

# 利拉鲁肽联合胰岛素和格列吡嗪治疗亚甲减合并2型糖尿病老年患者的临床研究

杨颖博<sup>1\*</sup>, 田小燕<sup>1</sup>, 黄一茜<sup>2</sup>, 李 剑<sup>3</sup>, 李 辉<sup>4</sup>(1.保定市第一中心医院老年病二科,河北保定 071000;2.保定市第一中心医院体检科,河北保定 071000;3.保定市第一医院普外科,河北保定 071000;4.河北大学附属医院神经内科,河北保定 071000)

中图分类号 R581.2;R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1958-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.24

**摘要** 目的:观察利拉鲁肽联合胰岛素和格列吡嗪治疗亚临床性甲状腺功能减退症(以下简称“亚甲减”)合并2型糖尿病的老年患者的效果及安全性。方法:选取2013年12月—2015年12月我院收治的亚甲减合并2型糖尿病老年患者82例,按照随机数字表法分为试验组(40例)和对照组(42例)。对照组患者给予胰岛素注射液+格列吡嗪片;试验组患者在此基础上给予利拉鲁肽注射液0.6 mg,sc,qd。两组患者均连续治疗12周。观察两组患者治疗前后的血糖[空腹血糖、餐后1h和2h血糖、日间血糖平均绝对差(MODD)、平均血糖波动幅度(MAGE)]、糖化血红蛋白、体质量、总胆固醇、血压(收缩压、舒张压)、促甲状腺激素(TSH)和胰岛B细胞功能指数(HOMA-B)水平,并记录不良反应发生情况。结果:对照组患者脱落4例,试验组无脱落病例。治疗前,两组患者血糖、糖化血红蛋白、体质量、总胆固醇、血压、TSH和HOMA-B等水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,试验组患者的体质量和总胆固醇水平明显降低,且明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者血糖、糖化血红蛋白、血压和TSH水平均明显降低,HOMA-B水平明显升高,且试验组明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。试验组患者总不良反应发生率(12.5%)与对照组(19.0%)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:利拉鲁肽联合胰岛素和格列吡嗪治疗亚甲减合并2型糖尿病的老年患者,可有效降糖并稳定机体血糖水平,控制体质量增加,改善胰岛B细胞功能,且安全性较好。

**关键词** 利拉鲁肽;亚临床性甲状腺功能减退症;2型糖尿病;血糖;胰岛B细胞功能

生汤治疗膝骨性关节炎的疗效好,安全性高。由于本研究样本量不大,结果存在一定局限性,尚需扩大样本量进一步论证。

## 参考文献

- [1] 黄伟毅,魏秋实,曾健英,等.独活寄生汤配合玻璃酸钠对膝骨性关节炎患者生活质量的影响[J].广东医学,2014,35(15):2447-2450.
- [2] 张雄,王伟志,郑舒心.针刺配合独活寄生汤治疗中风后膝痛30例[J].山东中医杂志,2014,33(10):830-831.
- [3] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].北京:中国医药科技出版社,2012:203-207.
- [4] 王武炼,林煜,张怡元,等.独活寄生汤含药血清对退变软骨细胞细胞色素C及pro-Caspase-9、3的影响[J].中国组织工程研究,2015,19(33):5269-5273.
- [5] 张宏宇.独活寄生汤配合关节镜手术治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J].陕西中医,2014,35(8):988-990.
- [6] 姚舒馨,张育民,刘曙光.独活寄生汤配合西药治疗膝骨性关节炎41例[J].陕西中医,2013,34(11):1500-1501.
- [7] 杨军,罗利飞.独活寄生汤对膝骨性关节炎患者关节液基质金属蛋白酶-3、9和13水平的影响及疗效观察[J].中国现代医生,2014,52(6):120-122.
- [8] 詹宏钢,林剑.独活寄生汤对膝骨性关节炎患者Wnt/ $\beta$ -

cate-nin-BMP信号通路调控作用的临床研究[J].中国中医药科技,2013,20(5):451-452.

- [9] 陈祖彦,江健宁,余羿淳,等.独活寄生汤对膝骨性关节炎患者关节滑液细胞因子的影响[J].中国医药导报,2012,9(11):132-133.
- [10] 高骏.独活寄生汤对膝骨性关节炎患者血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和白细胞介素-6水平的影响[J].新中医,2015,47(2):106-107.
- [11] 方涛.独活寄生汤加减联合塞来昔布治疗轻中度膝骨性关节炎的疗效观察[J].云南中医学院学报,2014,37(4):65-67.
- [12] 刘宗文,黄黎.独活寄生汤加减联合膝关节穿刺腔内注射玻璃酸钠治疗老年膝骨性关节炎60例[J].风湿病与关节炎,2014,3(8):12-14.
- [13] 李敏,梁翼,吴晓惠,等.伴骨髓水肿的膝骨性关节炎患者白细胞介素-1 $\beta$ 、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的相关性研究[J].中华风湿病杂志,2012,16(2):107-110.
- [14] 万琦兵,杨惠琴.独活寄生汤对膝骨性关节炎患者关节液hs-CRP和MMP-3含量的影响[J].放射免疫学杂志,2012,25(5):531-532.
- [15] 李军,王朝阳.独活寄生汤对兔膝骨性关节炎关节液肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6和基质金属蛋白酶-1水平的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(5):1002-1003.

\* 主治医师,硕士。研究方向:内分泌疾病、老年病。电话:0312-5976500。E-mail:wsmssdzsw@163.com

(收稿日期:2016-07-30 修回日期:2017-03-20)

(编辑:陶婷婷)

# Clinical Study of Liraglutide Combined with Insulin and Glipizide in the Treatment of Subclinical Hypothyroidism Complicated with Type 2 Diabetes in the Elderly Patients

YANG Yingbo<sup>1</sup>, TIAN Xiaoyan<sup>1</sup>, HUANG Yiqian<sup>2</sup>, LI Jian<sup>3</sup>, LI Hui<sup>4</sup> (1. Dept. Two of Geriatrics, Baoding First Central Hospital, Hebei Baoding 071000, China; 2. Dept. of Physical Examination, Baoding First Central Hospital, Hebei Baoding 071000, China; 3. Dept. of General Surgery, Baoding First Hospital, Hebei Baoding 071000, China; 4. Dept. of Neurology, the Affiliated Hospital of Hebei University, Hebei Baoding 071000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe the effectiveness and safety of liraglutide combined with insulin and glipizide in the treatment of subclinical hypothyroidism (SCH) complicated with type 2 diabetes in the elderly patients. **METHODS:** Totally 82 elderly patients with SCH complicated with type 2 diabetes were selected from our hospital during Dec. 2013-Dec. 2015, and then divided into trial group (40 cases) and control group (42 cases) according to random number table. Control group was given Insulin injection+Glipizide tablets. Trial group was additionally given Liraglutide injection 0.6 mg, sc, qd, on the basis of control group. Treatment courses of 2 groups lasted for 12 weeks. The levels of blood glucose [fasting glucose, postprandial 1 h and 2 h glucose, mean of daily differences (MODD), mean amplitude of glycemic excursions (MAGE)], glycosylated hemoglobin, body weight, total cholesterol, blood pressure [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP)], thyroid stimulating hormone (TSH) and homeostasis model assessment (HOMA-B) were observed in 2 groups before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** Totally 4 patients of control group withdrew from the study, and no one withdrew from the study in trial group. Before treatment, there was no statistical significance in the levels of blood glucose, glycosylated hemoglobin, body weight, total cholesterol, blood pressure, TSH and HOMA-B ( $P>0.05$ ). After treatment, body weight and total cholesterol level of trial groups were significantly decreased and lower than those of control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The levels of blood glucose, glycosylated hemoglobin, blood pressure (SBP, DBP) and TSH in 2 groups were decreased significantly, while HOMA-B levels were increased significantly, and trial group was significantly better than control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between trial group (12.5%) and control group (19.0%) ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Liraglutide combined with insulin and glipizide for elderly patients with SCH complicated with type 2 diabetes can effectively reduce blood glucose level, keep blood glucose stable, control the increase of body weight and improve islet B cell function with good safety.

**KEYWORDS** Liraglutide; Subclinical hypothyroidism; Type 2 diabetes; Blood glucose; Islet B cell function

亚临床性甲状腺功能减退症(以下简称“亚甲减”)是多种原因引起的甲状腺激素合成、分泌或生物效应不足所致的一组内分泌疾病,无临床表现,但血清促甲状腺激素(TSH)明显升高,刺激并增加甲状腺增生、肿大和代偿性甲状腺激素释放,促使甲状腺激素处于正常水平<sup>[1]</sup>。2型糖尿病是一种常见的代谢性疾病,多发于35~40岁人群,表现为体内胰岛素缺乏。随着2型糖尿病在老年人群中发病率增长,其已成为严重影响老年人身心健康的疾病<sup>[2]</sup>。老年患者亚甲减导致的甲状腺功能异常会促进糖尿病症状以及并发症的进展,故对亚甲减合并2型糖尿病老年患者进行积极诊治十分重要<sup>[3]</sup>。利拉鲁肽是一种人胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物,常用于治疗糖尿病。本研究观察了利拉鲁肽联合胰岛素和格列吡嗪治疗亚甲减合并2型糖尿病的老年患者的有效性及安全性,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:(1)符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》中2型糖尿病诊断标准<sup>[4]</sup>者;(2)符合亚甲减诊断

标准者,TSH $>4.0$  mIU/L,血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)为3.10~6.80 pmol/L,血清游离甲状腺素(FT4)为12~22 pmol/L;(3)糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>) $>7.0\%$ ;(4)年龄 $\geq 65$ 岁。

排除标准:(1)糖尿病急性并发症以及其他应激情况者;(2)肝肾功能严重损害者;(3)合并甲状腺疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病或恶性肿瘤者。

脱落标准:(1)退出本研究者;(2)服用影响本研究结果的药物者。

### 1.2 研究对象

选取2013年12月—2015年12月我院收治的亚甲减合并2型糖尿病老年患者82例。按照随机数字表法分为试验组(40例)和对照组(42例)。两组患者性别、年龄、体质量指数等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 治疗方法

对照组患者给予胰岛素注射液(江苏万邦生化医药

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	性别(男/女),例	年龄,岁	体质量指数,kg/m <sup>2</sup>
试验组	40	19/21	65.43 ± 2.82	25.00 ± 0.90
对照组	42	22/20	65.30 ± 2.11	24.00 ± 3.60
t/ $\chi^2$		0.051	0.230	1.702
P		0.821	0.819	0.093

股份有限公司,批准文号:国药准字H10890001,规格:10 mL:400 U)0.2 U/kg,iv(晚餐前,根据患者空腹血糖,每3~5天调整剂量1次)+格列吡嗪片(辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H20054471,规格:5 mg)2.5 mg,po(餐前0.5 h,根据患者血糖调整剂量,每次增减剂量控制在2.5~5.0 mg,日剂量≤20.0 mg),qd;试验组患者在此基础上给予利拉鲁肽注射液(丹麦Novo Nordisk A/S,注册证号:S20110020,规格:3 mL:18 mg)0.6 mg,sc,qd(治疗1周后无恶心、腹痛等情况,可增至1.2 mg/d)。两组患者均连续治疗12周。

#### 1.4 观察指标

(1)观察两组患者治疗前后的血糖[空腹血糖、餐后1 h和2 h血糖、日间血糖平均绝对差(MODD)、平均血

糖波动幅度(MAGE)]和HbA<sub>1c</sub>水平。(2)观察两组患者治疗前后的体质量、总胆固醇、血压(收缩压、舒张压)、TSH和胰岛B细胞功能指数(HOMA-B)水平。(3)比较两组患者治疗过程中不良反应发生情况。

#### 1.5 统计学方法

应用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以例数或率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 脱落情况

对照组患者脱落4例,试验组无脱落病例,总体脱落率4.88%。最终纳入统计的合格患者数为78例,其中试验组40例,对照组38例。

#### 2.2 两组患者治疗前后血糖及HbA<sub>1c</sub>水平比较

治疗前,两组患者血糖(空腹血糖、餐后1 h和2 h血糖、MODD、MAGE)和HbA<sub>1c</sub>水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者上述指标水平均明显降低,且试验组明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表2。

#### 2.3 两组患者治疗前后相关指标水平比较

表2 两组患者治疗前后血糖和HbA<sub>1c</sub>水平比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab 2 Comparison of blood glucose and HbA<sub>1c</sub> levels between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时期	血糖,mmol/L				HbA <sub>1c</sub> ,%
			空腹血糖	餐后1 h血糖	餐后2 h血糖	MODD	
试验组	40	治疗前	8.18 ± 2.21	16.55 ± 3.16	16.71 ± 3.28	1.28 ± 0.44	6.98 ± 1.75
		治疗后	7.08 ± 1.62**	10.13 ± 2.32**	10.29 ± 2.63**	0.43 ± 0.29**	5.19 ± 1.04**
对照组	38	治疗前	8.16 ± 2.23	16.52 ± 3.18	16.69 ± 3.31	1.31 ± 0.42	6.96 ± 1.77
		治疗后	7.73 ± 1.58*	13.71 ± 2.28*	13.83 ± 2.65*	0.98 ± 0.36*	6.21 ± 1.10*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P < 0.05$

Note:vs. before treatment,\* $P < 0.05$ ;vs. control group,\*\* $P < 0.05$

治疗前,两组患者的体质量、总胆固醇、血压(收缩压、舒张压)、TSH和HOMA-B水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,试验组患者的体质量和总胆固醇水平均明显降低,且明显低于对照组,差异均有

统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者血压(收缩压、舒张压)和TSH水平均明显降低,HOMA-B水平明显升高,且试验组明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表3(1 mmHg=0.133 kPa)。

表3 两组患者治疗前后相关指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab 3 Comparison of related indexes levels between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时期	体质量,kg	总胆固醇,mmol/L	收缩压,mmHg	舒张压,mmHg	TSH,mIU/L	HOMA-B,cp
试验组	40	治疗前	71.00 ± 12.00	5.47 ± 1.17	153.00 ± 8.00	92.00 ± 12.00	4.56 ± 5.89	3.64 ± 0.78
		治疗后	67.00 ± 10.00**	5.01 ± 1.09**	110.12 ± 12.00**	71.00 ± 10.00**	3.12 ± 1.34**	4.82 ± 0.87**
对照组	38	治疗前	74.00 ± 13.00	5.56 ± 1.19	155.00 ± 8.00	96.00 ± 12.00	4.43 ± 5.97	3.62 ± 0.71
		治疗后	76.00 ± 11.01	5.51 ± 1.11	120.12 ± 14.00*	79.00 ± 11.00*	4.01 ± 2.43*	4.21 ± 0.78*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P < 0.05$

Note:vs. before treatment,\* $P < 0.05$ ;vs. control group,\*\* $P < 0.05$

#### 2.4 不良反应

试验组患者总不良反应发生率(12.5%)与对照组(19.0%)比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表4。

### 3 讨论

2型糖尿病是一种常见的危及中老年人群健康的代

谢性疾病。近年来,2型糖尿病的发病率呈上升趋势,老年群体的发病率为中青年群体的3倍,糖尿病及其血管并发症严重影响老年群体的健康<sup>[4]</sup>。亚甲减为甲状腺激素合成或释放障碍,抑制了对TSH的反馈,引起TSH升高并使甲状腺激素水平正常的一种病理状态。亚甲减

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups [case(%)]

组别	n	低血糖	头痛	恶心呕吐	总不良反应
试验组	40	1(2.5)	2(5.0)	2(5.0)	5(12.5)
对照组	42	2(4.8)	3(7.1)	3(7.1)	8(19.0)
$\chi^2$					1.026
P					0.311

患者甲状腺腺体功能减退,使胰岛素的降解速度减慢、敏感性增加,致肠道吸收葡萄糖的速度减慢而出现糖耐量曲线和血糖减少。相关研究显示,亚甲减是加速动脉粥样硬化和糖尿病进展的一项疾病因素<sup>[5-6]</sup>。老年亚甲减患者常因无明显的临床症状或症状缺乏相关特异性被归因于高龄等,诊断过程若不进行甲状腺功能检查,常导致对老年亚甲减的漏诊或误诊<sup>[7-8]</sup>。

利拉鲁肽是一种GLP-1类似物,用于糖尿病的治疗,单用或联用降糖药物均能有效控制患者机体血糖,改善HbA<sub>1c</sub>和餐后血糖水平<sup>[9]</sup>。利拉鲁肽对胃排空的轻度延迟可能影响同时口服的其他药物吸收,但并未发现药物的吸收出现与临床相关的延迟,能有效降低患者空腹血糖<sup>[10]</sup>。利拉鲁肽联用胰岛素的报道较少,临床实践中已存在胰岛素联合磺脲类药物治疗2型糖尿病的给药方案<sup>[11]</sup>,但易导致患者体质量明显增加,且极易出现低血糖现象,造成血糖波动增大等<sup>[12]</sup>。

本研究结果显示,在胰岛素联合降糖药物治疗基础上加用利拉鲁肽,两组患者空腹血糖、餐后1h和2h血糖均明显下降,且体质量明显减轻,提示联用利拉鲁肽可有效控制患者血糖水平,并可避免大剂量胰岛素所致的体质量增加。本研究结果还显示,试验组患者TSH、MODD和MAGE均明显降低,甲状腺功能趋于正常水平,血糖波动明显减少。研究表明,利拉鲁肽可有效改善机体胰岛B细胞的功能<sup>[13]</sup>。本研究结果也显示,试验组患者的HOMA-B均明显高于治疗前及对照组同期;试验组患者的血压明显低于对照组,可见利拉鲁肽对血压的控制有一定作用。安全性方面,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示加用利拉鲁肽并未增加不良反应的发生。

综上所述,利拉鲁肽联合胰岛素和格列吡嗪治疗亚甲减合并2型糖尿病的老年患者,可有效降糖并稳定机体血糖水平,控制体质量增加,改善胰岛B细胞功能,且安全性较好。然而本研究的样本量较小,同时并未对患

者长期跟踪随访调查,故结果仍需大样本、高质量的随机对照研究加以证实。

### 参考文献

- [1] 张冬磊,杨宁.二甲双胍治疗2型糖尿病与亚临床甲状腺功能减退症关系的研究[J].中国糖尿病杂志,2015,23(3):248-250.
- [2] 牛颜丽,吴国富,袁靖.胰岛素治疗的肥胖2型糖尿病患者加用利拉鲁肽的临床疗效研究[J].中国全科医学,2014,17(1):56-60.
- [3] Katsiki N, Christou GA, Kiortsis DN. Editorial: liraglutide and cardiometabolic effects: more than just another antiobesity drug[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2016, 14 (1): 76-79.
- [4] 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].中华糖尿病杂志,2014,6(7):447-498.
- [5] 杨芬.甲状腺功能减退合并2型糖尿病患者的临床研究[J].转化医学电子杂志,2015,2(1):95-96.
- [6] 杨曙晖,谢培文,沈闲茹,等.老年2型糖尿病伴亚临床甲减患者代谢综合征的情况[J].中国老年学杂志,2012,32(13):2725-2727.
- [7] 王新,郭静华.甲状腺素对老年亚临床甲状腺功能减退患者血脂、血糖、尿酸水平的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(3):637-639.
- [8] 张洁,赵媛媛,周慧敏,等.利拉鲁肽对血糖控制不佳的2型糖尿病患者胰岛B细胞功能及血糖波动的影响[J].中国糖尿病杂志,2015,23(6):527-529.
- [9] 李俐,夏世勤.老年2型糖尿病合并甲状腺功能减退5例临床分析[J].中国老年学杂志,2012,32(1):177-178.
- [10] 洪旼,赵滢,毛红,等.2型糖尿病合并亚临床甲减对糖尿病足发生的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(18):3909-3911.
- [11] 高谷,夏斯桂,郁新迪,等.2型糖尿病合并甲状腺功能异常的临床分析[J].中国糖尿病杂志,2014,22(6):507-510.
- [12] Wasniewska M, Aversa T, Salerno M, et al. Five-year prospective evaluation of thyroid function in girls with subclinical mild hypothyroidism of different etiology[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(6):801-808.
- [13] 王蓓蓓,陈新焰,张杉杉,等.2型糖尿病患者TSH水平与颈动脉粥样硬化的相关性分析[J].中国生化药物杂志,2014,34(8):120-123.

(收稿日期:2016-06-06 修回日期:2017-03-14)

(编辑:陶婷婷)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅