中图分类号：R969.4；R977.1+5　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)05－0101－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.05.025

沙格列汀联合利拉鲁肽对二甲双胍疗效不佳的肥胖 2 型糖尿病患者脂糖代谢、胰岛素功能的影响*

王素侠[1]，孙雪涛[1]，吴久灵[1]，谭　珺[2]

（1. 安徽省利辛县人民医院，安徽 亳州　236700；2. 皖西卫生职业学院附属医院，安徽 六安　237008）

摘要：目的　探讨沙格列汀联合利拉鲁肽强化降糖治疗对二甲双胍疗效不佳的肥胖 2 型糖尿病（T2DM）患者脂糖代谢、胰岛素功能的影响。**方法**　选取安徽省利辛县人民医院内分泌科 2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的对二甲双胍疗效不佳的肥胖 T2DM 患者 100 例，按用药方案的不同分为联合组（2019 年 1 月至 2020 年 6 月，沙格列汀联合利拉鲁肽治疗）和对照组（2020 年 7 月至 2022 年 1 月，沙格列汀治疗），各 50 例。对照组患者晨起口服沙格列汀片，联合组患者加用利拉鲁肽注射液强化降糖治疗，两组患者均治疗 6 个月。**结果**　联合组患者的总有效率为 96.00%，显著高于对照组的 82.00%（$P<0.05$）。两组患者治疗后的空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数、体质量指数和腹部总脂肪体积均显著低于治疗前，且联合组显著低于对照组（$P<0.05$）。两组患者胰岛 β 细胞功能指数、空腹胰岛素均显著高于治疗前，且联合组显著高于对照组（$P<0.05$）。两组患者的甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇水平相当（$P>0.05$）。联合组和对照组患者的胃肠道反应和血糖水平降低的总发生率相当（12.00% 比 6.00%，$P>0.05$）。**结论**　沙格列汀联合利拉鲁肽强化降糖治疗对二甲双胍疗效不佳的肥胖 T2DM 患者的降糖效果良好，可降低患者的体质量，改善脂肪分布，改善血脂代谢的作用与沙格列汀相当，且安全性良好。

关键词：沙格列汀；利拉鲁肽；肥胖；2 型糖尿病；脂糖代谢；胰岛素功能

Effect of Saxagliptin Combined with Liraglutide on Lipoglycemic Metabolism and Insulin Function in Obese Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Poor Response to Metformin

WANG Suxia[1], *SUN Xuetao*[1], *WU Jiuling*[1], *TAN Jun*[2]

(1. *Lixin County People's Hospital, Bozhou, Anhui, China* 236700; 2. *Affiliated Hospital of West Anhui Health Vocational College, Liu'an, Anhui, China* 237008)

Abstract: Objective　To investigate the effect of saxagliptin combined with liraglutide intensive hypoglycemic therapy on lipid and glucose metabolism and insulin resistance in obese type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with poor response to metformin. **Methods**　A total of 100 obese T2DM patients with poor response to metformin admitted the Department of Endocrinology in the Lixin County People's Hospital from January 2019 to January 2022 were selected and divided into the combined group (from January 2019 to June 2020, the patients were treated with saxagliptin combined with liraglutide) and the control group (from July 2020 to January 2022, the patients were treated with saxagliptin) according to different medication plans, with 50 cases in each group. The patients in the control group were given oral Saxagliptin Tablets in the morning, while the patients in the combined group were given Liraglutide Injection for intensive hypoglycemic therapy on the basis of the control group. Both groups were treated for six months. **Results**　The total effective rate in the combined group was 96.00%, which was significantly higher than 82.00% in the control group ($P<0.05$). The fasting blood glucose (FBG), postprandial 2－hour blood glucose (2 hPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1C}), homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA－IR), body mass index, and total abdominal fat volume in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the combined group were

*基金项目：安徽省教育厅高校自然科学研究项目[WS2019DY51]。

第一作者：王素侠，女，主治医师，大学本科，研究方向为内分泌疾病的诊治，（电子信箱）13966896197@163.com。

[17] 金　玲，邵晓林．利培酮、奥氮平、喹硫平对首发精神分裂症患者认知功能改善效果评估[J]．黑龙江医药，2020，33(6)：1231－1234.

[18] 李志武，刘世红，李　锟，等．利培酮与奎硫平对精神分裂症患者的疗效及认知功能损害比较[J]．中国药业，2018，27(11)：33－35.

[19] 杨晶洁，党　伟，崔一珂，等．利培酮联合美金刚对 AD 患者精神行为症状及睡眠结构的影响[J]．贵州医药，2021，45(1)：51－52.

[20] 潘新华，马秀虎．富马酸喹硫平片联合阿立哌唑片对精神分裂症患者认知功能及睡眠质量的影响[J]．黑龙江医学，2020，44(4)：517－518.

[21] 杜振雄，刘绍德，陆晓星，等．喹硫平治疗首发精神分裂症患者改善睡眠质量的效果观察[J]．世界睡眠医学杂志，2021，8(11)：2042－2043.

（收稿日期：2022－07－12；修回日期：2023－08－12）

significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the homeostasis model assessment for β cell function (HOMA - β), fasting insulin (FINS) in the two groups were significantly higher than those before treatment, and those in the combined group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low - density lipoprotein cholesterol (LDL - C), and high - density lipoprotein cholesterol (HDL - C) in the combined group were comparable to those in the control group ($P > 0.05$). The overall incidence of gastrointestinal adverse reactions and decreased blood glucose level in the combined group was comparable to that in the control group (12.00% *vs.* 6.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** Saxagliptin combined with liraglutide has a significant hypoglycemic effect and good safety in obese T2DM patients with poor response to metformin. It can reduce weight loss and improve fat distribution, and it has a equivalent effect to saxagliptin on improving blood lipid metabolism.

Key words: saxagliptin; liraglutide; obesity; type 2 diabetes mellitus; lipose metabolism; insulin function

2型糖尿病(T2DM)为三大基础疾病之一[1],我国成人T2DM的患病率高达10.4%,肥胖T2DM患者占糖尿病患者的90%以上[2],严重威胁患者的生活质量。二甲双胍是肥胖T2DM患者的首选药物[3],但单用疗效不佳。沙格列汀是一种二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂[4],通过对胰岛α细胞和胰岛β细胞进行双向调节而改善血糖水平。利拉鲁肽是一种胰高血糖素样肽-1(GLP-1)长效类似物[5],用于治疗肥胖T2DM,改善血糖水平,长效保护胰岛β细胞。本研究中探讨了沙格列汀联合利拉鲁肽对二甲双胍疗效不佳的肥胖T2DM患者的脂糖代谢、胰岛素功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合T2DM诊断标准[3];体质量指数(BMI)不低于25.0 kg/m^2;单纯服用二甲双胍(最大耐受剂量)[6]时间超过12周,血糖控制不佳、糖化血红蛋白(HbA_{1C})超过7%;认知能力正常,社交无障碍。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号为20081225-1),患者签署知情同意书。

排除标准:1型或其他类型糖尿病;备孕或妊娠期;近期服用过其他影响脂糖代谢的药物;心、肝、肾等重要器官的功能严重受损;对本研究中所用药物过敏。

病例选择与分组:选取安徽省利辛县人民医院内分泌科2019年1月至2022年1月收治的对二甲双胍疗效不佳的肥胖T2DM患者100例,将2019年1月至2020年6月行沙格列汀联合利拉鲁肽治疗的患者作为联合组,将2020年7月至2022年1月行单纯沙格列汀治疗的患者作为对照组,各50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($n = 50$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 50$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)	体质量指数($\bar{X} \pm s$,kg/m^2)
联合组	23/27	54.34±9.93	4.42±2.09	29.70±4.26
对照组	26/24	52.62±10.26	4.76±1.86	28.47±3.66
χ^2/t值	0.360	0.852	0.859	1.549
P值	0.549	0.396	0.392	0.125

1.2 方法

两组患者均予健康饮食、适量运动、T2DM相关健康知识宣教等基础治疗。对照组患者晨起口服沙格列汀片(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20203537,规格为每片5 mg),每天1次,每次1片;联合组患者加用利拉鲁肽注射液(Novo Nordisk A/S,国药准字J20160005,规格为每支3 mL∶18 mg<预填充注射笔>)强化降糖治疗,每次0.6 mg,每日1次。两组患者均治疗6个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)血糖指标。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定患者治疗前后的空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hPG)和HbA_{1c},检测仪器为Varioskan型酶标仪(美国Thermo公司)。2)血脂指标。采用7600型日立全自动生化分析仪测定患者治疗前后的甘油三酯(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)胰岛素功能[7]。采用ELISA测定患者治疗前后的空腹胰岛素(FINS),并计算胰岛β细胞功能指数(HOMA-β)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。其中,HOMA-β=20×FINS/(FBG-3.5),HOMA-IR=FBG×FINS/22.5。4)BMI。记录患者治疗前后的BMI。5)脂肪分布。测定患者治疗前后的腹部总脂肪、皮下脂肪和内脏脂肪体积。6)不良反应。记录治疗期间患者的胃肠道反应、血糖水平降低等发生情况。

疗效判定[8]:治疗后,FBG≤6.39 mmol/L,2 hPG≤7.80 mmol/L,为显著有效;6.39 mmol/L<FBG≤7.80 mmol/L,7.8 mmol/L<2 hPG≤11.10 mmol/L,为有效;FBG与2 hPG均无改善,为无效。总有效=显著有效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21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χ^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7。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 50$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 50$]

组别	显著有效	有效	无效	总有效
联合组	23(46.00)	25(50.00)	2(4.00)	48(96.00)
对照组	19(38.00)	22(44.00)	9(18.00)	41(82.00)
χ^2值				5.005
P值				0.025

表3 两组患者血糖比较($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

Tab. 3 Comparison of blood glucose levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

组别	FBG(mmol/L)		2 hPG(mmol/L)		HbA_{1c}(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	9.28±2.03	6.19±0.94*	12.86±2.86	7.84±1.17*	9.42±2.13	7.27±0.88*
对照组	9.51±1.76	8.22±1.17*	13.91±2.67	11.03±1.83*	8.87±1.78	7.98±1.20*
t值	0.605	9.564	1.898	10.385	1.401	3.374
P值	0.546	<0.01	0.061	<0.01	0.164	<0.01

注:与本组治疗前比较,*$P < 0.05$。表4至表6同。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$ (for Tab. 3 - 6).

3 讨论

肥胖T2DM多由于生活方式不健康[9-10],如过量摄入高热量及不合理的饮食导致体质量增加,以及体育运动缺乏和胰岛素抵抗[11-12]的进行性加重会导致肥胖T2DM的发生。T2DM患者的治疗中,除控制血糖外,还需改善胰岛素抵抗,加用二甲双胍可改善胰岛素抵抗,达到降糖作用[13]。

表6 两组患者脂肪分布比较($\bar{X} \pm s$, cm^3, $n = 50$)

Tab. 6 Comparison of fat distribution between the two groups ($\bar{X} \pm s$, cm^3, $n = 50$)

组别	腹部总脂肪体积		皮下脂肪体积		内脏脂肪体积	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	7 940±2 159	4 530±1 765*	3 919±1 344	3 010±1 254*	4 358±1 305	3 510±1 037*
对照组	7 819±2 364	5 297±1 478*	3 825±1 298	3 203±1 124*	4 471±1 496	3 819±1 142*
t值	0.267	2.356	0.356	0.810	0.403	1.416
P值	0.790	0.021	0.723	0.420	0.688	0.160

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 50$]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 50$]

组别	胃肠道反应	血糖水平降低	合计
联合组	2(4.00)	4(8.00)	6(12.00)
对照组	1(2.00)	2(4.00)	3(6.00)
χ^2值			0.488
P值			0.485

本研究中,两组患者治疗后的血糖指标均显著降低,且联合组显著低于对照组。可见,沙格列汀联合利拉鲁肽的控糖能力更佳。沙格列汀为吡咯烷类衍生物,通过改善胰岛素功能发挥控糖作用,生物学活性较高,可高效、长效、稳定地发挥作用,是临床治疗肥胖T2DM的二线药物。利拉鲁肽是人工合成的GLP-1长效类似物,与GLP-1受体结合后能促进胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌,稳定血糖。沙格列汀联用利拉鲁肽无明显拮抗作用,在体内的最终效应决定于内源性GLP-1水平。但T2DM患者自身GLP-1水平低,沙格列汀可阻断DPP-4酶的作用,可避免患者体内的活性GLP-1向无活性转变[14],延长GLP-1的作用,其效应较低。沙格列汀联用利拉鲁肽能通过补充外源性GLP-1而升高沙

表4 两组患者血脂水平比较($\bar{X} \pm s$, mmol/L, $n = 50$)

Tab. 4 Comparison of blood lipid levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, mmol/L, $n = 50$)

组别	TG		TC		LDL-C		HDL-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	3.88±1.13	2.29±0.78*	5.81±0.94	5.35±0.85*	3.98±0.87	3.69±0.52*	0.81±0.07	0.90±0.08*
对照组	3.74±1.43	2.55±1.82*	5.74±1.12	5.52±0.98	3.89±1.01	3.63±1.32	0.83±0.05	0.91±0.11*
t值	0.543	0.929	0.339	0.927	0.477	0.299	1.644	0.520
P值	0.588	0.355	0.736	0.356	0.634	0.766	0.103	0.604

表5 两组患者胰岛素功能和BMI比较($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

Tab. 5 Comparison of insulin function and BMI between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

组别	FINS(mIU/L)		HOMA-β		HOMA-IR		BMI(kg/m^2)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	9.29±4.83	12.16±4.18*	46.68±14.29	81.32±10.78*	3.42±1.36	2.73±0.75*	29.70±4.26	23.05±3.28*
对照组	8.96±5.17	9.71±4.92	45.93±12.86	69.30±14.72*	3.54±1.27	3.09±0.94*	28.47±3.66	25.15±3.36*
t值	0.330	2.683	0.276	4.658	0.456	2.117	1.549	3.162
P值	0.742	<0.01	0.783	<0.01	0.649	0.037	0.125	<0.01

格列汀体内浓度，提高GLP－1的生物学效用，增加机体GLP－1含量[15]。

胰岛素抵抗是目前糖尿病治疗的重要研究目标[16－17]。本研究中两组患者治疗后的HOMA－β均显著升高，HOMA－IR均显著降低，表明均使患者机体对胰岛素的敏感性增强，拮抗胰岛素抵抗。本研究中联合组总有效率显著高于对照组，且对照组FINS变化不显著。提示沙格列汀联用利拉鲁肽对胰岛素抵抗的作用更佳，与文献[18－20]的研究结果一致。分析原因，可能为利拉鲁肽对胰岛β细胞分泌胰岛素有保护和修复作用，能有效改善胰岛功能。

联合组患者BMI和腹部总脂肪体积均显著优于对照组。合并肥胖的T2DM患者常伴腹型肥胖，其体内脂肪堆积造成的胰岛素抵抗是T2DM发病率升高的重要因素之一[21]。利拉鲁肽可通过增加下丘脑饱食信号水平，延缓胃排空、肠胃蠕动、增加饱腹感等方式抑制食欲，减少食物摄取，改善肥胖T2DM患者的病理生理缺陷和脂肪分布，减轻体质量[22－23]。治疗后，联合组血脂改善作用显著，但与对照组无显著差异。故认为联合用药的调血脂作用显著，但较单用沙格列汀无明显优势。分析原因，可能与本研究中样本量少，样本中心研究单一有关，后续将扩充样本量，进行多中心研究，并延长预后观察时间，获取更充分的研究数据，以完成更确切的研究分析。两组不良反应发生率相当，提示安全性良好。

综上所述，沙格列汀联合利拉鲁肽强化降糖治疗对二甲双胍疗效不佳的肥胖T2DM患者的降糖效果良好，可促进患者的体质量下降，改善脂肪分布，改善血脂代谢的作用与沙格列汀相当，且安全性良好。

参考文献

[1] 林有为，李林森，何扎西草，等．2型糖尿病中医体质的研究进展[J]．中国中医基础医学杂志，2020，26(8)：1210－1213.
[2] 谭琼琼，杨　丽，朱玲棣，等．个体化减重干预对肥胖合并T2DM患者体质量指数、糖脂代谢的影响[J]．中国现代医学杂志，2022，32(9)：84－90.
[3] 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)(上)[J]．中国实用内科杂志，2021，41(8)：668－695.
[4] ORIME K，TERAUCHI Y. Efficacy and safety of saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Expert Opin Pharmacother，2020，21(17)：2101－2114.
[5] LIN CH，SHAO L，ZHANG YM，et al. An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity[J]. Expert Opin Pharmacother，2020，21(3)：275－285.
[6] 李春霖，纪立农，宁　光，等．二甲双胍临床应用专家共识(2018年版)[J]．中国糖尿病杂志，2019，27(3)：161－173.
[7] TOIN T，REYNAUD Q，DENIS A，et al. HOMA indices as screening tests for cystic fibrosis－related diabetes[J]. J Cyst Fibros，2022，21(1)：123－128.
[8] 吴　利．阿卡波糖或格列美脲联合二甲双胍对2型糖尿病患者餐后高血糖的疗效比较[J]．湖南师范大学学报(医学版)，2018，15(5)：26－29.
[9] 周　乐，郭兆安，李　伟．糖尿病肾病足细胞损伤的表观遗传调控[J]．肾脏病与透析肾移植杂志，2020，29(1)：60－65.
[10] 王志迪，庞　慧，崔　萌，等．2型糖尿病患者瘦素受体基因多态性与环境交互作用研究[J]．实用医学杂志，2020，36(17)：2390－2394.
[11] LEE SH，PARK SY，CHOI CS. Insulin Resistance：From Mechanisms to Therapeutic Strategies[J]. Diabetes Metab J，2022，46(1)：15－37.
[12] 尤玉青，王妍之，李　伟，等．2型糖尿病的代谢免疫[J]．现代免疫学，2021，41(2)：157－160.
[13] HERMAN R，KRAVOS NA，JENSTERLE M，et al. Metformin and Insulin Resistance：A Review of the Underlying Mechanisms behind Changes in GLUT4－Mediated Glucose Transport[J]. Int J Mol Sci，2022，23(3)：1264.
[14] 徐正龙，丁润民，孙驿哲，等．沙格列汀联合二甲双胍治疗初发老年2型糖尿病临床观察[J]．中国药业，2021，30(24)：93－95.
[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.
[16] 王美子，岳丽军，万毅刚，等．葛根芩连汤加味方改善糖尿病肾病模型鼠足细胞焦亡和胰岛素抵抗的作用和机制[J]．中国中药杂志，2021，46(17)：4471－4479.
[17] 武　欢，陈　丽，张照庆，等．电针对肥胖胰岛素抵抗大鼠下丘脑TLR4/IκBα/NF－κB信号通路的影响[J]．针刺研究，2021，46(1)：33－38.
[18] 谢　晶，杨　森，邢　英．利拉鲁肽对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响[J]．中国肝脏病杂志：电子版，2021，13(4)：46－53.
[19] 王　荣，徐碧莹，王丽萍．利拉鲁肽对2型糖尿病合并肥胖患者胰岛素抵抗的作用及对血清胰高血糖素样肽1的影响[J]．药学服务与研究，2021，21(4)：270－273.
[20] 郭琼杰，安　迪，王克华，等．达格列净联合利拉鲁肽强化降糖治疗对二甲双胍治疗失效的2型糖尿病患者胰岛素抵抗、游离脂肪酸及过氧化物酶体激增物激活受体γ影响的研究[J]．中国糖尿病杂志，2022，30(7)：486－490.
[21] 莫帅帅，孙立娟．超重/肥胖2型糖尿病患者腹部脂肪分布与胰岛素抵抗的相关性[J]．中国实验诊断学，2020，24(1)：57－59.
[22] LUNDGREN JR，JANUS C，JENSEN SBK，et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise，Liraglutide，or Both Combined[J]. N Engl J Med，2021，384(18)：1719－1730.
[23] 崔荣荣，李　婷．达格列净联合利拉鲁肽对肥胖2型糖尿病患者糖脂代谢、脂肪分布及胰岛功能的影响[J]．临床医学研究与实践，2022，7(9)：48－51.

(收稿日期：2022－08－18；修回日期：2023－12－01)