUN或Scr)水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.01$);观察组血清TC或TG水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);而两组的BUN或Scr水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

2.4 不良反应

对照组发生低血糖1例,不良反应发生率为3.2%(1/31)。观察组发生恶心、纳差3例,胃潴留2例(胃镜下观察),不良反应发生率为16.1%(5/31)。两组的不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=1.661$, $P>0.05$)。

3 讨论

短期胰岛素强化治疗是短期内有效控制血糖的有效手段,对于临床上具有一定病程,已经使用两种

表 2 两组治疗前后FPG、2h-FPG 和FTS 水平的比较 (x̄±s, n=31)

组 别	FPG/(mmol/L)		2h-FPG/(mmol/L)		FTS/(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	15.45±3.51	7.29±1.60 ^a	20.03±5.29	8.66±1.83 ^a	2.66±0.26	1.81±0.14 ^a
观察组	14.54±4.21	5.17±0.89 ^{ab}	19.63±4.67	6.77±0.88 ^{ac}	2.59±0.24	1.75±0.12 ^a

与同组治疗前比较：^a*P*<0.01；与对照组治疗后比较：^b*P*<0.01，^c*P*<0.05

表 3 两组治疗前后F-CP 和 2h-CP 水平的比较 (x̄±s, n=31)

组 别	F-CP/(μg/L)		2h-CP/(μg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	2.08±0.41	2.48±0.40 ^a	3.41±0.44	3.95±0.47 ^a
观察组	1.99±0.42	3.08±0.29 ^{ab}	3.46±0.43	4.37±0.36 ^{ab}

与同组治疗前比较：^a*P*<0.01；与对照组治疗后比较：^b*P*<0.01

表 4 两组治疗前后血脂水平和肾功能的比较 (x̄±s, n=31)

组 别	TC/(mmol/L)		TG/(mmol/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	治疗前	治疗后
对照组	5.10±0.97	4.67±0.71 ^a	3.14±0.69	2.39±0.36 ^a	10.19±1.65	8.65±1.69 ^a	116.69±16.54	103.99±23.58 ^a
观察组	5.38±1.19	4.17±0.47 ^{ab}	3.17±0.68	2.20±0.33 ^{ab}	9.97±1.97	8.42±1.78 ^a	117.77±15.55	100.92±19.89 ^a

与同组治疗前比较：^a*P*<0.01；与对照组治疗后比较：^b*P*<0.01

或两种以上口服降糖药联合治疗但血糖仍明显升高(HbA1c>9%)的2型糖尿病患者,往往需要进行短期的胰岛素强化治疗以改善血糖控制^[4]。住院期间的胰岛素强化方案常选择胰岛素泵持续皮下输注胰岛素(CSII),因为该方案的优点在于不仅可模拟生理过程,人工调正餐时的胰岛素剂量,迅速降低患者的糖和脂毒性,还可使残余的β细胞得到休息,恢复和改善2型糖尿病患者的胰岛功能^[5]。胰岛素强化治疗获益明确,对血糖的控制也较理想,但对优化患者身体质量及后续持续恢复患者的胰岛β细胞功能的作用不大^[4, 6-7],且容易引起低血糖事件。

利拉鲁肽可纠正2型糖尿病的多种发病机制,从而发挥降糖作用,主要机制包括^[8]:(1)促进胰岛素生物合成和分泌, GLP-1以葡萄糖浓度依赖式方式促进胰岛素释放,还可增加胰岛素合成;(2)抑制胰高血糖素分泌;(3)保护β细胞,增加β细胞数量;(4)减少肝糖输出,抑制肝脏葡萄糖生成;(5)抑制食欲,增加饱腹感,从而减少热量摄入;(6)延缓胃排空和胃肠蠕动。刘霞等^[7]提及,利拉鲁肽和胰岛素强化无论是单一还是联合应用治疗非初诊的2型糖尿病患者,都能够改善β、α细胞功能,使血糖得到有效的控制,低血糖风险更小。GLP-1类似物和胰岛素联合使用具有互补效应,存在机制也许是胰岛素尤其是基础胰岛素增加外周对葡萄糖的利用,减少肝糖输出,有效控制空腹血糖, GLP-1激动剂促进和恢复内源胰岛素的分泌,

抑制胰高血糖素分泌,同时延缓胃排空,抑制食欲,降低餐后血糖。本文结果显示,治疗后,两组的糖代谢指标降低且均达标,提示两种疗法治疗非初诊2型糖尿病均可有效控制血糖水平,但胰岛素泵联合利拉鲁肽注射液可更为明显地改善非初诊的2型糖尿病患者的糖代谢和胰岛功能。本文发现,观察组发生恶心、纳差3例,为减少此类不良反应,可将利拉鲁肽注射液使用的时间改为晚上睡前皮下注射。

综上所述,胰岛素泵联合利拉鲁肽注射液较单用胰岛素泵治疗非初诊2型糖尿病患者的疗效显著,可有效控制血糖,安全性好,值得在临床短期应用。由于样本量较少,观察时间较短,而且为单中心研究,本文存在一定的不足,结论尚需日后加大样本量以及进行多中心研究加以验证。

参考文献:

[1]纪立农. 丰富中国2型糖尿病防治措施的临床证据链, 建立基于中国人群证据的糖尿病防治指南——纪念第1版《中国2型糖尿病防治指南》发布10周年[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(1): 1-4.

[2]LI Y Z, TENG D, SHI X G, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. BMJ, 2020: 369 m997.

[3]中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.

- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 新诊断2型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(20): 1524-1526.
- [5] HAIDAR A, LEGAULT L, MESSIER V, et al. Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomised controlled crossover trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(1): 17-26.
- [6] BALKAU B, HOME P D, VINCENT M, et al. Factors associated with weight gain in people with type 2 diabetes starting on insulin [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2108-2113.
- [7] 刘霞, 张永莉. 利拉鲁肽联合胰岛素泵治疗非初诊2型糖尿病的应用前景[J]. 中国医药导报, 2014, 11(23): 154-156.
- [8] KURIAN M J, CARRACHER A M, CLOSE K L. American diabetes association 78th scientific sessions [J]. *J Diabetes*, 2018, 10 (11): 816-819.

强化盆底肌训练对前列腺增生行电切术后尿失禁患者的影响

钟 玫, 李秋燕, 刘日升 (东莞市第八人民医院泌尿外科, 广东东莞 523325)

摘要: **目的** 观察强化盆底肌训练对前列腺增生行电切术后尿失禁患者的影响。**方法** 选取该院泌尿外科前列腺增生行电切术后尿失禁患者82例, 随机分为对照组和研究组, 每组41例。对照组实施盆底肌常规训练, 研究组实施盆底肌强化训练。采用国际尿失禁咨询委员会尿失禁问卷表简表(ICIQ-SF)对患者恢复情况进行评估, 比较两组患者训练前后的ICIQ-SF评分、生活质量与尿失禁发生率。**结果** 与训练前比较, 训练1、3个月后两组患者ICIQ-SF评分与尿失禁发生率均明显下降($P<0.01$), 且以研究组更为显著($P<0.01$); 训练3个月后两组I-QOL评分均明显增高($P<0.05$ 或 0.01), 且以研究组更为显著($P<0.05$)。**结论** 强化盆底肌训练能有效降低前列腺增生行电切术后患者尿失禁的发生率, 提高患者生活质量, 效果优于常规盆底肌训练。

关键词: 盆底肌训练; 前列腺增生行电切术; 尿失禁

中图分类号: R 473.6

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 04-0433-03

Effect of intensive pelvic floor muscle training on patients with urinary incontinence after electrocision of benign prostatic hyperplasia

ZHONG Mei, LI Qiu-yan, LIU Ri-sheng (Department of Urology, the Eighth People's Hospital of Dongguan, Dongguan 523325, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of intensive pelvic floor muscle training on patients with urinary incontinence after electrocision of benign prostatic hyperplasia. **Methods** A total of 82 patients with urinary incontinence after electrocision of benign prostatic hyperplasia in the Department of Urology of a hospital were selected and randomly divided into the Control Group and the Study Group, 41 cases in each group. The Control Group was given routine pelvic floor muscle training, while the Study Group was given intensive pelvic floor muscle training. The recovery of the patients was evaluated by the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF). The ICIQ-SF scores, quality of life and the incidence of urinary incontinence were compared between the two groups before and after training. **Results** Compared with those before training, the ICIQ-SF score and the incidence of urinary incontinence in the two groups were significantly decreased after training for 1 and 3 months ($P<0.01$), and the Study Group showed a more significant change ($P<0.01$); After training for 3 months, the Incontinence Quality of Life (I-QOL) scores in the two groups were significantly increased ($P<0.05$ or 0.01), and the Study Group showed a more significant change ($P<0.05$). **Conclusion** Intensive pelvic floor muscle training can effectively reduce the incidence of urinary incontinence in patients undergoing electrocision of prostate hyperplasia and improve the quality of life of patients. Its effect is superior to routine pelvic floor muscle training.

Key words: pelvic floor muscle training; electrocision of prostate hyperplasia; urinary incontinence

收稿日期: 2021-10-15

作者简介: 钟 玫 (1986-), 女, 本科, 副主任护师, E-mail: zhongmei19861017