

· 药物警戒与安全用药 ·

2型糖尿病患者使用利拉鲁肽致胃肠道不良反应的危险因素分析

张冬琴¹ 张云轩¹ 刘美璇² 沈杰¹ 周海峰¹ 吴建博¹ 高宁舟¹ 张敏¹ 宋钟娟¹

(1. 复旦大学附属华东医院药剂科 上海 200040; 2. 同济大学附属东方医院呼吸内科)

摘要 **目的:**研究2型糖尿病(T2DM)患者使用利拉鲁肽致胃肠道不良反应(GIAR)的危险因素。**方法:**采用回顾性研究方法,以某院2019年1~12月收治的首次使用利拉鲁肽的T2DM患者为研究对象,依据1个疗程(3个月)内是否发生GIAR分为两组。通过医院信息系统(HIS)提取各组患者一般资料、检验指标、用药情况,运用Logistic回归分析方法筛选T2DM患者使用利拉鲁肽致GIAR的危险因素。**结果:**共有196例患者纳入分析。46例(23.4%)使用利拉鲁肽后发生GIAR,其中继续疗程的有34例(17.3%),中止疗程12例(6.1%)。单因素分析结果显示,发生GIAR组和未发生GIAR组联用 α -糖苷酶抑制药、联用胰岛素、伴随消化道疾病的患者人数分布的差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01),Logistic回归分析结果显示,联用 α -糖苷酶抑制药[$OR = 2.917, 95\% CI (1.007, 8.453), P = 0.049$]和伴随消化道疾病[$OR = 3.469, 95\% CI (1.226, 9.817), P = 0.019$]是T2DM患者使用利拉鲁肽治疗中致GIAR的独立危险因素。**结论:**联用 α -糖苷酶抑制药和伴随消化道疾病是造成患者发生GIAR的独立危险因素,需要制定合适的给药方案或选择其他降糖药物。

关键词 利拉鲁肽;胃肠道不良反应;2型糖尿病;危险因素

中图分类号:R977.1*5 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2021)10-0670-04

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.10.005

Analysis on Risk Factors for Gastrointestinal Adverse Reactions Induced by Liraglutide in Type 2 Diabetes Patients

Zhang Dongqin¹, Zhang Yunxuan¹, Liu Meixuan², Shen Jie¹, Zhou Haifeng¹, Wu Jianbo¹, Gao Ningzhou¹, Zhang Min¹, Song Zhongjuan¹

1. Department of Pharmacy, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China;

2. Department of Respiratory Disease, Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University

ABSTRACT **Objective:** To analysis the risk factors for the gastrointestinal adverse reactions (GIAR) induced by liraglutide in type 2 diabetes patients. **Methods:** A retrospective study was conducted. The type 2 diabetes patients treated by liraglutide from January to December 2019 were divided into two groups according to GIAR or not within 3 months of treatment. Datas were obtained from a hospital information system (HIS), including patients' general datas, laboratory test index and medications. Logistic regression model was used to identify risk factors associated with GIAR induced by liraglutide in type 2 diabetes patients. **Results:** A total of 196 patients were included in the study. GIAR occurred in 46 cases (23.4%) after using liraglutide. 34 cases (17.3%) still adhered to the course of treatment, 12 cases (6.1%) could not adhere to the course of treatment. The result of univariate analysis showed that there were significant differences in the distribution of patients with combined α -glucosidase inhibitor, combined insulin and gastrointestinal diseases between GIAR group and non GIAR group ($P < 0.05$ or 0.01). The result of logistic regression analysis showed that α -glucosidase inhibitor use ($OR = 2.917, 95\% CI 1.007$ to $8.453, P = 0.049$) and gastrointestinal disease ($OR = 3.469, 95\% CI 1.226$ to $9.817, P = 0.019$) were the risk factors of GIAR. **Conclusion:** The combination of α -glucosidase inhibitor and concomitant gastrointestinal diseases are independent risk factors for GIAR. It is necessary to choose an appropriate method of dosage regimen or other types of hypoglycemic agents.

KEY WORDS Liraglutide; Gastrointestinal adverse reaction; Type 2 diabetic mellitus; Risk factors

新型降糖药利拉鲁肽单一用药或联合口服降糖

药物在降低糖化血红蛋白(HbA1c)和空腹血糖方面

优势明显^[1],2010年美国食品药品监督管理局(FDA)批准利拉鲁肽用于治疗2型糖尿病(type 2 diabetic mellitus, T2DM)。2015年一项随机双盲对照试验发现无T2DM的3 731例肥胖患者使用 $3\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 利拉鲁肽治疗56周后体重减量可达基线体重的近10%^[2],2014年美国FDA批准其用于治疗单纯性肥胖。国内也有报道,利拉鲁肽用于超重和肥胖T2DM患者,能有效控制血糖,明显减少体重^[3]。同为胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)受体激动药,与艾塞那肽相比,利拉鲁肽具有两个优势:与人GLP-1同源性高(利拉鲁肽97%,艾塞那肽53%),不良反应更少;可1天1次给药,半衰期($t_{1/2}$)更长(利拉鲁肽5~11 h,艾塞那肽2~3 h)^[4]。然而,利拉鲁肽易导致胃肠道不良反应(gastrointestinal adverse reaction, GIAR),包括恶心、呕吐、腹泻、腹痛、消化不良、食欲下降等。虽然GLP-1激动药的不良反应呈现快速耐受的特征,大多数GIAR均为轻至中度,呈一过性,很少会使治疗中止^[5],但LEAD试验^[6-8]发现4%~5%的患者使用 $1.2\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 利拉鲁肽后,由于无法耐受GIAR而中止治疗。国外研究显示,GIAR的发生与多种因素有关^[9,10],未见文献报道国内关于T2DM患者使用利拉鲁肽后致GIAR影响因素的研究。本研究选取应用利拉鲁肽治疗T2DM患者的临床资料,采用回顾性研究方法探讨利拉鲁肽致GIAR的影响因素,以帮助临床医师识别高危患者,制定合理的用药方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2019年1~12月复旦大学附属华东医院收治的首次使用利拉鲁肽(丹麦诺和诺德公司,规格:3 ml:18 mg,批号:JVGT554-1)的T2DM患者作为研究对象。纳入标准:患者确诊T2DM,并首次使用利拉鲁肽降糖治疗,初始剂量为 0.6 mg, ih, qd ,用药至少1周后,日剂量增加至 1.2 mg ,用药疗程至少3个月。排除标准:3个月内失访、非首次使用利拉鲁肽的患者。本研究经复旦大学附属华东医院道德伦理委员会批准(批件编号:20180076)。

1.2 观察指标

通过医院信息系统(HIS)收集研究对象的一般情况、用药前的检验指标和联用药物等信息。检验指标中,HbA1c反映在过去1~2个月内血糖控制情况,肝功能指标选取ALT和AST,肾功能指标选取SCr和内生肌酐清除率,血脂指标选取TC、TG、低密度脂蛋

白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),还纳入尿酸、同型半胱氨酸(Hcy)、空腹C肽和D-二聚体作为观察指标。随访资料包括患者报告治疗期间(至少3个月)是否发生GIAR事件;若患者停用利拉鲁肽,报告停药的主要原因是否与GIAR相关。

1.3 GIAR分组

依据3个月内是否发生GIAR分为两组:未发生GIAR组、发生GIAR组。GIAR的判别类型包括临床及随访过程中观察到并记录在案的恶心、腹泻、呕吐、消化不良、上腹痛、便秘、胃炎、肠胃胀气、腹胀、胃食管返流、腹部不适等相关症状^[5]。依据《药品不良反应报告和监测管理办法》^[11]中的评定标准,对不良反应进行分类,依据国家药品不良反应监测中心制定的药品不良反应关联性评价标准^[12],对GIAR与使用利拉鲁肽的关联性进行评价,发生GIAR组仅纳入评价结果为“肯定”“很可能”“可能”的病例。

1.4 统计分析

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,两组比较采用 χ^2 检验。组间比较差异有统计学意义的因素纳入多因素分析,多因素分析采用Logistic回归模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

在研究时段内获得使用利拉鲁肽的T2DM患者233例,根据纳排标准筛选,共有196例患者纳入分析,其中男92例(46.9%),女104例(53.1%),年龄24~81岁,平均年龄(55.50 ± 13.45)岁,T2DM病程(9.22 ± 6.72)年,HbA1c(9.19 ± 2.46)%,体重(82.99 ± 13.28)kg,体重指数(BMI)(29.42 ± 3.93) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$,伴随消化道疾病80例(40.82%),有吸烟史28例(14.29%)。

2.2 GIAR发生情况

150例(76.53%)患者未发生GIAR,34例(17.35%)发生GIAR但能坚持3个月的治疗,12例(6.12%)因GIAR症状无法耐受,中止治疗。46例GIAR均为一般的不良反应。关联性评价结果分别为:肯定30例,可能16例。

2.3 两组患者观察指标比较

发生GIAR组与未发生GIAR组联用 α -糖苷酶抑制药、联用胰岛素、伴随消化道疾病的患者人数分布的差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01),两组其余指标的差异无统计学意义($P>0.05$),见表1和表2。

表 1 未发生 GIAR 组与发生 GIAR 组观察指标 (计量资料) 比较 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	未发生 GIAR (n=150)	发生 GIAR (n=46)	P
年龄 (岁)	55.16±13.13	56.61±14.67	0.654
T2DM 病程 (年)	8.74±6.44	10.74±7.50	0.215
HbA1c (%)	9.20±2.70	9.24±1.63	0.716
体重 (kg)	82.99±13.32	80.86±12.82	0.602
身高 (cm)	167.70±8.42	166.29±8.63	0.616
BMI (kg·m ⁻²)	29.32±4.03	29.22±4.94	0.849
SCr (μmol·L ⁻¹)	71.62±20.49	68.06±22.08	0.476
肌酐清除率 [ml·(min·1.73m ²) ⁻¹]	124.14±43.39	129.48±52.23	0.285
ALT (U·L ⁻¹)	34.09±24.86	32.17±28.22	0.755
AST (U·L ⁻¹)	24.50±14.60	24.83±19.50	0.931
TC (mmol·L ⁻¹)	4.58±0.91	4.29±1.11	0.211
TG (mmol·L ⁻¹)	2.27±0.85	1.94±0.73	0.103
LDL-C (mmol·L ⁻¹)	2.67±0.74	2.74±1.02	0.769
HDL-C (mmol·L ⁻¹)	1.16±0.27	1.18±0.26	0.725
尿酸 (μmol·L ⁻¹)	343.69±76.28	336.94±68.24	0.705
Hcy (μmol·L ⁻¹)	11.58±2.32	12.63±5.48	0.380
收缩压 (mmHg)	131.23±19.6	132.43±14.59	0.786
舒张压 (mmHg)	80.01±9.50	80.22±9.04	0.927
空腹 C 肽 (ng·ml ⁻¹)	2.89±1.48	2.92±1.02	0.945
D-二聚体 (mg·L ⁻¹)	0.33±0.22	0.38±0.32	0.375

注: LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; Hcy: 同型半胱氨酸。

表 2 未发生 GIAR 组与发生 GIAR 组观察指标 (计数资料) 比较 [n (%)]

观察指标	未发生 GIAR (n=150)	发生 GIAR (n=46)	P
性别	男 80 (53.3)	16 (34.8)	0.154
	女 70 (46.7)	30 (65.2)	
伴随消化道疾病	是 50 (33.3)	30 (65.2)	0.008
	否 100 (66.7)	16 (34.8)	
吸烟	是 26 (17.3)	2 (4.3)	0.177
	否 124 (82.7)	44 (95.6)	
联用质子泵抑制剂	是 10 (6.7)	8 (17.4)	0.208
	否 140 (93.3)	34 (73.9)	
联用二甲双胍	是 120 (80.0)	34 (73.9)	0.567
	否 30 (20.0)	12 (26.1)	
联用磺脲类	是 6 (4.0)	6 (13.0)	0.139
	否 144 (96.0)	40 (87.0)	
联用格列奈类	是 6 (4.0)	2 (4.3)	1.000
	否 144 (96.0)	44 (95.6)	
联用 α-糖苷酶抑制剂	是 38 (25.3)	24 (52.2)	0.021
	否 112 (74.7)	22 (47.8)	
联用噻唑烷二酮	是 4 (2.7)	4 (8.70)	0.234
	否 146 (97.3)	42 (91.3)	
联用达格列净	是 46 (30.7)	6 (13.0)	0.112
	否 104 (69.3)	40 (87.0)	
联用胰岛素	是 24 (16.0)	18 (39.1)	0.038
	否 126 (84.0)	28 (60.9)	
联用二肽基肽酶 4 抑制剂	是 0 (0)	2 (4.3)	0.235
	否 150 (100.0)	44 (95.6)	

2.4 Logistic 回归分析结果

以是否发生 GIAR 作为因变量, 将是否联用 α-糖苷酶抑制剂、联用胰岛素、伴随消化道疾病指标作为自变量纳入 Logistic 回归分析, 结果显示联用 α-糖苷酶抑制剂、伴随消化道疾病对 GIAR 的影响有统计学意义 (P<0.05), 提示利拉鲁肽致 GIAR 的独立危险因素有联用 α-糖苷酶抑制剂和伴随消化道疾病, 见表 3。

表 3 发生 GIAR 危险因素的 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald X ²	P	OR (95% CI)
联用 α-糖苷酶抑制剂	1.071	0.543	3.889	0.049	2.917 (1.007, 8.453)
伴随消化道疾病	1.244	0.531	5.494	0.019	3.469 (1.226, 9.817)
联用胰岛素	0.148	0.644	0.053	0.819	1.159 (0.328, 4.091)

3 讨论

利拉鲁肽作为 GLP-1 激动药, 其受体广泛分布于全身多个器官或组织, 包括胃肠道系统, 其降糖和减重作用机制如下: 抑制食欲, 增加饱腹感, 减少热量摄入; 延缓胃排空和胃肠蠕动, 并减少五肽胃泌素刺激的胃酸分泌, 但利拉鲁肽也易导致 GIAR, 且部分患者难耐受^[13]。

本研究中发生 GIAR 的患者有 46 例 (23.47%), 与国内报道基本一致^[14], 因 GIAR 中止治疗 12 例 (6.12%), 与 LEAD 试验^[6-8] 的 4%~5% 中止治疗率相近。国外有文献报道, 患者年龄和联用二甲双胍是利拉鲁肽引起 GIAR 的影响因素^[9], 而本研究在中国人群中未发现以上因素在 GIAR 分组间差异有统计学意义。国外还报道中度肾功能不全可影响利拉鲁肽致 GIAR 的风险^[10], 本研究选用 SCr 作为患者用药前肾功能的观察指标, 并计算内生肌酐清除率, 用 ALT 和 AST 作为用药前肝功能的观察指标, 结果显示患者的肝肾功能在 GIAR 分组间的差异无统计学意义, 主要原因在于利拉鲁肽以一种与大分子蛋白类似的方式进行代谢, 尚无特定器官被确定为其主要的消除途径, 轻、中度肝肾功能受损患者使用均无需调整剂量。

本研究单因素分析结果显示,联用 α -糖苷酶抑制药、联用胰岛素、伴随消化道疾病3种因素在GIAR分组间的差异有统计学意义。Logistic回归分析结果显示,利拉鲁肽致GIAR的独立危险因素有联用 α -糖苷酶抑制药和伴随消化道疾病。国外报道过联用胰岛素和GLP-1激动药的患者GIAR发生率较高^[15],本研究虽未将其列入独立危险因素,仍需予以重视。

α -糖苷酶抑制药最具代表性药物为阿卡波糖,本研究有50例使用该药,占 α -糖苷酶抑制药使用比例达80.65%。阿卡波糖的不良反应多为腹胀和排气增多,发生率17%,高于二甲双胍,这是由于 α -糖苷酶抑制药可延缓碳水化合物在小肠的吸收,大量未被消化吸收的碳水化合物到达大肠以后,在肠道细菌的作用下被进一步分解,引起肠道内产气过多导致^[16]。对于以碳水化合物类主食为主的国人来说,阿卡波糖应用较广泛,如果患者初次使用,正确的用法应是从小剂量起始,开始剂量25 mg qd或bid,观察数日,若未发生GIAR,可逐步增量,一般每日150 mg即可取得较满意的效果。本研究发现联用 α -糖苷酶抑制药为T2DM患者使用利拉鲁肽治疗中致GIAR的独立危险因素之一($OR=2.917, P=0.049$),建议用其他类型降糖药替换阿卡波糖;如有必要联用,需全面评估患者胃肠道系统,制定小剂量增加给药和缓慢进食方案,以免患者耐受性和依从性较差,最终导致药物停用,影响治疗。

消化道疾病不是利拉鲁肽的禁忌证,但GLP-1受体激动药有延缓胃排空的作用,可能加重病情。中国专家建议严重胃肠道疾病如炎症性肠病或胃轻瘫患者慎用利拉鲁肽^[13]。本研究还分析了联用质子泵抑制药的影响,发现其不能改善GIAR症状($P=0.208$)。考虑到本研究发现伴随消化道疾病为T2DM患者使用利拉鲁肽治疗中致GIAR的独立危险因素之一($OR=3.469, P=0.019$),建议相关患者换用其他对胃肠道刺激较小的降糖药如胰岛素、磺脲类或格列奈类等,如确需使用利拉鲁肽,从小剂量起始,逐渐加量。因GLP-1受体激动药致GIAR呈剂量依赖性,在治疗的开始阶段,恶心发生率可能较高,但其GIAR症状严重程度和发生率常会随治疗时间延长而减轻^[17]。

综上所述,本研究发现联用 α -糖苷酶抑制药和伴随消化道疾病是造成患者发生GIAR的独立危险因素,建议临床医师给T2DM患者开具利拉鲁肽处方或医嘱时,询问有无联用 α -糖苷酶抑制药及消化道疾病病史,及时评估用药合理性。

参 考 文 献

- Blonde L, Russell J. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: An overview of the LEAD 1-5 studies[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(3): 26-34
- Pi-sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):11-22
- 霍丽梅,费雯婕,宋光耀. 利拉鲁肽治疗2型糖尿病合并肥胖疗效观察[J]. *中国药师*, 2017, 20(12): 2218-2220
- Lund A, Knop FK, Vilsboll T, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: Differences and similarities[J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(5): 407-414
- Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, et al. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans[J]. *Diabetes*, 2011, 60(5): 1561-1565
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 84-90
- Garber A, Henry R, Ratner R. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomized, 52-week, phase III, double-blind, parallel treatment trial[J]. *Lancet*, 2009, 32(1): 473-481
- Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 MET + TZD) [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 1224-1230
- Thong KY, Gupta PS, Blann AD, et al. The influence of age and metformin treatment status on reported gastrointestinal side effects with liraglutide treatment in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 109(1): 124-129
- Thong KY, Walton C, Ryder REJ. Safety and efficacy of liraglutide 1.2 mg in patients with mild and moderate renal impairment: The ABCD nationwide liraglutide audit[J]. *Pract Diabetes*, 2013, 30(2): 71-76
- 原国家卫生与计划生育委员会. 药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL]. (2011-05-24)[2021-01-01] http://www.gov.cn/flfg/2011-05/24/content_1870110.htm
- 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[S]. 2012
- 纪立农,邹大进,洪天配,等. GLP-1受体激动剂临床应用专家指导意见[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(5): 353-361
- 刘建国. 利拉鲁肽单药治疗新诊超重或肥胖2型糖尿病的效果及不良反应发生率分析[J]. *糖尿病天地*, 2019, 16(9): 73-74
- Thong KY, Jose B, Sukumar N, et al. Safety, efficacy and tolerability of exenatide in combination with insulin in the Association of British Clinical Diabetologists nationwide exenatide audit[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(8): 703-710
- 冯继明,余燕敏,冯方. 阿卡波糖和二甲双胍治疗2型糖尿病的比较[J]. *中国新药与临床杂志*, 2001, 20(4): 280-282
- 宁光. 利拉鲁肽对胃肠道作用的机制探讨[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(11): 951-954

(2021-02-02 收稿 2021-05-12 修回)