

参考文献

- [1] 田勇泉, 韩德民, 孙爱华. 耳鼻咽喉头颈外科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 312.
- [2] 田昊昕, 马志强, 于健春, 等. 坏死性筋膜炎的诊断和治疗 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2014, 21 (10): 1289-1290.
- [3] 马宗任, 许明卿, 李松, 等. 封闭负压吸引技术治疗重症坏死性筋膜炎 [J]. 云南医药, 2014, 35 (3): 285-288.

利拉鲁肽疑致肌酸激酶升高 1 例

福建省莆田市城厢区医院内分泌科 (莆田 351100)
洪玉清 陈玉婷

在糖尿病治疗过程中, 胰升血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物利拉鲁肽逐渐受到临床医师的关注, 其不仅能够调节胰岛 β 细胞、 α 细胞功能, 而且早期应用于糖尿病的治疗还能有效改善血糖, 减少低血糖的发生, 还能带来降低体质量等多种益处, 但同时也存在一些不良反应。笔者在临床工作中发现 1 例利拉鲁肽疑致肌酸激酶升高的病例, 这类不良反应未见报道, 故将该例的临床资料报告如下, 以期临床医师提供一点参考。

1 病历摘要

患者女, 42 岁, 家庭妇女, 体型肥胖, BMI 31.4 kg/m² (体质量 75.5 kg, 身高 157 cm), 因“多饮、多食、多尿 10 余年, 加重 1 周”于 2017 年 4 月就诊我科门诊。患 2 型糖尿病 10 余年, 先后口服多种降糖药物及皮下注射胰岛素治疗, 血糖控制不佳, 多饮、多食、多尿症状反复。1 周前上述症状加重, 监测空腹血糖波动于 8.0~12.0 mmol/L, 餐后 2h 血糖波动于 10.0~18.0 mmol/L, 遂就诊我科, 就诊时生化全套示谷丙转氨酶 81.5 U/L, 谷草转氨酶 62.7 U/L, 总胆固醇 7.68 mmol/L, 三酰甘油 7.00 mmol/L, 葡萄糖 8.20 mmol/L, 肌酸激酶 180.0 U/L, 肌酸激酶同工酶 15.0 U/L, 乳酸脱氢酶 189.0 U/L。既往史、个人史、家族史均无特殊。予调整降糖方案为“二甲双胍 1.0 bid, 阿卡波糖 (拜唐苹) 50 mg tid, 优思林 70/30 (精蛋白锌重组人胰岛素混合注射液) 早餐前 22 单位、晚餐前 28 单位”控制血糖。

2018 年 1 月监测空腹血糖波动于 6.0~8.0 mmol/L, 餐后 2 h 血糖波动于 9.0~11.0 mmol/L, 患者体质量基本无变化, 血糖控制仍不满意。故于 2018 年 1 月 15 日在原有治疗方案的基础上加用利拉鲁肽注射液 (3 mL: 18 mg, 丹麦诺和诺德公司, 批号: FP53012-1) 0.6 mg, 每天 1 次皮下注射, 联合降糖, 门诊血糖监测结果显示控糖效果较优, 且患者体质量下降明显, 血脂基本正常, 利拉鲁肽治疗 6 个月, 患者体质量减少 20 kg, BMI 达 23.3 kg/m² 的理想状态。但是在利拉鲁肽治疗的 6 个月过程中, 患者的肌酸激酶呈进行性升高状态, 最高一次肌酸激酶 881.0 U/L, 肌酸激酶同工酶 29.0 U/L, 乳酸脱氢酶 389.0 U/L。完善了心脏相关、甲状腺相关、风湿三项、肿瘤等指标的检查, 均未见明显异常。遂于 2018 年 6 月 6 日停止使用利拉鲁肽, 停药

后 2 个月复查生化全套, 肌酸激酶恢复至 190.9 U/L, 为大致正常的水平。显示该例患者的肌酸激酶升高与利拉鲁肽的使用有密切的关系。

2 讨论

本例患者在使用利拉鲁肽治疗前心肌酶谱基本正常, 且无相关心肌疾病等病史, 亦排除了使用他汀类或其他药物引起肌酸激酶升高的可能; 同时, 患者平素活动量较少, 基本可排除大量运动导致肌细胞损伤引起的肌酸激酶升高。在利拉鲁肽治疗过程中, 肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶同步升高, 发现随着利拉鲁肽的使用时间和降糖效果的显现, 心肌酶谱特别是肌酸激酶有相关性的变化。使用利拉鲁肽过程中, 患者肌酸激酶持续升高, 无肌肉酸痛、心悸、胸闷等不适, 患者既往 6 个月使用口服药物及胰岛素治疗均未发生心肌酶谱的异常, 故认为口服二甲双胍、阿卡波糖及使用优思林 70/30 对心肌酶谱升高无影响。因此, 笔者认为, 该例患者肌酸激酶升高极有可能由利拉鲁肽的使用所致。

利拉鲁肽是一种人 GLP-1 长效类似物, 可以作用于心脏、胃、肺、肠道等部位。GLP-1 显示出多种药理作用, 例如: 降低血糖、改善胰岛 β 细胞功能、延缓胃排空以及增加饱腹感、减重等。GLP-1 类似物临床治疗中出现的不良反应主要为胃肠道反应、注射部位过敏反应等, 少数报道可见严重胃肠道反应诱发的急性肾衰竭^[1]; 另有关于使用 GLP-1 类似物与急性胰腺炎相关的报道^[2], 但是肥胖和 2 型糖尿病也是胰腺炎发生的危险因素, 故此类相关性意义不大; 其他的不良反应临床报道较少见。笔者仔细查阅利拉鲁肽各厂家药品说明书及相关文献, 均无发现有相关药物致肌酸激酶升高的临床报道; 且有较多的临床研究发现利拉鲁肽在发挥降糖作用的同时还具有心肌保护作用^[3], 其作用机制可能与其提高细胞抗氧化能力, 减少细胞膜损伤有关^[4]。更有临床报道指出, GLP-1 及其类似物能通过多条信号通路的激活, 在急性心肌梗死患者介入治疗后发挥一定的心肌保护作用^[5]。

虽然使用利拉鲁肽引起肌酸激酶升高的机制尚无临床研究及循证医学证据的支持, 但本例患者肌酸激酶升高与利拉鲁肽的使用明显相关, 故该患者在使用该药 6 个月达到较好的控糖及减重效果后予以停药, 目前患者的血糖控制较满意, 体质量未出现明显反弹。通过此例临床病例的报告, 希望可引起临床医师和药师的注意, 关注利拉鲁肽是否有升高肌酸激酶的不良反应, 并积极采取适当、有效、安全的应对措施。

参考文献

- [1] 曹筱佩, 阳池娇. 人胰高血糖素样肽-1 类似物的临床疗效及不良反应 [J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 11 (1): 45-48.
- [2] Knezevich E, Crnic T, Kershaw S, et al. Liraglutide-associated acute pancreatitis [J]. Am J Health Syst Pharm, 2012, 69 (5): 386-389.
- [3] 高妍. 利拉鲁肽对心血管系统的保护作用 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29 (10): 917-920.
- [4] 曾慧琳, 邓艾平, 王奕, 等. 利拉鲁肽对缺氧和高糖诱导的心肌细胞氧化应激损伤的保护作用 [J]. 中国药师, 2018, 21 (5): 783-791.
- [5] 韦喻疆. 利拉鲁肽对急性心肌梗死 PCI 术后心肌的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23 (2): 184-188.

《福建医药杂志》稿约

《福建医药杂志》是福建省卫生健康委员会主管，福建省医学会主办，福建省医学科学研究所承办的综合性医药学术期刊，1979年创刊，双月刊，国内外公开发行。本刊宗旨为贯彻预防为主、普及与提高相结合的办刊方针；立足本省，及时报道国内外医药卫生科研成果及防治疾病经验，反映其进展及水平，为省内外各级医药卫生技术人员提供学术交流平台。主要栏目有科技创新、政策解读、继续教育、健康教育、慢性非传染性疾病防控、影像学读片、学科年度进展、国外指南摘译、论著、临床研究、基础研究、综述、调查报告、医院管理、护理园地、基层医生园地等。特色为科学性强，信息量大，具有实用性及先进性。本刊1992年获福建省首届优秀科技期刊二等奖；1996年获福建省第二届优秀科技期刊一等奖；1997年获华东地区优秀期刊奖，同年获全国优秀科技期刊三等奖；2006~2011年连续4届获得福建省科协优秀科技期刊一等奖。1997年上网以来，成为美国《化学文摘》(CA)收录期刊，中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊，中国期刊网、中国学术期刊光盘版入编期刊，中国生物医学文献数据库收录期刊，中国核心期刊(遴选)数据库来源期刊，中文科技期刊数据库来源期刊。2001年被国家新闻出版署、国家科技部评为中国期刊方阵双效期刊。

1 来稿应具有科学性、先进性、实用性，务求主题明确，文字精炼，数据准确，层次清楚。文题应简明确切，一般不超过20个汉字；第一作者单位(所在地名 邮编)和所有作者署名列于文题之下；第二作者单位脚注于同页左下方，并在姓名右上角和单位前用阿拉伯数字“1”标注，类推。报告以人为研究对象的试验时，应说明是否获得有关伦理委员会的批准，是否取得受试对象的知情同意书。论文所涉及的课题若为国家或部、省级基金资助或属攻关项目，请脚注于文题页左下方，如“基金项目：福建省自然科学基金资助项目(C0310033)”。图表需列出序号及图题、表题；图片应清晰，可于其下加“注”说明；表格用三线表，插入正文叙述处。统计学符号中， t 检验用英文小写 t ； F 检验用英文大写 F ；卡方检验用希腊文小写 χ^2 ；相关系数用英文小写 r (P 值前应给出具体检验值，如 t 值、 χ^2 值、 q 值等)。以上符号均用斜体。

2 论著、综述一般不超过4500字，临床研究与报道、诊疗技术等均在4000字以内，短篇报道等在2000字以内。论著需附200~300字中英文摘要，并以【摘要】(【Abstract】)作为标识，列于署名之后。摘要包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)、结论(Conclusion)4部分，各部分冠以相应的标引。英文摘要前要列出英文题名，所有作者姓名(用汉语拼音表示，姓列于名前，如ZHANG Xi-aoli)，第一作者单位名称、科室，所在城市、省份、邮政编码、国名。文摘需标引2~5个关键词，并以【关键词】作为标识，列于摘要之后。请尽量从美国国立医学图书馆编印的主题词表(MeSH)中选取，未被词表收录的词(自由词)必要时也可以作为关键词使用，中医药关键词应从中国中医研究院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取；各关键词间用“；”隔开。在关键词之后注明分类号，并以【中图分类号】作为标识；在分类号之后同行标明文献标识码，以【文献标识码】作为标识；在标识码之后同行标明文章编号，以【文章编号】作为标识。各标识之间留以适当空格。

3 标题顺序依次以1、1.1、1.1.1……标示，文内接排的序号可依次以1)、①……标示。

4 医学名词以1989年及其后科学出版社出版的医学名词为准，暂未公布者仍以人民卫生出版社编的《汉英医学词汇》为准。简化字以最新版的现代汉语词典为准。计量单位按照1987年中华医学会编辑出版的《法定计量单位在医学上的应用》一书。药物名称以最新版本《中华人民共和国药典》为准。题名一般不用缩略语，摘要及正文中首次出现缩略语时应写出其中文全称，缩略语应尽量少用，1篇文章一般不宜超过5个，不超过4个汉字的词一般不用缩略语。

5 参考文献应为作者阅读过的主要原文文献，采用顺序编码制。综述以引用国外文献为主，一般参考近10年内(近5年文献不少于所引文献的50%)公开发表的文献，以期刊为主；不引教科书。参考文献可直接在数据库复制后按本刊格式书写。参考文献按正文中出现的先后顺序列于文末，以“参考文献”居中作为标识。参考文献序号左顶格，用[1][2][3]……表示，每一条文献条目后均以“.”结束。正文中用数字和方括号标引于所引文句右上角，例如：已有研究表明，NMDA受体在阿片耐受和依赖的发展中起着重要作用[1]。参考文献条目标排格式及示例如下：

5.1 期刊书写格式：作者. 文题 [文献类型标志]. 刊名, 年, 卷(期): 起页-止页. (作者不超过3名均应列出, 超过3名者应列出前3名, 后加“等”或“et al”) 举例:

[1] 赵京, 李硕, 曹玲, 等. 医学问答 [J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(12): 751-753.

[2] Kim Y S, Sonn C H, Paik S G, et al. Tumor cells expressing membrane-bound form of IL-4 induce antitumor immunity [J]. Gene Ther, 2000, 7(10): 837-843.

5.2 专著书写格式：作者. 书名 [文献类型标志]. 版次(第1版省略). 出版地: 出版者, 出版年: 起页-止页. 举例:

[1] 乐杰. 妇产科学 [M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 93-94.

[2] Behrman R E, Rliegman R M, Nelson W E, et al. Nelson textbook of pediatrics [M]. 14th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 1062-1065.

5.3 专著中析出文献书写格式：析出文献者. 文题 [文献类型标志] // 主编. 书名. 版次. 出版地: 出版单位, 出版年: 起页-止页. 举例:

[1] 白春学. 胸部内镜检查 [M] // 石美鑫. 实用外科学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1753-1757.

6 本刊已正式启用投稿采编平台，作者投稿必须通过该平台。首次使用平台需先注册，请作者认真填写注册信息，并牢记自己的用户名和密码，登录后按照网站的提示投稿、查稿。投稿时除了电子文稿，还需上传作者单位科教/业务管理部门开具的加盖公章的单位介绍信扫描件(注明无一稿多投、署名无争议等项)，基金项目论文需同时上传基金证明材料。必要时我们会要求作者提供单位介绍信及基金证明材料的纸质原件，请务必妥善保管备查。来稿文责自负，若不同意他刊、数据库转载，请在来稿时声明。

7 作者在收到回执满3个月未接到稿件处理通知，若欲投他刊，应先与本刊联系。退修稿逾期不回按自动撤稿处理；对拟用稿件(将酌收审稿费，同时按2本/篇寄送样刊)作者应认真核阅校样并按期缴纳版面费，拒延缴纳者视作自动放弃且须缴纳拆版费。

8 本刊对承担省部级以上基金课题发表的论文，将启用“快速通道”优先发表。一般在收到稿件后3个月内发表。

9 请关注本刊微信公众号，可同步查询稿件状态，还可获取期刊的最新资讯。

通信地址：福建省福州市鼓楼区五四路7号《福建医药杂志》编辑部，邮编350001

电话：0591-87516804；电子邮箱：fjyyzz@aliyun.com

投稿采编平台(官网)网址：www.fjyyzz.cn

微信公众号名称：福建医药杂志；微信号：fujianyiyaozazhi；微信二维码：

