

利拉鲁肽治疗中老年 2 型糖尿病的疗效及对患者糖脂代谢和血管内皮功能指标的影响

褚 敏

(徐州医科大学附属医院内分泌科, 江苏 徐州 221006)

【摘要】目的 探讨中老年 2 型糖尿病患者应用利拉鲁肽治疗后的效果及糖脂代谢、血管内皮功能指标的变化情况, 为提升该疾病的临床治疗效果提供依据。**方法** 以随机数字表法将徐州医科大学附属医院 2021 年 1 月至 2022 年 3 月收治的 90 例中老年 2 型糖尿病患者进行分组研究。对照组 (45 例) 患者在常规治疗 (饮食控制、糖尿病运动疗法与心理指导) 的基础上加用二甲双胍治疗, 观察组 (45 例) 患者在对照组的基础上加用利拉鲁肽治疗, 两组患者均治疗 3 个月。比较两组患者临床疗效, 治疗前后空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PBG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、内皮素 (ET)、脂联素 (ADPN)、一氧化氮 (NO)、内皮舒张功能 (FMD)、空腹胰岛素 (FINS)、空腹 C 肽 (FCP)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 水平, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组临床总有效率高于对照组; 与治疗前比, 两组患者治疗后的血糖、血脂及 FINS、ET、HOMA-IR 水平均降低, FCP、ADPN、FMD、NO 水平均升高, 且两组比较, 观察组上述指标变化幅度较大 (均 $P < 0.05$)。两组患者不良反应总发生率比较, 观察组 (4.44%) 低于对照组 (11.11%), 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 中老年 2 型糖尿病患者应用利拉鲁肽治疗后临床效果得到显著提升, 同时可改善机体糖脂代谢及血管内皮功能, 调节胰岛功能, 且安全性良好。

【关键词】 2 型糖尿病; 利拉鲁肽; 糖脂代谢; 血管内皮功能

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.08.0142.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.08.046

2 型糖尿病是由遗传、环境因素的共同作用下所致胰岛 β 细胞功能缺陷或发生胰岛素抵抗, 从而导致机体血糖升高, 多见于中老年群体, 可引发糖尿病足、糖尿病肾病等并发症, 影响患者生命安全。二甲双胍是治疗中老年 2 型糖尿病的常用药物, 可对机体肝糖原的输出起到明显抑制作用, 从而达到控制血糖、保护心血管等作用; 但由于老年患者多合并其他基础疾病, 单纯服用该药物作用较为局限, 患者血糖控制效果欠佳^[1]。利拉鲁肽属于人胰高血糖素糖肽 -1 类似物受体激动剂, 可以调节胰岛素与胰高血糖素的合成与分泌, 降糖效果较好^[2]。因此, 本研究针对中老年 2 型糖尿病患者在常规二甲双胍降糖的基础上, 联合应用利拉鲁肽治疗, 探讨治疗的有效性 & 具体的作用机制, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将徐州医科大学附属医院 2021 年 1 月至 2022 年 3 月收治的 90 例中老年 2 型糖尿病患者分为两组。对照组 (45 例) 中男、女患者分别为 25、20 例; 病程 5 个月 ~ 10 年, 平均 (3.66 ± 0.98) 年; BMI 20 ~ 29 kg/m², 平均 (25.93 ± 1.22) kg/m²; 年龄 45 ~ 82 岁, 平均 (63.22 ± 2.69) 岁。观察组 (45 例)

中男、女患者分别为 23、22 例; 病程 6 个月 ~ 9 年, 平均 (3.58 ± 0.96) 年; BMI 22 ~ 28 kg/m², 平均 (26.01 ± 1.26) kg/m²; 年龄 45 ~ 80 岁, 平均 (63.32 ± 2.65) 岁。比较两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可比。纳入标准: 参照《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 版)》^[3] 中的相关标准诊断, 明确疾病诊断者; 心肾等脏器功能正常者; 精神无异常者等。排除标准: 属于过敏性体质; 正在参与其他临床研究者; 治疗期间发生严重不良事件, 无法继续进行者等。患者已签署知情同意书, 研究经院内医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 入院后患者完善各项检查, 明确诊断, 进行饮食控制、糖尿病运动疗法、心理指导等各项基础治疗, 并嘱患者戒烟酒, 定期对其进行健康教育, 同时口服盐酸二甲双胍片 (江苏恩华药业股份有限公司, 国药准字 H32020210, 规格: 0.25 g/片) 治疗, 0.5 g/次, 3 次/d。观察组患者在上述治疗的基础上加用利拉鲁肽注射液 (Novo Nordisk A/S, 注册证号 S20160005, 规格: 3 mL : 18 mg) 注射治疗, 以 0.6 mg/次为初始计量, 1 周后将剂量增至 1.2 mg/次, 若治疗 1 个月血糖仍未达标则需将剂量增至 1.8 mg/次, 1 次/d, 盐酸二甲双胍片的服用方法同对照组。两组患者均治疗 3 个月。

作者简介: 褚敏, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 糖尿病及其慢性并发症。

1.3 观察指标 ①根据《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）》^[3] 评定疗效，患者空腹血糖（FBG）水平降幅 >40% 或已正常，糖化血红蛋白（HbA_{1c}）水平降幅 >30% 或已正常为显效；20% ≤ 患者 FBG 水平降幅 ≤ 40%，10% ≤ HbA_{1c} 水平降幅范围 ≤ 30% 为有效；患者 FBG 水平降幅 <20% 或较之前水平更高，HbA_{1c} 水平降幅 <10% 或较之前水平更高为无效。总有效率 =（显效 + 有效）例数 / 总例数 × 100%。②分别于患者空腹状态下和进餐后 2 h 采集血液样本 3 mL，离心取上清液（3 000 r/min，10 min），采用全自动生化分析仪检测 HbA_{1c}、FBG、餐后 2 h 血糖（2 h PBG）、三酰甘油（TG）、总胆固醇（TC）、空腹胰岛素（FINS）、空腹 C 肽（FCP），胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）= FBG × FINS / 22.5。③空腹静脉血采血、血清制备方法同②，采用酶联免疫吸附法检测血清内皮素（ET）、脂联素（ADPN）水平，采用硝酸还原比色法检测血清一氧化氮（NO）水平，采用超声波图像诊断装置及反应性充血试验检测肱动脉舒张期内径，测得内皮舒张功能（FMD）。④记录两组患者治疗期间的不良反应发生情况，主要包括肝肾损伤、恶心呕吐、低血糖等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据，计数资料以 [例 (%)] 表示，采用 χ^2 检验；计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组总有效率较对照组高，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	45	14(31.11)	16(35.56)	15(33.33)	30(66.67)
观察组	45	18(40.00)	24(53.33)	3(6.67)	42(93.33)
χ^2 值					10.000
P 值					<0.05

2.2 两组患者 HbA_{1c}、FBG、2 h PBG、TG、TC 水平比较 两组患者治疗后血糖、血脂指标较治疗前降低，观察组低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组患者 ADPN、NO、FMD、ET 比较 两组患者治疗后血清 ADPN、NO 及 FMD 均较治疗前显著升高，血清 ET 水平均显著降低，且组间比较，观察组上述指标变化幅度均较大，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组患者 FCP、FINS、HOMA-IR 比较 两组患者治疗后 FCP 水平较治疗前升高，FINS 及 HOMA-IR 降低，且组间比较，观察组上述指标变化幅度均较大，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 4。

2.5 两组患者不良反应发生率比较 对照组患者发生肝肾损伤、恶心呕吐、低血糖分别 2、1、2 例，观察组患者分别为 0、1、1 例，观察组不良反应总发生率（4.44%）低于对照组（11.11%），但差异无统计学意义（ $\chi^2 = 0.620$ ， $P > 0.05$ ）。

3 讨论

糖尿病是一种慢性疾病，临床治疗糖尿病的目标主要是通过控制高血糖和代谢紊乱来消除糖尿病症状和防止出现急性并发症，进而通过良好的代谢控制达到预防糖尿病

表 2 两组患者糖脂代谢指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	糖化血红蛋白 (%)		空腹血糖 (mmol/L)		餐后 2 h 血糖 (mmol/L)		三酰甘油 (mmol/L)		总胆固醇 (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	9.47 ± 1.22	7.73 ± 1.21*	11.66 ± 1.11	8.12 ± 1.07*	13.35 ± 1.05	7.98 ± 1.12*	12.25 ± 1.03	9.21 ± 0.85*	9.03 ± 1.10	7.25 ± 0.72*
观察组	45	9.51 ± 1.25	6.09 ± 1.19*	11.63 ± 1.13	6.58 ± 1.03*	13.33 ± 1.07	6.55 ± 1.03*	12.22 ± 1.05	6.58 ± 0.71*	9.06 ± 1.12	5.66 ± 0.61*
t 值		0.154	6.482	0.127	6.956	0.089	6.304	0.137	15.930	0.128	11.303
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者血管内皮功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ET(μg/L)		ADPN(pg/mL)		NO(μmmol/L)		FMD(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	2.83 ± 0.04	1.91 ± 0.09*	19.61 ± 1.26	34.71 ± 1.34*	40.05 ± 1.17	46.33 ± 1.27*	4.73 ± 1.01	5.35 ± 0.38*
观察组	45	2.81 ± 0.06	1.68 ± 0.05*	19.58 ± 1.23	38.14 ± 1.22*	40.07 ± 1.15	51.53 ± 1.63*	4.71 ± 1.03	6.91 ± 0.15*
t 值		1.861	14.986	0.114	12.697	0.082	16.881	0.093	25.615
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。ET：内皮素；NO：一氧化氮；FMD：内皮舒张功能；ADPN：脂联素。

表 4 两组患者 FINS、FCP、HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FINS(mU/L)		FCP(nmol/L)		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	18.68±1.41	15.73±1.19*	1.81±0.16	2.63±0.17*	4.46±0.73	2.83±0.33*
观察组	45	18.65±1.38	13.31±1.07*	1.83±0.13	3.27±0.20*	4.44±0.75	1.75±0.47*
t 值		0.102	10.144	0.651	16.356	0.128	12.616
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。FINS：空腹胰岛素；FCP：空腹 C 肽；HOMA-IR：胰岛素抵抗指数。

慢性并发症、提高患者生活质量的目的。

目前临床主要以二甲双胍作为治疗的首选药物，其可控制血糖水平，同时减轻患者体质量，但药效持续时间相对较短^[4]。利拉鲁肽可加速白色脂肪棕色化，并调节棕色脂肪产热，同时促进机体胰岛素的分泌，将组织细胞对胰岛素的敏感度增强；由于该药物给药方式为皮下注射，半衰期相对较长，可对患者的血糖水平进行持续控制，降低血糖水平，使得机体糖脂代谢功能得到明显改善^[5-6]。

糖尿病是慢性疾病，长期高血糖状态下，患者的机体逐渐出现炎症反应，同时大部分糖尿病患者也存在血脂异常，综合因素作用下使患者的血管内皮功能遭到破坏。而有研究显示，血管内皮功能损害是 2 型糖尿病患者各类并发症的基础病理改变，会导致患者大血管动脉粥样硬化的发生及血栓的形成^[7]。ET、NO 均为机体血管内皮细胞所分泌的血管活性物质，ADPN 具有抗粥样硬化、抑制血管炎症反应、调节血糖及保护内皮细胞等作用，FMD 可用来判定机体血管壁及内皮细胞结构与功能是否被损伤或出现功能障碍^[8]。本研究中，治疗后观察组患者糖脂代谢指标及 ET 水平低于对照组，血清 ADPN、NO、FMD 及总有效率高于对照组，表明中老年 2 型糖尿病患者应用利拉鲁肽治疗后临床效果得到显著提升，同时能促进机体对血糖的利用，降低血糖水平，改善脂代谢紊乱，也保护血管内皮功能，降低患者发生心血管事件的风险。利拉鲁肽可抑制机体血管黏附分子与纤溶酶原激活物的表达，降低长期高血糖造成的高活性氧水平，进而减轻血管内皮细胞受到的损伤，发挥改善血管内皮功能，保护患者血管功能的作用^[9]。

HOMA-IR、FINS、FCP 可反映机体胰岛素分泌情况及胰岛细胞功能，机体发生胰岛素抵抗后还会进一步促进血管内皮细胞功能的障碍^[10]，本研究中，治疗后观察组患者胰岛功能指标优于对照组，同时减少了不良反应，提示应用利拉鲁肽治疗后患者胰岛功能可得到明显改善，且安全性可靠。利拉鲁肽可对二肽基肽酶降解产生抑制作用，同时对人胰高糖素糖肽-1 活性产生缓释作用，明显改善人胰高糖素糖肽-1 易水解的情况，同时能够激活蛋白激酶，从而达到促进胰岛细胞增生，加快机体胰岛素的合成，改善胰岛功能和胰岛素抵抗的目的。

综上，中老年 2 型糖尿病患者应用利拉鲁肽治疗后临床效果得到显著提升，同时改善机体糖脂代谢，调节胰岛功能和血管内皮功能，且用药更为安全，具有一定的推广价值。但是本研究样本量较少，且仅仅治疗 3 个月，未进行治疗后的随访观察，因此该方法的远期疗效还需要进一步研究确认。

参 考 文 献

[1] 梁惠斌,韩毅.利拉鲁肽联合二甲双胍对 2 型糖尿病合并冠心病患者的影响[J].中国医药导报,2022,19(19): 98-102.

[2] 王晨菲,张洁,罗荔.利拉鲁肽联合二甲双胍对 2 型糖尿病伴肥胖患者血清 NLRP3 炎症小体水平、心肌损伤标志物和胰岛素抵抗的影响[J].实用药物与临床,2022,25(1): 37-41.

[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] 邢英,郑嵘灵,姜春晖,等.二甲双胍与利拉鲁肽对超重 2 型糖尿病患者肠道菌群的影响[J].传染病信息,2021,34(1): 56-62.

[5] 张强,刘勤,牛春燕.利拉鲁肽减轻脂毒性肝细胞损伤并促进自噬改善非酒精性脂肪肝[J].中华肝脏病杂志,2021,29(5): 456-461.

[6] 刘晨露,檀崇斌,汪丽,等.利拉鲁肽与西格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者临床效果观察[J].临床军医杂志,2022,50(9): 948-950.

[7] 彭亚军,胡淑娟,张伟宁,等.2 型糖尿病肾病Ⅲ期患者气阴两虚、瘀毒互结证与内皮细胞功能障碍相关性分析[J].湖南中医药大学学报,2022,42(1): 129-133.

[8] 邓晓君.SGLT-2 受体抑制剂治疗糖尿病患者的效果及对 ET、HOMA-β、FMD、NO 水平的影响[J].中国医学创新,2021,18(19): 66-70.

[9] 李真真.利拉鲁肽对老年 2 型糖尿病(T2DM)患者血管内皮功能及胰岛 β 细胞功能的影响[J].北方药学,2018,15(11): 34-35.

[10] 马林通,徐晓,王佳,等.2 型糖尿病微血管病变与血管内皮功能及血压的关系[J].山东医药,2023,63(4): 67-69.