

## • 糖尿病研究专题

# 利拉鲁肽、甘精胰岛素对 2 型糖尿病患者体质量指数、空腹血糖等指标的影响研究

黄丹萍

(广州市番禺区中心医院内分泌科, 广东 广州 511400)

**【摘要】目的** 分析利拉鲁肽、甘精胰岛素联合使用对 2 型糖尿病患者体质量指数、血糖指标、血脂指标的影响, 以及治疗期间不良反应的发生情况。**方法** 将 2020 年 5 月至 2022 年 5 月广州市番禺区中心医院收治的 2 型糖尿病患者 (70 例), 以随机数字表法的分组原则分成对照组 (35 例, 使用甘精胰岛素治疗) 和研究组 (35 例, 在对照组患者的治疗基础上联合利拉鲁肽治疗), 两组患者均连续治疗 6 个月。对比治疗前后两组患者的血糖相关指标、胰岛素抵抗指数、血脂相关指标、体质量指数变化, 以及治疗期间不良反应的发生情况。**结果** 相比治疗前, 治疗 6 个月后两组患者血糖指标、胰岛素抵抗指数、血脂指标水平均显著降低, 且研究组更低; 与治疗前比, 治疗 3~6 个月后, 两组患者体质量指数水平均呈逐渐降低趋势, 且治疗 3、6 个月后, 研究组均低于对照组 (均  $P<0.05$ )。研究组患者不良反应总发生率经统计为 31.43%, 高于对照组的 20.00%, 但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。**结论** 在甘精胰岛素的治疗基础上联合使用利拉鲁肽可改善 2 型糖尿病患者胰岛功能, 有效调控血糖、血脂、体质量指数, 且未显著增加不良反应, 安全性良好。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 利拉鲁肽; 甘精胰岛素; 血糖; 血脂; 胰岛素抵抗; 不良反应

**【中图分类号】** R587.1

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2023.18.0007.03

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.18.003

2 型糖尿病是因胰腺  $\beta$  细胞分泌缺陷和胰岛素抵抗而导致的血糖水平异常的一种代谢性疾病。据有关研究指出, 近 40 年来, 中国糖尿病患病率从 0.67% 提升到 10.9%, 且以 2 型糖尿病居多<sup>[1]</sup>。2 型糖尿病具有的慢性病性质使得患者必须通过长期服用降糖药物, 将血糖维持于合理范围。甘精胰岛素的主要作用是抑制蛋白水解, 抑制脂肪细胞内的脂解, 以及促进蛋白质合成, 还可抑制肝糖原的产生降低血糖, 达到调节糖代谢的目的, 但部分患者注射甘精胰岛素后很容易出现低血糖情况, 临床应用存在一定局限性<sup>[2]</sup>。利拉鲁肽作为一种新型的人工合成的胰高血糖素样肽 -1 类似物, 具有促进胰岛细胞再生、降血糖、减轻体质量及保护心血管系统等作用<sup>[3]</sup>。基于此, 本研究选取了 2020 年 5 月至 2022 年 5 月, 于广州市番禺区中心医院收治的 70 例 2 型糖尿病患者进行研究, 旨在分析利拉鲁肽、甘精胰岛素联合使用对患者的应用效果, 现将研究详细结果、数据报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将 2020 年 5 月至 2022 年 5 月于广州市番禺区中心医院诊治的 2 型糖尿病患者 (70 例), 以随机数字表法分组。对照组患者 (35 例) 年龄 55~70 岁, 平

均 ( $63.50 \pm 2.12$ ) 岁; 男、女患者分别为 19、16 例; 病程 4~12 年, 平均 ( $8.00 \pm 2.32$ ) 年; 合并高血压 24 例, 合并高血脂 23 例, 合并冠心病 9 例, 合并其他疾病 4 例。研究组患者 (35 例) 年龄 56~70 岁, 平均 ( $63.50 \pm 2.14$ ) 岁; 男、女患者分别为 20、15 例; 病程 3~12 年, 平均 ( $7.51 \pm 2.21$ ) 年; 合并高血压 23 例, 合并高血脂 27 例, 合并冠心病 7 例, 合并其他疾病 5 例。比较年龄、性别、病程、合并疾病, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 可进行组间比较。纳入标准: ①符合《临床内科与内分泌疾病诊疗》<sup>[4]</sup> 中 2 型糖尿病的诊断标准; ②未合并糖尿病急性并发症; ③对本研究所使用药物无过敏性反应, 耐受良好; ④无其他内分泌疾病。排除标准: ①合并肝、肾功能不全; ②恶性肿瘤; ③ 1 型糖尿病、妊娠期糖尿病或其他特殊类型糖尿病。广州市番禺区中心医院医学伦理委员会批准本研究, 且患者均签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 对照组使用甘精胰岛素注射液 [赛诺菲安万特 (北京) 制药有限公司, 国药准字 S20201000, 规格: 3 mL : 300 U/ 笔芯] 治疗, 于睡前进行皮下注射, 剂量为 0.2 U/kg 体质量。治疗期间, 根据患者生活情况和入院首次血糖水平及血糖改善程度, 向患者提供针对性的饮食、生活及运动等方面的指导。研究组患者在对照组的治

疗基础上联合利拉鲁肽注射液 [Novo Nordisk A/S, 注册证号 S20160004, 规格: 3 mL : 18 mg (预填充注射笔)] 治疗, 于睡前进行皮下注射, 初始剂量控制为 0.6 mg/d, 后续逐步增加至 1.2 mg/d, 最大不超过 1.8 mg/d。两组患者均连续治疗 6 个月。

**1.3 观察指标** ①血糖。采集两组患者治疗前、治疗 6 个月后空腹及餐后 2 h 静脉血 (各 5 mL), 以 3 500 r/min 的转速离心 15 min 后, 得到血清进行检测, 以葡萄糖酶法测定空腹血糖和餐后 2 h 血糖, 以放射免疫法测定糖化血红蛋白。②胰岛素抵抗指数与血脂相关指标。空腹采血、离心方式同①, 使用放射免疫法检测两组患者的空腹胰岛素水平, 然后采用稳态模型评估法计算胰岛素抵抗指数 (胰岛素抵抗指数 = 空腹血糖 × 空腹胰岛素 /22.5); 以甘油激酶法检测三酰甘油, 以氧化酶法测定总胆固醇。③体质量指数。比较两组患者治疗前及治疗 3、6 个月的体质量指数。④不良反应。统计比较治疗期间两组患者低血糖、上腹部疼痛、胃肠道应激、肢体水肿。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 21.0 统计学软件分析数据, 血糖、胰岛素抵抗指数、血脂、体质量指数均属于计量资料, 先经 S-W 法检验证实符合正态分布, 以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用  $t$  检验; 不良反应发生情况属于计数资料, 以 [例 (%)] 表示, 采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 两组患者血糖相关指标比较** 相比治疗前, 治疗 6 个月后两组患者血糖指标均显著降低, 研究组更低, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组患者血糖相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )							
组别	例数	空腹血糖 (mmol/L)		餐后 2 h 血糖 (mmol/L)		糖化血红蛋白 (%)	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
对照组	35	9.78 ± 1.64	7.01 ± 0.42*	14.56 ± 3.42	12.43 ± 3.11*	7.80 ± 1.34	5.32 ± 0.55*
研究组	35	9.66 ± 1.42	6.55 ± 0.74*	14.32 ± 3.12	11.13 ± 1.65*	7.75 ± 1.11	4.81 ± 0.12*
$t$ 值		0.327	3.198	0.307	2.185	0.170	5.360
$P$ 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, \* $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者胰岛素抵抗指数与血脂相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )							
组别	例数	胰岛素抵抗指数		三酰甘油 (mmol/L)		总胆固醇 (mmol/L)	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
对照组	35	2.51 ± 0.76	2.21 ± 0.11*	3.26 ± 0.55	2.34 ± 0.22*	5.27 ± 1.22	3.89 ± 0.76*
研究组	35	2.54 ± 1.01	2.01 ± 0.12*	3.24 ± 0.52	1.87 ± 0.32*	5.34 ± 1.31	3.15 ± 0.27*
$t$ 值		0.140	7.268	0.156	7.160	0.231	5.428
$P$ 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, \* $P < 0.05$ 。

**2.2 两组患者胰岛素抵抗指数与血脂相关指标比较** 相比治疗前, 治疗 6 个月后两组患者胰岛素抵抗指数、三酰甘油、总胆固醇水平降低, 且与对照组比, 研究组更低, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.3 两组患者体质量指数比较** 与治疗前比, 治疗 3~6 个月后两组患者体质量指数逐渐下降, 且治疗后各时间点研究组更低, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组患者体质量指数比较 ( $\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$ )				
组别	例数	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
对照组	35	24.78 ± 1.31	24.17 ± 1.21	23.23 ± 1.33**
研究组	35	24.54 ± 1.11	23.02 ± 1.01*	22.15 ± 1.01**
$t$ 值		0.827	4.317	3.826
$P$ 值		>0.05	<0.05	<0.05

注: 与治疗前比, \* $P < 0.05$ ; 与治疗 3 个月后比, \*\* $P < 0.05$ 。

**2.4 两组患者不良反应发生情况比较** 比较两组患者不良反应总发生率, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]						
组别	例数	低血糖	上腹部疼痛	胃肠道应激	肢体水肿	总发生
对照组	35	4(11.43)	2(5.71)	1(2.86)	0(0.00)	7(20.00)
研究组	35	3(8.57)	2(5.71)	4(11.43)	2(5.71)	11(31.43)
$\chi^2$ 值						1.197
$P$ 值						>0.05

3 讨论

2 型糖尿病是最常见的糖尿病类型, 由多病因导致患者体内胰岛素分泌不足或不能有效利用胰岛素, 因而出现血糖水平持续升高。当患者机体长期处于高血糖情况下, 会出现大血管病变、微血管冰雹、神经病变等, 进而对心

脏、肾脏、眼睛等器官造成损害。防治 2 型糖尿病已成为全球性的严重公共卫生问题,在患病率日益增长且呈疾病年轻化态势发展趋势下,如何为患者提供长期有效且安全的治疗方案,成为临床及社会普遍关注的热点及重点问题<sup>[5]</sup>。

降糖控制是治疗 2 型糖尿病的核心和首要任务。既往临床大都采用口服降糖药治疗 2 型糖尿病,虽有一定的治疗效果,但对于部分血糖检测水平较高、缺乏用药自主性,以及对口服降糖药耐受性差的患者而言,口服药物难以满足其治疗所需,因此现阶段临床针对上述患者均提倡接受胰岛素联合药物治疗方案<sup>[6]</sup>。甘精胰岛素和机体胰岛素效价相等,属于长效的人胰岛素相关类似物,作为基础类胰岛素,可有效控制血糖。利拉鲁肽作为胰高血糖素样肽-1 类似物,是新型降糖药物,与机体高血糖素样肽-1 有着较高的序列同源性,其在提升控糖效果、保护胰岛  $\beta$  细胞功能、改善体质量等方面均有一定的优越性,为安全、有效地治疗 2 型糖尿病提供了新的选择<sup>[7]</sup>。本研究中,与对照组比,治疗后研究组血糖指标均降低,表明利拉鲁肽与甘精胰岛素联合治疗方案,有利于调节患者血糖水平至正常范围。究其原因在于,利拉鲁肽借助机体内天然胰高血糖素样肽-1 的高度相似同源性,经注射后可以有效激活胰高血糖素样肽-1 受体,改善葡萄糖依赖性,并积极刺激胰腺  $\beta$  细胞分泌胰岛素,同时发挥抑制胰高血糖素作用,可安全稳定地降低糖化血红蛋白水平<sup>[8-9]</sup>。

2 型糖尿病患者存在两个重要的病理生理特征,胰岛素抵抗与胰岛细胞功能紊乱,其也是导致 2 型糖尿病患者出现脂代谢紊乱的中心环节,胰岛素抵抗或敏感性降低可抑制葡萄糖转化为脂肪,使脂肪动员及分解加速,肝脏合成三酰甘油、低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白胆固醇增加;同时受葡萄糖毒性抑制脂酶活性、外周组织对游离脂肪酸的利用减少等的影响,也会导致紊乱脂代谢。本研究中,治疗 6 个月后两组患者胰岛素抵抗指数、三酰甘油、总胆固醇水平与治疗前比均显著降低,且与对照组比,研究组更低,提示利拉鲁肽与甘精胰岛素联合治疗 2 型糖尿病,对胰岛素抵抗发挥纠正作用,也会改善血脂指标。利拉鲁肽、甘精胰岛素联合使用,可发挥协同作用机制,降糖效果增强,抑制垂体促性腺激素分泌,对氧化应激起到调节作用,负反馈调节胰岛素分泌,平衡脂质代谢紊乱,减轻胰岛素抵抗,从而改善胰岛功能<sup>[10]</sup>。

本研究中,研究组患者体质量指数较对照组降低,表明利拉鲁肽与甘精胰岛素联合治疗 2 型糖尿病,可减轻患者体质量。究其原因在于,利拉鲁肽可以延迟胃排空,减轻内脏脂肪组织及激活下丘脑中枢的胰高血糖素样肽-1 受体,负反馈抑制食欲,使患者可以除正常一日三餐之外减少不必要的能量摄入,与甘精胰岛素稳定的降糖效果联

合,可以改善血糖和血脂,进而降低体质量指数<sup>[11-12]</sup>。本研究中,对照患者和研究组患者不良反应总发生率经比较,差异无统计学意义,基于研究组不良反应统计结果,建议临床采用药物联合治疗方案时,应加大用药监督力度,全面了解患者用药情况,积极预防不良反应,尽可能地提升其治疗安全性。

综上,针对 2 型糖尿病患者,采取利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗,有效改善胰岛素抵抗,控制患者血糖水平,同时有助于调节血脂并减轻体质量,且未显著增加不良反应。但本研究由于例数较少,观察周期较短,无法评估患者经长期治疗后的远期获益,因此需要继续完善 2 型糖尿病患者的临床用药研究方案深入探讨。

## 参考文献

- [1] 张波,杨文英.中国糖尿病流行病学及预防展望[J].中华糖尿病杂志,2019,11(1):7-10.
- [2] 吴霞,严仍娜,蔡玲,等.无针注射甘精胰岛素对血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者血糖波动的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2023,39(5):415-420.
- [3] 李婧波,何静,张春辉,等.利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病降糖效果及对血脂指标、IMT 的影响[J].中国老年学杂志,2022,42(16):3916-3918.
- [4] 王宏伟.临床内科与内分泌疾病诊疗[M].北京:科学技术文献出版社,2019:175.
- [5] 赵维纲.《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版)》解读[J].协和医学杂志,2022,13(4):574-580.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会基层糖尿病防治学组.基层口服降糖药物联合及起始胰岛素治疗 2 型糖尿病中国专家共识[J].国际内分泌代谢杂志,2022,42(4):316-326.
- [7] 石敏,王琼,李文娟,等.利拉鲁肽联合胰岛素及二甲双胍治疗初诊 2 型糖尿病的疗效及对患者血清 Hcy、CysC、hs-CRP 水平及脂代谢的影响[J].海南医学,2022,33(15):1914-1917.
- [8] 王芳,赵静,王梦莹,等.甘精胰岛素联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病临床效果观察[J].临床误诊误治,2023,36(2):123-127.
- [9] 卓雅芬,孙志纯,洪真真,等.利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗对新诊断 2 型糖尿病患者长期临床缓解的疗效观察[J].中国糖尿病杂志,2021,29(10):733-737.
- [10] 陈彦平.利拉鲁肽与胰岛素治疗 2 型糖尿病的疗效比较[J].贵州医科大学学报,2017,42(6):741-744.
- [11] 陈松锦,张秀薇,陈伟坤,等.利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗首诊 2 型糖尿病的临床疗效[J].医学临床研究,2019,36(3):534-536.
- [12] 徐子奇,田丰秋,谢万均.利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病合并肥胖患者的效果及对胰岛功能的影响[J].中国现代药物应用,2022,16(21):125-127.