

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.12.016

❖ 临床研究 ❖

# 利拉鲁肽联合二甲双胍对超重或肥胖 2 型糖尿病患者糖脂代谢及相关因子的影响

董丽娜<sup>1</sup>, 牛姝<sup>1</sup>, 王虹<sup>2</sup>, 金康<sup>1</sup>, 冉聪玉<sup>3</sup>

(1. 石家庄市人民医院内分泌二科; 2. 石家庄市人民医院门诊部, 河北 石家庄 050000; 3. 新乐市中医医院中风一科, 河北 新乐 050700)

**【摘要】目的:** 探究利拉鲁肽联合二甲双胍对超重或肥胖 2 型糖尿病 (T2MD) 患者糖脂代谢、胰岛功能及血浆降脂素、C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 12 (CTRP12)、成纤维细胞生长因子 (FGF-21) 水平的影响。**方法:** 将 200 例超重或肥胖 T2MD 患者按不同治疗方式分为对照组和观察组, 每组各 100 例。对照组予以二甲双胍治疗, 观察组予以利拉鲁肽联合二甲双胍治疗, 连续治疗 12 周。比较两组治疗前后血糖指标 [空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2hPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)]、血脂指标 [总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)]、体质量指数 (BMI)、胰岛功能指标 [胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、胰岛素分泌指数 (HOMA-β)、胰岛素敏感指数 (HOMA-ISI)] 及血浆降脂素、CTRP12、FGF-21 水平。**结果:** 治疗后, 观察组 FPG、2hPG、HbA1c、TC、TG 水平及 BMI、HOMA-IR 均低于对照组 ( $P < 0.05$ ), HOMA-β 及 HOMA-ISI 高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组血浆降脂素、CTRP12 水平均高于对照组, FGF-21 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 (12.00% vs. 8.00%,  $P > 0.05$ )。**结论:** 利拉鲁肽联合二甲双胍可有效控制超重或肥胖 T2MD 患者的糖脂代谢水平, 改善胰岛功能, 提高 CTRP12 水平, 降低 FGF-21 水平, 且具有较好的安全性。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 利拉鲁肽; 二甲双胍; 肥胖; 糖脂代谢; 胰岛功能

**【中图分类号】** R977.1; R587.1 **【文献标志码】** A

## Effect of liraglutide combined with metformin on glucose and lipid metabolism and related factors in overweight/obese patients with type 2 diabetes mellitus

DONG Li-na<sup>1</sup>, NIU Shu<sup>1</sup>, WANG Hong<sup>2</sup>, JIN Kang<sup>1</sup>, RAN Cong-yu<sup>3</sup>

(1. Department of Endocrinology, Shijiazhuang People's Hospital; 2. Department of Outpatient, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050000; 3. Department of Stroke, Xinle Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinle 050700, Hebei, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the effects of liraglutide combined with metformin on glucose and lipid metabolism, islet function and plasma levels of adiponectin, C1q tumor necrosis factor related protein 12 (CTRP12) and fibroblast growth factor 21 (FGF-21) in overweight/obese patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** 200 patients with overweight/obese T2DM were divided into control group and observation group according to different treatment methods, with 100 cases in each group. The control group was treated with metformin, and the observation group was treated with liraglutide combined with metformin, both groups were treated for 12 weeks. The blood glucose [fasting plasma glucose (FPG), 2h postprandial plasma glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c)], blood lipids [total cholesterol (TC), triglyceride (TG)], body mass index (BMI), islet function [insulin resistance index (HOMA-IR), HOMA-β cell secretion index (HOMA-β), insulin sensitivity index (HOMA-ISI)] and plasma adiponectin, CTRP12, FGF-21 levels were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** After treatment, FPG, 2hPG, HbA1c, TC, TG levels and BMI and HOMA-IR in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), while HOMA-β and HOMA-ISI were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of plasma adiponectin and CTRP12 in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the level of FGF-21 was significantly lower ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups (12.00% vs. 8.00%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Liraglutide combined with metformin can effectively control the level of glucose and lipid metabolism in overweight/obese patients with T2DM, improve islet function, increase CTRP12 levels, and reduce FGF-21 levels, with good safety.

**【Key words】** Type 2 diabetes; Liraglutide; Metformin; Obesity; Glucose and lipid metabolism; Islet function

基金项目: 河北省石家庄市科学技术研究与发展计划 (181460933)

作者简介: 董丽娜 (1981 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: dln13703399730@163.com

2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2MD) 是临床常见的慢性疾病之一,胰岛  $\beta$  细胞功能不足及胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是其主要病因<sup>[1]</sup>。超重或肥胖与 IR 存在一定相关性,可加速疾病进展<sup>[2]</sup>。超重或肥胖不仅是 T2MD 发生的重要危险因素之一,还会显著增加 T2MD 并发症发生风险<sup>[3]</sup>。因此,在有效控制超重或肥胖 T2MD 患者血糖的同时,还应加强其体重管理<sup>[4]</sup>。二甲双胍是 T2MD 治疗的一线用药,具有控糖效果好、不易引发低血糖及无法促进脂肪合成等优点<sup>[5]</sup>,但难以改善患者胰岛素分泌不足的状态。利拉鲁肽是人胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类似物,对胰岛  $\beta$  细胞的分化、胰岛素的分泌具有促进作用,控糖效果佳,还可通过减少能量摄入、减轻饥饿感来降低患者体重,对各种脂肪因子的表达也有一定调节作用<sup>[6-7]</sup>。基于此,本研究旨在探究利拉鲁肽联合二甲双胍对超重或肥胖 T2MD 患者糖脂代谢、胰岛功能及血浆降脂素、C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 12 (complement-C1q/TNF-related protein 12, CTRP12)、成

纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF-21) 水平的影响,为临床研究提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 12 月至 2020 年 4 月石家庄市人民医院收治的 200 例超重或肥胖 T2MD 患者为研究对象,按治疗方式不同分为对照组和观察组,每组各 100 例。纳入标准:(1)确诊为 T2MD;(2) BMI  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup>;(3)年龄 18~75 岁;(4)知情同意参与研究,且治疗配合度高。排除标准:(1)合并糖尿病急性并发症者;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)近两个月内有糖皮质激素、苯妥英钠等影响血糖药物或 GLP-1 受体激动剂类药物治疗史;(4)已知肝功能受损者;(5)合并严重心脑血管疾病、急慢性感染、恶性肿瘤或其他对糖脂代谢有影响的内分泌疾病者;(6)对本研究药物过敏或存在配伍禁忌者。两组一般资料比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。本研究通过医院医学伦理委员会审批。

表 1 两组患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	男/女	年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	HR(次/min)	SBP(mmHg)	SDP(mmHg)
观察组( $n=100$ )	54/46	52.38 $\pm$ 7.69	6.21 $\pm$ 1.34	30.26 $\pm$ 1.73	82.38 $\pm$ 6.85	134.24 $\pm$ 8.35	76.95 $\pm$ 5.48
对照组( $n=100$ )	50/50	53.24 $\pm$ 8.11	6.10 $\pm$ 1.46	30.34 $\pm$ 1.78	81.76 $\pm$ 7.03	133.87 $\pm$ 8.19	77.34 $\pm$ 5.96
$t/\chi^2$ 值	0.321	0.769	0.555	0.322	0.632	0.316	0.482
$P$ 值	0.571	0.443	0.580	0.748	0.528	0.752	0.631

### 1.2 治疗方法

两组均进行糖尿病饮食,配合适当运动。对照组予以盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司)治疗,0.5 g/次,3 次/d,随餐服用。观察组在对照组的基础上增加利拉鲁肽注射液(诺和诺德中国制药有限公司)治疗,1.2 mg/次,1 次/d,皮下注射。两组均连续治疗 12 周。

### 1.3 观察指标

于治疗前后检测两组患者的外周血空腹静脉血指标,所有患者均正常服用降糖药物。

1.3.1 糖代谢指标 采用全自动生化分析仪(AU680, Beckman Coulter)检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)的表达水平,其中 FPG、2hPG 使用葡萄糖氧化酶法,HbA1c 使用高效液相色谱法。

1.3.2 血脂及 BMI 使用电化学发光法检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride,

TG)水平,测量身高、体重并计算 BMI。

1.3.3 胰岛功能 使用化学发光法检测空腹胰岛素(fasting serum insulin, FINS),并以稳态模型法计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR),胰岛素分泌指数(homeostasis model assessment of  $\beta$  cell function, HOMA- $\beta$ ),胰岛素敏感指数(homeostasis model assessment of insulin sensitivity index, HOMA-ISI),计算公式: HOMA-IR = (FPG  $\times$  FINS)/22.5, HOMA- $\beta$  = (20  $\times$  FINS)/(FPG-3.5), HOMA-ISI =  $\ln [1/(FPG \times FINS)]$ 。

1.3.4 血浆降脂素、CTRP12、FGF-21 水平 使用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血浆降脂素、CTRP12、FGF-21,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3.5 不良反应 记录治疗期间不良反应发生情况。

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。符合正态

分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行独立样本  $t$  检验或配对  $t$  检验;计数资料描述为[ $n(\%)$ ],组间比较行  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组糖代谢指标比较

治疗前,两组血糖水平比较,差异均无统计学意

义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组 FPG、2hPG、HbA1c 水平均较治疗前低( $P < 0.05$ ),且观察组 FPG、2hPG、HbA1c 水平均低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 两组血脂及 BMI 比较

治疗前,两组血脂水平及 BMI 比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组 TC、TG 水平及 BMI 均较治疗前下降( $P < 0.05$ ),且观察组 TC、TG 水平及 BMI 均低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组患者糖代谢指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FPG (mmol/L)		2hPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n = 100$ )	9.32 ± 1.53	6.76 ± 1.49 *	13.75 ± 2.83	10.71 ± 1.38 *	8.12 ± 0.89	6.29 ± 1.02 *
对照组 ( $n = 100$ )	9.35 ± 1.58	7.31 ± 1.35 *	14.02 ± 2.90	11.70 ± 1.55 *	8.16 ± 0.93	6.86 ± 1.14 *
$t/\chi^2$ 值	0.136	2.735	0.666	4.770	0.311	3.726
$P$ 值	0.892	0.007	0.506	<0.001	0.756	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

表 3 两组血脂及 BMI 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TC (mmol/L)		TG (mmol/L)		BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n = 100$ )	5.91 ± 0.63	3.79 ± 1.08 *	2.48 ± 1.01	1.54 ± 0.53 *	30.26 ± 1.73	28.33 ± 1.54 *
对照组 ( $n = 100$ )	5.87 ± 0.74	4.23 ± 0.96 *	2.51 ± 0.97	1.89 ± 0.82 *	30.34 ± 1.78	29.65 ± 1.60 *
$t/\chi^2$ 值	0.412	3.045	0.214	3.585	0.322	5.944
$P$ 值	0.681	0.003	0.831	<0.001	0.748	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

### 2.3 两组胰岛功能比较

治疗前,两组胰岛功能指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组 HOMA-IR 均较治疗前降低,HOMA- $\beta$  及 HOMA-ISI 则较治疗前升高( $P < 0.05$ );观察组 HOMA-IR 低于对照组,HOMA- $\beta$  及 HOMA-ISI 高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

治疗前,两组血浆降脂素、CTRP12、FGF-21 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组血浆降脂素、CTRP12 水平均较治疗前升高,而 FGF-21 水平均降低( $P < 0.05$ );且观察组血浆降脂素、CTRP12 水平高于对照组,FGF-21 水平低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 5。

### 2.4 两组血浆降脂素、CTRP12、FGF-21 水平比较

表 4 两组胰岛功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	HOMA-IR		HOMA- $\beta$		HOMA-ISI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n = 100$ )	4.61 ± 1.24	2.98 ± 0.97 *	42.56 ± 6.89	60.35 ± 8.17 *	0.020 ± 0.006	0.061 ± 0.012 *
对照组 ( $n = 100$ )	4.64 ± 1.20	3.53 ± 1.08 *	42.75 ± 7.12	55.26 ± 6.97 *	0.021 ± 0.006	0.045 ± 0.014 *
$t/\chi^2$ 值	0.174	3.789	0.192	4.740	1.179	8.677
$P$ 值	0.862	<0.001	0.848	<0.001	0.240	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

表 5 两组血浆降脂素、CTRP12、FGF-21 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	降脂素 (mg/L)		CTRP12 (pg/mL)		FGF-21 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n = 100$ )	3.38 ± 1.87	4.62 ± 2.05 *	264.30 ± 56.87	295.76 ± 44.52 *	162.23 ± 15.89	136.58 ± 10.24 *
对照组 ( $n = 100$ )	3.38 ± 1.93	4.24 ± 1.89 *	265.45 ± 58.33	281.96 ± 48.14 *	161.88 ± 16.07	145.42 ± 11.48 *
$t/\chi^2$ 值	0.241	13.663	0.141	2.089	0.155	5.746
$P$ 值	0.810	<0.001	0.888	0.038	0.877	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

## 2.5 不良反应

观察组不良反应总发生率为 12.00%, 对照组不良反应总发生率为 8.00%, 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 6。

表 6 两组不良反应发生情况比较 [ $n(\%)$ ]

组别	头疼/头晕	消化道不适	低血糖	皮疹/瘙痒	总发生率
观察组 ( $n=100$ )	4(4.00)	5(5.00)	3(3.00)	0(0.00)	12(12.00)
对照组 ( $n=100$ )	3(3.00)	3(3.00)	1(1.00)	1(1.00)	8(8.00)
$\chi^2$ 值					0.889
$P$ 值					0.346

## 3 讨论

T2MD 以胰岛素分泌相对不足、IR 为主要表现, 超重或肥胖患者的 IR 的发病率及严重程度相对更重<sup>[8]</sup>。胰岛素水平过高将促进脂肪的合成并抑制其分解, 进一步增加血糖和肥胖的控制难度。因而, T2MD 的临床治疗中患者常伴随着体重上升、胰岛功能下降、IR 加重<sup>[9]</sup>。

利拉鲁肽与天然 GLP-1 高度同源性 ( $\geq 97\%$ ), 且半衰期更长 (13 h vs.  $< 2$  min), 可通过促进胰岛  $\beta$  细胞增殖、抑制凋亡, 具有直接保护胰岛  $\beta$  细胞功能的作用, 并以葡萄糖依赖方式刺激胰岛素分泌, 同时刺激胰岛  $\alpha$  细胞抑制胰高血糖素的分泌, 降糖效果较确切<sup>[10-11]</sup>。利拉鲁肽还可对餐后胰高血糖素的生成予以抑制, 从而提高胰岛  $\beta$  细胞在餐后对葡萄糖的应激性, 进而抑制胰岛素的活性<sup>[12]</sup>。另外, 利拉鲁肽作用于下丘脑食欲中枢中的 GLP-1 受体, 可调节胃肠道迷走神经功能, 延缓胃内容物排空, 减少患者饥饿感, 发挥减轻体重的作用<sup>[13]</sup>。Niswender 等<sup>[14]</sup> 研究证实, 利拉鲁肽有确切的减重效果, 患者 BMI 越高, 其体重下降的越明显。本研究结果显示, 观察组超重或肥胖 T2MD 患者治疗后 FPG、2hPG、HbA1c、TC、TG 水平及 BMI 均低于对照组, 且 HOMA-IR、HOMA- $\beta$ 、HOMA-ISI 改善效果更显著, 表明利拉鲁肽联合二甲双胍可有效改善超重或肥胖 T2MD 患者的血糖、血脂水平, 降低其 BMI, 减轻 IR, 促进胰岛  $\beta$  细胞分泌, 提高胰岛素敏感性, 在一定程度上打破胰岛功能损伤这一恶性循环, 进而发挥控制 T2MD 转归的积极作用<sup>[15]</sup>, 与孙晓方等<sup>[16]</sup> 研究结果基本一致。

高血脂会加重肝脏代谢负担, 对 T2MD 患者糖脂代谢的调节十分不利<sup>[17]</sup>。降脂素又称补体 D 因子, 参与了促酰化蛋白生成、催化限速酶等生物进程, 可控制血糖、促进胰岛素分泌<sup>[18]</sup>。T2MD 患者的降脂素水平与胰岛素敏感性、胰岛  $\beta$  细胞密切相

关<sup>[19]</sup>。CTRP12 主要由脂肪组织分泌的新型脂肪细胞因子, 可增强肝脏、脂肪组织中的胰岛素信号, 改善 IR 和糖耐量, 还可经 PI3K-Akt 信号通路促进脂肪组织摄取葡萄糖和肝细胞糖异生<sup>[20]</sup>。既往研究<sup>[21]</sup> 显示, 新确诊 T2MD 患者 CTRP12 水平普遍偏低, 且与血糖水平、IR 呈线性负相关, 有成为 T2MD、IR 治疗新靶点的潜在价值。FGF-21 也参与了糖脂代谢调节, 与 T2MD 的发生发展密切相关<sup>[22]</sup>。FGF-21 与 FGF 受体及辅助受体  $\beta$ -Klotho 可结合形成稳定复合体, 且不需要依赖胰岛素发挥血糖、血脂及机体能量平衡的代谢调节作用。Geng 等<sup>[23]</sup> 研究发现, FGF-21 可在一定程度上减轻 IR, 增强 ISI。本研究显示, 观察组治疗后血浆降脂素、CTRP12 水平均高于对照组, FGF-21 水平则低于对照组, 表明利拉鲁肽联合二甲双胍对超重或肥胖 T2MD 患者降脂素、CTRP12、FGF-21 的调控能力更好, 但其具体机制尚未明确。另外, 本研究还发现, 两组治疗期间均无严重、不可耐受等不良反应发生, 组间总发生率比较无明显差异, 表明拉鲁肽联合二甲双胍治疗超重或肥胖 T2MD 具有良好的安全性。

综上, 二甲双胍联合利拉鲁肽治疗对超重或肥胖 T2MD 患者的临床疗效和安全性良好, 可更有效的降低患者血糖、血脂水平和 BMI, 保护胰岛功能, 上调降脂素与 CTRP12 的表达, 抑制 FGF-21 表达。

## 参考文献

- [1] Dutta P, Ma L, Ali Y, et al. Boolean network modeling of  $\beta$ -cell apoptosis and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus[J]. BMC Systems Biology, 2019, 13(2): 36-48.
- [2] 王霞, 马向华, 赵婷, 等. 肥胖与慢性炎症, 胰岛素抵抗的相关性[J]. 食品与营养科学, 2019, 8(3): 8-11.
- [3] 陆菊明. 2 型糖尿病体重管理的重要性及利拉鲁肽的应用优势[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(11): 1054-1056.
- [4] Shim K, Begum R, Yang C, et al. Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus[J]. World Journal of Diabetes, 2020, 11(1): 1-12.
- [5] Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention: identification of subgroups that benefited most in the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study[J]. Diabetes Care, 2019, 42(4): 601-608.
- [6] 黄倩, 张玲, 李佳芮, 等. 利拉鲁肽联合胰岛素强化治疗难治性 2 型糖尿病效果观察[J]. 山东医药, 2018, 58(10): 86-88.
- [7] Harris S, Abrahamson MJ, Ceriello A, et al. Clinical considerations when initiating and titrating insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in people with type 2 diabetes[J]. Drugs, 2019, 80(1): 147-165.
- [8] 中华医学会内分泌学分会. 中国 2 型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(11): 662-666.
- [9] Schwartz S, Fabricatore AN, Diamond A. Weight reduction in diabetes[J]. Advances in Experimental Medicine & Biology, 2012,

771:438-458.

[10] Frison V, Simioni N, Marangoni A, et al. Clinical impact of 5 years of liraglutide treatment on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus in a real-life setting in Italy: An observational study[J]. *Diabetes Therapy*, 2018, 9(6): 2201-2208.

[11] 罗颖, 曾晓, 任碧池, 等. 利拉鲁肽注射液对超重及肥胖的 2 型糖尿病伴微量白蛋白尿患者的肾功能及胰岛功能的影响分析[J]. *医学理论与实践*, 2020, 33(2): 63-65.

[12] 卢婷婷, 马向华, 沈捷. 利拉鲁肽的胰外作用及作用机制[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(18): 8431-8434.

[13] Ponzani P. Long-term effectiveness and safety of liraglutide in clinical practice[J]. *Minerva Endocrinologica*, 2013, 38(1): 103-112.

[14] Niswender K, Pi-Sunyer X, Buse J, et al. Weight change with liraglutide and comparator therapies: an analysis of seven phase 3 trials from the liraglutide diabetes development programme[J]. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2013, 15(1): 42-54.

[15] Carretero JG, Carlos JA, Gomez RH, et al. Combination therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in older patients with type 2 diabetes: A real-world evidence study[J]. *Canadian Journal of Diabetes*, 2019, 43(3): 186-192.

[16] 孙晓方, 阎胜利, 王越, 等. 利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病患者胰高血糖素分泌功能的影响[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(1): 33-38.

[17] Tajik S, Mirzababaei A, Ghaedi E, et al. Risk of type 2 diabetes in metabolically healthy people in different categories of body mass

index: an updated network meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 2019, 11(4): 254-263.

[18] Benjamin, DK, Roberta GM, Monique H, et al. Brief report: Association of elevated adiponin levels with pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2017, 69(10): 2062-2068.

[19] 张前进, 胡金娥, 胡一川, 等. 血清降脂素及维生素 D 与 2 型糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞功能及胰岛素敏感性的相关性[J]. *检验医学*, 2020, 35(9): 908-911.

[20] Bai B, Ban B, Liu Z, et al. Circulating C1q complement/TNF-related protein (CTRP) 1, CTRP9, CTRP12 and CTRP13 concentrations in Type 2 diabetes mellitus: In vivo regulation by glucose[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172271.

[21] 韩俊霞, 陈旻婷, 朱海锋, 等. 血清 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 12 与非酒精性脂肪肝病和 2 型糖尿病的相关性[J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(12): 988-992.

[22] Zhang F, Yu L, Lin X, et al. Minireview: Roles of fibroblast growth factors 19 and 21 in metabolic regulation and chronic diseases[J]. *Molecular Endocrinology*, 2015, 29(10): 1400-1413.

[23] Geng L, Liao B, Jin L, et al. Exercise alleviates obesity-induced metabolic dysfunction via enhancing FGF21 sensitivity in adipose tissues[J]. *Cell Reports*, 2019, 26(10): 2738-2752.

(收稿日期: 2021-06-11

修回日期: 2021-07-05)

(上接第 1599 页)

[4] 耿华, 赵崇山, 高美丽, 等. FibroScan 502 受控衰减参数在非酒精性脂肪肝危险因素监测中的应用[J]. *河北医药*, 2018, 40(1): 53-56.

[5] Elena R, Alessandra C, Elena G, et al. Gut microbiota and probiotics: novel immune system modulators in myasthenia gravis?[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2018, 1413(1): 49-58.

[6] 刘君. 2 型糖尿病患者尿微量白蛋白、尿肌酐比值对合并非酒精性脂肪肝的影响分析[J]. *安徽医药*, 2019, 34(4): 997-1001.

[7] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 12-13.

[8] Karina DSM, rRenata CCPS, Cristina MG. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem[J]. *Texto & Contexto Enfermagem*, 2008, 17(4): 758-764.

[9] Wang JM, Qiu Y, Yang Z, et al. IRE1 $\alpha$  prevents hepatic steatosis by processing and promoting the degradation of select microRNAs[J]. *Science Signaling*, 2018, 34(1): 89-91.

[10] 廖媛, 朱高辉, 肖修平, 等. 肝移植患者血清肝功能指标的动态监测及其临床意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(7): 839-841.

[11] 于宏亮. 慢性丙型肝炎患者 sVAP-1 与肝功能指标及血清 HCV RNA 载量的相关分析[J]. *检验医学*, 2018, 12(3): 201-204.

[12] 涂宏飞, 费素娟. 肠道微生态与非酒精性脂肪性肝病[J]. *肝脏*, 2018, 36(5): 903-905.

[13] 廖世波, 黄淑玉, 吴敏, 等. 外源性胰岛素与 2 型糖尿病患者空腹胰岛素水平的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 578(23): 25-29.

[14] 任习芳, 张丽静. 益生菌制剂辅助治疗中重度脂肪肝患者肠功能紊乱的临床疗效[J]. *医药导报*, 2019, 38(5): 603-606.

[15] 张松雨, 李纲, 李玉东, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清炎性指标与血脂指标水平变化及相关性分析[J]. *实用预防医学*, 2018, 25(5): 83-85.

[16] 梁亚玲, 郭凯, 胡露, 等. HDL 颗粒、HDL-C 与 apoA-I 一致性评估冠心病严重程度的价值[J]. *实用医学杂志*, 2018, 12(8): 1267-1272.

[17] 王祚克, 曾庆宁, 王健. 降脂通脉汤内服联合大黄敷贴治疗冠心病伴高血脂症疗效及对血清 Hcy、IL-6、APN 和血脂指标的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(14): 49-52.

[18] 刘祖明, 邹灿. 乙型肝炎肝硬化患者 FibroScan 参数与血清炎症指标、胶原代谢指标及纤维化指标的相关性[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(5): 597-600.

[19] 许玉双, 谢洪兰, 朱美静, 等. 益生菌对非酒精性脂肪肝治疗疗效的 Meta 分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(1): 46-53.

(收稿日期: 2021-08-11

修回日期: 2021-09-21)