

中图分类号: R969.4; R587.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)20-0127-03  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.20.029



## 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖初诊2型糖尿病临床观察\*

马平平<sup>1</sup>, 郑文静<sup>1</sup>, 高慧峰<sup>1△</sup>, 刘 风<sup>1</sup>, 马 君<sup>2</sup>

(1. 河北省张家口市中医院, 河北 张家口 075000; 2. 河北省张家口市第一医院, 河北 张家口 075000)

**摘要:**目的 探讨利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖初诊2型糖尿病的临床疗效。方法 选取张家口市中医院2021年6月至2022年6月收治的初诊2型糖尿病的肥胖(体质量指数 $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ )患者102例,按给药方案的不同分为对照组(48例)和观察组(54例)。两组患者均配合适宜的有氧运动和阻力运动治疗,并予盐酸二甲双胍片口服,观察组患者加用利拉鲁肽注射液皮下注射。两组均持续治疗16周。结果 观察组总有效率为92.59%,显著高于对照组的77.08%( $P < 0.05$ )。观察组患者治疗后的血管性血友病因子、内皮素-1、缺氧诱导因子1 $\alpha$ 、血管内皮生长因子水平均显著低于对照组,内脏脂肪面积及内脏脂肪量均显著少于对照组,空腹血糖、糖化血红蛋白水平及体质量指数、腰臀比均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。观察组与对照组不良反应发生率相当(37.04%比31.25%, $P > 0.05$ )。结论 利拉鲁肽联合二甲双胍能有效降低初诊2型糖尿病肥胖患者的血糖和内脏脂肪水平,对血管内皮功能有积极改善作用。

**关键词:**利拉鲁肽;二甲双胍;肥胖;初诊;2型糖尿病;内脏脂肪;血管内皮功能;临床疗效

### Clinical Observation of Liraglutide Combined with Metformin in the Treatment of Obese Patients with Newly Diagnosed Diabetes Mellitus Type 2

MA Pingping<sup>1</sup>, ZHENG Wenjing<sup>1</sup>, GAO Hui Feng<sup>1</sup>, LIU Feng<sup>1</sup>, MA Jun<sup>2</sup>

(1. Zhangjiakou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiakou, Hebei, China 075000; 2. The First Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou, Hebei, China 075000)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of liraglutide combined with metformin in the treatment of obese patients with newly diagnosed diabetes mellitus type 2 (T2DM). **Methods** A total of 102 obese patients (body mass index  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ ) with newly diagnosed T2DM admitted to the Zhangjiakou Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2021 to June 2022 were selected and divided into the control group (48 cases) and the observation group (54 cases) according to different administration schemes. Both groups were given appropriate aerobic exercise, resistance exercise therapy and Metformin Hydrochloride Tablets (orally), on this basis, the patients in the observation group were given subcutaneous injection of Liraglutide Injection. Both groups were treated continuously for 16 weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 92.59%, which was significantly higher than 77.08% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the von Willebrand factor (vWF), endothelin-1 (ET-1), hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in the observation group were significantly lower than those in the control group; the visceral fat area (VFA) and visceral fat mass were significantly lower than those in the control group; the fasting blood glucose (FBG) and glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) levels, the body mass index and waist-hip ratio (WHR) were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (37.04% vs. 31.25%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Liraglutide combined with metformin can effectively reduce the blood glucose and visceral fat levels in obese patients with newly diagnosed T2DM, and has a positive effect on improving vascular endothelial function.

**Key words:** liraglutide; metformin; obesity; newly diagnosis; diabetes mellitus type 2; visceral fat; vascular endothelial function; clinical efficacy

2型糖尿病(T2DM)常与胰岛素分泌相对不足或胰岛素抵抗致血糖代谢紊乱有关,临床表现为空腹高血糖及餐后高血糖<sup>[1]</sup>,且易合并肥胖(广义)、血脂水平紊乱、高血压等问题,影响患者健康<sup>[2]</sup>。肥胖[狭义为体质量指数(BMI) $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ ]与T2DM关系密切,是该病的危险因素,同时肥胖(广义)也是胰岛素抵抗的关键因素。目前,T2DM尚无根治方法,患者需长期用药以控

制血糖水平,临床治疗T2DM的药物主要有降糖药及胰岛素或胰岛素类似物<sup>[3]</sup>。二甲双胍是肥胖T2DM患者的一线用药,具有较好的降血糖效果,能有效调节血脂水平,改善外周葡萄糖代谢;利拉鲁肽则对血糖控制和体质量调节有重要作用<sup>[4]</sup>。本研究中探讨了利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖初诊T2DM的临床疗效,以及对患者内脏脂肪及血管内皮功能的影响。现报道如下。

\*基金项目:河北省医学科学研究课题[20211120]。

第一作者:马平平,女,大学本科,主治医师,研究方向为老年病、内分泌疾病的诊治,(电子信箱)pingcasper@163.com。

△通信作者:高慧峰,男,大学本科,主治中医师,研究方向为老年病、内分泌疾病的诊治,(电子信箱)g07501183@163.com。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》<sup>[5]</sup>诊断标准,且为初诊;年龄20~59岁;BMI、腰围、腰臀比(WHR)符合肥胖特征。本研究经医院医学伦理委员会审批,患者签署知情同意书。

排除标准:准备妊娠、妊娠期或哺乳期;合并慢性感染、糖尿病酮症、乳酸中毒;精神疾病;严重的心脑血管疾病;明显的肝肾功能损害等;易过敏体质,对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取张家口市中医院2021年6月至2022年6月收治初诊T2DM的肥胖患者102例,按给药方案的不同分为对照组(48例)和观察组(54例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	空腹血糖 ( $\bar{X} \pm s$ ,mmol/L)	体质量指数 ( $\bar{X} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	腰臀比 ( $\bar{X} \pm s$ )
观察组(n=54)	26/28	41.26±4.17	10.21±0.61	29.47±2.41	0.90±0.24
对照组(n=48)	21/27	39.65±5.11	10.14±0.56	29.77±2.83	0.91±0.16
$\chi^2/t$ 值	0.198	1.751	0.601	0.578	0.244
P值	0.657	0.083	0.549	0.565	0.808

### 1.2 方法

两组患者均配合适宜的有氧运动和阻力运动治疗,并予盐酸二甲双胍片(河北天成药业股份有限公司,国药准字H13021647,规格为每片0.25g)随餐服用,初始剂量每次0.25g,每日2~3次,10~15d后根据疗效逐渐加量,最大推荐剂量为每日2g。观察组患者加用利拉鲁肽注射液(丹麦诺和诺德公司,国药准字J20160037,规格为每支3mL:18mg)3mL皮下注射,每日1次。两组患者均持续治疗16周。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)血管内皮功能。采集治疗前后患者清晨空腹静脉血,以酶联免疫吸附法检测血管性血友病因子(vWF)、缺氧诱导因子1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、血管内皮生长因子(VEGF)水平;以放射免疫法检测内皮素-1(ET-1)水平。2)内脏脂肪。采用双能X射线吸收法检测内脏脂肪面积(VFA)及内脏脂肪量。3)血糖指标水平。采用免疫比浊法测定糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)水平,采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FBG)水平。4)测量身高、体质量、腰围、臀围,并计算BMI及WHR。

疗效判定<sup>[6]</sup>:显效,FBG降低 $\geq 30\%$ 或治疗后 $< 7.0$ mmol/L;有效,FBG降低 $\geq 10\%$ 或治疗后 $< 8.3$ mmol/L;

无效,FBG降低 $< 10\%$ 或治疗后 $\geq 8.3$ mmol/L。总有效=显效+有效。

安全性:观察治疗期间患者恶心呕吐、头晕、心悸、低血糖等不良反应发生情况。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本t检验,组内比较行配对t检验;计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=54)	31(57.41)	19(35.19)	4(7.41)	50(92.59)
对照组(n=48)	21(43.75)	16(33.33)	11(22.92)	37(77.08)
$\chi^2$ 值				4.873
P值				0.027

表3 两组患者血管内皮功能指标比较( $\bar{X} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of vascular endothelial function indicators between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ )

组别	时间	vWF(mg/L)	ET-1(ng/L)	HIF-1 $\alpha$ (ng/L)	VEGF(ng/L)
观察组(n=54)	治疗前	37.25±4.16	67.86±8.32	496.32±98.47	38.12±11.24
	治疗后	11.47±3.11 <sup>*</sup>	52.47±7.62 <sup>*</sup>	279.46±76.16 <sup>*</sup>	19.20±4.46 <sup>#</sup>
对照组(n=48)	治疗前	37.46±4.08	67.41±8.41	494.41±97.31	37.45±10.41
	治疗后	16.34±3.28 <sup>*</sup>	60.14±7.13 <sup>*</sup>	372.46±92.42 <sup>*</sup>	22.38±4.53 <sup>*</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。表4、表5同。

Note:Compared with those before treatment,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;compared with those in the control group after treatment,<sup>#</sup> $P < 0.05$  (for Tab. 3 - 5).

表4 两组患者内脏脂肪水平比较( $\bar{X} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of visceral fat level between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ )

组别	VFA(cm <sup>2</sup> )		内脏脂肪量(g)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=54)	95.37±16.47	76.78±23.67 <sup>#</sup>	582.63±87.65	449.15±75.24 <sup>#</sup>
对照组(n=48)	96.14±17.90	88.49±14.93	588.20±110.0	536.35±96.63 <sup>*</sup>

表5 两组患者血糖及体形指标比较( $\bar{X} \pm s$ )

Tab. 5 Comparison of blood glucose and bodily form indicators between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ )

组别	时间	FBG(mmol/L)	HbA <sub>1c</sub> (%)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	WHR
观察组(n=54)	治疗前	10.21±1.61	8.40±0.43	29.47±2.41	0.90±0.24
	治疗后	5.43±1.43 <sup>#</sup>	6.85±0.57 <sup>#</sup>	26.13±2.47 <sup>#</sup>	0.83±0.03 <sup>#</sup>
对照组(n=48)	治疗前	10.14±1.56	8.34±0.39	29.77±2.83	0.91±0.16
	治疗后	6.24±1.52 <sup>*</sup>	7.41±0.44 <sup>*</sup>	27.26±3.25 <sup>*</sup>	0.87±0.03

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	恶心呕吐	头晕	心悸	低血糖	合计
观察组(n=54)	11(20.37)	3(5.56)	4(7.41)	2(3.70)	20(37.04)
对照组(n=48)	9(18.75)	2(4.17)	3(6.25)	1(2.08)	15(31.25)
$\chi^2$ 值					0.378
P值					0.539

### 3 讨论

肥胖是T2DM的主要危险因素<sup>[7]</sup>,其不能仅以BMI进行评估<sup>[8-9]</sup>,因为体质质量正常或超重的人即使BMI未达到肥胖(狭义)的标准,但如其肝脏、心脏、骨骼肌等存在异位脂肪积累,也具有较高心血管疾病风险<sup>[10]</sup>。另一方面,超重或肥胖(狭义)的人在摄入过量能量时如能扩大皮下脂肪组织,特别是臀股区域的脂肪,其发病风险就会远低于预期。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,两组治疗后的vWF,ET-1,HIF-1 $\alpha$ ,VEGF,FBG,HbA<sub>1c</sub>水平均显著降低,且观察组显著低于对照组。表明联合用药较单用二甲双胍更具优势,更能改善血管内皮功能。二甲双胍是胰岛素增敏剂,可抑制肝脏葡萄糖产生,对控制血糖、抑制食欲有良好效果。利拉鲁肽为新型人胰高血糖素样肽类似物,可通过与人胰高血糖素样肽结合促进人体合成及分泌胰岛素,从而达到降糖调脂的效果<sup>[11]</sup>。FBG及HbA<sub>1c</sub>是检测血糖水平的主要指标,机体若在持续高血糖状态下,血管内皮细胞易受损;vWF是由血管内皮细胞生成的糖蛋白,可介导血小板黏附于血管损伤处使血小板聚集,vWF升高提示血管内皮细胞受损,血栓风险高<sup>[12]</sup>;ET-1属长效血管收缩调节因子,其升高可引起高血压,影响心肌能量代谢导致心血管损伤;HIF-1 $\alpha$ 及VEGF为血管内皮细胞分泌的活性物质,HIF-1 $\alpha$ 调控缺氧引起的多种细胞适应性反应,如血管新生、新陈代谢及细胞凋亡等<sup>[13]</sup>;VFA及内脏脂肪量是内在脂肪的检测指标,内脏脂肪不同于人体皮下脂肪,前者主要存在于腹腔内,腰围突出与内脏脂肪堆积相关,故检测WHR有重要意义<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,两组患者治疗后的BMI、内脏脂肪量均显著降低(P<0.05);对照组患者的VFA和WHR均无显著变化,而观察组均显著降低,提示单用二甲双胍时降低内脏脂肪的效果不及联合用药。研究显示,利拉鲁肽能促进胰岛 $\beta$ 细胞分泌胰岛素,并抑制胃排空、增加患者的饱腹感,从而减少进食,以达到减轻体质量的效果。利拉鲁肽不仅能降低血糖水平,且有显著减轻体质量的效果,已被批准用于肥胖症的治疗<sup>[15]</sup>。两组不良反应发生率无显著差异,提示两者联合治疗初诊T2DM肥胖患者并不会增加不良反应。

综上所述,利拉鲁肽联合二甲双胍能有效降低初诊T2DM肥胖患者的血糖和内脏脂肪水平,对改善患者的血管内皮功能有积极意义。但本研究为单中心研究,且样本量较少,研究结果有一定局限性,后续可作进一步深入研究以证实。

### 参考文献

- [1] 高红红,任丽君,马豪莉,等. SIRT1基因多态性对血糖控制不佳的2型糖尿病患者接受利拉鲁肽联合二甲双胍治疗效果的影响[J]. 实用医学杂志,2021,37(2):205-209.
- [2] 吕晓静,杜丽娜,张洁,等. UCP-2、ROS对老年2型糖尿病患者血管内皮功能障碍的调控作用及其机制[J]. 中国老年学杂志,2020,40(19):4076-4079.
- [3] KNUDSEN LB, LAU J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019,10:155.
- [4] 乔巧,徐静,王建,等. 艾塞那肽对超重/肥胖2型糖尿病患者内脏脂肪及早期肾损伤的影响[J]. 第三军医大学学报,2018,40(20):1883-1888.
- [5] 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]. 国际内分泌代谢杂志,2021,41(5):482-548.
- [6] 黄洁桦,邓小敏,陈聪,等. 乌梅丸合八珍汤加减治疗肥胖2型糖尿病气阴两虚夹痰证临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(16):56-60.
- [7] POWELL - WILEY TM, POIRIER P, BURKE LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. Circulation, 2021, 143(21):e984 - e1010.
- [8] 姜立娟,刘福强,蒋子允,等. 达格列净改善超重及肥胖2型糖尿病患者脂代谢及内脏脂肪含量[J]. 山东大学学报(医学版), 2019,57(6):87-93.
- [9] 秦小杰,马鑫,尤文军,等. 格列齐特联合二甲双胍对老年2型糖尿病血液流变学、血管内皮功能和血脂的影响[J]. 中国老年学杂志,2018,38(22):5434-5437.
- [10] TOPLAK H, LEITNER DR, HARREITER J, et al. "Diabetes" - Adipositas und Typ - 2 - Diabetes (Update 2019) [J]. Wien Klin Wochenschr, 2019, 31(Suppl 1): 71 - 76.
- [11] 孙娜,李雪璐. 利拉鲁肽注射液联合二甲双胍片治疗2型糖尿病伴肥胖患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020,36(11):1453-1456.
- [12] 李吉萍,袁野,张文友. 西洋参茎叶皂苷对糖尿病大鼠氧化损伤和血管内皮功能的影响[J]. 中国药理学通报, 2017,33(12):1698-1702.
- [13] PICHE ME, TCHERNOF A, DESPRES JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases [J]. Circ Res, 2020, 126(11):1477-1500.
- [14] 张秀娟. 缬沙坦联合中医综合疗法对老年糖尿病肾病患者血管内皮功能及氧化应激的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020,40(21):4584-4587.
- [15] 赵晓南,王琴. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖新诊断2型糖尿病临床观察[J]. 中国药业,2021,30(10):72-74.

(收稿日期:2022-12-12;修回日期:2023-05-27)