



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.019

· 临床诊治经验与教训 ·

司美格鲁肽对初诊 2 型糖尿病患者骨密度及血清糖基化终末产物水平的影响

白亚宁 王君 李立琴 张璞 杨曦 孙梦楚

[关键词] 司美格鲁肽; 糖基化终末产物; 骨密度; 2 型糖尿病

[中图分类号] R825.8 [文献标识码] B

国际糖尿病联盟预测,至 2030 年 20~79 岁的糖尿病患者数量将超过 6 亿,且 2 型糖尿病(T2DM)患者占比超过 90%^[1];糖基化终末产物(AGEs)是一组在生物大分子的残基与还原糖的醛基通过糖基化反应产生的一系列具有高度活性的终产物总称。目前相关研究进展显示,AGEs 升高是糖尿病各种并发症及合并症的高危因素^[2],而司美格鲁肽作为近年被国家药品监督管理局(CFDA)批准的新型胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1 RA)类药物,具有优效降糖、高安全性、长半衰期等优势,广泛应用于 T2DM 患者^[3]。本研究旨在探究司美格鲁肽对初诊 T2DM 患者血清 AGEs 水平及骨密度(BMD)的影响,为预防 T2DM 患者骨质疏松(OP)并发症提供用药参考。

对象与方法

1. 对象:选取 2022 年 3 月~2022 年 10 月就诊于保定第一中心医院的初诊 T2DM 患者 90 例,将其随机分为二甲双胍治疗组(对照组)和二甲双胍+司美格鲁肽治疗组(实验组),每组 45 例。纳入标准:(1)年龄 18~60 周岁;(2)均符合 2020 年《中国 2 型糖尿病防治指南》^[4]中 T2DM 的诊断标准;(3)均首次确诊 T2DM,且研究前均未接受任何降糖治疗。(4)BMD: $-2.5 \text{ SD} < T \text{ 值} < -1.0 \text{ SD}$ 或 $Z \text{ 值} \leq -2 \text{ SD}$;(5)入组后长期居于本地,保证随访。排除标准:(1)合并糖尿病急性并发症、严重慢性并发症或慢性并发症急性发作;(2)严重的心脑血管疾病及肝肾、胃肠道功能障碍;(3)有甲状腺髓样恶性肿瘤或其他恶性肿瘤病史;(4)妊娠或哺乳期及近期有生育计划的女性或男性;(5)伴有可能影响骨代谢的其他内分泌相关性疾病或近 3 个月内服用过对骨代谢产生影响的药物;(6)既往有病理性骨折病史、胰腺炎病史;(7)绝经女性或有子宫、卵巢切除术等病史。本研究已通过保定市第一中心医院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方案:所有患者均给予糖尿病个体化饮食、体育锻炼、生活宣教指导。在此基础上,对照组每日口服盐酸二甲双胍片,最大剂量 2 g/日;实验组在对照组基础上联合司美格鲁肽

治疗,司美格鲁肽起始剂量为每周 1 次 0.25 mg 皮下注射,若无不可耐受的不良反应,4 周后加至 0.50 mg,维持该剂量直至随访周期结束。定期门诊随访,血糖控制标准:空腹血糖(FPG) $\leq 7 \text{ mmol/L}$,餐后 2 小时血糖(2 h PG) $\leq 10 \text{ mmol/L}$ 。两组患者均连续治疗 24 周。

(2)观察指标:①一般资料及实验室检查指标,包括性别、年龄、BMI、FPG、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、总 I 型胶原氨基端延长肽(TP I NP)、I 型胶原羧基末端肽 β 特殊序列(β -CTX)、25 羟基维生素 VD(25-OH-VD)、骨钙素(OC)、碱性磷酸酶(ALP)、血清 AGEs 水平,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR): $\text{HOMA-IR} = \text{FPG}(\text{mmol/L}) \times \text{FINS}(\mu\text{U/ml}) / 22.5$ 。②BMD:治疗前后左股骨颈及腰椎 2~4(L2~4)BMD,由我院放射科统一培训的专业人员采用双能 X 线骨密度仪检测。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 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;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多元线性回归分析评估血清 AGEs 水平与 BMD 的相关性。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者研究完成情况:对照组中 5 例患者因血糖控制不达标退出,最终 40 例按时随访并完成研究;实验组中 45 例患者均遵医嘱用药,依从性高,其中 7 例出现消化道不良反应,用药 2 周后症状逐渐消失,最终 45 例均按时随访并完成研究。

2. 两组患者一般资料比较:对照组男 21 例、女 19 例,平均年龄 (49.58 ± 6.26) 岁,平均 BMI $(27.81 \pm 3.37) \text{ kg/m}^2$;实验组男 23 例、女性 22 例,平均年龄 (45.56 ± 10.01) 岁,平均 BMI $(27.06 \pm 3.56) \text{ kg/m}^2$ 。两组患者年龄、性别、BMI 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3. 两组患者治疗前后 BMI、实验室检查指标及 BMD 比较:两组患者治疗前所有指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后 FPG、HbA1c、BMI、FINS、HOMA-IR、 β -CTX、AGEs 均低于同组治疗前,OC、ALP、TP I NP 均高于同组治疗前;实验组治疗后 L2~4 及左股骨颈 BMD 均高于同组治疗前,FPG、HbA1c、BMI、HOMA-IR、 β -CTX 及 AGEs 水平均低于同期对照组,OC、ALP、TP I NP、L2~4 及左股骨颈 BMD 均高于同期对照组($P < 0.05$)。见表 1。

基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目计划(GZ2022088)

作者单位:067000 河北承德,承德医学院研究生学院(白亚宁);保定市第一中心医院内分泌科(王君、李立琴、张璞、杨曦、孙梦楚)

通讯作者:王君, E-mail: ztywj5109@163.com

表 1 两组患者治疗前后 BMI、实验室检查指标及 BMD 比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	BMI(kg/m ²)	FINS(μ U/ml)	HOMA-IR	β -CTX(ng/ml)	OC(ng/ml)
对照组	治疗前	40	9.37 \pm 1.4	7.99 \pm 1.10	27.81 \pm 3.37	13.55 \pm 2.50	5.50 \pm 0.34	0.27 \pm 0.08	17.58 \pm 3.91
	治疗后	40	7.14 \pm 0.93 ^a	6.59 \pm 0.71 ^a	26.91 \pm 3.19 ^a	12.17 \pm 2.64 ^a	3.75 \pm 0.43 ^a	0.19 \pm 0.08 ^a	20.81 \pm 5.10 ^a
实验组	治疗前	45	9.22 \pm 1.33	7.94 \pm 0.75	27.06 \pm 3.56	13.97 \pm 2.95	5.57 \pm 0.52	0.31 \pm 0.053	18.43 \pm 3.54
	治疗后	45	6.15 \pm 0.85 ^{ab}	6.03 \pm 0.35 ^{ab}	23.97 \pm 3.16 ^{ab}	11.38 \pm 2.71 ^a	2.84 \pm 0.42 ^{ab}	0.15 \pm 0.06 ^{ab}	26.88 \pm 4.52 ^{ab}
组别		例数	ALP(U/L)	TP I NP(ng/ml)	25-OH-VD(ng/ml)	AGEs(pg/ml)	L2 ~ 4 BMD(g/cm ²)	左股骨颈 BMD(g/cm ²)	
对照组	治疗前	40	71.34 \pm 21.64	38.75 \pm 4.79	16.25 \pm 5.61	254.43 \pm 22.38	0.75 \pm 0.11	0.68 \pm 0.08	
	治疗后	40	73.18 \pm 21.41 ^a	44.02 \pm 4.34 ^a	15.80 \pm 5.39	169.52 \pm 17.02 ^a	0.78 \pm 0.10	0.71 \pm 0.12	
实验组	治疗前	45	70.89 \pm 19.52	38.92 \pm 5.49	16.10 \pm 3.47	245.56 \pm 28.43	0.72 \pm 0.13	0.71 \pm 0.09	
	治疗后	45	76.39 \pm 23.04 ^{ab}	47.71 \pm 5.35 ^{ab}	15.72 \pm 3.73	122.66 \pm 20.78 ^{ab}	0.86 \pm 0.07 ^{ab}	0.81 \pm 0.07 ^{ab}	

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与同期对照组比较,^b $P < 0.05$

4. 血清 AGEs 水平与 BMD 的相关性分析:多元线性回归分析结果显示,L2 ~ 4 BMD($r = -0.261$)以及左股骨颈 BMD($r = -0.719$)均与血清 AGEs 呈负相关($P < 0.05$)。

讨 论

在我国糖尿病患病率逐年上升的背景下,骨质疏松作为 T2DM 患者常见并发症之一^[5],其患病率可达到糖尿病患者的半数以上^[6],目前国际公认的预测骨折风险的重要指标仍然是 BMD,但大量学者也表明 BMD 联合骨质量(除 BMD 外其他可影响骨强度的因素,包括骨结构、骨转化和骨基质矿化等)才是评估骨强度的重要指标^[7-9]。

AGEs 是体内大分子物质的氨基与还原糖的醛基通过非酶催化产生的一组稳定的终末产物^[10],而糖尿病患者体内的高糖微环境引起的 AGEs 蓄积更是引起糖尿病患者骨强度下降的元凶之一;AGEs 的积累已被发现与糖尿病性骨质疏松症患者骨折风险增加有关^[11-13],就结构特性而言,骨胶原纤维之间化学交联的形成通过增加材料硬度降低了骨生物力学特性。此外,AGEs 及其受体显著抑制成骨细胞增殖及活性,诱导成骨细胞凋亡,同时降低骨吸收和破骨细胞分化过程,进而导致骨重建障碍^[13-14],低骨转换率进一步损害了骨质量、降低 BMD,甚至增加骨折风险^[15]。有研究指出,骨质疏松患者血清 AGEs 水平与 BMD 呈负相关^[16],更有研究证明了骨小梁 AGEs 和 BMD 呈显著负相关^[17],这也与本研究结果一致。

司美格鲁肽作为 GLP-1 RA,有临床研究发现无论是低剂量还是高剂量,其在血糖和体质量控制上均优于其他降糖药物甚至其他 GLP-1RA 制剂^[18],且司美格鲁肽半衰期更长,有较强的心血管获益^[19],甚至可改善肾脏结局^[20],可更好地综合改善 T2DM 患者远期生存质量。有基础研究发现,GLP-1RA 对 AGEs 诱导的慢性糖尿病性骨损伤起到改善骨微结构的作用,其机制可能是通过增加 OC、ALP 来抑制骨吸收^[21-23]、也可能是通过抑制 AGEs 表达来改善骨胶原的降解^[24],进一步促进成骨分化和骨形成^[25-26],本研究结果与之相符。

综上,二甲双胍和司美格鲁肽均可有效控制 T2DM 患者血糖,且可改善 T2DM 患者骨代谢、胰岛素抵抗及 BMD,且能优效降低血清 AGEs 水平;二者联用患者获益更大,尤其是在改善 BMD 方面,司美格鲁肽效果更显著,血清 AGEs 与 BMD 呈负相关。

新型司美格鲁肽口服制剂即将在我国上市,皮肤自体荧光作为一种非侵入性的评估皮肤 AGEs 水平的替代方法也逐渐

普及,除此之外,以上大量文献已证明 AGEs 与骨结构、骨转化和骨基质矿化等显著相关,AGEs 或许可作为一种评估骨质量的指标之一。因此,无创皮肤 AGEs 检测未来在评估患者骨质量方面有很大的潜能,甚至作为单用 BMD 评估患者骨强度的不足之处的补充,后期我们也将扩大样本量,进一步观察患者用药后的不良反应,采用更完善的临床试验方案进行研究。

参 考 文 献

[1] Sun H,Saedi P,Karuranga S,et al. IDF diabetes atlas:global,regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract,2022,183:109119.

[2] Khalid M,Petroianu G,Adem A. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives [J]. Biomolecules, 2022,12(4):542.

[3] 张凤丽,张东风,赵一楠,等. 司美格鲁肽对 2 型糖尿病患者心血管危险因素的影响[J]. 中国医药,2022,17(12):1800-1803.

[4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.

[5] 赵丽君,谢静萍,崔玉香,等. 老年 2 型糖尿病合并骨质疏松症临床危险因素分析[J]. 临床军医杂志,2021,49(9):1055-1057.

[6] 苏婧,潘韦韦,崔镇海,等. 糖尿病性骨质疏松中西医结合发病机制及治疗的研究进展[J]. 吉林中医药,2023,45(5):612-617.

[7] 周剑,华兴一,汤健. 骨质疏松性骨折的诊疗与防治[J]. 临床内科杂志,2020,37(5):331-334.

[8] Martínez-Montoro JI, García-Fontana B, García-Fontana C, et al. Evaluation of Quality and Bone Microstructure Alterations in Patients with Type 2 Diabetes: A Narrative Review [J]. Clin Med,2022,11(8):2206.

[9] Schwartz AV. Diabetes, bone and glucose-lowering agents[J]. Diabetologia,2017,60(7):1163-1169.

[10] 刘畅,王娜,李玉坤,等. 晚期糖基化终末产物对骨组织细胞代谢的影响[J]. 中国组织工程研究,2020,24(27):4376-4382.

[11] Lamb LS,Alfonso H,Norman PE,et al. Advanced Glycation End Products and esRAGE Are Associated With Bone Turnover and Incidence of Hip Fracture in Older Men [J]. Clin Endocrinol Metab,2018,103(11):4224-4231.

[12] Dhaliwal R,Ewing SK,Vashishth D,et al. Greater Carboxy-Methyl-Lysine Is Associated With Increased Fracture Risk in Type 2 Diabetes [J]. Bone Miner Res,2022,37(2):265-272.

[13] Choi DH,Lee SM,Lim SA,et al. Feasibility of Serum Pentosidine Level as a Potential Risk Factor for Osteoporotic Vertebral Compression Fracture[J]. Asian Spine,2018,12(6):992-997.

[14] Yamamoto M,Sugimoto T. Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength[J]. Curr Osteoporos Rep,2016,14(6):320-326.

[15] Lekkala S,Taylor EA,Hunt HB,et al. Effects of Diabetes on Bone Material Properties[J]. Curr Osteoporos Rep,2019,17(6):455-464.

[16] Ge W,Jie J,Yao J,et al. Advanced glycation end products promote osteoporosis by inducing ferroptosis in osteoblasts [J]. Mol Med Rep, 2022,25(4):140.

[17] Haffer H,Chiapparelli E,Muellner M,et al. Bone collagen quality in lumbar fusion patients:the association between volumetric bone mineral density and advanced glycation endproducts [J]. Eur Spine,2023,32(5):1678-1687.

[18] Pratley RE,Aroda VR,Lingvay I,et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised,open-label,phase 3b trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2018,6(4):275-286.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.020

· 病例报告 ·

以左侧肢体无力为首发症状的主动脉夹层一例

曹丽伟 吴乐 叶鸿翔 刘菲 武强

[关键词] 急性脑梗死; 主动脉夹层; 静脉溶栓; 动脉接触溶栓; 胸部 CT

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] B

患者,女,67岁,因“突发左侧肢体无力1.5小时”于2022年1月15日11时30分由120送入我院急诊科。患者入院前1.5h无明显诱因出现左侧肢体无力,行走受限伴吐词不清,无头晕、头痛、恶心、呕吐、吞咽困难、肢体抽搐、胸痛、胸闷及呼吸困难。自发病以来,患者精神不佳,未进食且二便未解,体力下降;近期体重无明显变化,既往有高血压病史,口服药物不详,平素血压控制在140/85mmHg左右;其余无特殊。急诊体格检查:左上肢血压162/89mmHg,右上肢血压165/90mmHg,T 36.4℃、R 20次/min,P 52次/min,嗜睡、言语含糊,双侧瞳孔等大等圆,直径为3mm,对光反射存在,无眼震,双眼向左侧注视麻痹,左侧中枢性面瘫,疼痛刺激左侧肢体无回缩,右侧肢体可见自主活动,左侧肢体肌张力高,病理征未引出,颈软无抵抗。美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分17分。心肺及腹部体格检查未见明显异常。主要辅助检查及实验室检验结果:头颅CT平扫未见异常;头颅弥散加权成像(DWI)显示右侧额颞顶枕叶多发点片状、脑回样急性脑梗死,见图1;心电图提示窦性心动过缓,凝血功能:D-二聚体11.17mg/L;钾离子3.32mmol/L。血常规、肝肾功能、血糖均正常。初步诊断为急性脑梗死,于2022年1月15日12时28分予重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)5.5mg(总量10%)静脉注射1min,12时29分予rt-PA 50.3mg(总量90%)静脉注射维持1h。从到达医院至溶栓治疗时间(DNT)58min。神经外科会诊后建议急诊行全脑血管造影(DSA)并行动脉取栓术治疗,见图2。造影过程中未见明确大动脉狭窄或闭塞,因此考虑患者症状可能由末梢动脉微小血

栓栓塞所致,遂经颈内动脉予盐酸替罗非班氯化钠注射液8ml于15min内缓慢推注治疗。术中患者突发血压低,无尿,持续去甲肾上腺素泵入,血压维持在90/50mmHg左右,术后带气管插管转入ICU进一步观察治疗。患者转入ICU当天复查血常规提示RBC计数 $3.38 \times 10^{12}/L$,血红蛋白104g/L及PLT计数 $122 \times 10^9/L$,脑钠肽(BNP)正常。肌钙蛋白I 18.3pg/ml(正常值<11.6pg/ml)。患者收缩压持续下降,波动于60~90mmHg之间,双下肢可见花斑样改变,无尿。遂予去甲肾上腺素持续泵入,患者血压仍持续偏低,心率逐渐增快至120~140次/min,心脏彩超检查结果提示心包积液。进一步行胸部一站式CT血管成像(CTA)提示主动脉夹层(AD)Stanford A型,见图3。家属拒绝进一步治疗,要求放弃治疗出院。

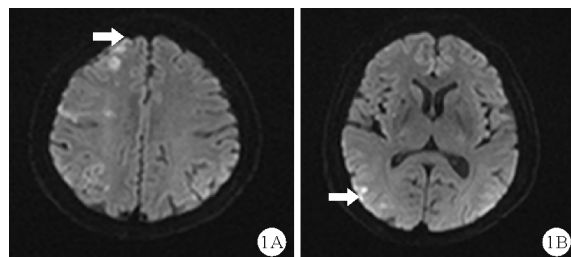


图1 患者急诊头颅DWI图像(A:右侧额叶散在高信号,如白色箭头所示;B:右侧枕叶散在高信号,如白色箭头所示)

讨论

AD是指主动脉内膜撕裂后腔内血液进入动脉壁中层,从而形成夹层血肿,形成真、假腔病理改变的严重主动脉疾病。其临床特点为起病急,突发剧烈疼痛,伴有血压脉搏改变、心脏影响以及其他脏器或肢体缺血等症状。AD是急性脑梗死的少

作者单位:430050 武汉,泰康同济(武汉)医院神经内科

通讯作者:武强,E-mail:wuqianglbt@163.com

- [19] 华炳红,张菊云,郑地明,等. 司美格鲁肽对链脲佐菌素诱导的糖尿病心肌病大鼠的保护作用及其机制研究[J]. 疑难病杂志,2022,21(7):742-747.
- [20] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2019, 394(10193):121-130.
- [21] Xie B, Chen S, Xu Y, et al. The Impact of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on Bone Metabolism and Its Possible Mechanisms in Osteoporosis Treatment[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:697442.
- [22] Yang L, Yang J, Pan T, et al. Liraglutide increases bone formation and inhibits bone resorption in rats with glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Endocrinol Invest, 2019, 42(9):1125-1131.
- [23] Wen B, Zhao L, Zhao H, et al. Liraglutide exerts a bone-protective effect in ovariectomized rats with streptozotocin-induced diabetes by inhibiting osteoclastogenesis[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6):5077-5083.

- [24] Tong C, Liang H, Liu X, et al. The protective effects of exenatide against AGEs-induced articular matrix degradation in human primary chondrocytes[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(4):2081-2089.
- [25] Wu X, Li S, Xue P, et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, facilitates osteogenic proliferation and differentiation in MC3T3-E1 cells through phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT), extracellular signal-related kinase (ERK) 1/2, and cAMP/protein kinase A (PKA) signaling pathways involving β -catenin[J]. Exp Cell Res, 2017, 360(2):281-291.
- [26] Zhang M, Xie Y, Zhou Y, et al. Exendin-4 enhances proliferation of senescent osteoblasts through activation of the IGF-1/IGF-1R signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 516(1):300-306.

(收稿日期:2023-05-11)

(本文编辑:高婷)