

艾塞那肽对糖尿病自主神经病变患者氧化应激状态、血糖水平及心率变异性的影响

鲁 辛, 朱 巍, 张 晶, 高建勤, 郭彩红, 王瑞青

北京航天总医院内分泌科, 北京 100076

摘要: **目的** 探讨艾塞那肽对糖尿病自主神经病变(DAN)患者氧化应激、血糖及心率变异性的影响。**方法** 选取2015年4月—2017年4月在北京航天总医院治疗的DAN患者128例,根据患者最终选取的治疗方案分为观察组($n=67$)和对照组($n=61$),对照组给予常规糖尿病治疗方案,观察组在对照组基础上给予sc艾塞那肽,2次/d,5 μg /次,总疗程12周。观察两组患者氧化应激、血糖及心率变异性情况。**结果** 观察组治疗餐后2 h血糖(2h-PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)和体质指数(BMI)分别为(7.02 ± 1.37) mmol/L、(6.71 ± 1.82)%和(24.89 ± 1.03) kg/m²,均显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗后丙二醛(MDA)、同型半胱氨酸(Hcy)分别为(2.51 ± 0.91) mol/L和(12.03 ± 3.11) $\mu\text{mol/L}$,均显著低于对照组($P < 0.05$),而超氧化物歧化酶(SOD)为(37.10 ± 5.03) mU/L,显著高于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗后总体标准差(SDNN)、差值均方的平方根(RMSSD)、爱丁堡指数(PNN50)、极频(VLF)、低频(LF)、高频(HF)分别为(50.25 ± 8.10) ms、(26.02 ± 5.55) ms、(12.01 ± 1.32)%、(86.02 ± 8.22) ms²、(71.14 ± 7.05) ms²、(42.10 ± 8.33) ms²,均显著高于对照组($P < 0.05$),而LF/HF为(1.72 ± 0.48),显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 艾塞那肽能有效控制DAN患者血糖,改善患者BMI和心率变异指标,减轻氧化应激反应。

关键词: 艾塞那肽; 糖尿病; 自主神经病变; 氧化应激; 血糖; 心率变异性

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)09-1680-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.023

Effect of exenatide on oxidative stress, blood glucose control and heart rate variability in patients with DAN

LU Xin, ZHU Wei, ZHANG Jin, GAO Jianqin, GUO Caihong, WANG Ruiqing

Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076, China

Abstract: Objective To investigate the effect of exenatide can effectively control the blood sugar of DAN patients, improve the body mass index and heart rate variability, and inhibit oxidative stress. on oxidative stress, blood glucose control and heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy (DAN). **Methods** 128 patients with DAN in our hospital from April 2015 to April 2017 were selected, they were divided into observation group ($n = 67$) and control group ($n = 61$) according to the final treatment plan, the control group was given routine diabetes treatment, and the observation group was given exenatide on the basis of the control group, the changes of oxidative stress, blood glucose and heart rate variability were observed in the two groups. **Results** After treatment, the 2h-PG, HbA1c and BMI in the observation group were (7.02 ± 1.37) mmol/L, (6.71 ± 1.82)% and (24.89 ± 1.03) kg/m², which were all lower than those in the control group ($P < 0.05$). The MDA and Hcy in the observation group after treatment were (2.51 ± 0.91) mol/L and (12.03 ± 3.11) $\mu\text{mol/L}$, significantly lower than the control group ($P < 0.05$), and SOD (37.10 ± 5.03) mU/L, significantly higher than the control group ($P < 0.05$). The SDNN, RMSSD, PNN50, VLF, LF and HF in observation group after treatment were (50.25 ± 8.10) ms, (26.02 ± 5.55) ms, (12.01 ± 1.32)%, (86.02 ± 8.22) ms², (71.14 ± 7.05) ms² and (42.10 ± 8.33) ms², were significantly higher than the control group ($P < 0.05$), and LF/HF was (1.72 ± 0.48), significantly lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Exenatide can effectively control the blood glucose of DAN patients, improve the body mass index and heart rate variability, and inhibit oxidative stress.

Keywords: Exenatide; diabetes; autonomic neuropathy; oxidative stress; blood glucose; heart rate variability

收稿日期: 2018-03-28

第一作者: 鲁 辛(1981—),女,主治医师,博士研究生,主要从事胰岛细胞损伤机制研究。E-mail: yzj57643@163.com

糖尿病神经病变(DAN)是糖尿病常见并发症之一,病变可累及中枢神经及周围神经,远端感觉神经病变是最常见的病变,占有糖尿病神经病变的50%以上^[1]。糖尿病神经病变的病因及发病机制目前尚不完全清楚,目前认为是多因素作用的结果。

研究显示,机体氧化应激及炎症反应在DAN的发病过程中具有重要的作用^[2]。艾塞那肽(exenatide)一种新的降糖药物,具有良好降糖效果和全身保护作用^[3]。研究显示,艾塞那肽具有减少氧化应激、降低炎症反应的作用^[4]。本研究探讨艾塞那肽对糖尿病自主神经病变(DAN)患者氧化应激、血糖及心率变异性的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年4月—2017年4月在北京航天总

医院治疗的DAN患者128例,纳入标准:(1)糖尿病诊断符合WHO制订的诊断标准;(2)自主神经功能异常有以下检查中的2项及以上:①Valsalva试验 ≤ 1.1 ;②站立后第30次与第15次心搏R-R间期比值 < 1.01 ;③握拳试验 ≤ 10 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);④深呼吸每分钟HR差 ≤ 10 次;⑤体位性低血压 > 30 mmHg;(3)患者及家属知情同意。排除标准:(1)1型糖尿病;(2)心电图示有心律失常及缺血改变;(3)正服用 β 受体阻滞剂、阿托品等药物;(4)有高血压、严重肝肾功能受损、恶性肿瘤、糖尿病酮症酸中毒等疾病。根据患者最终选取的治疗方案分为观察组($n=67$)和对照组($n=61$),两组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义,见表1。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	男/女	年龄/岁	糖尿病病程/年	DAN病程/年
对照	61	33/28	49.83 $\pm$ 6.01	13.10 $\pm$ 2.03	2.41 $\pm$ 0.77
观察	67	38/29	50.39 $\pm$ 5.93	13.28 $\pm$ 2.11	2.54 $\pm$ 0.82

1.2 治疗方法

对照组给予常规糖尿病治疗方案,包括磺脲类药物、 α 糖苷酶抑制剂以及胰岛素增敏剂,总疗程为12周,具体剂量视病情而定;观察组在对照组基础上给予艾塞那肽注射液(美国礼来,规格10 μ g),2次/d皮下注射,5 μ g/次,总疗程12周。

1.3 检查方法

葡萄糖氧化酶法检测血糖指标空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2h-PG),免疫比浊法检测糖化血红蛋白(HbA1c)。治疗前后抽取患者静脉血清采用酶联免疫双抗体夹心法检测血清中丙二醛(MDA)、同型半胱氨酸(Hcy)以及超氧化物歧化酶(SOD)水平,试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

心率变异性(HRV)指标:在治疗前后行欧姆龙Omron全自动无创动脉检测仪检查,总体标准差(SDNN)、差值均方的平方根(RMSSD)、爱丁堡指数(PNN50)、极频(VLF)、低频(LF)、高频(HF)、LF与HF的比值(LF/HF)。

1.4 统计学处理

统计分析采用SPSS19.0软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较使用 t 检验,计数资料比较

使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后血糖相关指标及体质指数(BMI)比较

观察组对照组治疗后FPG、2h-PG、HbA1c均较治疗前改善($P<0.05$);观察组和对照组治疗后FPG比较差异无统计学意义;观察组治疗后2h-PG、HbA1c和BMI均低于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组治疗前后氧化应激指标比较

对照组治疗前后MDA、SOD和Hcy比较差异无统计学意义;观察组治疗后MDA、SOD和Hcy均较治疗前显著改善($P<0.05$);观察组治疗后MDA和Hcy均显著低于对照组($P<0.05$),而SOD显著高于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组治疗前后心率变异性指标比较

对照组治疗前后心率变异性指标比较差异无统计学意义;观察组治疗后心率变异性指标均较治疗前显著改善,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后SDNN、RMSSD、PNN50、VLF、LF和HF显著高于对照组,而LF/HF显著低于对照组,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表2 两组治疗前后血糖相关指标及 BMI 比较

Table 2 Comparison on blood glucose related indexes and BMI before and after treatment between two groups

组别	n/例	FPG/(mmol·L ⁻¹)		2h-PG/(mmol·L ⁻¹)		HbA1c/%		BMI/(kg·m ⁻²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	61	9.05±1.03	6.20±0.90*	14.18±2.01	9.27±1.16*	8.93±1.66	7.31±1.70*	26.20±1.18	26.31±0.99
观察	67	9.02±1.12	6.11±0.84*	14.21±2.17	7.02±1.37*#	9.01±1.72	6.71±1.82*#	26.38±1.12	24.89±1.03*

与同组治疗前比较: **P*<0.05; 与对照组治疗后比较: #*P*<0.05**P*<0.05 vs same group before treatment; #*P*<0.05 vs control group after treatment

表3 两组治疗前后氧化应激指标比较

Table 3 Comparison on oxidative stress indicators before and after treatment between two groups

组别	n/例	MDA/(mmol·L ⁻¹)		SOD/(mU·L ⁻¹)		Hcy/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	61	4.43±1.01	4.35±0.97	28.90±4.33	29.08±4.49	17.30±3.82	17.02±3.45
观察	67	4.40±0.98	2.51±0.91*#	29.01±4.27	37.10±5.03*#	17.35±4.01	12.03±3.11*#

与同组治疗前比较: **P*<0.05; 与对照组治疗后比较: #*P*<0.05**P*<0.05 vs same group before treatment; #*P*<0.05 vs control group after treatment

表4 两组治疗前后心率变异性指标比较

Table 4 Comparison on heart rate variability before and after treatment between two groups

组别	n/例	时间	SDNN/ms	RMSSD/ms	PNN50/%	VLF/ms ²	LF/ms ²	HF/ms ²	LF/HF
对照	61	治疗前	26.38±5.41	14.01±4.47	6.50±0.96	63.49±9.02	61.23±6.10	19.58±5.03	3.11±0.97
		治疗后	28.22±6.71	15.10±4.82	7.09±1.05	66.34±9.11	61.23±6.10	22.17±7.20	2.92±1.01
观察	67	治疗前	27.10±5.57	13.56±4.29	6.46±1.01	62.48±8.17	60.15±6.23	20.14±4.28	3.02±0.93
		治疗后	50.25±8.10*#	26.02±5.55*#	12.01±1.32*#	86.02±8.22*#	71.14±7.05*#	42.10±8.33*#	1.72±0.48*#

与同组治疗前比较: **P*<0.05; 与对照组治疗后比较: #*P*<0.05**P*<0.05 vs same group before treatment; #*P*<0.05 vs control group after treatment

2.4 两组不良反应情况

治疗初期, 对照组患者有 4 例出现腹部不适, 而观察组有 6 例出现一过性恶性, 均未给予特殊处理自行缓解, 两组患者治疗期间均未出现低血糖、低血压、肝肾功能损害及药物过敏。

3 讨论

糖尿病是一种终身性的代谢性疾病, 糖尿病引起的并发症对身体危害很大。DAN 是糖尿病常见并发症之一。临床调查显示, 糖尿病诊断后 10 年内有明显的 DAN 的发生^[5]。DAN 患者常易发生无痛性心肌梗死及心脏猝死, 是导致患者死亡的重要因素之一^[6]。DAN 具有高致残率和死亡率, 如不得到有效的治疗, 会对患者造成极大的损害。早期诊断和治疗是防治糖尿病神经病变的基本措施。但早期 DAN 的症状不明显或无症状^[7], 容易漏诊而致患者病情得不到及时诊治。因此探索 DAN 发病机制,

有助于为 DAN 的诊断及程度判断提供依据, 以便及时进行干预和治疗。DAN 确切发病机制尚不完全清楚, 目前认为是多因素共同作用的结果。研究显示, 遗传因素、代谢紊乱、氧化应激、神经营养因子缺乏、免疫因素等均在 DAN 的发生发展中发挥作用^[8]。张倩等^[9]研究表明, 细胞内氧化应激及炎症反应在 DAN 发展过程中占据重要的地位。正常状况下, 人体内氧自由基与抗氧化防御系统处于动态平衡, 当机体发生感染或损伤时, 大量炎症因子释放, 氧化应激可诱导神经元 DNA、蛋白质及脂质损害, 阻滞机体的正常信号转导。此外, 氧化应激会导致神经营养因子减少, 降低了受损神经纤维的恢复能力^[10]。Cure 等^[11]发现, 糖尿病高糖状态下, 炎症因子可通过氧化应激导致神经细胞的凋亡。

艾塞那肽(exenatide)是天然胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物的人工合成品。GLP-1 是一种肠促

胰岛素,在血糖生理调节中发挥重要作用。艾塞那肽用于改善2型糖尿病患者的血糖控制,具有促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌,改善胰腺 β 细胞功能的作用。此外,一系列临床试验已经显示,艾塞那肽具有良好的抗氧化作用^[12]。但是对于艾塞那肽是否具有神经营养作用的研究较少。HRV是指逐次心跳R-R间期波动的现象,是判断心血管自主神经活性的指标。HRV可以反映自主神经系统活性和定量评估心脏交感神经与迷走神经张力及其平衡性,是诊断DAN的一个比较敏感、特异性强且无创伤性的方法^[13]。Juraj等^[14]研究表明,DAN交感神经和迷走神经功能均受到不同程度的损害。因此本研究使用HRV作为指标探讨艾塞那肽对糖尿病自主神经病变(DAN)患者的作用,本研究中,对照组治疗前后HRV指标比较差异无统计学意义;观察组治疗后HRV指标均较治疗前改善($P<0.05$),表明艾塞那肽可以显著改善自主神经的功能。

Fiorentino等^[15]研究表明,GLP-1及艾塞那肽对外周感觉神经具有保护作用。艾塞那肽神经保护作用的机制尚不明确。MDA、Hcy以及SOD是反映机体氧化应激状态的重要指标,测定血清中MDA、Hcy、SOD水平可了解机体内脂质氧化和细胞氧化状态。本研究中观察组治疗后MDA和Hcy明显低于对照组($P<0.05$),而SOD明显高于对照组($P<0.05$);表明艾塞那肽通过减少MDA和Hcy水平,提高SOD水平,进而抑制DAN患者体内的氧化应激状态。因此可以推测艾塞那肽可部分通过抑制氧化应激,降低炎症因子来减轻自主神经损伤。

综上所述,艾塞那肽能有效控制DAN患者血糖,改善患者体质指数和心率变异指标,减轻氧化应激反应,具有一定的神经保护作用。

参考文献

- [1] 夏月平. 糖尿病神经病变发病机制研究新进展 [J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(6): 194-196.
- [2] 董琪, 李全民. 糖尿病周围神经病变发病机制的研究进展 [J]. 现代仪器与医疗, 2015, 22(2): 20-22.
- [3] 李杰. 艾塞那肽治疗2型糖尿病临床观察 [J]. 中国继续医学教育, 2015, 35(3): 203-204.
- [4] 朱雨霏, 黄滨, 郭南京, 等. 艾塞那肽治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝临床疗效 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(6): 991-993.
- [5] 杨秀颖, 张莉, 陈熙, 等. 2型糖尿病周围神经病变机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(5): 598-602.
- [6] Pop-Busui R, Boulton A J, Feldman E L, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the american diabetes association [J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 136.
- [7] Mizukami H, Ogasawara S, Yamagishi S, et al. Methylcobalamin effects on diabetic neuropathy and nerve protein kinase C in rats [J]. Europ J Clin Investig, 2015, 41(4): 442-450.
- [8] 元荣荣, 朱丽萍, 李丹丹, 等. 骨髓内皮祖细胞移植治疗糖尿病大鼠周围神经病变的疗效观察 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(11): 982-987.
- [9] 张倩, 梁晓春. 氧化应激与糖尿病周围神经病变的研究进展 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(11): 1000-1003.
- [10] 王建法, 陈清汉. 神经生长因子与尼莫地平对糖尿病周围神经病变预处理的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(1): 139-141.
- [11] Cure P, Pileggi A, Alejandro R. Exenatide and rare adverse events [J]. New Engl J Med, 2015, 358(18): 1969-1970.
- [12] Holman R R, Bethel M A, George J, et al. Rationale and design of the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) trial [J]. Am Heart J, 2016, 174: 103-110.
- [13] Matheron M E, Mircetich S M. Exenatide acutely increases heart rate in parallel with augmented sympathetic nervous system activation in healthy overweight males [J]. Brit J Clin Pharmacol, 2015, 81(4): 613-620.
- [14] Juraj K, Michelle S, Camelia B, et al. Exenatide protects against glucose- and lipid-induced endothelial dysfunction: evidence for direct vasodilation effect of GLP-1 receptor agonists in humans [J]. Diabetes, 2015, 64(7): 2624-2635.
- [15] Fiorentino T V, Owston M, Abrahamian G, et al. Chronic continuous exenatide infusion does not cause pancreatic inflammation and ductal hyperplasia in non-human primates (Baboons; Papio hamadryas) [J]. Am J Pathol, 2015, 185(1): 139.