

利拉鲁肽、利司那肽分别联合恩格列净对 T2DM 的血糖、血脂代谢及不良反应的影响

朱晓晓

(江南大学附属中心医院内分泌科, 江苏 无锡 214000)

【摘要】目的: 探讨利拉鲁肽、利司那肽分别联合恩格列净对 2 型糖尿病 (T2DM) 的血糖代谢、血脂代谢的影响及其安全性。**方法:** 将 103 例 T2DM 患者根据治疗方法分为观察组 ($n=50$) 和对照组 ($n=53$)。观察组患者采用利拉鲁肽联合恩格列净治疗; 对照组患者采用利司那肽联合恩格列净治疗。于治疗前后检测并比较两组患者空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2hPBG)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、血清糖化血红蛋白 A1c (HbA1c)、11 脱氢血栓素 B2 (11-d H-TXB2)、脂联素 (APN)、视黄醇结合蛋白 4 (RBP4)。记录两组患者治疗前后血压、腰围及体质量指数 (BMI) 变化, 并记录治疗过程中不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 观察组 2hPBG 高于对照组, FBG、HbA1c、BMI 及腰围均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者 HOMA-IR、血脂代谢指标 (APN、11-d H-TXB2、RBP4)、血压 [收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)] 均有所降低, 但组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者不良反应总发生率均无统计学差异 ($P>0.05$)。**结论:** 利拉鲁肽、利司那肽分别联合恩格列净均能有效改善 T2DM 血糖代谢, 但利拉鲁肽对 T2DM 的 FBG、HbA1c 影响更为显著, 而利司那肽对 2hPBG 及体重控制更佳。两者对血脂代谢及血压的影响无差异, 且均具有较高的安全性。

【关键词】 2 型糖尿病; 利拉鲁肽; 利司那肽; 血糖; 血脂; 不良反应

【中图分类号】 R259 **【文献标志码】** A

Effects of Liraglutide and lirisnatide combined with enaglipzin respectively on blood glucose, lipid metabolism and adverse reactions in T2DM patients

ZHU Xiao-xiao

(Department of Endocrinology, Central Hospital Affiliated to Jiangnan University, Wuxi 214000, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of liraglutide and lirisnatide, respectively, combined with enaglipzin on blood sugar metabolism, blood lipid metabolism and safety analysis of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** 103 patients with T2DM were divided into the observation group ($n=50$) and the control group ($n=53$) according to the treatment methods. The patients in the observation group were treated with liraglutide combined with enaglipzin, while the patients in the control group were treated with lirisnatide combined with enaglipzin. Before and after treatment, fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2hPBG), insulin resistance index (HOMA-IR), serum glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), 11 dehydrothromboxin B2 (11-D H-TXB2), adiponectin (APN), and retinol-binding protein 4 (RBP4) were detected in both groups. Changes in blood pressure, waist circumference and body mass index (BMI) of the two groups before and after treatment were recorded, and the occurrence of adverse reactions during treatment was recorded. **Results:** After treatment, 2hPBG in the observation group was higher than that in the control group, FBG, HbA1c, BMI and waist circumference were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, HOMA-IR, lipid metabolism indexes (APN, 11-d H-TXB2, RBP4) and blood pressure [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP)] were decreased in both groups, but there was no statistical significance between the two groups ($P>0.05$). There were no differences in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Liraglutide and lirisnatide combined with enaglipzin can effectively improve blood glucose metabolism in T2DM, but liraglutide has a more significant effect on FBG and HbA1c in T2DM, while lirisnatide has a better effect on 2hPBG and weight control. There was no difference in the effects of both on lipid metabolism and blood pressure, and both had high security.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Liraglutide; Risenatide; Blood sugar; Blood fat; Adverse reaction

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 以 胰岛 β 细胞功能进行性减退、胰岛素分泌不足为主

要特征,易发生糖尿病肾病、视网膜病变、心血管疾病等并发症^[1]。目前 T2DM 主要以双胍类、噻唑酮类、格列奈类及胰岛素等药物治疗为主,但部分患者对其存在耐受性,治疗效果不佳,且副作用多^[2]。恩格列净是一种广谱的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂,可通过抑制机体肾脏对葡萄糖的吸收作用,使过量葡萄糖经尿液排出以达到降糖的目的^[3-4]。同时高血糖素样-1 受体激动剂 (GLP-1RAs) 可促进胰岛素释放,并具有葡萄糖依赖性,即血糖正常时不增加胰岛素释放,高血糖时则促进胰岛素大量释放^[5-6],两种药物联合使用可从不同层面共同控制血糖代谢,进一步改善 T2DM 预后。尽管目前国内外已有一些关于利拉鲁肽、利司那肽分别联合恩格列净在 T2DM 治疗中的研究^[7-8],但在研究对象、研究设计和研究结果等方面仍存在一定差异。因此,本研究旨在填补这一研究空白,深入探讨该联合治疗在 T2DM 管理中的潜力。本研究通过对比利拉鲁肽联合恩格列净、利司那肽联合恩格列净两种方案对 T2DM 患者血糖、血脂代谢、血压及不良反应的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 11 月江南大学附属中心医院收治的 103 例 T2DM 患者作为研究对象,根据其治疗方案分为观察组 ($n=50$) 与对照组 ($n=53$)。纳入标准:(1)所有患者满足 T2DM 的临床诊断标准^[9],患者随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或空腹血糖 (FBG) ≥ 7.0 mmol/L,或餐后 2 h 血糖 (2hPBG) ≥ 11.1 mmol/L (伴多饮、多尿、体重下降典型糖尿病症状者仅需一次测量,其余患者择日再次测定血糖以明确诊断);(2)患者对本次研究所采用的药物无过敏反应;(3)患者认知正常,可配合治疗;(4)患者自愿参与此次研究。排除标准:(1)合并有肝肾、心脏、肺功能障碍患者;(2)妊娠期糖尿病患者;(3)研究前 1 个月服用过糖皮质激素、抗凝血类药物者。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。本研究经伦理委员会批准。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	病程(年)
	男	女		
观察组 ($n=50$)	20(40.00)	30(60.00)	50.36 \pm 10.05	3.94 \pm 1.00
对照组 ($n=53$)	27(50.94)	26(49.06)	53.60 \pm 7.92	4.27 \pm 0.93
t/χ^2 值	1.242		1.823	1.735
P 值	0.265		0.071	0.086

1.2 方法

所有患者进行降压、抗血小板常规治疗,同时均给予恩格列净片(江苏奥赛康药业有限公司),清晨空腹或早饭后口服,1次/d,10 mg/次。观察组:利拉鲁肽联合恩格列净治疗。在常规治疗基础上给予患者利拉鲁肽注射液(杭州中美华东制药有限公司)皮下注射。剂量:1次/d,第1周 0.6 mg/次、第2~4周 1.2 mg/次、第5周开始 1.8 mg/次。持续治疗 3 个月。对照组:利司那肽联合恩格列净治疗。另给予患者利司那肽(杭州中美华东制药有限公司)皮下注射,1次/d。早餐前 1 h 注射。前 2 周单次剂量为 10 μ g,之后每次剂量改为 20 μ g,持续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

(1)于治疗前后,检测所有患者 FBG、2hPBG。同时采集患者外周静脉血 3.0~5.0 mL,后经离心、取上层清液置于 -80 $^{\circ}$ C 下保存,再利用生化分析仪检测血清糖化血红蛋白 A1c (HbA1c) 浓度(上海沪震实业有限公司 ELISA 试剂盒)。同时检测空腹胰岛素 (FINS) 血清表达水平(上海化邦生物科技有限公司 (FINS) ELISA 试剂盒)。并计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = FBG \times 空腹胰岛素 / 22.5。(2)检测所有患者血脂代谢指标[脂联素 (APN)、11 脱氢血栓素 B2 (11-d H-TXB2)、视黄醇结合蛋白 4 (RBP4)],方法同(1)。采用青旗(上海)生物技术有限公司 APN 试剂盒、上海一研生物科技有限公司 11-d H-TXB2 试剂盒及上海初态生物科技有限公司 RBP4 检测试剂盒,均采用 ELISA 法检测。(3)检测所有患者治疗前后体质量指数 (BMI)、腰围,同时采用血压计(上海涵飞医疗器械有限公司)测量患者治疗前后收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 变化情况。(4)观察记录两组患者治疗期间恶心、呕吐、低血糖及腹泻等不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

采用了 SPSS20.0 软件进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较使用独立样本 t 检验;组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较使用独立样本 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血糖代谢指标比较

治疗前,两组患者 FBG、2hPBG、HbA1c、HOMA-IR 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后,两组上述指标均下降,且观察组 FBG、HbA1c 水平低于对照组;2hPBG 高于对照组 ($P<0.05$);两组 HOMA-IR 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FBG (mmol/L)		2hPBG (mmol/L)		HbA1c (%)		HOMA-IR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=50)	10.36 ± 1.62	5.86 ± 1.59 *	14.96 ± 3.23	11.50 ± 0.67 *	9.69 ± 0.55	6.35 ± 1.00 *	3.19 ± 0.57	1.98 ± 0.35 *
对照组 (n=53)	9.86 ± 2.41	7.47 ± 2.00 *	13.85 ± 2.97	9.64 ± 1.52 *	10.07 ± 1.28	8.43 ± 0.85 *	3.25 ± 0.47	2.04 ± 0.19 *
t 值	1.228	4.505	1.817	7.953	1.937	11.396	0.584	1.090
P 值	0.222	<0.001	0.072	<0.001	0.056	<0.001	0.560	0.278

* P < 0.05, 与同组治疗前对比。

2.2 两组血脂代谢水平比较

治疗前, 两组患者 APN、11-d H-TXB2 及 RBP4 水平差异均无统计学意义 (P > 0.05)。治疗后, 两

组 APN 均升高; 11-d H-TXB2、RBP4 均下降, 但组间差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 3。

表 3 两组治疗前后血脂代谢水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	APN (mg/L)		11-d H-TXB2 (mmol/L)		RBP4 (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=50)	9.65 ± 1.65	11.56 ± 0.54 *	49.63 ± 5.27	41.25 ± 5.13 *	26.32 ± 4.49	19.25 ± 3.97 *
对照组 (n=53)	10.53 ± 2.77	11.09 ± 2.81 *	50.27 ± 10.65	43.07 ± 6.60 *	25.90 ± 2.81	20.83 ± 6.61 *
t 值	1.944	1.162	0.383	1.556	0.573	1.460
P 值	0.055	0.248	0.703	0.123	0.568	0.147

* P < 0.05, 与同组治疗前对比。

2.3 两组血压、腰围及 BMI 比较

治疗前, 两组患者 BMI、腰围、DBP 及 SBP 差异均无统计学意义 (P > 0.05)。治疗后, 两组以上指

标水平均下降, 且观察组腰围、BMI 小于对照组 (P < 0.05); 两组 SBP、DBP 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 4。

表 4 两组治疗前后血压、腰围及 BMI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BMI (kg/m ²)		腰围 (cm)		SBP (mmHg)		DBP (mmHg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=50)	25.21 ± 2.54	23.11 ± 1.00 *	89.32 ± 10.25	82.00 ± 5.71 *	152.30 ± 20.44	135.17 ± 5.11 *	93.60 ± 8.44	87.24 ± 8.12 *
对照组 (n=53)	26.01 ± 1.92	25.54 ± 2.29 *	87.56 ± 9.11	85.12 ± 7.99 *	149.54 ± 13.66	137.40 ± 10.29 *	95.14 ± 12.77	89.70 ± 13.55 *
t 值	1.810	6.906	0.922	2.268	0.810	1.380	0.718	1.109
P 值	0.073	<0.001	0.359	0.025	0.420	0.171	0.475	0.270

* P < 0.05, 与同组治疗前对比。

2.4 两组不良反应比较

治疗后, 两组患者不良反应总发生率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.541, P = 0.462$)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应比较 [n (%)]

组别	恶心	呕吐	低血糖	腹泻	合计
观察组 (n=50)	5(10.00)	1(2.00)	0(0.00)	5(10.00)	11(22.00)
对照组 (n=53)	3(5.66)	5(9.43)	0(0.00)	7(13.21)	15(28.30)

3 讨论

研究^[10]表明, 胰高血糖素样肽-1 受体 (GLP-1) 由小肠 L 细胞分泌, 是一种可直接与胰岛受体结合的肠道肽类激素, 具有促进胰岛素分泌、降低血糖。

本研究结果显示, 观察组 FPG、HbA1c 降低程

度大于对照组, 与此同时其 2hPBG 变化小于后者。具体分析, 可能是因为利拉鲁肽属于长效 GLP-1RAs, 半衰期 > 12 h, 可在人体内维持长时间高血药浓度, 长时间发挥药理作用。而利司那肽为短效药, 半衰期为 3 h 左右, 注射 4 h 后对血糖代谢已无影响。但利司那肽可有效抑制胃排空, 因此利拉鲁肽虽可显著降低 FPG、HbA1c, 但对 2hPBG 的控制效果相对较差。有关研究^[11]表明, 利拉鲁肽每次注射可延缓胃排空 2 h 以上, 而利司那肽不足 15 min, 利拉鲁肽通过有效延缓食物流动及小肠吸收过程, 可以减少餐后胰岛素分泌。王素莉等^[12]研究中指出, 利拉鲁肽在控制 FPG 和 HbA1c 就有显著优势, 而利司那肽则对 2hPBG 和体重方面的优势更胜一筹, 本研究结果与其一致。

研究^[13-14]表明, GLP-1RAs 能有效调节体积血

脂代谢功能,但利拉鲁肽和利司那肽的作用机制存在显著差异。利拉鲁肽主要通过抑制细胞内胆固醇的合成,而利司那肽通过抑制 PI3K 信号通路来降低低密度脂蛋白胆固醇水平。为了进一步了解利拉鲁肽、利司那肽对 T2DM 患者的影响,本研究对所有患者的血脂代谢指标进行了检测对比。结果显示,两组患者治疗后 APN、11-d H-TXB2、RBP4 均得到改善,但两组间差异无统计学意义,提示在本研究所选取的样本中利拉鲁肽、利司那肽的血脂控制水平相当。研究^[15]表明,利拉鲁肽具有抗炎、保护肝脏的作用,对于合并有肝脏功能障碍性疾病或严重血脂代谢障碍者,利拉鲁肽更为合适。临床用药还需要根据患者的实际情况而定。

本研究结果显示,利司那肽治疗患者的体重控制和腰围变化优于利拉鲁肽。虽然利司那肽抑制胃排空的效用不及利拉鲁肽,但利司那肽还可作用中枢神经系统,抑制食欲,多重作用下控制体重的效用更加^[16]。此外两组患者均未出现严重不良反应,胃肠道反应在得到及时救治后均快速缓解,由此可见利拉鲁肽与利司那肽均具有较高的安全性。且因 GLP-1RAs 对胰岛素、胰高血糖素的影响随机体血糖浓度动态变化,从而可有效降低低血糖发生风险^[17-18]。

综上,利拉鲁肽、利司那肽分别联合恩格列净均能有效控制 T2DM 血糖代谢,但利拉鲁肽对血清 HbA1c、FBG 的控制效果更佳,而利司那肽则对 2hPBG 和患者的体重的抑制效果更好。两种药物对 T2DM 患者的血脂代谢影响无差异,两种药物均具有一定的安全性。

参考文献

[1] Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, *et al.* Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes: a consensus statement from the American college of sports medicine [J]. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2022, 54(2): 353-368.

[2] Rossing P, Agarwal R, Anker SD, *et al.* Finerenone in patients across the spectrum of chronic kidney disease and type 2 diabetes by glucagon-like peptide-1 receptor agonist use [J]. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2023, 25(2): 407-416.

[3] 牛尚梅, 宋潇萌, 张晓杰, 等. 恩格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的效果 [J]. *中国医药导报*, 2022, 19(6): 76-80.

[4] 杨素, 陈晓正, 陈曦, 等. 恩格列净联合德谷胰岛素治疗 2 型糖尿病的疗效及患者对血脂代谢和胰岛素抵抗的影响 [J]. *海南*

医学, 2022, 33(20): 2603-2606.

[5] 张凯悦, 吴侗珺. GLP-1 受体激动剂类药物 (GLP-1 RA) 在 2 型糖尿病治疗中的研究进展 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2021, 18(4): 321-324.

[6] 赵晨, 陈婧, 韩敏娜, 等. 新诊断 2 型糖尿病肥胖患者早期联合不同剂型 GLP-1RA 对胰岛 β 细胞功能的影响 [J]. *糖尿病新世界*, 2022, 25(10): 10-14.

[7] 高端超, 李敏, 金朋然, 等. 恩格列净联合利拉鲁肽对肥胖型 2 型糖尿病患者糖脂代谢及血清分泌型卷曲相关蛋白 5、鸢尾素、总脂联素水平的调节作用 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2022, 22(7): 540-545.

[8] Frampton JE. Empagliflozin: a review in type 2 diabetes [J]. *Drugs*, 2018, 78(10): 1037-1048.

[9] 贾伟平, 陆菊明. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) 编写说明 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 2-3.

[10] Shi Q, Nong K, Vandvik PO, *et al.* Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2023, 381: e074068.

[11] 刘亚丹, 段飞, 王颖, 等. 利拉鲁肽在肥胖人群中的应用进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(12): 815-821.

[12] 王素莉, 符婷, 刘丽楠, 等. 探讨两种胰高血糖素样肽-1 激动剂对口服降糖药未控制的 2 型糖尿病患者的治疗效果及安全性 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(16): 1708-1712.

[13] O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, *et al.* Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial [J]. *The Lancet*, 2018, 392(10148): 637-649.

[14] Ma X, Liu Z, Ilyas I, *et al.* GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2021, 17(8): 2050-2068.

[15] Urva S, Coskun T, Loghini C, *et al.* The novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide transiently delays gastric emptying similarly to selective long-acting GLP-1 receptor agonists [J]. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2020, 22(10): 1886-1891.

[16] 余雪梅, 田沛文. 利拉鲁肽与贝那鲁肽辅助治疗 2 型糖尿病伴非酒精性脂肪肝的临床对比研究 [J]. *中国基层医药*, 2020, 27(19): 2329-2333.

[17] 董士超, 王靖宇. 基于 openFDA 数据库的胰高血糖素样肽 1 受体激动剂不良反应信号挖掘与分析 [J]. *中国药房*, 2022, 33(12): 1485-1491.

[18] 王安妮, 李轶凡, 马小磊, 等. 基于 FAERS 数据库的胰高血糖素样肽-1 受体激动剂药物不良信号的数据挖掘与分析 [J]. *中国药物应用与监测*, 2022, 19(5): 322-325.

(收稿日期: 2023-09-16

修回日期: 2023-11-05)