

李良浩, 常颖, 郑艺荣. 卡格列净联合洛塞那肽对 2 型糖尿病胰岛素抵抗患者胰岛功能、YKL-40、PPAR $\gamma$  的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(1): 120-122.

· 临床医学 ·

DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2024.01.029

## 卡格列净联合洛塞那肽对 2 型糖尿病胰岛素抵抗患者胰岛功能、YKL-40、PPAR $\gamma$ 的影响

李良浩<sup>1</sup>, 常颖<sup>2</sup>, 郑艺荣<sup>2</sup>

1. 福建医科大学附属口腔医院, 福建福州 350002; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院, 福建福州 350001

**[摘要]** 目的 研究卡格列净联合洛塞那肽对 2 型糖尿病胰岛素抵抗患者疗效, 及对胰岛功能、血清 YKL-40、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 的影响。方法 选择 2 型糖尿病患者 98 例, 随机均分为对照组(洛塞那肽治疗)和联合组(卡格列净联合洛塞那肽治疗), 比较两组临床疗效、胰岛功能、血清 YKL-40、PPAR $\gamma$  水平、血糖指标及不良反应发生率。结果 联合组治疗总有效率高于对照组( $P < 0.05$ )。两组不良反应总发生率比较差异无显著性( $P > 0.05$ )。与治疗前比较, 两组治疗后胰岛素曲线下面积、胰岛  $\beta$  细胞功能指数、PPAR $\gamma$  升高, 胰岛素抵抗指数、YKL-40、空腹血糖、2 h 餐后血糖、糖化血红蛋白、体质指数降低; 且联合组变化更为显著( $P < 0.05$ )。结论 卡格列净联合洛塞那肽治疗可有效提高 2 型糖尿病胰岛素抵抗患者胰岛功能, 并显著改善 YKL-40、PPAR $\gamma$  水平。

**[关键词]** 卡格列净; 洛塞那肽; 2 型糖尿病; YKL-40; PPAR $\gamma$ ; 胰岛功能

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标识码]** A

### Effects of canagliflozin combined with losenatide on islet function, YKL-40, PPAR $\gamma$ in type 2 diabetes patients with insulin resistance

LI Lianghao<sup>1</sup>, CHANG Ying<sup>2</sup>, ZHENG Yirong<sup>2</sup>

1. The Affiliated Stomatological Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350002, Fujian, China; 2. The 900th Hospital of the Joint Logistic Support Force of the PLA of China, Fuzhou 350001, Fujian, China

**[ABSTRACT]** **Aim** To study the efficacy of canagliflozin combined with losenatide in the treatment of insulin resistance in type 2 diabetes patients, as well as the effect on pancreatic islet function, serum YKL-40, peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ). **Methods** 98 patients with type 2 diabetes were randomly divided into a control group (treated with losenatide) and a combination group (treated with canagliflozin and losenatide). The clinical efficacy, islet function, serum YKL-40 and PPAR $\gamma$  levels, blood glucose indicators, and incidence of adverse reactions of the two groups were compared. **Results** The total effective rate of the combination group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). Compared with before treatment, the area under the insulin curve, pancreatic  $\beta$  cell function index, PPAR $\gamma$  in both groups after treatment were increased, where as insulin resistance index, YKL-40, fasting blood glucose, 2 hour postprandial blood glucose, glycosylated hemoglobin, and body mass index were increased, and the combined group showed more significant changes ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Canagliflozin combined with losenatide can effectively improve the islet function of insulin resistance patients with type 2 diabetes mellitus, and significantly improve YKL-40 and PPAR $\gamma$  Level, which is worth of recommending.

**[KEY WORDS]** canagliflozin; losenatide; type 2 diabetes; YKL-40; PPAR $\gamma$ ; islet function

胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能异常是 2 型糖尿病主要发病机制, 目前针对 2 型糖尿病胰岛素抵抗患者尚无根治方案, 探索其更好的控糖效果是研究的重点。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1,

GLP-1) 类似物制剂洛塞那肽可保护胰岛  $\beta$  细胞功能, 但胰岛  $\beta$  细胞功能损伤时洛塞那肽降糖效果下降, 单一药物治疗效果不理想。卡格列净为新型降血糖药物, 通过钠-葡萄糖协同转运蛋白 (sodium-

**[收稿日期]** 2023-06-19

**[修回日期]** 2023-12-18

**[作者简介]** 李良浩, 主管药师, 研究方向为西药学, E-mail 为 fwsa20230526@163.com。通信作者郑艺荣, 主管药师, 研究方向为西药学, E-mail 为 328823005@qq.com。

glucose cotransporter, SGLT) 减少肾重吸收葡萄糖而发挥降糖作用<sup>[1]</sup>。有研究报道, YKL-40、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 与糖尿病患者胰岛素抵抗存在一定关联<sup>[2-3]</sup>。基于此, 本文探讨卡格列净联合洛塞那肽治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗患者疗效, 及对胰岛功能、血清 YKL-40、PPAR $\gamma$  的影响, 为临床提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选取本院 2020 年 6 月—2022 年 6 月收治的 2 型糖尿病胰岛素抵抗患者 98 例, 随机均分为对照组和联合组。对照组男性 28 例, 年龄 (55.17 $\pm$ 5.27) 岁, 病程 (6.69 $\pm$ 2.71) 月; 联合组男性 30 例, 年龄 (54.71 $\pm$ 5.16) 岁, 病程 (6.71 $\pm$ 2.73) 月。两组基础资料比较差异无显著性 ( $P>0.05$ )。纳入标准: 符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》<sup>[4]</sup> 糖尿病诊断标准; 胰岛素抵抗指数 (insulin resistance index, HOMA-IR) $>2.69$  为胰岛素抵抗<sup>[4]</sup>; 均为初诊患者, 未接受过降糖治疗; 年龄 28~70 岁, 病例资料完整; 患者知情同意。排除标准: 基础生命体征差的重症患者; 1 型糖尿病或妊娠期糖尿病; 严重精神疾病; 过敏体质; 全身感染或恶性肿瘤; 严重并发症; 药物制剂所致糖代谢异常; 长期或正在接受胰岛素治疗; 失访或中途退出。本研究经本院伦理委员会批准。

### 1.2 治疗方法

所有患者入院后均予以运动、饮食指导, 并进行调脂、降压等对症处理。对照组加用洛塞那肽注射液 (江苏豪森药业集团有限公司) 皮下注射治疗, 0.5 mL/次, 每周 1 次, 持续 12 周。联合组在对照组基础上, 口服卡格列净片 (正大天晴药业集团股份有限公司), 100 mg/次, 每日 1 次, 持续 12 周。

### 1.3 临床疗效的评估

参考文献<sup>[5]</sup> 疗效评估标准, 显效: 临床症状治愈, 糖代谢指标下降 $\geq 50\%$ ; 有效: 临床症状改善, 糖代谢指标下降 30%~50%; 无效: 未达到以上标准。总有效率=显效率+有效率。记录两组治疗期间不良反应发生情况。

### 1.4 血糖、胰岛功能、YKL-40、PPAR $\gamma$ 的测定

治疗前、治疗 12 周末抽取静脉血, 检测各组空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、2 h 餐后血糖 (2 hours post-meal blood glucose, 2 hPBG)、糖化血

蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 水平; 采用双抗体夹心酶免疫吸附法测定血清 YKL-40、PPAR $\gamma$  水平, 配套试剂盒购自上海罗氏诊断试剂有限公司。于治疗前、治疗 12 周末行口服葡萄糖耐量试验, 检测胰岛素水平。参考文献<sup>[6]</sup> 计算胰岛素曲线下面积 (area under curve insulin, AUC-I)、HOMA-IR、胰岛  $\beta$  细胞功能指数 (pancreatic  $\beta$  cell function index, HOMA- $\beta$ )。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件分析数据。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 采用  $t$  检验; 计数资料以例 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验。  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效和不良反应的比较

联合组治疗总有效率高于对照组 ( $P<0.05$ ; 表 1)。不良反应对照组低血压 1 例、泌尿系感染 2 例; 联合组低血糖 3 例, 泌尿系感染 1 例, 均自行缓解或治愈。两组不良反应总发生率比较, 差异无显著性 (8.16% 比 6.12%,  $P>0.05$ )。

表 1 两组临床疗效的比较 ( $n=49$ ) 例 (%)

分组	显效	有效	无效	总有效
对照组	14(28.57)	21(42.86)	14(28.57)	35(71.43)
联合组	21(42.86)	23(46.94)	5(10.20)	44(89.80) <sup>a</sup>

注: a 为  $P<0.05$ , 与对照组比较。

### 2.2 两组胰岛功能、血糖等的比较

与治疗前比较, 两组治疗后 AUC-I、HOMA- $\beta$  升高, HOMA-IR、FBG、2 hPBG、HbA1c、体质指数降低; 且联合组变化更为显著 ( $P<0.05$ ; 表 2)。

### 2.3 两组 YKL-40、PPAR $\gamma$ 的比较

与治疗前比较, 两组治疗后 PPAR $\gamma$  升高, YKL-40 降低; 且联合组变化更为显著 ( $P<0.05$ ; 表 2)。

## 3 讨论

2 型糖尿病治疗主要目的是纠正血糖、血脂, 保护胰岛  $\beta$  细胞功能, 临床常用药包括 GLP-1 受体类似物制剂以及 SGLT2 抑制剂。GLP-1 受体类似物制剂比较常用的为洛塞那肽, 作用功效广泛, 不仅可结合胰腺  $\beta$  细胞的 GLP-1 受体分泌胰岛素, 还可抑制胰高血糖素释放, 延迟胃排空, 用于治疗 2 型糖尿病尤其是胰岛素抵抗者, 有利于降低胰岛素抵抗, 提升胰岛素敏感性。卡格列净属于 SGLT2 抑制剂,

表2 两组胰岛功能、血糖、YKL-40、PPAR $\gamma$ 等的比较( $n=49$ )

指标	AUC-I/ [mU/(L·h)]	HOMA-IR	HOMA- $\beta$	2 hPBG/ (mmol/L)	HbA1c/%	体质指数/ (kg/m <sup>2</sup> )	FBG/ (mmol/L)	YKL-40/ (mmol/L)	PPAR $\gamma$ / (ng/L)
对照组									
治疗前	34.84 $\pm$ 4.21	6.32 $\pm$ 1.13	20.61 $\pm$ 2.54	16.69 $\pm$ 1.62	10.26 $\pm$ 2.31	28.37 $\pm$ 3.92	12.73 $\pm$ 1.32	0.97 $\pm$ 0.28	79.93 $\pm$ 12.61
治疗后	56.58 $\pm$ 12.01 <sup>a</sup>	4.35 $\pm$ 0.90 <sup>a</sup>	64.29 $\pm$ 13.29 <sup>a</sup>	9.22 $\pm$ 1.17 <sup>a</sup>	7.69 $\pm$ 0.72 <sup>a</sup>	26.74 $\pm$ 2.13 <sup>a</sup>	7.69 $\pm$ 0.69 <sup>a</sup>	0.72 $\pm$ 0.23 <sup>a</sup>	105.66 $\pm$ 14.31 <sup>a</sup>
联合组									
治疗前	35.21 $\pm$ 3.97	6.29 $\pm$ 1.09	21.534 $\pm$ 2.53	16.68 $\pm$ 1.57	11.19 $\pm$ 2.43	28.26 $\pm$ 2.96	12.71 $\pm$ 1.33	0.99 $\pm$ 0.26	80.96 $\pm$ 12.54
治疗后	89.03 $\pm$ 15.21 <sup>ab</sup>	2.82 $\pm$ 0.21 <sup>ab</sup>	85.46 $\pm$ 18.26 <sup>ab</sup>	7.00 $\pm$ 1.08 <sup>ab</sup>	6.26 $\pm$ 0.69 <sup>ab</sup>	24.31 $\pm$ 2.07 <sup>ab</sup>	5.88 $\pm$ 0.41 <sup>ab</sup>	0.58 $\pm$ 0.18 <sup>ab</sup>	125.39 $\pm$ 18.34 <sup>ab</sup>

注:a为 $P<0.05$ ,与同组治疗前比较;b为 $P<0.05$ ,与对照组治疗后比较。

可促进机体内多余葡萄糖排出体外,控制血糖水平。单一药物治疗2型糖尿病已不能获得更好的控糖效果,而这两种药物存在互补作用机制,专家建议联合治疗<sup>[7]</sup>。

本研究发现,联合组治疗总有效率高于对照组,提示卡格列净、洛塞那肽联合使用可提高2型糖尿病胰岛素抵抗患者治疗效果。与治疗前比较,两组治疗后12周末AUC-I、HOMA- $\beta$ 升高,HOMA-IR、FBG、2 hPBG、HbA1c、体质指数降低,且联合组变化更为显著,提示卡格列净、洛塞那肽二者联合可改善2型糖尿病胰岛素抵抗患者胰岛素抵抗情况,从而调控血糖。分析其原因,可能是因为洛塞那肽可促进胰岛素合成与分泌,增加胰岛素对葡萄糖的敏感性,提高胰岛素介导的葡萄糖利用<sup>[8]</sup>;卡格列净可促进葡萄糖排除来降血糖,增强肝脏及肌肉等组织胰岛素敏感性,进而改善患者胰岛素抵抗情况,降低患者血糖水平及改善肥胖情况<sup>[9]</sup>。

YKL-40是细胞凋亡、增殖及分化过程中重要的蛋白因子,糖尿病患者YKL-40水平呈异常升高状态,且与血脂参数、胰岛素抵抗存在关联<sup>[10]</sup>。PPAR $\gamma$ 可调节脂肪、糖类代谢,降低机体对胰岛素的抵抗<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,与治疗前比较,两组治疗后PPAR $\gamma$ 升高,YKL-40降低,且联合组变化更为显著,表明卡格列净、洛塞那肽二者联合可有效调节2型糖尿病胰岛素抵抗患者血清YKL-40、PPAR $\gamma$ 水平,从而促进糖代谢及胰岛素抵抗的改善。

GLP-1受体类似物制剂降糖作用具有血糖依赖性,单用几乎不会出现低血糖反应,而SGLT2抑制剂单药治疗的低血糖事件发生率为3%~4%<sup>[12]</sup>。本研究发现,两组不良反应总发生率比较,差异无显著性,可能与治疗期间严密检测血糖有关。

综上所述,卡格列净联合洛塞那肽治疗可快速纠正2型糖尿病胰岛素抵抗患者血糖异常,提高胰

岛功能,并显著改善YKL-40、PPAR $\gamma$ 水平,疗效确切且未增加不良反应,临床应用价值较高。

#### [参考文献]

- [1] VIIGIMAA M, SACHINIDIS A, TOUMPOURLEKA M, et al. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(2): 110-116.
- [2] 周伟. 胰岛素联合达格列净治疗2型糖尿病的临床疗效及其安全性[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(21): 81-83.
- [3] 马刚, 孙家忠. GLP-1 RAs联合恩格列净对2型糖尿病患者的治疗效果及对胰岛素抵抗的影响[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(18): 2500-2504.
- [4] 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.
- [5] 李秀钧. 代谢综合征胰岛素抵抗综合征[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [6] SALGAÇO M K, OLIVEIRA L G S, COSTA G N, et al. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(23/24): 9229-9238.
- [7] 梁斌, 李兰, 魏东. 聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍对2型糖尿病患者的临床疗效[J]. *川北医学院学报*, 2021, 36(2): 246-249.
- [8] 张梦瑶, 牛妹, 张弛, 等. 聚乙二醇洛塞那肽注射液(PEX168)联合胰岛素对2型糖尿病合并骨质疏松患者糖代谢、骨代谢的影响[J]. *河北医药*, 2022, 44(12): 1822-1825.
- [9] 苏海玉, 张宏颖, 杨俐, 等. 卡格列净联合阿卡波糖对2型糖尿病患者miR-144、NLRP3 mRNA及MCP-1水平的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(4): 420-423.
- [10] 殷安康, 王逸, 赵翔宇, 等. 肥胖与非肥胖2型糖尿病患者血清YKL-40水平差异及与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *中华保健医学杂志*, 2019, 21(4): 309-312.
- [11] 王亮, 刘安宁, 李红玲, 等. 黄芩素调节PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1信号通路干预NAFLD大鼠肝功能和胰岛素抵抗研究[J]. *现代医学*, 2023, 51(1): 17-23.
- [12] 王燕, 张秀娟. 聚乙二醇洛塞那肽对肥胖2型糖尿病患者体重、腰围和内脏脂肪面积的影响[J]. *山东医药*, 2022, 62(25): 35-38.

(此文编辑 朱雯霞)