

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)02-0094-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.02.023



# 司美格鲁肽联合常规方案治疗2型糖尿病并颈动脉粥样硬化临床研究\*

邓文珍, 易吉秀<sup>△</sup>, 陈 诚, 钟 媛, 陈丽娟, 李 凌

(重庆市黔江中心医院, 重庆 409000)

**摘要:**目的 探讨司美格鲁肽联合常规方案治疗2型糖尿病(T2DM)并颈动脉粥样硬化的临床疗效。方法 选取医院2021年10月至2022年8月收治的T2DM并颈动脉粥样硬化患者68例,随机分为对照组和观察组,各34例。两组患者均予常规治疗方案(口服降糖药及阿托伐他汀钙片),观察组患者加予司美格鲁肽注射液皮下注射。两组均连续治疗6个月。结果 治疗后,观察组患者的体质量、体质量指数,血糖指标[空腹血糖、餐后2h血糖、糖化血红蛋白]水平,血脂指标[总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]水平,颈动脉内膜中层厚度及斑块切面最大面积( $S_{max}$ )均显著改善( $P < 0.05$ ),且除LDL-C和HDL-C水平及 $S_{max}$ 与对照组相当( $P > 0.05$ )外,其余指标改善程度均显著优于对照组( $P < 0.05$ )。观察组与对照组的不良反应发生率相当(14.71%比20.59%, $P > 0.05$ )。结论 司美格鲁肽联合常规方案治疗T2DM并颈动脉粥样硬化,能有效控制患者的体质量(指数)及血糖、血脂水平,并对颈动脉斑块有一定改善作用。

**关键词:**司美格鲁肽;2型糖尿病;颈动脉粥样硬化;血糖;血脂;体质量;颈动脉斑块

## Clinical Study of Semaglutide Combined with Conventional Regimen in the Treatment of Diabetes Mellitus Type 2 Complicated with Carotid Atherosclerosis

DENG Wenzhen, YI Jixiu, CHEN Cheng, ZHONG Yuan, CHEN Lijuan, LI Ling

(Qianjiang Central Hospital, Chongqing, China 409000)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of semaglutide combined with conventional regimen in the treatment of diabetes mellitus type 2 (T2DM) complicated with carotid atherosclerosis. **Methods** A total of 68 patients with T2DM and carotid atherosclerosis admitted to hospital from October 2021 to August 2022 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, with 34 cases in each group. The patients in the two groups were given a conventional treatment regimen (oral hypoglycemic drugs, Atorvastatin Calcium Tablets), on this basis, the patients in the observation group were given the subcutaneous injection of Semaglutide Injection. Both groups were treated continuously for six months. **Results** After treatment, the body mass, body mass index (BMI), blood glucose indexes [fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2 hPG), glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>)] levels, blood lipid indexes [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)] levels, carotid intima-media thickness (IMT) and maximum plaque-sectional area ( $S_{max}$ ) in the observation group were significantly better ( $P < 0.05$ ), the LDL-C, HDL-C levels and  $S_{max}$  were similar to those in the control group ( $P > 0.05$ ), while the others were significantly better 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 (14.71% vs. 20.59%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Semaglutide combined with conventional regimen in the treatment of T2DM complicated with carotid atherosclerosis can effectively control the patients' body mass, BMI, blood glucose and blood lipid levels, and improve the carotid plaques.

**Key words:** semaglutide; diabetes mellitus type 2; carotid atherosclerosis; blood glucose; blood lipid; body mass; carotid plaque

2型糖尿病(T2DM)多合并高血压、肥胖、脂质紊乱、动脉粥样硬化等疾病,冠状动脉粥样硬化性心脏病是导致T2DM患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。故治疗T2DM患者不仅要控制血糖,也要兼顾降低体质量及调脂,并防止动脉粥样硬化的发生及进展。胰高血糖素样肽(GLP)-1受体激动剂(RA)属新型降血糖药,具有降血

糖、减少体质量、调脂、降血压及保护血管内皮细胞等作用<sup>[2]</sup>。司美格鲁肽是新型GLP-1RA,单次服药作用周期(约7d)较传统GLP-1RA长,药效平稳,体质量减少效果明显,性价比高<sup>[3-5]</sup>。研究提示,司美格鲁肽能显著减少T2DM患者的主要心血管不良事件和非致死性卒中发生风险<sup>[6]</sup>。基于此,本研究中探讨了司美格鲁肽

\*基金项目:重庆市黔江区科技计划项目[黔科计2022042]。

第一作者:邓文珍,女,汉族,硕士研究生,主治医师,研究方向为内分泌与代谢性疾病的诊治,(电子信箱)676489148@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者:易吉秀,女,土家族,大学本科,主任医师,研究方向为内分泌与代谢性疾病的诊治,(电子信箱)1723142350@qq.com。

联合常规方案治疗T2DM并颈动脉粥样硬化的临床疗效。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合1999年世界卫生组织T2DM的诊断标准;颈动脉彩超提示颈动脉粥样斑块形成;无药物过敏史,半年内未使用相关激素治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准(伦理批件号:QJZXYY20210045),患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:1型糖尿病、甲状腺疾病及慢性胰腺疾病;对GLP-1RA过敏或不耐受;糖尿病急、慢性并发症;妊娠期/哺乳期,或有妊娠计划;患有严重心、肝、肾慢性疾病或恶性肿瘤等。

脱落标准:中途自愿退出;因其他并发症需更换治疗方案;发生严重不良事件,经判断不适合继续参与;治疗和随访期间失访。

病例选择与分组:选取医院2021年10月至2022年8月收治的T2DM并颈动脉粥样硬化患者68例,随机分为对照组和观察组,各34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( $n = 34$ )

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ( $n = 34$ )

组别	性别(男/女,例)	年龄( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	病程( $\bar{X} \pm s$ ,年)
对照组	15/19	51.83 ± 9.64	5.10 ± 2.16
观察组	18/16	50.27 ± 8.63	5.08 ± 2.41
$\chi^2/t$ 值	0.532	0.703	0.024
$P$ 值	0.467	0.484	0.981

### 1.2 方法

两组患者均予糖尿病饮食及运动指导;口服降血糖药(包括二甲双胍、磺脲类、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂、噻唑烷二酮类和糖苷酶抑制剂),若血糖控制欠佳,则调整药物或剂量,尽量不增加其他治疗方案;口服阿托伐他汀钙片[天地恒一制药有限公司,国药准字H20203358,规格为每片20 mg(按 $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ 计)]调脂及稳定斑块(每晚20 mg)。观察组患者加用司美格鲁肽注射液(丹麦Novo Nordisk A/S,国药准字SJ20210014,规格为每支1.34 mg/mL)皮下

注射,起始剂量0.25 mg,4周后增至0.5 mg,维持4周后依据患者血糖和胃肠道情况判断是否调整,最大剂量1 mg,每周1次。两组患者均连续治疗6个月。

### 1.3 观察指标

1)体质量、体质量指数(BMI)。2)血糖、血脂水平。抽取患者的静脉血,离心,取血清,测定空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白( $HbA_{1c}$ )及甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。3)颈动脉斑块。彩超测量颈动脉内膜中层厚度(IMT)及斑块切面最大面积( $S_{max}$ )。4)安全性。观察患者治疗期间低血糖、恶心、呕吐、腹胀、腹泻、头晕等不良反应发生情况。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 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5。

表2 两组患者体质量及BMI比较( $\bar{X} \pm s, n = 34$ )

Tab. 2 Comparison of body mass and BMI between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 34$ )

组别	时间	体质量(kg)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )
对照组	治疗前	76.03 ± 8.01	28.07 ± 3.12
	治疗后	74.63 ± 8.45	27.03 ± 3.12
观察组	治疗前	75.86 ± 8.37	28.15 ± 3.04
	治疗后	70.66 ± 7.26 <sup>*#</sup>	25.39 ± 2.69 <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3、表4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. 2 - 4).

表3 两组患者颈动脉斑块指标比较( $\bar{X} \pm s, n = 34$ )

Tab. 3 Comparison of carotid plaque-related indexes between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 34$ )

组别	时间	IMT(cm)	$S_{max}$ (cm <sup>2</sup> )
对照组	治疗前	1.28 ± 0.31	16.36 ± 3.01
	治疗后	1.24 ± 0.27	15.31 ± 2.21
观察组	治疗前	1.27 ± 0.24	16.33 ± 2.36
	治疗后	1.12 ± 0.18 <sup>*#</sup>	14.93 ± 2.55 <sup>*</sup>

表4 两组患者血糖及血脂指标比较( $\bar{X} \pm s, n = 34$ )

Tab. 4 Comparison of blood glucose and blood lipid levels between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 34$ )

组别	时间	血糖指标			血脂指标			
		FBG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)	$HbA_{1c}$ (%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
对照组	治疗前	9.17 ± 2.23	10.94 ± 2.10	8.22 ± 1.25	6.23 ± 1.12	2.97 ± 0.51	3.86 ± 0.67	1.18 ± 0.19
	治疗后	7.34 ± 1.80 <sup>*</sup>	9.04 ± 1.84 <sup>*</sup>	7.39 ± 0.91 <sup>*</sup>	4.95 ± 1.07 <sup>*</sup>	2.23 ± 0.65 <sup>*</sup>	2.75 ± 0.55 <sup>*</sup>	1.31 ± 0.23
观察组	治疗前	9.02 ± 2.35	11.07 ± 2.53	8.31 ± 1.31	6.31 ± 1.23	3.04 ± 0.48	4.05 ± 0.77	1.13 ± 0.27
	治疗后	6.62 ± 1.12 <sup>*#</sup>	7.94 ± 1.76 <sup>*#</sup>	6.88 ± 0.77 <sup>*#</sup>	3.78 ± 0.84 <sup>*#</sup>	1.75 ± 0.51 <sup>*#</sup>	2.34 ± 0.51 <sup>*</sup>	1.39 ± 0.12 <sup>*</sup>

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 34]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), n = 34]

组别	低血糖	恶心、呕吐	腹胀	腹泻	头晕	合计
对照组	0(0)	3(8.82)	2(5.88)	2(5.88)	0(0)	7(20.59)
观察组	0(0)	1(2.94)	1(2.94)	2(5.88)	1(2.94)	5(14.71)
$\chi^2$ 值						0.405
P值						0.525

### 3 讨论

颈动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化密切相关,可反映全身动脉粥样硬化情况<sup>[7]</sup>。T2DM患者长期糖脂代谢紊乱及日益加重的炎性、氧化应激反应导致的血管内皮损伤及功能障碍,是促进颈动脉及全身其他动脉粥样硬化形成及演变的重要因素<sup>[8]</sup>。GLP-1是具有抗炎特性的肽激素,最初是胰腺 $\beta$ 细胞胰岛素释放的调节剂,能通过与心血管动脉内膜上的GLP-1受体结合降低炎症反应,减少血管受损后动脉内膜脂质沉积<sup>[9-10]</sup>;GLP-1RA与GLP-1功能相同,能明显降低T2DM心血管疾病风险<sup>[11-13]</sup>。GLP-1RA的抗动脉粥样硬化的直接作用可能与保护血管内皮细胞有关,如通过降低人血管内皮细胞中纤溶酶原激活物抑制剂1型和血管黏附分子的表达预防内皮功能障碍<sup>[14]</sup>;通过抑制磷脂酰肌醇3激酶和细胞外调节蛋白激酶1/2信号通路减轻高血糖诱导的血管平滑肌细胞异常增殖<sup>[15]</sup>;通过抑制线粒体tau蛋白过度磷酸化,降低还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶gp91phox, p22phox, p67phox表达发挥抗氧化应激作用<sup>[16]</sup>;通过抑制血管紧张素II激活,阻止其导致的动脉平滑肌细胞从收缩型向合成增殖型转变,从而抑制主动脉平滑肌细胞的增殖和迁移,延缓血管内皮动脉粥样硬化的继发性改变<sup>[17]</sup>。

GLP-1RA是胰高血糖素肽类药物,主要功能是促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素、胃泌素分泌,减少胃肠蠕动,延缓肠胃排空,并作用于神经中枢,增加饱腹感、减少食欲、控制进食,以达到降血糖、减少体质量、调脂、稳固餐后血糖的目的<sup>[2,18]</sup>。司美格鲁肽是新上市的GLP-1RA长效制剂,较既往的长效制剂(如度拉糖肽),其剂量可调、副作用温和、药效稳定,降低体质量及心脑血管获益明显<sup>[6]</sup>。本研究中,与对照组比较,观察组患者治疗后的血糖控制更平稳, HbA<sub>1c</sub>水平更佳, TC和TG水平控制更有效,体质量下降更显著。提示司美格鲁肽联合常规方案治疗T2DM并颈动脉粥样硬化,降血糖、降低体质量及调脂效果好,且观察组患者治疗后的IMT改善更显著,斑块S<sub>max</sub>较治疗前明显缩小,提示司美格鲁肽联合常规方案能缓解患者颈动脉斑块的进展。本研究的不足为样本量较少,随访时间较短,需更

多的临床资料和基础研究进一步探讨司美格鲁肽对动脉粥样斑块的影响及相关机制。

综上所述,司美格鲁肽联合常规方案治疗T2DM并颈动脉粥样硬化,能有效控制患者的体质量(指数),血糖、血脂水平及颈动脉粥样斑块。

### 参考文献

- [1] YUN JS, KO SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes[J]. Metabolism, 2021, 123: 154838.
- [2] NAUCK MA, QUAST DR, WEFERS J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state of the art[J]. Mol Metab, 2021, 46: 101102.
- [3] CHRISTOU GA, KATSIKI N, BLUNDELL J, et al. Semaglutide as a promising antiobesity drug[J]. Obes Rev, 2019, 20(6): 805-815.
- [4] 杜桂平,高胜男,齐冉,等. 司美格鲁肽注射液治疗2型糖尿病药物经济学系统评价[J]. 中国药业, 2022, 31(16): 110-114.
- [5] MAHAPATRA MK, KARUPPASAMY M, SAHOO BM. Semaglutide, a glucagon like peptide-1 receptor agonist with cardiovascular benefits for management of type 2 diabetes[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2022, 23(3): 521-539.
- [6] NAUCK MA, QUAST DR. Cardiovascular Safety and Benefits of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From SUSTAIN 6 and PIONEER 6 [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 645566.
- [7] KOMOROVSKY R, DESIDERI A. Carotid ultrasound assessment of patients with coronary artery disease: a useful index for risk stratification [J]. Vasc Health Risk Manag, 2005, 1(2): 131-136.
- [8] GRANDL G, WOLFRUM C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome [J]. Semin Immunopathol, 2018, 40(2): 215-224.
- [9] ANSAR S, KOSKA J, REAVEN PD. Postprandial hyperlipidemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: focus on incretins [J]. Cardiovasc Diabetol, 2011, 10: 61.
- [10] NAUCK MA, QUAST DR, WEFERS J, et al. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update [J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 20(Suppl 3): 5-29.
- [11] ZHAO X, WANG MH, WEN ZT, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 721135.
- [12] VERGÈS B, BONNARD C, RENARD E. Beyond glucose lowering: glucagon-like peptide-1 receptor agonists, body weight and the cardiovascular system [J]. Diabetes Metab, 2011, 37(6): 477-488.
- [13] MA XX, LIU ZH, ILYAS I, et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(8): 2050-2068.
- [14] GASPARI T, LIU HB, WELUNGODA I, et al. A GLP-1