利拉鲁肽对NAFLD合并T2DM患者心血管代谢和左心室结构及功能的影响Δ

宋白利*,付留俊,常毅娜,袁　园,姜宏卫,彭慧芳(河南科技大学第一附属医院/河南科技大学临床医学院内分泌科,河南 洛阳　471003)

中图分类号　R58;R969.4　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)14-1737-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.14.11

摘　要　目的　观察利拉鲁肽对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)合并2型糖尿病(T2DM)患者心血管代谢和左心室结构及功能的影响。**方法**　回顾性选取2019年1月—2022年12月至我院内分泌科初次就诊的NAFLD合并T2DM患者351例,根据不同治疗方案分为对照组(196例)和观察组(155例)。对照组患者接受常规标准治疗方案,观察组在对照组基础上加用利拉鲁肽注射液0.6 mg/d,皮下注射,每天1次,7 d后调整至1.2 mg/d。两组患者均规律治疗超过12个月。采用倾向性匹配法对两组患者进行1∶1匹配后,比较其心血管代谢指标、心脏超声参数等,并分析左心室结构、功能参数与心血管代谢指标的相关性。**结果**　倾向性匹配后,两组患者(各155例)治疗前的基线临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗12个月后,两组患者的腰围、体重、体重指数(BMI)、收缩压(SBP)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)和观察组患者的舒张压(DBP)、总胆固醇(TC)、尿酸(UA)、左室心肌质量(LVM)均较同组治疗前显著降低($P<0.05$);两组患者的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、估算肾小球滤过率(eGFR)、二尖瓣舒张早期血流峰值速度与二尖瓣舒张晚期血流峰值速度的比值(E/A比值),对照组患者的天冬氨酸转氨酶(AST),以及观察组患者的左室射血分数(LVEF)均较同组治疗前显著升高($P<0.05$),且观察组患者上述指标(TG、SBP除外)的改善普遍较对照组显著($P<0.05$)。两组患者治疗前后的左心室结构、功能参数(LVM、LVEF、E/A比值)与其腰围、体重、BMI、SBP、FBG、HbA1c有不同程度的关联,且BMI(观察组:$\beta=0.229$,$P=0.004$)和SBP(对照组:$\beta=0.240$,$P=0.004$;观察组:$\beta=0.226$,$P=0.007$)是患者LVM独立影响因素。**结论**　在常规标准治疗方案基础上加用利拉鲁肽可有效控制NAFLD合并T2DM患者的血糖,降低其腰围、体重和血压,并改善其血脂紊乱,且对患者心脏结构和功能具有保护作用。

关键词　非酒精性脂肪性肝病;2型糖尿病;利拉鲁肽;心血管疾病风险

Effects of liraglutide on cardiovascular metabolism, left ventricular structure and function in NAFLD patients with T2DM

SONG Baili, FU Liujun, CHANG Yina, YUAN Yuan, JIANG Hongwei, PENG Huifang (Dept. of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology/Clinical Medical College of Henan University of Science and Technology, Henan Luoyang 471003, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To observe the effects of liraglutide on cardiovascular metabolism, left ventricular structure and function of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **METHODS** Totally 351 NAFLD patients with T2DM were enrolled retrospectively, who visited the Department of Endocrinology in our hospital from January 2019 to December 2022. They were divided into control group (196 cases) and observation group (155 cases) according to different treatment regimens. The control group received conventional standard treatment, and the observation group was additionally given Liraglutide injection 0.6 mg/d subcutaneously once a day based on the control group, adjusted to 1.2 mg/d after 7 days. Both groups received regular treatment for more than 12 months. The propensity matching method was used to match the two groups of patients at a ratio of 1∶1. The cardiovascular metabolism indexes and cardiac ultrasound parameters were compared, and the correlation between left ventricular structure, function parameters and cardiovascular metabolism indexes was analyzed. **RESULTS** After propensity score matching, there was no significant difference in baseline clinical data between the two groups (each 155 cases) before treatment ($P>0.05$). After 12 months of treatment, the waist circumference, weight, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and triglyceride (TG) of both groups, as well as the diastolic blood pressure (DBP), total cholesterol (TC), uric acid (UA) and left ventricular mass (LVM) of the observation group, exhibited a significant decrease compared to pre-treatment levels ($P<0.05$). The high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), estimated glomerular filtration rate (eGFR), and E/A ratio in both groups, as well as the aspartate aminotransferase (AST) in the control group

Δ**基金项目** 河南省科技发展计划项目(No.222102310008)

＊**第一作者** 副主任医师,硕士。研究方向:糖尿病及骨代谢。E-mail:bls3021@163.com

and the left ventricular ejection fraction (LVEF) in the observation group, were all significantly increased compared with before treatment in the same group ($P<0.05$). Moreover, the improvement of the above indicators (except for TG and SBP) in the observation group was generally more significant than those in the control group ($P<0.05$). The left ventricular structure and functional parameters (LVM, LVEF, E/A ratio) of the two groups before and after treatment had varying degrees of correlation with the patients' waist circumference, body weight, BMI, SBP, FBG and HbA1c. Moreover, BMI (observation group: $\beta=0.229$, $P=0.004$) and SBP (control group: $\beta=0.240$, $P=0.004$; observation group: $\beta=0.226$, $P=0.007$) were independent influential factors for LVM of the patients. **CONCLUSIONS** Liraglutide combined with conventional standard treatment can effectively control blood glucose in NAFLD patients with T2DM, reduce waist circumference, body weight and blood pressure, improve blood lipid disorders, and protect their cardiac structure and function.

KEYWORDS non-alcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes mellitus; liraglutide; cardiovascular risk

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)是指在没有肝脂肪变性继发性病因(包括饮酒、慢性病毒性肝炎和药物等)存在的情况下发生的以肝脂肪过度堆积为特征的临床综合征[1]。NAFLD与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)、代谢综合征及肥胖密切相关,其发病率在全球范围内呈上升趋势,西方国家的患病率约为25%,亚洲国家的患病率高达40%[2]。研究指出,NAFLD、T2DM均是心血管疾病的主要危险因素,而心血管疾病也是NAFLD、T2DM患者的常见死亡原因之一[3]。NAFLD在T2DM患者中普遍存在,发病率为55.5%～68.0%[4]。NAFLD合并T2DM患者除有严重的肝损伤外,还会出现代谢状况恶化和动脉粥样硬化性血脂异常(如高甘油三酯血症)等症状,进一步增加心血管疾病发生风险[5]。因此,积极防治NAFLD合并T2DM患者的心血管代谢异常对减轻其心血管疾病负担具有重要意义[6]。

利拉鲁肽是长效胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1,GLP-1)受体激动剂之一,可促进胰岛素分泌并抑制胰高血糖素分泌,从而维持血糖稳态。临床证据显示,GLP-1受体激动剂不仅可降低患者的血糖水平、减轻其体重,而且可进一步降低T2DM患者的心血管疾病发生风险[7]。为此,本研究拟通过回顾性分析近年来在我院接受过利拉鲁肽治疗的NAFLD合并T2DM患者的临床资料,观察该药对此类患者相关临床指标的影响,并评价左心室结构、功能参数与心血管代谢指标的相关性,以期为NAFLD合并T2DM的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2019年1月－2022年12月至我院内分泌科初次就诊的NAFLD合并T2DM的患者351例。纳入标准包括:(1)T2DM的诊断需符合2022年美国糖尿病协会的相关标准[8];(2)需由2名经验丰富的超声科医师经肝脏超声检查明确患有脂肪肝。排除标准包括:(1)年龄<18岁者;(2)妊娠期妇女;(3)患有病毒性乙型和丙型肝炎、肝硬化、肝细胞癌等肝脏疾病者;(4)有过量饮酒史(男性>30 g/d,女性>20 g/d)者;(5)患有各种遗传性肝病者;(6)服用过胺碘酮等可能导致脂肪肝的药物者;(7)伴有恶病质征象者;(8)临床资料不完整者。根据不同治疗方案将纳入患者分为对照组(常规标准治疗方案)和观察组(常规标准治疗方案+利拉鲁肽)。本研究方案获得我院医学伦理委员会审核批准(审批编号HNYL20230145)。

对照组患者接受常规标准治疗方案,即口服双胍类、α-糖苷酶抑制剂类、钠-葡萄糖耦联转运体2(sodium-glucose linked transporter 2,SGLT2)抑制剂及胰岛素等降糖,同时给予降脂和控制血压等药物对症治疗。观察组患者在上述常规标准治疗方案的基础上加用利拉鲁肽注射液[丹麦Novo Nordisk A/S,注册证号S20160004,规格3 mL∶18 mg(预填充注射笔)]0.6 mg/d,皮下注射,每天1次,7 d后调整剂量至1.2 mg/d。两组患者均规律治疗超过12个月。

1.2 临床资料收集

通过我院电子病历系统收集所有患者治疗前和治疗12个月后的临床资料。(1)一般资料包括患者的年龄、性别、腰围、身高、体重、体重指数(body mass index,BMI)、血压[舒张压(diastolic blood pressure,DBP)、收缩压(systolic blood pressure,SBP)]和病程。患者的腰围、身高及体重是根据世界卫生组织制定的标准方案测量获得;血压是在患者平静休息30 min后,使用血压计每隔5 min测量1次坐位血压(右臂),共计3次,取平均值;BMI计算方式为体重(kg)除以身高(m)的平方。(2)实验室生化指标包括空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、尿酸(uric acid,UA)和基于CKD-EPI公式估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)。上述指标均在患者空腹至少8 h后采集血样并在30 min内检测获得。(3)心脏超声参数包括左室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness,

LVPWT）、室间隔厚度（interventricular septal thickness，IVST）、左室舒张末期内径（left ventricular end-diastolic dimension，LVDD）、左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、二尖瓣舒张早期血流峰值速度（简称“E”）和二尖瓣舒张晚期血流峰值速度（简称“A”）。上述参数均在患者以仰卧位平静呼吸时，由2名有资质的超声科医师使用IE33型高分辨率超声仪（荷兰Philips公司）检测获得。同时，按下式计算左室心肌质量（left ventricular mass，LVM）：LVM＝0.8×1.04×［(IVST+LVPWT+LVDD)^3－LVDD^3]+0.6。本研究用于后续分析的心脏超声参数包括LVEF、E/A比值、LVM。

1.3 两组患者倾向性匹配

倾向性匹配可用以最小化两组患者基线临床特征的选择偏倚[9]。本研究采用R 4.2.1软件的“MatchIt”包对两组患者进行1∶1匹配，涉及的临床基线资料包括患者的一般资料、实验室生化指标和心脏超声参数。

1.4 统计学方法

使用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的连续变量以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用t检验；非正态分布的连续变量以$M(P_{25},P_{75})$表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。分类变量以频数描述，组间比较采用χ^2检验。通过Spearman相关性分析和多元线性回归分析评价NAFLD合并T2DM患者心血管代谢指标与其左心室结构、功能指标的相关性。检验水准α＝0.05。

2 结果

2.1 两组患者倾向性匹配前后基线特征比较

匹配前，本研究共纳入NAFLD合并T2DM患者351例，其中对照组196例、观察组155例。两组患者的年龄、体重、BMI和E/A比值比较，差异均有统计学意义（P＜0.05）。考虑到两组患者上述指标的差异可能会影响评价结果的准确性，故本研究按1∶1对两组患者进行倾向性匹配，最终纳入患者310例，对照组、观察组各155例。匹配后，两组患者各基线指标比较，差异均无统计学意义（P＞0.05），具有可比性。结果见表1（1 mmHg＝0.133 kPa）。

2.2 两组患者治疗后各指标比较

2.2.1 一般资料

治疗12个月后，两组患者的腰围、体重、BMI、SBP和观察组患者的DBP均显著低于同组治疗前（P＜0.05）；对照组患者SBP的改善较观察组显著，而观察组患者的腰围、体重、BMI和DBP改善均较对照组显著（P＜0.05）。结果见表2。

2.2.2 实验室生化指标

治疗12个月后，两组患者的FBG、HbA1c、TG水平和观察组患者的TC、UA水平均较同组治疗前显著降低，两组患者的HDL-C水平、eGFR和对照组患者的AST水平均较同组治疗前显著升高（P＜0.05），且观察组患者HbA1c、TC、UA、eGFR的改善均较对照组显著，TG的改善则不及对照组（P＜0.05）。结果见表2。

表1 两组患者的基线临床特征比较

指标	倾向性匹配前		倾向性匹配后	
	对照组（n=196）	观察组（n=155）	对照组（n=155）	观察组（n=155）
一般资料				
年龄[$M(P_{25},P_{75})$]/岁	60.00(56.00,66.00)	58.00(53.00,64.00)[a]	59.00(55.00,65.00)	58.00(53.00,64.00)
男性/例(%)	135(68.88)	114(73.55)	111(71.61)	114(73.55)
腰围[$M(P_{25},P_{75})$]/cm	96.00(86.75,104.00)	98.00(90.00,105.00)	97.00(88.00,104.00)	98.00(90.00,105.00)
体重[$M(P_{25},P_{75})$]/kg	76.00(70.00,83.08)	79.30(72.05,86.45)[a]	77.00(72.00,84.65)	79.30(72.05,86.45)
BMI[$M(P_{25},P_{75})$]/(kg/m^2)	28.72(26.80,31.17)	29.07(27.39,31.40)[a]	28.84(27.21,31.19)	29.07(27.39,31.40)
病程[$M(P_{25},P_{75})$]/年	11.00(10.00,12.00)	11.00(10.00,12.00)	97.00(88.00,104.00)	98.00(90.00,105.00)
SBP[$M(P_{25},P_{75})$]/mmHg	135.50(121.00,147.00)	130.00(119.00,142.00)	135.00(120.00,145.00)	130.00(119.00,142.00)
DBP[$M(P_{25},P_{75})$]/mmHg	83.00(75.00,92.00)	81.00(74.00,89.50)	83.00(75.00,92.00)	81.00(74.00,89.50)
实验室生化指标				
FBG[$M(P_{25},P_{75})$]/(mmol/L)	8.96(7.46,11.18)	9.27(7.15,11.72)	9.09(7.44,11.18)	9.27(7.15,11.72)
HbA1c[$M(P_{25},P_{75})$]/%	8.50(7.46,10.20)	8.70(7.40,10.15)	8.40(7.46,10.08)	8.70(7.40,10.15)
TC[$M(P_{25},P_{75})$]/(mmol/L)	4.84(3.91,5.85)	4.97(4.06,5.67)	4.96(4.08,5.96)	4.97(4.06,5.67)
TG[$M(P_{25},P_{75})$]/(mmol/L)	1.75(1.19,2.56)	1.81(1.34,2.76)	1.70(1.17,2.56)	1.81(1.34,2.76)
HDL-C[$M(P_{25},P_{75})$]/(mmol/L)	1.09(0.93,1.29)	1.07(0.91,1.26)	1.09(0.94,1.30)	1.07(0.91,1.26)
LDL-C[$M(P_{25},P_{75})$]/(mmol/L)	2.98(2.35,3.59)	3.08(2.54,3.58)	3.03(2.43,3.65)	3.08(2.54,3.58)
AST[$M(P_{25},P_{75})$]/(IU/L)	19.75(14.80,29.85)	21.35(15.80,28.52)	19.70(14.79,29.90)	21.35(15.80,28.52)
ALT[$M(P_{25},P_{75})$]/(IU/L)	21.47(17.70,27.34)	20.80(17.10,25.65)	21.23(17.74,27.80)	20.80(17.10,25.65)
UA[$M(P_{25},P_{75})$]/(μmol/L/L)	338.29(284.38,395.52)	355.83(295.75,414.84)	344.50(298.10,395.62)	355.83(295.75,414.84)
eGFR($\bar{x}\pm s$)/[mL/(min·1.73 m^2)]	88.17±33.85	91.65±32.27	89.46±34.27	91.65±32.27
心脏超声参数				
LVM[$M(P_{25},P_{75})$]/g	170.01(141.31,199.01)	168.97(145.76,191.23)	170.75(141.59,197.36)	168.97(145.76,191.23)
LVEF[$M(P_{25},P_{75})$]/%	63.00(60.00,66.00)	63.52(60.87,68.00)	63.00(59.00,66.00)	63.52(60.87,68.00)
E/A比值[$M(P_{25},P_{75})$]	0.71(0.66,0.78)	0.75(0.67,0.84)[a]	0.71(0.66,0.79)	0.75(0.67,0.84)

a：与对照组比较，P＜0.05。

表2　匹配后两组患者治疗前后临床特征变化情况

指标	对照组		观察组	
	治疗12个月后	治疗前后变化值	治疗12个月后	治疗前后变化值
一般资料				
腰围[$M(P_{25},P_{75})$]/cm	91.00(82.00,98.00)[a]	6.00	88.00(80.00,95.00)[a]	10.00[b]
体重[$M(P_{25},P_{75})$]/kg	72.00(67.00,79.65)[a]	5.00	69.30(62.00,76.50)[a]	10.00[b]
BMI[$M(P_{25},P_{75})$]/(kg/m^2)	26.84(23.77,30.75)[a]	2.00	25.62(23.54,27.69)[a]	3.45[b]
SBP[$M(P_{25},P_{75})$]/(mmHg)	126.00(117.00,139.00)[a]	9.00	122.00(114.00,130.00)[a]	8.00[b]
DBP[$M(P_{25},P_{75})$]/(mmHg)	81.00(74.50,89.00)	2.00	78.00(72.00,84.00)[a]	3.00[b]
实验室生化指标				
FBG[$M(P_{25},P_{75})$]/(mmol/L)	7.03(4.99,8.65)[a]	2.06	6.06(4.64,8.57)[a]	3.21
HbA1c[$M(P_{25},P_{75})$]/%	6.70(5.00,8.70)[a]	1.70	6.20(3.95,7.61)[a]	2.50[b]
TC[$M(P_{25},P_{75})$]/(mmol/L)	4.85(4.07,6.00)	0.11	4.23(3.18,5.16)[a]	0.74[b]
TG[$M(P_{25},P_{75})$]/(mmol/L)	0.95(0.44,2.50)[a]	0.75	1.47(0.90,2.28)[a]	0.34[b]
HDL-C[$M(P_{25},P_{75})$]/(mmol/L)	1.18(1.01,1.33)[a]	−0.09	1.25(1.06,1.46)[a]	−0.18
LDL-C[$M(P_{25},P_{75})$或($\bar{x}\pm s$)]/(mmol/L)	3.07(2.54,3.56)	−0.04	3.04±0.99	0.04
AST[$M(P_{25},P_{75})$]/(U/L)	22.90(16.18,34.31)[a]	−3.20	21.57(15.46,30.84)	−0.22
ALT[$M(P_{25},P_{75})$]/(U/L)	22.33(17.54,27.98)	−1.10	21.30(17.45,28.75)	−0.50
UA[$M(P_{25},P_{75})$]/(μmol/L)	323.00(278.23,390.92)	21.50	296.00(248.50,350.50)[a]	59.83[b]
eGFR[$M(P_{25},P_{75})$]/[mL/(min·1.73 m^2)]	103.23(91.18,119.46)[a]	−13.77	107.59(99.02,122.59)[a]	−15.94[b]
心脏超声参数				
LVM[$M(P_{25},P_{75})$]/g	167.31(151.08,186.89)	3.44	155.44(140.63,171.24)[a]	13.53[b]
LVEF[$M(P_{25},P_{75})$]/%	64.07(61.00,67.00)	−1.07	67.00(64.00,70.00)[a]	−3.48[b]
E/A比值[$M(P_{25},P_{75})$]	0.78(0.72,0.86)[a]	−0.07	0.79(0.73,0.89)[a]	−0.04

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与同期对照组比较，$P<0.05$。治疗前后变化值＝治疗前某指标平均值（或中位值）－同组治疗后该指标平均值（或中位值）。

2.2.3　心脏超声参数

治疗12个月后，两组患者的E/A比值和观察组患者的LVEF较同组治疗前显著升高，观察组患者的LVM较同组治疗前显著降低（$P<0.05$），且观察组患者LVM、LVEF的改善均较对照组显著（$P<0.05$）。结果见表2。

2.3　两组患者心脏超声参数与心血管代谢指标的相关性分析

本研究进一步探索了两组患者治疗前后左心室结构、功能参数与心血管代谢指标的相关性，纳入的心血管代谢指标为两组患者治疗后均显著改善的指标（腰围、体重、BMI、SBP、FBG、HbA1c、TG、HDL-C）和较为重要的代谢指标（TC）。

2.3.1　Spearman相关性分析

治疗前，两组患者的LVM均与其腰围、体重、BMI、SBP以及对照组患者的E/A比值与其FBG、HbA1c均呈正相关（$P<0.05$），观察组患者的LVEF与其腰围、体重、BMI以及对照组患者的E/A比值与其SBP均呈负相关（$P<0.05$）。治疗12个月后，两组患者的LVM与其SBP，观察组患者的LVM与其体重、BMI，观察组患者的LVEF与其SBP，以及观察组患者的E/A比值与其FBG均呈正相关（$P<0.05$），观察组患者的E/A比值与其腰围以及两组患者的E/A比值与其SBP均呈负相关（$P<0.05$）。结果见表3。

表3　两组患者治疗前后心脏结构、功能指标与代谢指标的相关性

变量	组别	检测时间	LVM		LVEF		E/A比值	
			r	P	r	P	r	P
腰围	对照组	治疗前	0.320	<0.001	−0.033	0.683	−0.131	0.103
		治疗12个月后	0.038	0.635	0.001	0.993	−0.026	0.748
	观察组	治疗前	0.316	<0.001	−0.199	0.013	0.010	0.899
		治疗12个月后	−0.041	0.615	0.050	0.537	−0.216	0.007
体重	对照组	治疗前	0.388	<0.001	0.019	0.816	−0.006	0.943
		治疗12个月后	0.078	0.334	−0.046	0.571	0.001	0.990
	观察组	治疗前	0.513	<0.001	−0.162	0.045	0.157	0.050
		治疗12个月后	0.175	0.029	−0.054	0.507	−0.016	0.845
BMI	对照组	治疗前	0.285	<0.001	−0.042	0.605	−0.152	0.060
		治疗12个月后	0.057	0.479	−0.001	0.987	−0.023	0.772
	观察组	治疗前	0.269	0.001	−0.208	0.009	−0.016	0.843
		治疗12个月后	0.182	0.023	−0.021	0.797	−0.071	0.378
SBP	对照组	治疗前	0.236	0.003	−0.109	0.176	−0.159	0.048
		治疗12个月后	0.215	0.007	0.192	0.017	−0.269	0.001
	观察组	治疗前	0.194	0.016	−0.103	0.201	−0.088	0.274
		治疗12个月后	0.161	0.046	−0.060	0.461	−0.195	0.015
FBG	对照组	治疗前	0.004	0.966	0.040	0.625	0.208	0.009
		治疗12个月后	−0.128	0.114	−0.017	0.381	0.002	0.979
	观察组	治疗前	−0.102	0.209	−0.015	0.853	0.052	0.520
		治疗12个月后	−0.041	0.671	0.024	0.765	0.173	0.031
HbA1c	对照组	治疗前	0.017	0.829	−0.120	0.881	0.165	0.040
		治疗12个月后	−0.152	0.058	−0.097	0.230	−0.008	0.925
	观察组	治疗前	−0.118	0.142	0.097	0.231	0.080	0.320
		治疗12个月后	0.000	0.999	0.070	0.386	0.118	0.145
TC	对照组	治疗前	0.015	0.854	−0.018	0.829	−0.016	0.847
		治疗12个月后	−0.121	0.133	0.043	0.592	0.008	0.924
	观察组	治疗前	−0.001	0.985	−0.077	0.343	0.066	0.417
		治疗12个月后	0.061	0.454	−0.037	0.649	−0.080	0.321
TG	对照组	治疗前	0.131	0.103	0.104	0.199	0.055	0.500
		治疗12个月后	0.036	0.655	0.111	0.169	−0.013	0.871
	观察组	治疗前	−0.035	0.668	−0.076	0.350	0.127	0.114
		治疗12个月后	−0.010	0.898	0.041	0.608	0.015	0.858
HDL-C	对照组	治疗前	−0.126	0.117	−0.110	0.173	−0.053	0.513
		治疗12个月后	−0.026	0.745	0.068	0.397	−0.044	0.590
	观察组	治疗前	−0.089	0.271	−0.029	0.723	−0.026	0.749
		治疗12个月后	0.064	0.428	−0.038	0.638	−0.078	0.335

2.3.2　多元线性回归分析

分别以LVM、LVEF和E/A比值作为因变量，治疗前后两组患者的腰围、BMI、SBP、FBG、HbA1c、TC、TG、HDL-C为自变量，进行多元线性回归分析。结果显示，BMI（观察组：$\beta=0.229$，$P=0.004$）和SBP（对照组：$\beta=0.240$，$P=0.004$；观察组：$\beta=0.226$，$P=0.007$）是患者LVM的独立影响因素，而腰围、FBG、HbA1c、TC、TG、HDL-C水平均与患者LVM无关（$P>0.05$）。结果见表4。此外，腰围、BMI、SBP、FBG、HbA1c、TC、TG、HDL-C均不是患者LVEF和E/A比值的独立影响因素（$P>0.05$，结果略）。

表4　两组患者心脏LVM独立影响因素的多元线性回归分析

组别	指标	非标准化		标准化		
		β	标准误差	β	t	P
对照组	腰围	0.293	0.404	0.118	0.726	0.469
	BMI	−0.621	0.856	−0.117	−0.725	0.470
	SBP	0.432	0.146	0.240	2.953	0.004
	FBG	−0.408	1.153	−0.039	−0.354	0.724
	HbA1c	−0.848	1.372	−0.068	−0.618	0.538
	TC	−3.430	2.015	−0.194	−1.703	0.091
	TG	0.809	0.852	0.100	0.949	0.344
	HDL-C	−0.483	9.225	−0.005	−0.052	0.958
观察组	腰围	−0.186	0.215	−0.070	−0.863	0.389
	BMI	2.453	0.845	0.229	2.901	0.004
	SBP	0.437	0.159	0.226	2.753	0.007
	FBG	−0.396	1.031	−0.039	−0.385	0.701
	HbA1c	−0.398	1.271	−0.032	−0.313	0.755
	TC	2.929	1.643	0.154	1.783	0.077
	TG	−1.407	1.289	−0.091	−1.092	0.277
	HDL-C	−5.952	8.630	−0.059	−0.690	0.491

3　讨论

NAFLD和T2DM是两种密切相关的代谢性疾病，常共存且相互促进患者病情的进展。NAFLD患者往往伴随胰岛素抵抗、血脂异常等代谢紊乱，而T2DM则常导致患者全身血管病变，尤其是心血管系统病变。这两种疾病的共存不仅加剧了患者的代谢紊乱，而且显著增加了其心血管事件的发生风险[10]。因此，积极防治NAFLD合并T2DM患者的代谢紊乱，将有助于降低患者发生心血管疾病的风险。目前，GLP-1受体激动剂、SGLT2抑制剂和吡格列酮、维生素E是临床治疗NAFLD合并T2DM患者的主要药物，但是各类药物对不同靶器官的影响各有差异[11]。其中，GLP-1受体激动剂对患者的糖脂代谢有积极影响，且可减重、促进心血管健康[12]。利拉鲁肽属于GLP-1受体激动剂之一，近年来已被广泛用于T2DM的临床治疗[7]。但是，该药对NAFLD合并T2DM患者的积极作用（尤其是降低患者心血管疾病发生风险方面）尚未完全阐明。为此，本研究回顾性分析了利拉鲁肽对NAFLD合并T2DM患者相关指标的影响，并初步探讨了患者左心室结构、功能与心血管代谢指标的相关性。

利拉鲁肽是肠促胰岛素激素GLP-1的类似物，主要通过增加胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、延缓胃排空和抑制肝糖原分解等多种机制来改善T2DM，促进葡萄糖代谢，且不会产生明显的低血糖症状[13]。本研究结果显示，治疗12个月后，对照组和观察组患者的血糖相关指标（FBG和HbA1c）均有所改善。其中，观察组的FBG和HbA1c治疗后分别平均下降了3.21 mmol/L和2.50%，其控糖效果（尤其是HbA1c）较对照组更优。超重会对患者血糖、血压控制产生负面影响[14]。本研究结果显示，治疗12个月后，首先，两组患者的腰围、体重、BMI均较治疗前显著下降，且观察组患者上述指标的改善均显著优于对照组；其次，相比对照组患者仅有SBP显著降低，观察组患者的SBP、DBP均显著改善。已有研究报道，除了降低血糖水平外，GLP-1受体激动剂可通过增强饱腹感、减弱饥饿感来减少患者摄食量，同时具有一定的降压作用[15−16]，本研究结果与之一致。由此可见，利拉鲁肽有助于改善NAFLD合并T2DM患者的糖代谢紊乱，具有较好的控糖、减重、降压效果。

NAFLD合并T2DM患者往往存在严重的脂质代谢紊乱[10]。TC和TG是脂质代谢的典型指标，其水平高低与脂质代谢的异常程度呈正相关[17]；HDL-C是一种保护性脂蛋白，在肥胖和糖尿病患者体内的表达普遍下调，其水平高低与脂质代谢的异常程度呈负相关[18]。本研究结果显示，治疗12个月后，观察组患者的TC、TG水平均较治疗前显著降低，而HDL-C水平较治疗前显著升高；而对照组患者的TG、HDL-C水平均较治疗前显著改善，但TC水平并无明显变化。这表明与常规标准治疗方案相比，联用利拉鲁肽对NAFLD合并T2DM患者脂质代谢紊乱的改善效果更明显。

T2DM和NAFLD均是患者心血管疾病发生的独立危险因素[19]。本研究结果显示，利拉鲁肽可能通过改善NAFLD合并T2DM患者的糖脂代谢紊乱、减轻其体重来间接发挥对心脏的保护作用。本研究进一步发现，治疗12个月后，相较于对照组，观察组患者心脏结构、功能指标的改善更明显，包括LVM下降、LVEF和E/A比值升高。进一步相关性分析发现，患者的LVM与其腰围（两组治疗前）、体重（对照组治疗前和观察组治疗前后）、BMI（对照组治疗前和观察组治疗前后）、SBP（两组治疗前后）均呈正相关，但是与脂质代谢指标没有直接关联，且BMI（观察组）、SBP（对照组和观察组）是LVM的独立影响因素。此外，LVEF与患者腰围（观察组治疗前）、体重（观察组治疗前）、BMI（观察组治疗前）均呈负相关，与SBP（对照组治疗后）呈正相关；E/A比值与患者腰围（观察组治疗后）、SBP（对照组治疗前后和观察组治疗后）均呈负相关，与FBG（对照组治疗前和观察组治疗后）、HbA1c（对照组治疗前）均呈正相关，但上述因素都不是患者LVEF、E/A比值的独立影响因素。由此本课题组推测，利拉鲁肽可能通过减重和维持血压来减轻NAFLD合并T2DM患者的心脏负荷，降低心血管疾病发生风险。

综上所述，在常规标准治疗方案基础上加用利拉鲁肽可有效控制NAFLD合并T2DM患者的血糖，降低腰围、体重和血压，并改善血脂紊乱。此外，利拉鲁肽对NAFLD合并T2DM患者的心脏结构和功能具有保护作用，可一定程度上降低其发生心血管疾病的风险。但是，由于本研究为单中心回顾性病例对照研究，样本量相对较小，且没有进行实时随访，对患者在治疗期间相关不良反应的发生情况也缺乏关注，故未来需要多中

心、大样本的前瞻性研究来进一步探索利拉鲁肽对NAFLD合并T2DM患者心血管的影响及应用的安全性。

参考文献

[1] MARJOT T, MOOLLA A, COBBOLD J F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adults: current concepts in etiology, outcomes, and management[J]. Endocr Rev, 2020, 41(1): bnz009.

[2] MUTHIAH M D, SANYAL A J. Burden of disease due to nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49(1): 1-23.

[3] HUANG D Q, DOWNES M, EVANS R M, et al. Shared mechanisms between cardiovascular disease and NAFLD [J]. Semin Liver Dis, 2022, 42(4): 455-464.

[4] YOUNOSSI Z M, GOLABI P, AVILA L D, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. J Hepatol, 2019, 71(4): 793-801.

[5] BRIL F, SNINSKY J J, BACA A M, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance, but not steatohepatitis, promote atherogenic dyslipidemia in NAFLD[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(2): 644-652.

[6] CAUSSY C, AUBIN A, LOOMBA R. The relationship between type 2 diabetes, NAFLD, and cardiovascular risk [J]. Curr Diab Rep, 2021, 21(5): 15.

[7] CHAKHTOURA M, HABER R, GHEZZAWI M, et al. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation[J]. EClinicalMedicine, 2023, 58: 101882.

[8] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. glycemic targets: standards of medical care in diabetes: 2022[J]. Diabetes Care, 2022, 45(Suppl. 1): S83-S96.

[9] KANE L T, FANG T L, GALETTA M S, et al. Propensity score matching: a statistical method[J]. Clin Spine Surg, 2020, 33(3): 120-122.

[10] RHEE E J. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: an epidemiological perspective[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2019, 34(3): 226-233.

[11] RINELLA M E, NEUSCHWANDER-TETRI B A, SIDDIQUI M S, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2023, 77(5): 1797-1835.

[12] HTIKE Z Z, ZACCARDI F, PAPAMARGARITIS D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(4): 524-536.

[13] LIN C H, SHAO L, ZHANG Y M, 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.

[14] FRIDMAN M, LUCAS M E, PAPROCKI Y, et al. Impact of weight change in adults with type 2 diabetes mellitus: a literature review and critical analysis[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2020, 12: 555-566.

[15] POPOVICIU M S, PĂDURARU L, YAHYA G, et al. Emerging role of GLP-1 agonists in obesity: a comprehensive review of randomised controlled trials[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13): 10449.

[16] WRONKA M, KRZEMIŃSKA J, MŁYNARSKA E, et al. New insights into the use of liraglutide-impact on cardiovascular risk and microvascular outcomes[J]. Biomedicines, 2023, 11(4): 1159.

[17] SUN L L, ZHANG S J, CHEN M J, et al. Relationship between modulator recognition factor 2/AT-rich interaction domain 5B gene variations and type 2 diabetes mellitus or lipid metabolism in a northern Chinese population[J]. Chin Med J, 2017, 130(9): 1055-1061.

[18] KELANY M E, HAKAMI T M, OMAR A H, et al. Combination of sitagliptin and insulin against type 2 diabetes mellitus with neuropathy in rats: neuroprotection and role of oxidative and inflammation stress[J]. Pharmacology, 2016, 98(5/6): 242-250.

[19] PARK J, KIM G, KIM B S, et al. The association between changes in hepatic steatosis and hepatic fibrosis with cardiovascular outcomes and mortality in patients with new-onset type 2 diabetes: a nationwide cohort study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 194: 110191.

（收稿日期：2023-12-19　修回日期：2024-05-20）

（编辑：张元媛）