

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.03.018

❖ 临床研究 ❖

利拉鲁肽联合二甲双胍与缬沙坦治疗合并骨质疏松的糖尿病肾病患者的疗效

张丽莎¹, 程玲¹, 阴苗苗², 张楠¹, 张静¹, 王海芳¹

(邯郸市第一医院, 1. 内分泌一科; 2. 检验科, 河北 邯郸 056000)

【摘要】目的: 探讨利拉鲁肽联合二甲双胍与缬沙坦治疗合并骨质疏松的糖尿病肾病患者的临床疗效。**方法:** 选取 204 例糖尿病肾病合并骨质疏松的患者为研究对象, 按照治疗方式不同分为对照组 ($n = 102$) 及观察组 ($n = 102$)。对照组采取二甲双胍联合缬沙坦治疗; 观察组在对照组的基础上联合腹部注射利拉鲁肽注射液治疗。连续治疗 12 周后, 比较两组患者血糖水平、肾功能、骨代谢及内皮功能。**结果:** 治疗后, 两组患者空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1C) 及餐后 2 h 血糖 (2 h-PBG) 等血糖指标, 患者尿酸 (UA)、血尿素氮 (BUN) 等肾功能指标, 总 I 型前胶原氨基端延长肽 (t-PINP)、 β -胶原特殊序列 (β -CTx) 等骨代谢指标水平、内皮功能指标内皮素-1 (ET-1) 均下降, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 其中骨代谢指标骨钙素 N 端中分子片段 (N-MID) 水平、内皮功能指标一氧化氮 (NO) 高于治疗前, 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 利拉鲁肽联合二甲双胍与缬沙坦治疗合并骨质疏松的糖尿病肾病患者疗效确切, 有利于降低患者血糖水平, 促进骨生成、抑制骨吸收, 改善肾功能及血管内皮功能。

【关键词】 利拉鲁肽; 二甲双胍; 缬沙坦; 骨质疏松; 糖尿病肾病

【中图分类号】 R587.1; R322.7+1 **【文献标志码】** A

The curative effect of liraglutide combined with metformin and valsartan in the treatment of diabetes nephropathy patients with osteoporosis

ZHANG Li-sha¹, CHENG Ling¹, YIN Miao-miao², ZHANG Nan¹, ZHANG Jing¹, WANG Hai-fang¹

(1. Department of Endocrinology I; 2. Department of Clinical Laboratory, Handan First Hospital, Handan 056000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical efficacy of liraglutide combined with metformin and valsartan in the treatment of diabetes nephropathy patients with osteoporosis. **Methods:** A total of 204 patients with diabetic nephropathy complicated with osteoporosis were divided into control group ($n = 102$) and observation group ($n = 102$) according to different treatment methods. The control group was treated with metformin combined with valsartan, while the observation group was treated with abdominal injection of liraglutide injection on the basis of the control group. After 12 weeks of continuous treatment, the blood glucose level, renal function, bone metabolism and endothelial function were compared between the two groups. **Results:** The blood glucose indexes such as fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1C) and postprandial 2 h blood glucose (PBG), renal function indexes such as uric acid (UA) and blood urea nitrogen (BUN), bone metabolism indexes such as total type I procollagen amino terminal extension peptide (t-PINP) and β -collagen special sequence (β -CTx), and endothelial function index endothelin-1 (ET-1) were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). Among them, the level of bone metabolism index osteocalcin N-terminal middle molecular fragment (N-MID) and endothelial function index nitric oxide (NO) were higher than those before treatment, and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Liraglutide combined with metformin and valsartan is effective in the treatment of diabetes nephropathy patients with osteoporosis, which is conducive to reducing the blood sugar level of patients, promoting bone formation, inhibiting bone absorption, and improving renal function and vascular endothelial function.

【Key words】 Liraglutide; Metformin; Valsartan; Osteoporosis; Diabetes nephropathy

糖尿病肾病为 2 型糖尿病常见并发症, 患者蛋白尿呈持续性、肾小球滤过率降低、血压升高, 故其

也是导致终末期肾病的最常见原因^[1-2]。骨质疏松特征为骨微结构损坏和骨量下降, 可引起骨质脆弱,

基金项目: 河北省邯郸市科技局项目 (22422083046ZC)

作者简介: 张丽莎 (1985 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: 15831852385@163.com

通讯作者: 王海芳。E-mail: dzywhf@163.com

骨折风险加大^[3]。由于糖尿病肾病患者肾功能受损,胰岛素缺乏,因此常伴有骨质疏松症状^[4]。目前,临床中针对合并骨质疏松的糖尿病肾病患者的研究较少,该类患者的治疗应采用药物组合治疗的方式,治疗目的在于控制血压、血糖,改善肾功能及骨代谢。二甲双胍是常用的降糖药物,可降低胰岛素抵抗和血糖^[5],缬沙坦可保护肾功能、降低血压^[6],二者联合使用,可发挥协同作用。利拉鲁肽作为人源化胰高血糖素样肽-1 受体激动剂^[7],能加速胰岛素分泌、减缓胰高血糖素分泌、延缓胃排空、抑制食欲和体重,适用于 2 型糖尿病及糖尿病肾病患者,尤其对于肥胖或超重的糖尿病患者疗效显著^[8]。二甲双胍联合利拉鲁肽或缬沙坦治疗糖尿病及糖尿病肾病已有报道,但目前尚无三者联合用药的相关报道。本研究旨在探讨利拉鲁肽联合二甲双胍与缬沙坦对合并骨质疏松的糖尿病肾病患者血糖水平、骨代谢、肾功能及血管内皮功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2020 年 1 月至 2022 年 6 月邯郸市第一医院收治的 204 例糖尿病肾病合并骨质疏松患者为研究对象。其中男性 119 例,女性 85 例;年龄(62.66 ± 10.35)岁。纳入标准:(1)糖尿病肾病、骨质疏松诊断标准均满足者;(2)年龄 40 ~ 75 岁;(3)无利拉鲁肽、二甲双胍、缬沙坦等药物使用禁忌者;(4)完整的临床资料。排除标准:(1)恶性肿瘤者;(2)合并严重肾衰竭、肝功能不全者;(3)合并其他肾脏病患者;(4)泌尿系统感染患者;(5)哺乳期、妊娠期妇女;(6)有甲状腺、甲状旁腺、甲状腺相关疾病;(7)近 3 个月患者服用对骨代谢有影响的药物。按照不同治理方式分为对照组($n = 102$)及观察组($n = 102$)。本研究经医院伦理委员会批准,患者已签同意书。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 方法

两组患者入院后均给与健康指导,包括合理饮食、控制体重等。对照组采取二甲双胍联合缬沙坦治疗,盐酸二甲双胍片(江苏苏中药业)口服初始剂量为 0.25 g/次,2 ~ 3 次/d,10 ~ 15 d 后适当调整剂

量,最大剂量 < 2 g/d;缬沙坦胶囊(北京诺华制药)口服,80 mg/次,1 次/d,降压效果不满意者可增加至 160 mg/d。观察组在上述基础上于腹部注射利拉鲁肽[诺和诺德(中国)制药]治疗,以 0.6 mg/(次·d)为初始剂量,7 d 后增加剂量,1.2 mg/(次·d)。两组患者均连续治疗 12 周。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄(岁)	性别		高血压	BMI(kg/m ²)
		男	女		
对照组($n = 102$)	62.53 ± 10.17	59(57.84)	43(42.16)	24(23.53)	24.98 ± 2.61
观察组($n = 102$)	62.79 ± 11.25	60(58.82)	42(41.18)	21(20.59)	25.04 ± 2.35
t/χ^2 值	0.173	0.020	0.257	0.173	
P 值	0.863	0.887	0.612	0.863	

1.3 观察指标

(1)一般资料:收集年龄、性别、有无高血压、体质指数(BMI)。(2)血糖水平:采用 BS-350S 全自动生化分析仪(迈瑞生物医疗电子股份公司)检测两组空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1C)及餐后 2 h 血糖(2 h-PBG)。(3)肾功能指标:BS-350S 全自动生化分析仪测定两组患者尿酸(UA)、血尿素氮(BUN)。(4)骨代谢指标:采用电化学发光法检测两组血清总 I 型前胶原氨基端延长肽(t-PINP)、骨钙素 N 端中分子片段(N-MID)、 β -胶原特殊序列(β -CTX)水平。(5)内皮功能指标:分别采用硝酸还原酶法检测血清一氧化氮(NO)、放射免疫法检测内皮素 1(ET-1)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计软件对数据进行处理与分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料用 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 FPG、2h-PBG、HbA1C 水平比较

治疗前,两组患者 FPG、2 h-PBG、HbA1C 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 FPG、2 h-PBG、HbA1C 水平均降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 FPG、2h-PBG、HbA1C 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol/L)		2 h-PBG (mmol/L)		HbA1C (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n = 102$)	8.47 ± 0.82	6.97 ± 1.36*	12.20 ± 2.58	8.68 ± 2.12*	9.22 ± 1.82	7.90 ± 1.26*
观察组($n = 102$)	8.50 ± 0.86	6.15 ± 0.97*	12.12 ± 2.39	7.59 ± 1.77*	9.16 ± 1.69	7.24 ± 0.99*
t 值	0.255	4.985	0.230	3.986	0.244	4.160
P 值	0.799	<0.001	0.819	<0.001	0.807	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.2 两组患者 UA、BUN 比较

治疗前,两组患者 UA、BUN 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 UA、BUN 水平均降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者骨转换指标比较

治疗前,两组患者 t-PINP、N-MID、 β -CTx 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 t-PINP、N-MID 水平均升高, β -CTx 水平均降低,且 t-PINP、N-MID 水平观察组高于对照组, β -CTx

水平观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者 UA、BUN 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	UA ($\mu\text{mol/L}$)		BUN (mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=102$)	360.29 \pm 58.91	301.76 \pm 44.63 *	6.80 \pm 1.13	5.93 \pm 0.88 *
观察组($n=102$)	363.14 \pm 55.29	264.73 \pm 39.20 *	6.77 \pm 1.02	5.27 \pm 0.70 *
t 值	0.356	6.296	0.199	5.928
P 值	0.722	<0.001	0.842	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 4 两组患者骨转换指标比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

组别	t-PINP		N-MID		β -CTx	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=102$)	50.61 \pm 7.16	55.27 \pm 6.44 *	11.89 \pm 2.14	14.18 \pm 2.31 *	0.41 \pm 0.08	0.36 \pm 0.05 *
观察组($n=102$)	50.17 \pm 6.85	59.06 \pm 6.02 *	12.07 \pm 1.90	17.20 \pm 2.28 *	0.39 \pm 0.09	0.31 \pm 0.04 *
t 值	0.448	4.342	0.635	9.397	1.677	7.886
P 值	0.654	<0.001	0.526	<0.001	0.096	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者血管内皮功能比较

治疗前,两组患者 NO、ET-1 指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 NO 水平均升高,且观察组高于对照组($P < 0.05$);两组患者 ET-1 水平均降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者血管内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NO ($\mu\text{mol/L}$)		ET-1 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=102$)	47.11 \pm 6.97	53.26 \pm 5.20 *	105.38 \pm 11.24	95.38 \pm 9.31 *
观察组($n=102$)	46.80 \pm 6.18	57.10 \pm 5.03 *	106.14 \pm 12.07	90.11 \pm 7.89 *
t 值	0.336	5.361	0.465	4.361
P 值	0.737	<0.001	0.642	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

3 讨论

糖尿病肾病患者钙、磷代谢紊乱,更易发生骨质疏松,相关研究^[9-10]表明,约有 30% ~ 40% 糖尿病肾病患者发生骨质疏松。糖尿病肾病药物治疗目前以控制血糖、血压,保护肾功能为主^[11]。二甲双胍是糖尿病治疗的药物之一,通过减慢肝脏分解糖原和糖新生,加速肌肉对糖的摄取和利用,降低血糖^[12];缬沙坦为血管紧张素 II 受体的拮抗剂,通过阻止血管紧张素 II 同受体结合,从而降低血压、扩张血管、抑制肾脏的肾素-血管紧张素-醛固酮系统和降低蛋白尿,常用于肾脏及心血管疾病的治療中^[13]。利拉鲁肽可模拟体内胰高血糖素样肽-1 作用,促进胰岛素的分泌,相较于传统降糖药,降糖效

果持久,并具有消炎降脂功能。由于利拉鲁肽作为葡萄糖浓度依赖性的降糖药,不易发生低血糖事件,更适用于与其他药物的联合治疗。

高血糖毒性是糖尿病肾病患者发生骨质疏松的重要诱因。本研究中,观察组患者治疗后 FPG、2 h-PBG、HbA1C 均低于对照组,提示利拉鲁肽联合二甲双胍和缬沙坦降糖效果显著,其作用机制可能如下:(1)利拉鲁肽加快胰岛素分泌,减缓分泌胰高血糖素,促进血糖分解;(2)利拉鲁肽与胃肠及中枢神经 GLP-1 受体结合,增加患者饱腹感,延缓肠道排空,降低患者食欲,促进脂肪分解,控制患者体脂状态,改善胰岛素抵抗情况。利拉鲁肽与二甲双胍联合降糖,缓解微血管病变,恢复骨骼血供和营养;并缓解渗透性利尿,降低钙、磷排泄,增加血液钙、磷浓度,减少骨吸收。Tamborlane 等^[14]以青少年 2 型糖尿病为研究对象,发现利拉鲁肽联合二甲双胍组患者 HbA1C、FBG 的下降水平高于单独使用二甲双胍组患者。姚胜红等^[15]以血糖控制欠佳的糖尿病肾脏疾病患者为研究对象,发现利拉鲁肽能降低 HbA1c、FPG、2h-PBG 水平,并减少胰岛素使用量。

肾脏是维持钙磷代谢、尿钙、血钙平衡的重要器官。本研究中,观察组患者治疗后 UA、BUN 均低于治疗前,提示利拉鲁肽还具有保护患者肾功能的作用,分析原因可能为:(1)利拉鲁肽与肾小球血管内皮中的 GLP-1 受体结合,降低肾小球内的血流阻力和肾小球内压、蛋白尿,保护肾小球的结构和功能;(2)利拉鲁肽抑制 TLR-4/MyD88/NF- κ B 信号通路,激活抗氧化基因,减少炎症反应及自由基的生成,降

低肾损伤。利拉鲁肽通过保护肾功能,增加肾小管钙磷重吸收,增强肾脏排酸能力,减轻骨组织钙、镁离子流失;同时肾功能恢复,可促进 1,25-二羟维生素 D3 分泌,增强钙吸收能力。Shaman 等^[16]发现,利拉鲁肽能使 2 型糖尿病者的尿蛋白量减少,保护肾功能,且效果在已发生慢性肾病的患者中更为明显。汤巍等^[17]以糖尿病大鼠为实验对象,推测利拉鲁肽可能通过干预炎症及氧化应激反应中的相关因子和信号通路,发挥保护肾功能的作用。

本研究中,治疗后观察组患者 t-PINP、 β -CTx 均低于对照组,N-MID 高于对照组,提示联合利拉鲁肽有利于改善患者骨代谢。分析原因可能如下:(1)治疗后患者血糖水平下降,减轻高糖对骨代谢的不利影响;(2)利拉鲁肽通过调节骨代谢相关的信号通路,加速骨形成、减缓骨吸收、从而使骨代谢维持平衡。林霞等^[18]以骨质疏松大鼠为实验对象,发现利拉鲁肽能激活 O3a/Wnt 信号通路,从而提升大鼠骨密度。Li 等^[19]在小鼠实验中发现,利拉鲁肽能抑制破骨细胞的形成和骨吸收,并通过对 NF- κ B/MAPK-NFATc1 信号通路的抑制,表现出对骨病的治疗作用。本研究还发现,相较于对照组,观察组患者 NO 较高、ET-1 较低,提示利拉鲁肽能进一步恢复血管内皮功能,这可能与利拉鲁肽下调纤溶酶原激活物抑制剂-1 和血管粘附分子的表达、减少活性氧簇和血栓生成、保护内皮细胞结构和功能相关。来静等^[20]通过大鼠实验发现,利拉鲁肽可作用 PI3k/Akt 信号通路,保护肺微血管内皮细胞功能。徐伟等^[21]以肥胖 2 型糖尿病患者为研究对象,发现利拉鲁肽联合二甲双胍能够改善血管内皮功能,控制体内炎症和糖脂代谢状态,且具有良好的安全性。

综上,利拉鲁肽联合二甲双胍与缬沙坦治疗合并骨质疏松的糖尿病肾病患者疗效确切,有利于降低患者血糖水平,促进骨生成、抑制骨吸收,改善肾功能及血管内皮功能。

参考文献

[1] Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus; a review of the literature[J]. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2021, 18(6): 14791641211058856.

[2] Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic nephropathy: an overview[J]. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N J)*, 2020, 2067: 3-7.

[3] Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the ageing skeleton[J]. *Subcellular Biochemistry*, 2019, 91: 453-476.

[4] 嵇星辰,王明欣,陈少华,等. 中国绝经后 2 型糖尿病患者骨质疏松影响因素的 Meta 分析[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(4): 504-511.

[5] 薛国强,卫欣欣,姚娜,等. 二甲双胍通过调控 PARP-1 活性对 II 型糖尿病肾脏的保护作用[J]. *昆明医科大学学报*, 2021, 42(6): 29-37.

[6] 马冰. 高剂量缬沙坦对老年糖尿病肾脏疾病伴高血压患者血压及心肾功能的影响[J]. *血栓与止血学*, 2021, 27(3): 368-370, 373.

[7] Mikhail N. Cardiovascular effects of liraglutide[J]. *Current Hypertension Reviews*, 2019, 15(1): 64-69.

[8] 曹茄艳,唐诗,吴小林,等. 利拉鲁肽对初诊断的超重/肥胖糖尿病患者患者的临床效果观察[J]. *实用医院临床杂志*, 2023, 20(3): 136-140.

[9] 李翔,卢艳慧,龚燕平,等. 门诊老年男性 2 型糖尿病患者合并骨质疏松状况调查[J]. *中华保健医学杂志*, 2021, 23(3): 224-227.

[10] Kalra S, Joshi A, Kapoor N. Osteoporosis and diabetes: the dual pandemics[J]. *JPMA the Journal of the Pakistan Medical Association*, 2022, 72(8): 1663-1664.

[11] 王莹,周静威,王珍,等. 糖尿病肾病中西医结合治疗进展[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(12): 1411-1417.

[12] He L. Metformin and systemic metabolism[J]. *Trends in Pharmaceutical Sciences*, 2020, 41(11): 868-881.

[13] 李建超,吴海波,邵凯,等. 沙库巴曲缬沙坦用于 II 型心肾综合征治疗的研究进展[J]. *岭南心血管病杂志*, 2022, 28(3): 277-281.

[14] Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, et al. Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2019, 381(7): 637-646.

[15] 姚胜红,马向华,朱红斌,等. 利拉鲁肽对胰岛素治疗血糖控制欠佳的糖尿病肾脏疾病患者的疗效研究[J]. *徐州医科大学学报*, 2021, 41(4): 267-271.

[16] Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonists semaglutide and liraglutide on kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of SUSTAIN 6 and LEADER[J]. *Circulation*, 2022, 145(8): 575-585.

[17] 汤巍,范莹莹,刘娜. 基于炎症和氧化应激探究利拉鲁肽对糖尿病大鼠肾功能的保护作用[J]. *西北药学杂志*, 2020, 35(4): 539-543.

[18] 林霞,孙启银,徐菊玲. 利拉鲁肽通过介导 O3a/Wnt 信号通路改善骨质疏松大鼠骨密度的研究[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2022, 16(2): 221-225.

[19] Li Z, Li S, Wang N, et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, suppresses osteoclastogenesis through the inhibition of NF- κ B and MAPK pathways via GLP-1R[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 130: 110523.

[20] 来静,李娜,李超. 利拉鲁肽对脂多糖诱导大鼠肺微血管内皮细胞 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(8): 921-924.

[21] 徐伟,何艳,罗涌,等. 利拉鲁肽联合二甲双胍对肥胖 2 型糖尿病患者糖脂代谢、血管内皮功能及微炎症状态的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(6): 1107-1111.

(收稿日期:2023-09-24

修回日期:2023-12-14)