

# 利拉鲁肽对肥胖 T2DM 患者促炎-抗炎系统及左心舒张功能的影响

王晓洲, 吴仰帆, 梁晓军

(佛山市第一人民医院内分泌科, 广东 佛山 528000)

**摘要:**目的 观察利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病(T2DM)患者促炎-抗炎系统、左心舒张功能的影响。方法 选择 2019 年 10 月-2020 年 10 月我院诊治的 40 例肥胖 T2DM 患者作为研究对象,采用随机抽签法分为对照组和观察组,各 20 例。对照组予以二甲双胍治疗,观察组在对照组基础上联合利拉鲁肽治疗,比较两组血糖指标[空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、餐后 2h 血糖(2hPG)]、促炎因子[白介素-6(IL-6)、高敏-C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]、抗炎因子[白介素-4(IL-4)、转化生长因子  $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )]、左心舒张功能指标[二尖瓣环处舒张早期最大运动速度(Em)、舒张早期最大峰值速度/舒张晚期最大峰值速度(E/A)、二尖瓣环处舒张晚期最大运动速度(Am)]及不良反应发生情况。结果 观察组 FPG、2hPG、HbA1c 低于对照组( $P<0.05$ )。观察组 IL-6、hs-CRP、TNF- $\alpha$  低于对照组,IL-4、TGF- $\beta_1$  高于对照组( $P<0.05$ )。观察组 Em、E/A 高于对照组,Am 低于对照组( $P<0.05$ )。观察组不良反应率为 20.00%,与对照组 10.00%比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 利拉鲁肽可降低肥胖 T2DM 患者血糖水平,维持促炎-抗炎系统平衡,改善左心舒张功能,且应用安全可靠。

**关键词:**利拉鲁肽;2 型糖尿病;促炎-抗炎系统;左心舒张功能

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.22.045

文章编号:1006-1959(2021)22-0145-03

## Effects of Liraglutide on Pro-inflammatory-anti-inflammatory System and Left Ventricular Diastolic Function in Obese T2DM Patients

WANG Xiao-zhou, WU Yang-fan, LUAN Xiao-jun

(Department of Endocrinology, Foshan First People's Hospital, Foshan 528000, Guangdong, China)

**Abstract: Objective** To observe the effect of liraglutide on the pro-inflammatory-anti-inflammatory system and left ventricular diastolic function in obese type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods** Forty obese patients with T2DM who were treated in our hospital from October 2019 to October 2020 were selected as subjects. They were randomly divided into control group and observation group, with 20 cases in each group. The control group was treated with metformin, and the observation group was treated with liraglutide on the basis of the control group. The blood glucose indexes [fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), postprandial 2 h blood glucose (2 hPG)], pro-inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), high sensitivity-C reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )], anti-inflammatory factors [interleukin-4 (IL-4), transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )], left ventricular diastolic function indexes [maximum early diastolic velocity (Em), maximum early diastolic velocity/maximum late diastolic velocity (E/A), maximum late diastolic velocity (Am) at mitral annulus] and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The levels of FPG, 2hPG and HbA1c in the observation group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). The levels of IL-6, hs-CRP and TNF- $\alpha$  in the observation group were lower than those in the control group, while IL-4 and TGF- $\beta_1$  were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). Em and E/A in the observation group were higher than those in the control group, and Am was lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). The adverse reaction rate of the observation group was 20.00%, which was compared with 10.00% of the control group, the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Liraglutide can reduce the blood glucose level of obese T2DM patients, maintain the balance of pro-inflammatory and anti-inflammatory system, improve left ventricular diastolic function, and is safe and reliable.

**Key words:** Liraglutide; Type 2 diabetes mellitus; Pro-inflammatory-anti-inflammatory system; Left ventricular diastolic function

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种临床发病率较高的慢性内分泌代谢性疾病,随着我国社会经济发展,居民生活、饮食习惯改变及老龄化进程加快, T2DM 发病率呈上升趋势,现已成为严重公共卫生问题。研究指出<sup>[1]</sup>, T2DM 患者中 80% 患者存在不同程度肥胖,肥胖不仅会加重患者病情,还会增加治疗难度。肥胖 T2DM 病情严重,易发生血管并发症,其中以心血管疾病较常见,亦是导致 T2DM 死亡首要原因;另外,促炎-抗炎系统失衡会造成胰岛  $\beta$  细胞功能受损,进一步加重病情。二甲双胍作为治疗糖尿病一线药物,其能有效控制血糖,但严格血糖控制并不能明显降低心血管发生风险。

利拉鲁肽是一种胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物,该药有改善胰岛细胞功能、抑制血管内皮凋亡、抗炎、减轻体重等作用<sup>[2]</sup>。但该药是否对肥胖 T2DM 患者具有明确心血管获益尚不明确,鉴于此,本研究主要观察利拉鲁肽对肥胖 T2DM 患者促炎-抗炎系统、左心舒张功能的影响,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2019 年 10 月-2020 年 10 月佛山市第一人民医院诊治的 40 例肥胖 T2DM 患者作为研究对象,采用随机抽签法分为对照组和观察组,各 20 例。对照组男 11 例,女 9 例;年龄 38~68 岁,平均年龄 (52.48 $\pm$ 6.37) 岁;病程 1~7 年,平均病程 (3.71 $\pm$ 0.56) 年;体质量指数 (BMI) 25.52~30.08 kg/m<sup>2</sup>,平均 BMI (27.59 $\pm$ 0.93) kg/m<sup>2</sup>。观察组男 10 例,女 10 例;年龄 36~69 岁,平均年龄 (52.39 $\pm$

基金项目:佛山市自筹经费类科技计划项目(编号:2018AB003081)

作者简介:王晓洲(1980.9-),男,广东揭阳人,本科,副主任医师,主要从事糖尿病与动脉粥样硬化性心脏病的防治工作

6.31)岁;病程1~6年,平均病程(3.53±0.52)年;BMI 25.40~29.86 kg/m<sup>2</sup>,平均BMI(27.42±0.86)kg/m<sup>2</sup>。两组性别、年龄、病程、BMI比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。本研究经院内医学伦理委员会批准,患者知情同意,并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①符合中国2型糖尿病防治指南(2017年版)<sup>[3]</sup>中诊断标准;②年龄<70岁;③BMI≥24 kg/m<sup>2</sup>;④左室射血分数(LVEF)>50%。排除标准:①合并增殖性视网膜病变患者;②既往有周围血管疾病、缺血性心脑血管病、甲状腺疾病史等;③入组前3个月发生过严重感染患者,如酮症酸中毒、糖尿病酮症;④存在重要器官功能损伤者,如肺、肾、肝等;⑤合并DM急性并发症,如心肌梗死、脑血管意外等;⑥对本研究药物不耐受或易过敏体质者。

1.3 方法 两组入院则予以饮食、运动干预,完成血糖指标检查。对照组口服二甲双胍片(贵州圣济堂制药有限公司,国药准字H20044070,规格:500 mg),初始剂量为500 mg/次,2次/d,之后可视患者血糖情况增加药物剂量,每日最大剂量需低于2000 mg。观察组在对照组基础上联合利拉鲁肽(诺和诺德<中国>制药有限公司,国药准字J20160037,规格:3 ml:18 mg),皮下注射,初始剂量为0.6 mg/次,1次/d,之后可逐步增加剂量至1.8 mg/次,并维持该剂量至治疗结束。血糖控制目标:空腹血糖<7.0 mmol/L,餐后2 h血糖<11.1 mmol/L,治疗期间实时监测血糖并调整药物剂量。两组治疗疗程均为12周。

1.4 观察指标 ①比较两组血糖指标:采集患者外周

静脉血2 ml,采用贝克曼库尔特AU5800型全自动生化分析仪检测空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c);②比较两组促炎-抗炎系统指标:采集患者晨起空腹肘静脉血5 ml,离心后取上清液冻存于-80℃冰箱中,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测促炎因子[白介素-6(IL-6)、高敏-C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )],抗炎因子[白介素-4(IL-4)、转化生长因子 $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )];③比较两组左心舒张功能:采用美国GE公司Vivid7型彩色多普勒超声诊断仪测定二尖瓣环处舒张早期最大运动速度( $E_m$ )、二尖瓣环处舒张晚期最大运动速度( $A_m$ )、舒张早期最大峰值速度/舒张晚期最大峰值速度( $E/A$ );④比较两组不良反应发生情况,包括腹泻、恶心呕吐、一过性低血糖。

1.5 统计学方法 采用SPSS 24.0统计学软件进行数据分析。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组血糖指标比较 两组治疗后FPG、2hPG、HbA1c低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

2.2 两组促炎-抗炎系统指标比较 两组治疗后IL-6、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 水平低于治疗前,IL-4、TGF- $\beta_1$ 水平高于治疗前,且观察组IL-6、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 水平低于对照组,IL-4、TGF- $\beta_1$ 高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表1 两组血糖指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	时间	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA1c(%)
观察组	20	治疗前	9.24±2.18	13.04±2.36	8.92±1.64
		治疗后	6.13±0.75	7.43±1.07	6.24±0.83
对照组	20	治疗前	9.18±2.09	12.89±2.25	9.06±1.73
		治疗后	6.81±0.82	8.21±1.16	7.01±0.89

表2 两组促炎-抗炎系统指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	时间	IL-6( $\mu$ g/L)	hs-CRP(mg/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	IL-4(pg/ml)	TGF- $\beta_1$ (pg/ml)
观察组	20	治疗前	8.24±1.12	8.85±0.73	16.57±3.16	21.24±4.89	15.37±3.19
		治疗后	6.01±0.67	3.24±0.45	12.04±2.06	34.36±5.61	30.81±4.53
对照组	20	治疗前	8.29±1.20	8.90±0.79	16.62±3.25	21.31±4.92	15.31±3.08
		治疗后	6.89±0.71	5.07±0.51	13.09±2.07	26.39±5.27	22.04±3.81

2.3 两组左心功能指标比较 两组治疗后 $E_m$ 、 $E/A$ 高于治疗前, $A_m$ 低于治疗前,且观察组 $E_m$ 、 $E/A$ 高于对照组, $A_m$ 低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

2.4 两组不良反应发生情况比较 两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表4。

表3 两组左心功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	时间	$E_m$ (cm/s)	$A_m$ (cm/s)	$E/A$
观察组	20	治疗前	43.34±12.04	65.08±7.21	0.76±0.07
		治疗后	58.81±13.17	57.04±6.08	0.98±0.11
对照组	20	治疗前	43.41±12.16	65.13±7.35	0.79±0.13
		治疗后	51.37±12.87	61.37±6.59	0.84±0.10

表 4 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	腹泻	恶心呕吐	一过性低血糖	总发生率
观察组	20	1(5.00)	2(10.00)	1(5.00)	4(20.00)*
对照组	20	0	1(5.00)	1(5.00)	2(10.00)

注:\*与对照组比较,  $\chi^2=0.784, P=0.376$

### 3 讨论

T2DM 是以胰岛素  $\beta$  细胞功能进行性减退及胰岛素抵抗为病理基础,且以持续高血糖为典型特征的代谢性疾病。T2DM 多伴有肥胖,肥胖 T2DM 患者体内过多脂肪组织会加重代谢异常,并引起促炎-抗炎系统改变,加重胰岛素抵抗,导致病情加重。DM 可引起心肌微血管病变及代谢障碍,导致心室结构及功能改变。研究表明<sup>[4]</sup>,血糖控制良好且无其他并发症的 T2DM 患者中,约 60%~75%存在左心舒张功能不全,且在早期并无明显症状。因此,早期发现、积极干预可逆转左心舒张功能受损情况。

二甲双胍是临床常用降糖药,该药可增强周围组织对胰岛素敏感性,增加胰岛素介导的葡萄糖利用,并能抑制肝糖原再生作用,使肝糖输出降低;同时能抑制肠壁细胞摄取葡萄糖,发挥降糖作用。事实上,严格血糖控制难以显著降低心血管事件发生风险,故在选择降糖药物时需考虑如何降低心血管并发症。利拉鲁肽为 GLP-1 类似物,其与人 GLP-1 有 97% 序列同源性,该药可模仿内生 GLP-1 调节胰高血糖素及胰岛素分泌,通过促进胰岛  $\beta$  细胞增殖和增生来抑制凋亡以维持血糖指标稳定。研究表明<sup>[5]</sup>,GLP-1 通过加快胰岛  $\beta$  细胞分化促使胰岛分泌增殖, $\beta$  细胞数量增加,从而抑制胰岛  $\beta$  细胞凋亡,起到保护胰岛  $\beta$  细胞功能作用,继而调控、维持血糖稳定。本研究结果显示,观察组治疗后 FPG、2hPG、HbA1c 低于对照组 ( $P<0.05$ ),提示利拉鲁肽在降低肥胖 T2DM 血糖指标方面更有优势,推测原因是 GLP-1 类似物对胰岛素增敏作用较强,能显著提高胰岛细胞敏感度,继而减轻胰岛素抵抗,发挥较好调节血糖作用;另外,GLP-1 类似物可直接作用于稳定性自然杀伤 T 细胞,使白色脂肪产热,抑制内脏脂肪表达及内脏脂肪素、Lp 沉积,防止脂肪堆积,降低体质量,对控制血糖有积极作用。

T2DM 患者存在胰岛炎症反应,其多因代谢应激引起的白细胞介素-1(IL-1)信号调控紊乱及天然免疫系统病理性活化所致<sup>[6]</sup>。T2DM 患者胰岛炎症反应可造成  $\beta$  细胞数量减少,引起胰岛分泌障碍,而 IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 促炎因子水平升高可对胰岛素分泌信号造成破坏,间接影响胰岛素功能,导致血糖水平升高。研究指出<sup>[7]</sup>,高血糖可刺激心肌细胞增生,促进炎性介质分泌,导致心肌损伤,另外还会对炎性细胞造成刺激,继而分泌炎症因子、细胞黏附因

子、趋化因子等,引起心肌组织中炎症反应。TGF- $\beta_1$  是一种具有潜在抗炎作用的细胞因子,其可对多种细胞反应及凋亡发挥起到抑制作用。本研究结果发现,观察组治疗后 IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 水平低于对照组,IL-4、TGF- $\beta_1$  水平高于对照组 ( $P<0.05$ ),提示利拉鲁肽可维持促炎-抗炎系统平衡,原因是利拉鲁肽可直接对内皮细胞发挥作用,减轻炎症反应,提高促炎因子水平,维持促炎-抗炎系统平衡。T2DM 患者存在糖、脂代谢紊乱,并累及心、肾、器官等。研究指出<sup>[8]</sup>,糖尿病可引起心室结构、功能改变,该症引起的心肌病变可分为亚临床及临床阶段,亚临床阶段通常无症状,或仅存在左室舒张功能障碍,而临床症状则表现为充血性心力衰竭。临床多采用组织多普勒检测 Em、Am、E/A 评估 T2DM 患者左心舒张功能。本研究中观察组治疗后 Em、E/A 高于对照组,Am 低于对照组 ( $P<0.05$ ),提示利拉鲁肽可改善肥胖 T2DM 左心舒张功能,推测原因是利拉鲁肽通过调节促炎-抗炎系统,使其维持平衡,并减少内皮细胞凋亡使其功能改善,同时还可增强心肌葡萄糖摄取,增强胰岛素敏感性,抑制心肌细胞凋亡,改善左心舒张功能。本研究结果显示,两组不良反应率比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),表明联合利拉鲁肽并未增加不良反应,安全可靠。

综上所述,利拉鲁肽可有效控制肥胖 T2DM 患者血糖,改善左心舒张功能,其药理机制可能与调节促炎-抗炎系统有关,安全性高。

### 参考文献:

- [1]曹福建,张翠玲.中西医结合治疗肥胖型 2 型糖尿病临床研究[J].中医学报,2016,31(11):1688-1690.
- [2]刘海艳,刘璟琰,何桂香.利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖型糖尿病的疗效及微炎症、氧化应激指标观察[J].中国煤炭工业医学杂志,2020,23(2):186-191.
- [3]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.
- [4]史登刚.肥胖与非肥胖 2 型糖尿病患者左室收缩功能的比较[J].西南国防医药,2016,26(4):376-378.
- [5]赵炯辉,李俊红,李迎巧,等.利拉鲁肽联合二甲双胍治疗糖尿病合并冠心病患者对血糖、血脂、CRP、心功能的影响[J].疑难病杂志,2017,16(10):989-992,996.
- [6]周碧芸,叶丽婷.GLP-1 类药物利拉鲁肽对自身免疫性糖尿病患者血清炎症因子和抗炎因子水平影响研究[J].检验医学与临床,2016,13(16):2363-2365.
- [7]谭斌,陆付耳,徐丽君,等.黄连解毒汤对 2 型糖尿病大鼠细胞因子 IL-4 和 IL-10 水平的影响[J].微循环学杂志,2005,15(3):44-45.
- [8]束芳.多普勒组织成像评价 2 型糖尿病患者左室舒张功能[J].中国临床医学,2008,15(4):574-575.

收稿日期:2021-05-12;修回日期:2021-05-23

编辑/杜帆