

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.31.022
文章编号: 1005-8982 (2018) 31-0108-05

GLP-1 类似物利拉鲁肽联合门冬胰岛素 30 对 2 型糖尿病患者认知功能障碍的影响

李伟, 王梅, 董雪, 吕梁, 付兴根, 王德忠

(山东省滕州市中心人民医院 内分泌二科, 山东 滕州 277500)

摘要: **目的** 探究 GLP-1 类似物利拉鲁肽联合门冬胰岛素 30 治疗 2 型糖尿病患者认知功能障碍的临床疗效。**方法** 连续入选 2014 年 9 月-2016 年 1 月山东省滕州市中心人民医院内住院的 2 型糖尿病患者 132 例, 将患者随机分成门冬胰岛素 30 治疗组 (对照组, 66 例) 和利拉鲁肽联合门冬胰岛素 30 治疗组 (实验组, 66 例), 治疗 1 年后随访结果, 比较分析治疗前后两组患者血糖、血脂、体重指数及认知功能的变化情况。**结果** 治疗 1 年后随访, 实验组的血糖、体重指数较对照组改善, 认知功能量表 MMSE、MoCA、CMS 总分均高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 利拉鲁肽联合门冬胰岛素 30 在控制血糖、降血脂、改善体重指数方面的临床疗效优于单纯的门冬胰岛素 30, 且有效改善糖尿病患者认知功能。

关键词: 利拉鲁肽; 门冬胰岛素 30; 认知功能障碍; 2 型糖尿病
中图分类号: R587.2 **文献标识码:** A

Effect of GLP-1 receptor agonist combined with insulin aspart30 on cognitive impairment of patients with type 2 diabetes mellitus

Wei Li, Mei Wang, Xue Dong, Liang Lü, Xing-gen Fu, De-zhong Wang

(Department of Endocrinology, Tengzhou Central People's Hospital, Tengzhou, Shandong 277500, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist Liraglutide combined with insulin aspart 30 on the cognitive impairment of the patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 132 consecutive patients with type 2 diabetes mellitus in our hospital between September 2014 and January 2016 were recruited. The patients were randomly divided into two treatment groups: insulin aspart 30 group (control group, 66 cases), Liraglutide combined with insulin aspart 30 group (research group, 66 cases). The patients were followed up 1 y after treatment. The changes of blood glucose, lipid biochemical indexes, body mass index (BMI) and cognitive function before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The follow-up results showed that glucose and BMI in the research group were improved when compared with the control group, and the total scores of cognitive function scales MMSE, MoCA and CMS were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Liraglutide combined with insulin aspart 30 has better clinical curative effect in the control of blood glucose, reducing blood lipids and improving BMI than insulin aspart 30 alone, and it can also improve the cognitive function of the patients with diabetes mellitus.

Keywords: Liraglutide; insulin aspart30; cognitive impairment; type 2 diabetes mellitus

2 型糖尿病是临床常见的内分泌疾病, 常导致一系列严重并发症, 可造成中枢神经系统功能损害, 即

收稿日期: 2018-02-13

“糖尿病脑病”,与认知功能障碍有关^[1-4]。近年来,许多研究表明 2 型糖尿病患者发生认知功能障碍的危险是同龄非糖尿病患者的 3 倍,而糖尿病是导致认知功能障碍的独立危险因素^[5-6]。本研究旨在对比分析利拉鲁肽联合门冬胰岛素 30 与单纯应用门冬胰岛素 30 在控制血糖、降血脂、改善糖尿病患者认知功能方面的临床疗效以及高血压对糖尿病患者认知功能障碍的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

连续入选 2014 年 9 月-2016 年 1 月于山东省滕州市中心人民医院住院的 2 型糖尿病患者 132 例。其中,男性 79 例,女性 53 例,年龄(60 ± 7)岁,糖尿病病程(6.8 ± 1.6)年,受教育年限(13.3 ± 3.1)年,均符合本研究纳入标准与排除标准。纳入标准:①糖尿病符合 1999 年 WHO 公布的诊断标准;②年龄 45 ~ 80 岁;③认知功能障碍诊断标准符合“中国防治认知功能障碍专家共识”^[7]和美国精神疾病统计和诊断手册;④右利手。排除标准:①严重的全身疾病(肝肾功能不全,血液系统疾病,自身免疫病等);②引起认知功能改变的其他疾病如脑血管病史、肿瘤、感染、中毒、创伤、先天性痴呆等;③严重心脏疾病,依赖药物或酒精,糖尿病酮症酸中毒,低血糖;④不能进行有效的认知功能测试或服用影响认知功能药物的失随访。本研究由医院临床研究伦理委员会批准,所有研究对象均知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 材料收集及实验室检查 对纳入的每个研究对象进行详细的问诊和检查,包括年龄、性别、受教育程度、职业、糖尿病家族史、既往史、吸烟史、饮酒史、身高、体重、发病年龄、病程、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、餐后 2 h 血糖水平(2 hour postprandial blood glucose, 2hPPG)、三酰甘油(Triacylglycerol, TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)等,调查近 2 个月内患者糖化血红蛋白水平、治疗用药、低血糖及发生糖尿病酮症酸中毒情况。

1.2.2 治疗分组 根据患者住院床号将纳入的 132 例 2 型糖尿病患者随机分组,其中奇数床号患者纳入门冬胰岛素 30 治疗组(对照组,66 例),偶数床号患

者纳入利拉鲁肽联合门冬胰岛素 30 治疗组(实验组,66 例)。对两组患者进行药物治疗,1 年后随访比较治疗前后患者血糖、血脂水平及认知功能程度的变化情况。

1.2.3 评估指标 ①采用简易智力状态检查表(MMSE)分别于治疗前、治疗后 12 个月评价患者的认知功能;②采用北京版蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评价患者认知功能,包括视空间与执行功能、命名、记忆、注意、抽象、延迟回忆、定向等 11 项检查内容以反映患者的 8 个认知领域,其中 ≥ 26 分为正常;③采用中国科学院版的临床记忆量表(CMS)评价记忆功能,包括指向记忆、联想学习、图像自由回忆、无意义图形再认及人像特点回忆 5 项。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS17.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用独立 t 检验,计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前两组患者一般临床资料比较

实验组在年龄、性别、受教育程度、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、糖尿病家族史、发病病程以及合并症方面,与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后两组患者生化指标和体重指数的比较

治疗前,实验组的血糖指标(FBG、HbA1c、2hPPG)、血脂指标(TG、LDL)及 BMI 与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。经 1 年的治疗后,实验组和对照组患者 FBG、2hPPG、HbA1c、TG、LDL 及 BMI 与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),均较治疗前下降。治疗后实验组的 FBG、HbA1c、BMI 与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),实验组较对照组下降。见表 2。

2.3 两组患者认知功能的比较

治疗前,两组患者的认知功能量表 MMSE、MoCA 和 CMS 总分的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 1 年后,随访发现实验组和对照组的认知功能量表 MMSE、MoCA、CMS 总分低于治疗前;且实验组 MMSE、MoCA、CMS 总分,指向记忆、联想学习的评分结果与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),

表 1 两组患者一般临床资料的比较 ($n=66$)

组别	男性 例 (%)	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	受教育程度 / (年, $\bar{x} \pm s$)	BMI / (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	吸烟史 例 (%)	饮酒史 例 (%)
实验组	37 (56.1)	58.3 \pm 6.9	14.6 \pm 2.3	28.9 \pm 2.8	35 (52.9)	40 (60.6)
对照组	42 (63.6)	61.7 \pm 7.3	12.5 \pm 3.7	30.0 \pm 4.2	39 (59.1)	42 (63.6)
t/χ^2 值	3.168	2.354	6.467	5.370	5.876	6.892
P 值	0.788	0.305	0.108	0.349	0.492	0.154

组别	合并症				
	糖尿病肾病 例 (%)	高血压 例 (%)	心力衰竭 例 (%)	糖尿病病程 / (年, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病家族史 例 (%)
实验组	29 (43.9)	30 (45.5)	12 (18.2)	7.5 \pm 1.9	16 (24.2)
对照组	25 (37.8)	27 (40.9)	9 (13.6)	6.8 \pm 2.4	13 (19.7)
t/χ^2 值	4.356	5.325	4.263	3.578	5.131
P 值	0.501	0.278	0.510	0.467	0.398

表 2 两组患者治疗前后生化指标和体重指数的比较 ($n=66$, $\bar{x} \pm s$)

组别	FBG / (mmol/L)	HbA1c / (%)	2h PPG / (mmol/L)	TG / (mmol/L)	LDL / (mmol/L)	BMI / (kg/m^2)
实验组						
治疗前	8.4 \pm 1.9	8.6 \pm 1.7	12.9 \pm 2.4	3.1 \pm 1.9	3.9 \pm 1.6	28.9 \pm 2.8
治疗后	6.3 \pm 1.5	6.0 \pm 1.8	8.1 \pm 1.7	2.3 \pm 0.8	2.8 \pm 0.6	28.9 \pm 2.8
t 值	5.449	7.506	6.726	3.703	3.709	2.250
P 值	0.001	0.001	0.0001	0.003	0.001	0.014
对照组						
治疗前	8.6 \pm 1.6	9.0 \pm 2.5	13.4 \pm 3.2	2.9 \pm 1.6	4.2 \pm 1.8	30.1 \pm 4.2
治疗后	7.4 \pm 1.1	7.6 \pm 1.6	7.8 \pm 1.5	2.0 \pm 0.4	2.9 \pm 0.7	30.0 \pm 4.2
t 值	2.945	2.781	7.832	3.987	3.783	2.301
P 值	0.002	0.008	0.001	0.001	0.001	0.025

实验组高于对照组。在无意义图形再认、人像特点回忆水平、图像自由回忆评分中, 实验组的认知功能评

分结果与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 实验组稍大于对照组。见表 3。

表 3 两组患者认知功能量表测试结果的比较 ($n=66$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	MMSE	MoCA	CMS	指向记忆	联想学习	无意义图形再认	人像特点回忆	图像自由回忆
实验组								
治疗前	24.5 \pm 2.3	23.9 \pm 3.5	70.5 \pm 10.8	13.2 \pm 3.8	6.7 \pm 2.6	11.2 \pm 5.1	12.5 \pm 5.2	11.8 \pm 4.4
治疗后	26.9 \pm 3.5	27.1 \pm 4.4	80.9 \pm 12.2	14.5 \pm 4.4	7.0 \pm 4.3	12.0 \pm 4.8	13.4 \pm 3.7	12.3 \pm 6.2
t 值	-2.110	-2.598	-2.328	-2.149	-0.874	-0.715	-1.429	-0.613
P 值	0.038	0.011	0.025	0.057	0.323	0.172	0.151	0.207
对照组								
治疗前	23.4 \pm 1.9	22.6 \pm 2.7	61.5 \pm 9.6	12.8 \pm 3.0	5.0 \pm 2.2	10.8 \pm 2.5	11.5 \pm 3.1	10.9 \pm 5.0
治疗后	25.0 \pm 2.8	25.3 \pm 3.3	70.6 \pm 10.1	13.7 \pm 2.9	6.4 \pm 4.5	11.8 \pm 3.4	12.8 \pm 4.0	11.7 \pm 6.0
t 值	-2.358	-2.249	-2.645	-2.338	-2.297	-1.749	-2.100	-0.682
P 值	0.039	0.026	0.019	0.023	0.021	0.128	0.065	0.198

3 讨论

2 型糖尿病是最常见的慢性疾病之一, 是一种可累及全身多个组织、器官结构及功能的系统性疾病^[8-9]。近年来, 认知功能障碍逐渐成为神经、精神、内分泌以及老年医学等相关学科的研究热点, 许多研究发现 2 型糖尿病引起的胰岛素抵抗、胰岛素受体数量减少与结合能力下降、高血糖、高血压、血脂异常等, 会导致患者胰岛素相关的信号通路传导受损, 大脑对葡萄糖的利用效率降低, 从而影响中枢神经系统的认知功能^[10-12]。因为胰岛素不仅可以通过血-脑屏障进入中枢神经系统, 而且还能够在大脑内合成, 参与大脑葡萄糖代谢, 影响神经系统作用的发挥, 且与记忆、联想等认知功能相关, 故控制血糖水平达到良好、平稳是延缓糖尿病进程的基本治疗措施。但二甲双胍或磺脲类药物难以维持血糖长期处于稳定水平, 而胰岛素长期使用, 由于患者配合程度等问题, 可能会导致出现低血糖、体重增加或高胰岛素血症等。门冬胰岛素 30 含有 30% 可溶性门冬胰岛素和 70% 精蛋白门冬胰岛素, 能有效控制餐后血糖, 减少夜间低血糖^[13]。但由于其配比固定且中效胰岛素覆盖时间较短, 易出现黄昏或黎明高血糖现象。利拉鲁肽是一种基于人胰高糖素样肽 1 (GLP-1) 的内源性肠促胰岛素激素, 具有促进胰腺 B 细胞葡萄糖浓度依赖性分泌胰岛素, 同时以葡萄糖浓度依赖的模式降低过高的胰高糖素分泌的双重作用^[14]。

本研究结果发现, 实验组及对照组治疗后血糖、血脂指标, 以及体重指数均较治疗前下降, 且治疗后实验组的 FBG、HbA_{1c}、BMI 较对照组下降, 这说明利拉鲁肽联合门冬胰岛素 30 在控制血糖、降血脂、改善体质指数方面的临床疗效优于单纯的门冬胰岛素 30, 这与潘长玉等^[15]研究结果相一致, 可能的解释为利拉鲁肽不同于常规降糖药, 其通过激活 GLP-1 受体, 以葡萄糖浓度依赖性刺激胰岛素分泌, 同时抑制胰高糖素分泌, 控糖效果更为显著。此外, 利拉鲁肽还可抑制胃肠蠕动, 消减患者食欲, 进而控制体重, 改善患者预后。

药物治疗 1 年后, 随访发现实验组 MMSE、MoCA、CMS 总分, 指向记忆、联想学习评分结果均高于对照组。这可能与实验组控糖、降脂、控制体重的临床疗效较对照组更为显著有关, 意味着糖尿病血糖良好的控制情况是维持认知功能正常的保护因素, 即血糖控制越好, 认知功能障碍的风险愈低, 这与先前的研究相一致^[16]。推测可能是因为利拉鲁肽能有效增加糖尿

病患者分泌胰岛素, 调节糖代谢和胰岛素信号通路, 降低血糖水平; 同时, 利拉鲁肽能抑制脑内氧化应激反应, 增加脑内胰岛素受体表达, 调节多巴胺能神经系统的功能, 进而改善患者的认知功能^[17]。

综上所述, 利拉鲁肽联合门冬胰岛素 30 在控制血糖、降低血脂、改善体重指数方面的临床疗效优于单纯的门冬胰岛素 30, 且能有效改善糖尿病患者认知功能。高血压对认知功能损害起协同作用, 控制血糖的同时有效地降低血压水平, 有助于改善糖尿病患者认知功能。

参 考 文 献:

- [1] SINCLAIR A J, GIRLING A J, BAYER A J. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. All Wales Research into Elderly (AWARE) Study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000, 50(3): 203-212.
- [2] KUMAR R, LOOI J C, RAPHAEL B. Type 2 diabetes mellitus, cognition and brain in aging: A brief review[J]. *Indian J Psychiatry*, 2009, 51(Suppl 1): S35-38.
- [3] MANSCHOT S M, BIESELS G J, de VALK H, et al. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(11): 2388-2397.
- [4] KINOSHITA T, SHIMODA M, SANADA J, et al. Association of GA/HbA_{1c} ratio and cognitive impairment in subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(8): 1452-1455.
- [5] UMEMURA T, KAWAMURA T, UMEGAKI H, et al. Endothelial and inflammatory markers in relation to progression of ischaemic cerebral small-vessel disease and cognitive impairment: a 6-year longitudinal study in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(11): 1186-1194.
- [6] SHI X J, ZHANG Y R, NIU H T, et al. [Correlation between cognitive impairment and diabetic nephropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of Central South University(Medical Edition)*, 2016, 41(2): 143-150.
- [7] 李焰生. 中国防治认知功能障碍专家共识 [J]. *中华老年医学杂志*, 2006(7): 485-487.
- [8] ALAGIAKRISHNAN K, ZHAO N, MEREU L, et al. Montreal cognitive assessment is superior to standardized Mini-Mental status exam in detecting mild cognitive impairment in the middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 186106.
- [9] ESKOW C C, OATES T W. Dental Implant survival and complication rate over 2 years for individuals with poorly controlled type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2016. <https://doi.org/10.1111/cid.12465>
- [10] 唐晶, 董齐, 伊然. 胰高糖素样肽 1 及其类似物治疗阿尔茨海默病作用机制研究进展 [J]. *中国临床神经科学*, 2015(1): 95-

- 101.
- [11] HASSING L B, HOFER S M, NILSSON S E, et al. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study[J]. *Age Ageing*, 2004, 33(4): 355-361.
- [12] TANGVARASITTICHA S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(3): 456-480.
- [13] HASSAN M I, AAMIR A H, MIYAN Z, et al. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 (Biasp 30) in people with type 2 diabetes mellitus in the pakistani population: results from the A1chieve study[J]. *J Pak Med Assoc*, 2012, 62(9): 929-936.
- [14] 刘波. 利拉鲁肽与格列美脲联合二甲双胍治疗老年 2 型糖尿病疗效比较[J]. *中国老年学杂志*, 2013(6): 1396-1397.
- [15] 潘长玉. The safety and effectiveness of once daily detemir in patients with type 2 diabetes previously failing oral agents: the Chinese cohort from SOL-VE~ (TM) observational study[J]. *China Medical Abstracts (Internal Medicine)*, 2013(1): 21.
- [16] ESPELAND M A, BRINTON R D, MANSON J E, et al. Postmenopausal hormone therapy, type 2 diabetes mellitus, and brain volumes[J]. *Neurology*, 2015, 85(13): 1131-1138.
- [17] GIBSON E L. Emotional influences on food choice: sensory, physiological and psychological pathways[J]. *Physiol Behav*, 2006, 89(1): 53-61.
- (张西倩 编辑)

欢迎订阅《中国现代医学杂志》

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年，系中国科技论文统计源期刊、北大中文核心期刊、中国核心学术期刊（RCCSE）（A-）及湖南省十佳期刊，被中国知网、万方数据库、超星域出版、美国《化学文摘》（CA）、俄罗斯《文摘杂志》（AJ）等国内外多个检索系统收录。本刊是中华人民共和国教育部主管的综合性医学学术期刊，以服务于广大医药卫生科技人员，促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学湘雅医院主办，湖南省湘雅医学期刊社有限公司出版。

《中国现代医学杂志》辟有基础研究·论著、临床研究·论著、综述、新进展研究·论著、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。主要刊登国内外临床医学、基础医学、预防医学以及医学相关学科的新理论、新技术、新成果，以及医院医疗、教学、科研、管理最新信息、动态等内容。读者为广大医药卫生工作者。

《中国现代医学杂志》为旬刊，国际标准开本（A4），全刊为彩色印刷，无线胶装。内芯采用 90 g 芬欧汇川雅光纸（880×1 230 mm），封面采用 200 g 紫鑫特规双面铜版纸（635×965 mm）印刷，每个月 10、20、30 日出版。定价 25 元/册，全年 900 元。公开发行，国内统一刊号：CN 43-1225/R；国际标准刊号：ISSN 1005-8982；国内邮发代号：42-143。欢迎新老用户向当地邮局（所）订阅，漏订或需增订者也可直接与本刊发行部联系订阅。

联系地址：湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国现代医学杂志》发行部，邮编：410008

电话：0731-84327938；传真：0731-89753837；E-mail：journal@zgxdyx.com

唯一官网网址：www.zgxdyx.com