doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.13.013

达格列净联合利拉鲁肽对 2 型糖尿病伴肥胖患者胰岛素抵抗及血清炎性因子水平的影响*

王 彪[1],吴 燕[1],周 芩[2△],李大伟[3],云 川[3]

(1. 海南省东方市东方医院,海南 东方 572600; 2. 重庆市红十字会医院·江北区人民医院,重庆 400020; 3. 海南医学院第一附属医院,海南 海口 570102)

摘要:目的 探讨达格列净联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病伴肥胖的疗效,以及对患者胰岛素抵抗、血清超敏 C 反应蛋白(hs－CRP)、白细胞介素 1β(IL－1β)、肿瘤坏死因子－α(TNF－α)水平的影响。**方法** 选取海南省东方市东方医院 2017 年 6 月至 2020 年 6 月收治的 2 型糖尿病伴肥胖患者 90 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 45 例。两组患者均给予利拉鲁肽治疗,观察组患者均加用达格列净治疗,以 4 周为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。**结果** 治疗后,与对照组比较,观察组患者的血糖指标(空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白)、体质量、体质量指数、胰岛素抵抗指数,以及炎性因子(hs－CRP,IL－1β,TNF－α)水平降低更显著($P<0.05$),胰岛 B 细胞功能指数水平升高更显著($P<0.05$);观察组和对照组不良反应发生率相当(16.28% 比 9.52%,$P>0.05$)。**结论** 达格列净联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病伴肥胖疗效较好,能改善患者的血糖、体质量水平,以及胰岛素抵抗状态,提高胰岛 B 细胞功能,降低炎性因子水平,且治疗安全性良好。

关键词:利拉鲁肽;达格列净;2 型糖尿病;肥胖;胰岛素抵抗;炎性因子;临床疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R977.1+5 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)13－0047－04

Effect of Dapagliflozin Combined with Liraglutide on Insulin Resistance and Serum Inflammatory Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Obesity

WANG Biao[1], WU Yan[1], ZHOU Qin[2], LI Dawei[3], YUN Chuan[3]

(1. Dongfang Hospital of Dongfang City, Dongfang, Hainan, China 572600; 2. Chongqing Red Cross Society Hospital · Jiangbei People's Hospital, Chongqing, China 400020; 3. The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 570102)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of dapagliflozin combined with liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) with obesity and its effect on insulin resistance, serum high－sensitivity C－reactive protein(hs－CRP), interleukin－1β(IL－1β), tumor necrosis factor－α(TNF－α) levels. **Methods** A total of 90 patients with T2DM with obesity in the Dongfang Hospital of Dongfang City from June 2017 to June 2020 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, 45 cases in each group. The patients in the two groups were treated with liraglutide, on this basis, the patients in the observation group were treated with dapagliflozin. Both groups were treated for three courses with four weeks as a course of treatment. **Results** After treatment, the levels of blood glucose indexes[fasting blood glucose(FBG), 2 h postprandial blood glucose(2 h PG) and glycosylated hemoglobin(HbA_{1C})], body mass and body mass index(BMI), homeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA－IR), and the levels of inflammatory factors(hs－CRP, IL－1β, TNF－α) in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the HOMA B－cell function(HOMA－B) index in the observation group was significantly higher than that in the control group($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group(16.28% *vs.* 9.52%, $P>0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin combined with liraglutide is effective and safe in the treatment of patients with T2DM with obesity, which can improve blood glucose, body mass, insulin resistance, improve the function of islet B cell, and reduce the level of inflammatory factors.

Key words: liraglutide; dapagliflozin; type 2 diabetes mellitus; obesity; insulin resistance; inflammatory factors; clinical efficacy; safety

2 型糖尿病为临床常见的血糖代谢功能紊乱性疾病,目前主要的治疗措施为控制血糖水平,同时预防低血糖不良事件发生[1－2]。尤其是糖尿病伴肥胖患者,治疗过程中易出现胰岛素抵抗(IR),胰岛素利用效率下降,并可能导致机体代偿性分泌过多胰岛素,产生高胰岛素血症,对降糖治疗有严重不良影响[3]。2 型糖尿病的临床治疗多使用双胍类和噻唑烷二酮类降糖药物,但受患者自身因素影响,对血糖的控制效果较弱[4]。胰高血糖素样肽 1(GLP－1)类似物制剂为新型降糖药物,降糖作用机制广泛,可在保护胰岛 B 细胞、降低血糖、减

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[19A200103]。

第一作者:王彪,男,大学本科,主治医师,研究方向为糖尿病、甲状腺及肾上腺相关疾病,(电子信箱)haiyazuae51157@163.com。

△通信作者:周芩,女,大学本科,主管药师,研究方向为体内药物分析,(电子信箱)369512614@qq.com。

轻体质量、保护心脏、抑制炎性反应等方面发挥重要作用[5]。但常规降糖药物在发挥降糖作用时，多数仅依赖胰岛 B 细胞功能的正常发挥。当患者的胰岛功能受到损伤时，上述常规降糖药物的作用也受到影响[5]。达格列净为新型降血糖药物，为钠－葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂（SGLT2），以非胰岛素依赖方式抑制肾脏对葡萄糖的重吸收，从而发挥降糖作用[6]。本研究中探讨了达格列净联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病伴肥胖的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 年版）》中相关标准[7]，确诊为 2 型糖尿病；空腹血糖（FBG）≥7.0 mmol/L，餐后 2 h 血糖（2 hPG）≥11.1 mmol/L，糖化血红蛋白（HbA_{1C}）≥6.5%；合并肥胖症，即体质量指数（BMI）≥30 kg/m^2；有不同程度 IR 现象发生；对达格列净、利拉鲁肽等药物无禁忌证和过敏反应；患者自愿参与本研究。

排除标准：1 型糖尿病；非肥胖症；已接受其他治疗方案；心、肝、肾功能不全，自身免疫性疾病，合并全身其他部位炎性疾病；糖尿病急性并发症，包括酮症酸中毒、糖尿病视网膜病变、糖尿病足、糖尿病肾病等。

脱落/剔除标准：中途自愿退出；随访期间失访；未严格执行本治疗方案。

病例选择与分组：选取海南省东方市东方医院 2017 年 6 月至 2020 年 6 月收治的 2 型糖尿病伴肥胖患者 90 例，按随机数字表法分为观察组和对照组，各 45 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（$n=45$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups（$n=45$）

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）	合并症（例）		
					高血压	高血脂	冠心病
观察组	24/21	56.37±9.23	9.23±2.98	32.78±1.92	5	9	6
对照组	20/25	57.29±9.98	9.98±3.17	32.09±1.98	8	7	7
χ^2/t 值	0.711	0.454	1.156	1.678		0.926	
P 值	0.399	0.651	0.251	0.097		0.629	

1.2 治疗方法

两组患者均予控制饮食、增加运动量、改善不良生活习惯等基础疗法干预。对照组患者餐前 5 min 皮下注射利拉鲁肽注射液［Novo Nordisk AIS，国药准字 J20160037，规格为每支 3 mL∶18 mg（预填充注射笔）］，起始剂量为每次 0.6 mg，每日 3 次。观察组患者加用达格列净片［Astraleneca Pharmaceuticals LP，进口药品注册证号 J20170040，规格为每片 10 mg（以 $C_{21}H_{25}ClO_6$ 计）］，每次 1 片，每日 1 次，于每日清晨服用。两组患者均以 4 周为 1 个疗程，连续治疗 3 个疗程。

1.3 观察指标

分别于治疗前后采用 Vue IV 型血糖仪（江苏鱼跃仪器厂）检查患者的血糖指标，包括 HbA_{1C}，FBG，2 hPG。检测并比较治疗前后的体质量、BMI 值。根据测定的血糖指标，计算患者治疗前后的胰岛素抵抗指数（HOMA－IR）、胰岛 B 细胞功能指数（HOMA－B），并进行组间对比。其中，HOMA－IR＝空腹胰岛素（FINS）×FBG/22.5，HOMA－B＝FINS×20/（FBG－3.5）。分别于治疗前后采集患者的空腹静脉血各 3 mL，加入含有肝素的抗凝管中，采用 Pico 15 型高速离心机（美国赛默飞世尔公司）离心（转速为 3 000 r/min）10 min，分离，得血清样本，采用放射免疫分析法检测患者治疗前后的血清炎性因子［超敏 C 反应蛋白（hs－CRP）、白细胞介素 1β（IL－1β）、肿瘤坏死因子－α（TNF－α）］水平，检测仪器为 ProFlex 220 型放射免疫分析仪（美国赛默飞世尔公司），检测试剂盒购于上海罗氏诊断试剂有限公司。观察并比较两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 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 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

观察组患者中途自愿退出 1 例，失访 1 例；对照组患者自愿退出 1 例，失访 1 例，病情变化调整治疗方案 1 例，均予以剔除。结果见表 2 至表 6。

3 讨论

2 型糖尿病伴肥胖患者首选饮食控制、健康教育、运动训练干预等基础疗法，但部分患者疗效欠佳，仍需服用药物。

本研究结果显示，观察组患者的临床疗效显著改善，患者的 FBG，2 hPG，HbA_{1C} 等血糖指标水平均显著

表 2 两组患者血糖水平比较（$\bar{X}\pm s$）

Tab. 2 Comparison of blood glucose indexes levels between the two groups（$\bar{X}\pm s$）

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
观察组（$n=43$）	11.78±1.93	6.05±0.98*	16.92±2.45	8.06±1.79*	10.76±1.89	7.02±0.92*
对照组（$n=42$）	11.27±1.99	7.56±1.19*	16.29±2.53	9.10±1.76*	10.40±1.78	8.11±1.19*
t 值	1.199	6.393	1.166	2.700	0.904	4.731
P 值	0.234	0.000	0.247	0.008	0.369	0.000

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$。表 2 至表 5 同。

Note：Compared with those before treatment，* $P<0.05$，as well as Tab. 2，Tab. 3，Tab. 4 and Tab. 5.

表 3 两组患者体质量、体质量指数比较（$\bar{X} \pm s$）

Tab. 3 Comparison of body mass and BMI between the two groups（$\bar{X} \pm s$）

组别	体质量(kg)		体质量指数(kg/m²)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=43）	79.18±12.92	65.51±7.23*	32.78±1.92	26.92±1.98*
对照组（n=42）	80.26±11.94	74.98±7.79*	32.09±1.98	28.75±2.01*
t 值	0.400	5.811	1.678	4.228
P 值	0.690	0.000	0.097	0.000

表 4 两组患者胰岛素抵抗水平比较（$\bar{X} \pm s$）

Tab. 4 Comparison of insulin resistance levels between the two groups（$\bar{X} \pm s$）

组别	HOMA－IR		HOMA－B	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=43）	9.12±2.21	3.89±1.12*	76.22±8.98	126.98±14.81*
对照组（n=42）	9.72±2.34	4.82±1.15*	78.01±8.99	112.33±13.09*
t 值	1.216	3.777	0.918	4.801
P 值	0.228	0.000	0.361	0.000

表 5 两组患者炎性因子水平比较（$\bar{X} \pm s$）

Tab. 5 Comparison of inflammatory factors levels between the two groups（$\bar{X} \pm s$）

组别	hs－CRP(mg/L)		IL－1β(ng/mL)		TNF－α(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=43）	13.98±3.86	5.43±1.83*	102.33±10.81	61.23±6.12*	54.47±6.21	21.33±4.26*
对照组（n=42）	14.63±4.23	6.97±1.94*	104.14±10.37	66.71±6.29*	53.71±6.08	25.56±4.47*
t 值	0.740	3.765	0.787	4.127	0.570	4.467
P 值	0.461	0.000	0.433	0.000	0.570	0.000

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

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

组别	低血糖	视力减弱	过敏反应	关节痛	泌尿系统感染	合计
观察组（n=43）	2(4.65)	2(4.65)	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)	7(16.28)
对照组（n=42）	1(2.38)	1(2.38)	1(2.38)	1(2.38)	0(0)	4(9.52)
χ^2 值						0.861
P 值						0.354

降低，表明达格列净联合利拉鲁肽对 2 型糖尿病伴肥胖患者的疗效较好，与文献[8]的研究结果相似。利拉鲁肽属于 CLP－1 类似物制剂，是一种内源性肠促胰岛素激素，其作用机制是通过激活 GLP－1 受体，促进胰腺 B 细胞葡萄糖浓度依赖性分泌胰岛素[9]，以葡萄糖浓度依赖性刺激胰岛素分泌，同时抑制胰高血糖素分泌，控糖血糖效果更显著，可降低 FBG，2 hPG，HbA_{1C} 水平[10]。达格列净为新型降血糖药物，其作用机制是作用于钠－葡萄糖转运蛋白，抑制该通道的转运过程，尤其是肾小管细胞上的钠－葡萄糖转运蛋白，使患者体内多余的葡萄糖经尿道排出体外，有助于控制血糖水平[11－12]。因此，达格列净联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病伴肥胖，可从不同的机制和途径发挥协同增效。

观察组患者增加达格列净治疗，其体质量、BMI 均显著降低。这是因为达格列净在发挥降血糖作用的基础上，还能刺激胰岛 B 细胞增殖及新生，并由此抑制胰岛 B 细胞凋亡，同时能延缓胃排空，抑制食欲，使 IR 好转，发挥其高效降血糖作用，进而对 2 型糖尿病伴肥胖患者的体质量有良好控制或降低作用[13]。观察组患者的 HOMA－IR 水平显著低于对照组，HOMA－B 水平显著高于对照组，表明达格列净在保护胰岛功能方面优势明显。糖尿病的发病过程也是一个炎性反应参与的过程，伴随着多种炎性因子水平的改变[14]。观察组患者的 hs－CRP，IL－1β，TNF－α 水平均显著低于对照组，表明达格列净可降低炎性反应水平。观察组患者增加达格列净治疗，不良反应未显著增加，表明联合用药降血糖方案的安全性良好。

综上所述，达格列净联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病伴肥胖疗效较好，能改善和控制患者的血糖水平、体质量和 IR 状态，提高胰岛 B 细胞功能，降低炎性反应水平，且治疗安全性良好。

参考文献

[1] MA QT，LI YQ，LI PF，et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy，2019，117(19)：138－143.

[2] BATHINA S，GUNDALA NKV，RHENGHACHAR P，et al. Resolvin D1 Ameliorates Nicotinamide－streptozotocin－induced Type 2 Diabetes Mellitus by its Anti－inflammatory Action and Modulating PI3K/Akt/mTOR Pathway in the Brain[J]. Archives of Medical Research，2020，51(6)：492－503.

[3] LI SL，QIAN Y，XIE R，et al. Exploring the protective effect of ShengMai－Yin and Ganmaidazao decoction combination against type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease by network pharmacology and validation in KKAy mice[J]. Journal of Ethnopharmacology，2019，242(22)：1120－1126.

[4] 杜俊杰，杨继红. 2 型糖尿病的治疗新进展[J]. 中国临床保健杂志，2020，23(3)：302－306.

[5] 叶夏云，赵金英，韩凤霞. 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并肥胖患者的临床效果[J]. 中国医药，2019，14(7)：1004－1006.

[6] 吕晨燕，姜得悦，高 迎，等. 服用达格列净的 2 型糖尿病合并慢性心力衰竭患者左心室舒张功能改变的观察[J]. 中国糖尿病杂志，2020，28(3)：190－192.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志，2018，38(4)：292－344.

[8] 高芳芳，张 萍，钟 兴，等. 达格列净对血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者血糖波动的影响[J]. 山东医药，2020，60(14)：48－50.

[9] 贾 晨，张 涛，王 浩，等. 利拉鲁肽治疗非酒精性脂肪性肝病合并 2 型糖尿病患者血脂，血管内皮功能和肝纤维化指标的变化[J]. 实用肝脏病杂志，2020，23(2)：203－206.

[10] VERMA S，BHATT DL，BAIN SC，et al. Effect of Liraglutide on