【临床经验】

度拉糖肽治疗 2 型糖尿病伴尿毒症 1 例并文献复习

刘海霞，张杉杉*
（胜利油田中心医院内分泌科，山东东营 257034）

摘要：回顾性分析我院 1 例 2 型糖尿病（diabetes mellitus，DM）伴尿毒症血液透析（hemodialysis，HD）患者的临床资料。患者因“血糖高 20 余年，血糖控制不佳半年”于 2021 年 11 月 15 日入我院治疗。入院后予甘精胰岛素、门冬胰岛素降糖，加量胰岛素后，血糖水平仍无明显下降；后停用胰岛素并予度拉糖肽，加用吡格列酮减轻胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）、协助降糖；停用吡格列酮，度拉糖肽单药维持治疗，至今病情平稳。该病例提示 DM 伴尿毒症 HD 的患者多应用胰岛素控制血糖，但因其肾脏病变、IR 及代谢异常等导致血糖管理困难，当予大剂量胰岛素后血糖仍控制不佳时，度拉糖肽可帮助实现血糖达标。

关键词：度拉糖肽；2 型糖尿病；尿毒症；胰高血糖素样肽 -1
中图分类号：R587.2；R692.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2024）03-0324-03
DOI：10.13683/j.wph.2024.03.014

Dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus with uremia: a case report and literature review

LIU Haixia, ZHANG Shanshan*
（*Department of Endocrinology, Shengli Oilfield Central Hospital, Dongying 257034, Shandong Province, China*）

Key words: dulaglutide; type 2 diabetes mellitus; uremia; glucagon-like peptide-1

胰高血糖素样肽（glucagon-like peptide，GLP）-1 是一种由胃肠道 L 细胞合成分泌的内源性肠促胰素，可通过葡萄糖浓度依赖的方式增加胰岛素分泌，同时抑制胰高血糖素不适当分泌，以及具有抑制食欲、减少肝糖异生、延缓胃排空和增加饱腹感等多种机制，进而降低血糖水平。

度拉糖肽是一种 GLP-1 受体激动剂周制剂，其特殊代谢途径可保证其药代动力学不受年龄、肾功能、肝功能的影响[1]，但在终末期肾病患者治疗中的应用经验非常有限。本文报道 1 例 50 岁 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）伴尿毒症血液透析（hemodialysis，HD）患者长期应用大剂量胰岛素但血糖控制不佳、尝试应用度拉糖肽后获良好降糖效果的案例，并复习相关文献，旨在对此类患者的治疗提供一定参考。

1　病历资料

1.1　既往病史

2000 年，患者确诊 T2DM；2008 年，曾因“脑梗死、DM 酮症酸中毒”入我院就诊；2009 年，查体发现肾功能不全、肌酐（creatinine，Cr）值高，确诊尿毒症，9 月开始规律 HD，近 9 年无尿，现隔日 HD；2019 年，因血糖控制不佳开始应用门冬胰岛素、甘精胰岛素降糖；患者近半年血糖控制不佳，“门冬胰岛素联合甘精胰岛素”日剂量达 80 U，空腹血糖（fasting blood-glucose，FBG）12 ～ 16 mmol/L，餐后 2 h 血 糖（2-hour postprandial blood glucose，2hPG）13 ～ 20 mmol/L，无低血糖发生。患者为控制血糖

收稿日期：2023-11-28
作者简介：刘海霞，副主任护师，研究方向：内分泌疾病。
通信作者：张杉杉，主任医师，研究方向：内分泌疾病。

入院。

1.2 入院资料

患者，男，50 岁，因“血糖高 20 余年，血糖控制不佳半年”于 2021 年 11 月 15 日入我院内分泌科。查体：体温 36.2 ℃，脉搏 84 次 /min，呼吸 17 次 /min，血压 106/71 mmHg，体质量指数 30.4 kg/m^2。神志清，精神可，慢性病容，心、肺、腹查体未见明显异常，双下肢无水肿。入院后辅助检查：FBG 9.43 mmol/L（参考 3.89 ～ 6.11 mmol/L），尿素氮 28.47 mmol/L（参考 2.9 ～ 8.2 mmol/L），尿酸 571.8 μmol/L（参考 202 ～ 416 μmol/L），Cr 1 259.4 μmol/L（参考 53 ～ 123 μmol/L），糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，Hb）A1c 10.9%，空腹 C 肽＞ 40 ng/ml（参考 1.1 ～ 4.4 ng/ml），餐后 2 h C 肽＞ 40 ng/ml。

2 治疗经过

入院后，给予甘精胰岛素 20 U 睡前、门冬胰岛素 20 U 三餐前皮下注射，2 d 后调整为甘精胰岛素 28 U、门冬胰岛素 20 U，全天血糖波动在 11 ～ 20 mmol/L，继续加量胰岛素，血糖无明显下降。考虑患者特殊病理生理状态，胰岛素疗效差，患者签署超说明书用药知情同意书后，给予度拉糖肽 1.5 mg 皮下注射，每周 1 次，并停用胰岛素。2 d 后全天血糖波动在 10.8 ～ 18.1 mmol/L，腹泻 2 次，少量稀便，无恶心、呕吐，一般情况可，加用蒙脱石散后症状好转。3 d 后加用吡格列酮分散片 15 mg 口服，一日 1 次，帮助降糖及减轻胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）。7 d 后血糖波动在 9.4 ～ 16.6 mmol/L，调整吡格列酮分散片 30 mg 口服，一日 1 次。10 d 后血糖水平 8.9 ～ 15.1 mmol/L，办理出院，维持度拉糖肽 1.5 mg 皮下注射，每周 1 次，联合吡格列酮分散片口服 30 mg，一日 1 次。

1 个月后门诊随访，FBG 6.2 mmol/L，2hPG 7.6 mmol/L，医嘱停用盐酸吡格列酮分散片，度拉糖肽维持治疗。3 个月后随访，FBG 5.7 mmol/L，2hPG 7.5 mmol/L，HbA1c 6.9%，体质量 84 kg。半年后随访，FBG 6.8 mmol/L，2hPG 7.7 mmol/L，HbA1c 6.5%，体质量 83 kg。度拉糖肽单药维持治疗，至今病情平稳。

3 讨论

度拉糖肽属于胰高糖素样肽（glucagon-like peptide，GLP）-1 受体激动剂，其降糖机制广泛，能有效降低血糖、减轻体质量，且低血糖风险低，安全性高。度拉糖肽不会被肾小球过滤消除或细胞色素 P450 酶代谢，故与肝肾功能相关的内在因素并不影响其药代动力学，不需根据体质量、性别、年龄、种族或注射部位等调整剂量[1]。度拉糖肽半衰期延长（约 90 h），支持每周 1 次的给药频率，但长效化合物较短效更易引发腹泻[2]。研究表明，度拉糖肽导致的恶心、呕吐和腹泻发生率在疗程前 2 周内达到峰值，并在治疗 8 ～ 52 周逐渐下降至稳定水平[3]。本病例应用 1 d 后出现腹泻 2 次，后很快好转，至今未再有胃肠道不适症状。

吡格列酮是噻唑烷二酮类降糖药物，可提高循环胰岛素作用，减少外周组织及肝脏 IR，增加依赖胰岛素的葡萄糖处理。吡格列酮口服后绝大部分以原形或代谢产物形式排泄入胆汁，并从粪便清除，可安全应用于肾功能不全的患者，且无须调整剂量。本病例在初始应用度拉糖肽半个月内，因血糖控制不佳而联用吡格列酮，取得良好降糖效果，应用度拉糖肽 1 个月后考虑吡格列酮有潜在水钠潴留作用，遂停用吡格列酮。提示吡格列酮可短期应用于 DM 伴尿毒症、IR 的患者。

本病例体型肥胖，空腹及餐后 C 肽显著高于正常水平，HD 未显著清除自身分泌的 C 肽，考虑其胰岛 β 细胞功能良好，并因尿毒症期肾脏对胰岛素、C 肽清除减少，导致体内高 C 肽、高胰岛素状态，加之外源性胰岛素的应用，大大提高体内胰岛素水平，此时患者仍表现显著高血糖，提示 IR。慢性肾脏病（chronic kidney failure，CKD）患者高血糖由多种机制介导[4—8]：①尿毒症导致肌肉、外周组织处理葡萄糖能力下降。②肾脏对胰岛素清除减少。③持续、轻度炎症。④拮抗胰岛素激素的持续分泌。⑤ CKD

合并的其他代谢异常，如维生素 D 缺乏、肥胖、代谢性酸中毒等也可能加重 IR 和引发胰岛素受体信号通路后天缺陷。

临床上，DM 伴尿毒症 HD 患者血糖控制难度大，部分血糖波动大，可能与其 HD 方式、自身胰岛功能、生活方式、降糖方案等有关。研究显示，外源胰岛素廓清是 HD 者高血糖的重要原因，HD 前 2 h 患者血浆胰岛素水平明显下降[9]，主要来自透析膜材料不同程度的吸附，而非扩散或超滤。通常尿毒症毒素按分子量分类，＜ 500 Da 为小分子，500 ～ 10 000 Da 为中分子，＞ 10 000 Da 为大分子，人体胰岛素、门冬胰岛素、甘精胰岛素均为中分子，HD 也清除胰高血糖素（中分子）、GLP-1（中分子）等糖代谢相关激素。本病例应用聚砜透析膜、碳酸氢盐含糖透析液，隔日 1 次高通量 HD（主要为小分子物质，少量中分子物质），未应用血液滤过（对流中分子物质）及血液灌流（吸附大分子物质），由此可知该患者 HD 模式并未显著清除自身及外源胰岛素，而度拉糖肽亦不能清除，故可发挥良好降糖作用。

4 结语与展望

临床 DM 伴尿毒症的患者口服降糖药物大多数存在用药限制，多应用胰岛素控制血糖，部分患者因肥胖、IR、HD 等而胰岛素需要量极大，治疗难度大。度拉糖肽尚无应用于该类患者的经验，本病例为度拉糖肽在尿毒症 HD 患者中的突破性尝试，效果良好，降糖、减轻体质量作用确切，无严重不良反应发生。此案例为临床诊疗提供了一定参考，后续可在该类患者中开展大样本临床研究，进一步探讨其疗效及安全性。

参考文献：

[1] Geiser JS, Heathman MA, Cui X, *et al*. Clinical Pharmacokinetics of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: analyses of data from clinical trials. clin pharmacokinet[J]. Clin Pharmacokinet, 2016, 55(5): 625-634.

[2] Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, *et al*. DURATION-1 study group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study[J]. Lancet, 2008, 372(9645): 1240-1250.

[3] Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, *et al*. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial(AWARD-5)[J]. Diabetes Care, 2014, 37(8): 2149-2158.

[4] Rahhal MN, Gharaibeh NE, Rahimi L, *et al*. Disturbances in insulin – glucose metabolism in patients with advanced renal disease with and without diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(11): 4949-4966.

[5] Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(3): 337-351.

[6] Williams ME, Garg R. Glycemic management in ESRD and earlier stages of CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(2 Suppl 2): S22-S38.

[7] Mak RH. Intravenous 1,25 dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients[J]. Kidney Int, 1992, 41(4): 1049-1054.

[8] Beusterien KM, Nissenson AR, Port FK, *et al*. The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being in chronic dialysis patients[J]. J Am Soc Nephrol, 1996, 7(5): 763-773.

[9] Chantrel F, Sissoko H, Képénékian L, *et al*. Influence of dialysis on the glucose profile in patients with diabetes: usefulness of continuous glucose monitoring[J]. Horm Metab Res, 2014, 46(11): 810-813.

（编辑：虞 瑛）