

利拉鲁肽改善 2 型糖尿病胰岛 β 细胞功能的观察

常宇, 桂莉, 李若楠

(云南省第三人民医院内分泌科, 云南昆明 650011)

[摘要] **目的** 观察 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽对初诊断 2 型糖尿病患者 β 细胞功能的影响。**方法** 选择 2020 年 3 月至 2021 年 3 月在云南省第三人民医院内分泌科收治入院的新诊断 2 型糖尿病患者, 随机分为试验组及对照组, 试验组使用 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽治疗 6 月, 对照组使用非 GLP-1 受体激动剂治疗 6 月(一联或二联方案)。观察和检测治疗前及治疗后 3 月、6 月体重、BMI、FPG、2hPG、HbA1c、FINS、FC-P、HOMA-IR、HOMA- β 的变化。**结果** 92 例患者纳入临床观察(试验组 45 例, 对照组 47 例), 与基线相比, 治疗 3 月、6 月后两组患者 FPG、2hPG、HbA1c 均显著下降 ($P < 0.01$), FINS、HOMA-IR、HOMA- β 优于治疗前 ($P < 0.05$), 试验组 BMI 下降 ($P < 0.05$), 而对照组略有上升, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组相比, 治疗 6 月后试验组较基线 FPG、2hPG 降幅更大, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); HbA1c 有一定下降, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 3 月、6 月试验组 FC-P 均优于治疗前 ($P < 0.05$), 而对照组直到治疗 6 月结束时 FC-P 才优于治疗前 ($P < 0.05$)。**结论** 初诊断 2 型糖尿病尽早使用 GLP-1 类似物治疗较非 GLP-1 类似物方案可以有更优的修复 β 细胞功能作用、减轻体重、有效改善胰岛素抵抗。

[关键词] 2 型糖尿病; 初诊断; 利拉鲁肽; β 细胞功能

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2025)02-0134-07

Observation of Liraglutide's Effect on Function of Pancreatic Islets β -Cell in Type 2 Diabetes

CHANG Yu, GUI Li, LI Ruonan

(Department of Endocrinology, The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650011, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of the GLP-1 receptor agonist liraglutide on β -cell function in patients newly diagnosed with type 2 diabetes patients. **Methods** Type 2 diabetes patients diagnosed between March 2020 and March 2021 in the Endocrinology Department of Yunnan Provincial Third People's Hospital were recruited and randomly divided into an experimental group and a control group. The experimental group was treated with liraglutide, a GLP-1 receptor agonist, for 6 months, while the control group received treatment with non-GLP-1 receptor agonists for 6 months (monotherapy or dual therapy). Changes in Weight, BMI, FPG, PG, HbA1c, FINS, FC-P, HOMA-IR, and HOMA- β levels were observed and measured before treatment and at 3 and 6 months after treatment. **Results** A total of 92 patients were included in the clinical observation (45 in the experimental group and 47 in the control group). Compared to baseline, both groups showed significant reductions in FPG, 2hPG, and HbA1c at 3 and 6 months after treatment ($P < 0.01$). FINS, HOMA-IR, and HOMA- β improved compared to pre-treatment levels ($P < 0.05$). BMI decreased in the experimental group ($P < 0.05$), while it slightly increased in the control group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Compared to the control group, the experimental group showed a greater reduction in FPG and 2hPG from baseline after 6 months

[收稿日期] 2024-07-08

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金(2020J0617)

[作者简介] 常宇(1985~), 女, 云南昆明人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事糖尿病及代谢性骨病基础与临床研究

[通信作者] 李若楠, E-mail: 1312527516@qq.com

of treatment, with statistically significant differences ($P < 0.05$). HbA1c showed a certain decrease, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). FC-P in the experimental group was superior to pre-treatment levels at both 3 and 6 months ($P < 0.05$), while in the control group, FC-P was only improved at the end of 6 months of treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Early use of GLP-1 analogs in the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes, as opposed to non-GLP-1 analog regimens, can lead to better restoration of β-cell function, weight reduction, and effective improvement of insulin resistance.

[**Key words**] Type 2 diabetes; Initial diagnosis; Liraglutide; β cellular function

目前, 糖尿病(diabetes mellitus, DM)、心血管疾病和癌症被共同称之为三大非传染性疾病, 已成为世界人口健康的主要威胁, 全世界每5秒钟就有一个人因糖尿病而死亡^[1-2]。中国糖尿病患者的人数亦然位居于全球第一, 成年人总的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患病率已经高达12.8%, 在这其中新诊断T2DM的患者已达6.8%, 与这些庞大的糖尿病人群形成鲜明对比的是我国糖尿病诊断率较低、达标率较低的现状, 与高血糖相关的急慢性并发症严重威胁民众的健康^[3]。2型糖尿病具有遗传易感性, 病因表现多样, 可能反映了基因、环境和生活方式的三重威胁。2型糖尿病核心发病机制是胰岛素分泌受损和利用障碍, 治疗方法一度局限于使用促分泌剂或胰岛素的单一疗法, 但这些方案并不会从本质上改变疾病的发病原因。近年来随着对2型糖尿病发生机制研究的不断深入, 对胰岛素作用与β细胞功能衰竭的认识进展到了一个关键阶段, 从胰岛素调节基因的表达与胰腺β细胞去分化的研究中吸取了很多经验, 来解决如何将这种生物学转化为基于机制的干预从而逆转糖尿病进程的问题。2型糖尿病尚无法治愈, 只能控制, 但有相当一部分的早期2型糖尿病患者可以通过改善β细胞功能达到临床治愈或缓解。若能实现糖尿病逆转或者临床缓解, 对于患者及其家庭, 乃至整个社会, 都有重大意义。GLP-1受体激动剂利拉鲁肽是目前应用于临床的一种新型降糖药, 与内源性GLP-1相同的是它也具有对β细胞的多重积极作用。为了观察临床中初诊断2型糖尿病使用GLP-1受体激动剂利拉鲁肽对β细胞功能保护和修复作用, 故设计该试验, 旨在提供更多的临床证据, 为T2DM治疗提供新的概念和方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2020年3月至2021年3月在云南省第三人民医院内分泌科招募初次诊断的2型糖尿病患者。

入选标准: (1)患者符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》中T2DM诊断标准^[1]; (2)糖化血红蛋白在7%~11%, 随机血糖小于16.7 mmol/L或空腹血糖小于11.1 mmol/L; 排除标准: (1)接受过1种或多种OADS(口服降糖药)及胰岛素治疗的患者; (2)存在明显肝肾和心功能异常者; (3)合并严重的急慢性并发症、感染、创伤及心脑血管意外等严重应激的患者; (4)合并消化道、胰腺疾病及有消化道手术史者; (5)同时合并有其他内分泌代谢性疾病, 例如甲状腺功能亢进、库欣综合征、肾上腺皮质功能不全等以及在使用糖皮质激素者; (6)不能配合治疗及随访者(如有精神类等疾病、抑郁症、焦虑症等)和失访患者; (7)合并妊娠及哺乳的患者; (8)同时合并恶性肿瘤的患者。本研究获云南省第三人民医院伦理委员会审核批准(2019KY002), 所有入选研究患者均签署知情同意书。纳入患者收集的临床资料包括年龄、性别、体重、体重指数(body mass index, BMI)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2小时血糖(2-hour postprandial glucose, PG)、糖化血红蛋白A1c(glycated hemoglobin A1c, HbA1c), 空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、空腹C肽(fasting C-peptide, FC-P)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)和β细胞功能指数(homeostasis model assessment of β-cell function, HOMA-β)。

1.2 治疗方案和分组

治疗前, 所有患者均行糖尿病疾病健康教育, 指导患者调节饮食结构, 倡导适宜运动。纳入的T2DM患者随机分为两组。常规治疗的患者为对照组, 依照《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[1]并结合临床检测指标, 采用非GLP-1受体激动剂治疗6月。选择一联或二联药物规范治疗, 根据患者血糖值, 适时调整治疗方案直至血糖值达到控制标准。接受利拉鲁肽治疗的患者为治疗组, 患者均只进行此药的单一治疗。治疗药物为丹麦诺和诺德制药生产的GLP-1受体激动剂利拉鲁肽, 规格18 mg/3 mL。治疗方式为腹部、

臂部或大腿内外侧皮下注射；治疗计量 0.6 mg/次起始，1 次/d，连续使用一星期后根据患者耐受情况将利拉鲁肽的使用剂量调整为 1.2 mg/次，最大剂量不超过 1.8 mg/d。

1.3 观察指标

(1)分别观察治疗前、治疗后 3 月和 6 月的血糖相关指标，有 FPG、PG、HbA1c 和 BMI；(2)分别观察治疗前、治疗后 3 月和 6 月的胰岛功能指标，有 FINS、FC-P、HOMA-IR 和 HOMA- β 。体质指数 (BMI)=体重/身高²；胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)=FPG \times FINS /22.5；胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA- β)=20 \times FINS / (FPG-3.5)。

1.4 统计学分析

使用 Graphpad Prism 9 (Boston, US) 进行数据统计分析。计量资料采用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述，计数资料则采用频数或百分数 (%) 描述。计量资料若符合正态分布且方差齐，两组间对比使用 Student's *t* 检验，多组间对比使用 Dunn's Multiple Comparison test；若计量资料分布不符合正态分布和/或方差不齐，两组间对比使用 Mann-Whitney 检验，多组间对比分析则采用 Tukey's Multiple Comparison 检验。计数资料统计分析使用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本临床资料

依照纳入和排除标准，试验组和对照组两型糖尿病患者数量分别为 45 名和 47 名。两组研究患者收集基线临床资料包括：年龄、性别，基线体重、BMI、FPG、2 hPG、HbA1c、FINS、FC-P、

HOMA-IR、HOMA- β 等指标 $P > 0.05$ ，差异无统计学意义 (表 1)。两组患者基线资料包括年龄、性别基线体重 BMI、FPG、2 hPG、HbA1c、FINS、FC-P、HOMA-IR、HOMA- β 等指标，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。

2.2 两组治疗后 3 月和 6 月的血糖相关指标对比

治疗前，实验组和对照组 FPG、PG、HbA1c 和 BMI 均无统计学差异， P 值分别为 0.181、0.638、0.150 和 0.800。治疗 3 个月，试验组和对照组患者的 FPG、PG 和 HbA1c 均低于治疗前基线 ($P < 0.01$)；且试验组 FPG、PG 和 HbA1c 水平显著低于对照组 ($P < 0.001$)。治疗 6 个月后，试验组和对照组患者的 FPG、PG 和 HbA1c 均低于治疗前基线 ($P < 0.01$)，且试验组 FPG 和 PG 水平显著低于对照组 ($P < 0.001$)；治疗 6 个月后，试验组和对照组患者 HbA1c 水平差异无统计学意义 ($P = 0.055$)。对照组采取传统治疗 3 个月和 6 个月，对比基线，患者 BMI 值均无显著变化， P 值分别为 0.250 和 0.903。利拉鲁肽治疗 3 个月和 6 个月后，试验组 BMI 值显著低于对照组 ($P < 0.001$)。见图 1A。

2.3 两组治疗后 3 月和 6 月的胰岛功能指标对比

治疗前，实验组和对照组患者的 FINS、FC-P、HOMA-IR 和 HOMA- β 差异无统计学意义， P 值分别为 0.719、0.516、0.085 和 0.158。治疗 3 个月，试验组和对照组患者的 FINS、FC-P 和 HOMA- β 均高于治疗前基线 ($P < 0.01$)；且试验组 FINS、FC-P 和 HOMA- β 水平也显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 6 个月后，试验组和对照组患者的 FINS、FC-P 和 HOMA- β 均高于治疗前基线 ($P < 0.01$)，且试验组 FINS、FC-P 和 HOMA-

表 1 试验组与对照组临床资料 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Clinical characteristics of the experimental and control groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	试验组 ($n = 45$)	对照组 ($n = 47$)	χ^2/t	P
性别(女/男)	14/31	21/26	1.80	0.18
年龄(岁)	45.85 \pm 2.81	46.43 \pm 2.08	1.17	0.24
体重(kg)	71.64 \pm 7.53	70.13 \pm 7.73	0.99	0.32
BMI(kg/m ²)	26.57 \pm 1.94	26.47 \pm 1.83	0.27	0.79
FPG(mmol/L)	9.87 \pm 1.82	9.43 \pm 1.27	1.40	0.16
PG(mmol/L)	13.12 \pm 2.82	12.86 \pm 2.46	0.49	0.62
HbA1c(%)	9.05 \pm 1.22	8.63 \pm 1.24	1.71	0.09
FINS(μ IU/mL)	10.85 \pm 3.78	11.12 \pm 3.39	0.38	0.71
FC-P(ng/mL)	2.32 \pm 1.24	2.51 \pm 1.53	0.68	0.50
HOMA-IR	4.58 \pm 0.78	4.86 \pm 0.76	1.81	0.07
HOMA- β	36.19 \pm 6.12	37.87 \pm 5.18	1.48	0.14

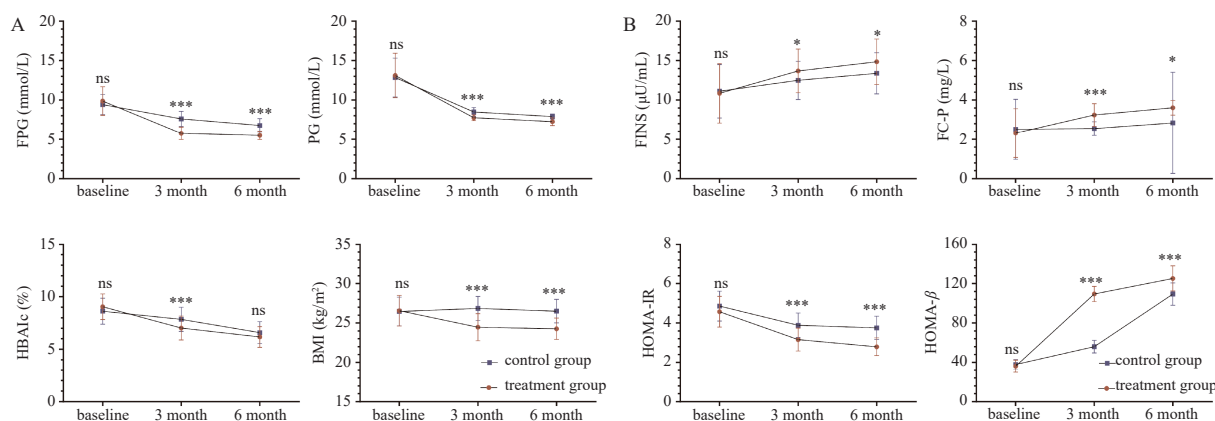


图1 两组血糖相关指标和胰岛功能指标对比。

Fig. 1 Comparison of blood glucose-related indicators and pancreatic function indicators between the two groups.

A: 对比治疗组和对照组在基线、治疗3个月和6个月时, 血糖相关指标FPG、PG、HbA1c和BMI值; B: 对比治疗组和对照组在基线、治疗3个月和6个月时, 胰岛功能相关指标FINS、FC-P、HOMA-IR和HOMA-β值。ns: 差异无统计学意义; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

β水平显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗3个月和6个月后, 试验组和对照组患者HOMA-IR水平均低于同组基线水平($P < 0.01$); 且试验组患者HOMA-IR显著低于对照组($P < 0.001$)。见图1B。

3 讨论

3.1 2型糖尿病中胰岛β细胞去分化研究及治疗新方向

在2型糖尿病病程中, 胰岛β细胞功能缺陷是持续进展的, UKPDS研究^[4]已经证实β细胞功能下降始于2型糖尿病诊断前10~12年, 当诊断2型糖尿病时已经有50%的β细胞功能受损, 之后以每年3%~5%的速度下降; 如果血糖控制好, 可以减慢下降速度。传统观念认为β细胞受到糖毒性、脂毒性和氧化应激、内质网应激、炎症应激等的作用发生凋亡, 这些因素均会导致胰岛β细胞数量减少、功能衰竭, 从而导致2型糖尿病的发生和进展^[5-7]。但在2012年9月, 一项重大研究结果被美国哥伦比亚大学Accili教授等发表在*Cell*杂志上, 其中提出: β细胞功能衰竭并非β细胞死亡, 其重要机制可能是胰岛β细胞去分化, 并建议治疗β细胞功能障碍应恢复分化^[8]。2017年他获得了ADA科学年会的最高奖项Banting科学贡献奖, 他在胰腺细胞学领域, 证明了β细胞衰竭更多的可能起因于β细胞去分化过程, 而非凋亡^[9]。他在基础研究发现α和β细胞在转变过程中有共同的祖细胞, 祖细胞在不同调控因子作用下转变成α和β细胞^[10]。在正常情况下, 祖细胞调分化作用很强, α、β

细胞和谐共存。当能量过剩时, β细胞受到很多刺激, 负担明显加重, α细胞会通过转分化的方式来补充β细胞, 使其数量增多, 功能得到代偿。但长期过高的血糖刺激下, β细胞在高糖毒性下会出现三个不同的结局: (1) β细胞凋亡; (2) β细胞去分化为祖细胞阶段, 这样便失去产生胰岛素的能力; (3) β细胞转分化为α细胞。Accili教授^[8]在T2DM患者中同样证实T2DM状态下胰岛细胞数量并没有减少或丢失, 而是有功能的β细胞功能丧失, 非β细胞生成增多, 说明T2DM患者胰岛β细胞去分化明显增加, 远远大于细胞凋亡, 而且胰岛β细胞去分化程度越高, 胰岛素分泌水平下降越明显^[9]。已有研究表明T2DM患者在高糖毒性下胰岛β细胞去分化之后转分化成为α细胞, 所以在胰岛素缺乏状态下, 例如T2DM晚期、糖尿病酮症酸中毒的患者, 其胰高血糖素分泌会反常性升高, 查这些人群胰岛细胞中α细胞表达明显升高50%~60%。基础研究显示, β细胞的去分化具有“可逆性”。在体外实验发现α细胞可以向β细胞转化, 同时去分化的β细胞在Ngn3诱导下可以重新分化为成熟的、具有分泌功能的胰岛β细胞^[11]。所以β细胞去分化的概念使得再分化成为2型糖尿病治疗的新方法。这在糖尿病传统治疗领域具有里程碑意义, 改变了2型糖尿病的治疗的传统模式, 不再局限于通过补充胰岛素降糖。

3.2 GLP-1在2型糖尿病病理生理机制中的多重作用

结直肠和回肠的肠道内分泌细胞-L细胞会分泌的一种内源性肠促胰素或称胰高血糖素样肽-

1(GLP-1)可作用于双激素,实现双靶点调控^[12-13]。一方面, GLP-1 可作用于胰岛 β 细胞,促进胰岛素基因的转录,促进胰岛素合成和分泌,刺激胰岛 β 细胞增殖、促进祖细胞再分化及 α 细胞转分化,从而增加胰岛 β 细胞数量,抑制胰岛 β 细胞凋亡;另一方面, GLP-1 还可作用于胰岛 α 细胞,通过将代偿性增多的 α 细胞再次转分化为 β 细胞,有效地缓解胰高血糖素反常性增高情况,同时抑制胰高血糖素的释放, GLP-1 还可以通过促进胰岛 δ 细胞分泌生长抑素,生长抑素通过旁分泌激素抑制胰高血糖素分泌,进一步降低血糖。所以在研究中看到, GLP-1 降糖的同时具有保护胰岛 β 细胞的作用, GLP-1 可以促进胰岛 β 细胞的再生和修复,增加胰岛 β 细胞数量从而促进胰岛素分泌降低血糖,所以提高 GLP-1 水平有效地降低了 2 型糖尿病动物模型及患者血糖水平,这些结果所提供的证据确实为 2 型糖尿病的治疗提供了一个更优的选择,且病程越短, β 细胞再生及修复获益越大。除此之外, GLP-1 还可以通过抑制摄食中枢、减缓胃排空,增加外周组织摄取利用葡萄糖等多条途径多个机制降低血糖、减轻体重、缓解胰岛素抵抗。

3.3 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽在 2 型糖尿病治疗中动物实验和体外研究证据

GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽是目前应用于临床的一种新型降糖药,与内源性 GLP-1 相同的是它也具有对 β 细胞的多重积极作用^[14-17]。2 型糖尿病患者中肠促胰素效应减弱, GLP-1 表达下降,因此补充外源性 GLP-1 可以有效缓解高血糖同时保护胰岛 β 功能。研究发现给予 2 型糖尿病患者利拉鲁肽治疗确实可以有效改善胰岛 β 细胞功能和 β 细胞对葡萄糖的敏感性,使胰岛素分泌能力增加,促进胰岛素第一时相分泌,降低胰岛素原与胰岛素的比值,促进胰岛素的合成^[18-20]。同时动物实验和体外研究均证实利拉鲁肽可以逆转高糖毒性下胰岛 β 细胞的 3 个结局,来实现 β 细胞的增殖和数量增加。首先在鼠类实验中,利拉鲁肽可以激活 β 细胞新生,增加 β 细胞表达方式;其次利拉鲁肽也是一个转分化的促导剂,可以使亢进的 α 细胞转分化为有功能的 β 细胞,从 β 细胞谱示踪证实了大多数新生的 β 细胞是由 α 细胞转分化而来;第三,在体外实验证实利拉鲁肽通过减少炎症细胞浸润和 β 细胞促凋亡基因表达减少了 β 细胞凋亡。所以利拉鲁肽降糖的同时具备逆转或延缓 2 型糖尿病进展的作用。目

前已有临床报道治疗中晚期难治性 2 型糖尿病患者使用利拉鲁肽联合胰岛素强化疗效显著,但目前关于利拉鲁肽治疗逆转早期 2 型糖尿病的观察和研究结果较少^[21]。

3.4 本研究的结果与国内外相关动物研究及体外研究的一致性

根据本研究结果笔者发现,用利拉鲁肽来治疗初诊断的 T2DM,不管患者是否超重,基线 C 肽胰岛功能如何,治疗 3 月、6 月后血糖控制及胰岛功能改善情况均优于非 GLP-1 类似物一组。既往多项研究表明使用短期胰岛素强化治疗可以让 β 细胞避免遭受超负荷分泌最终失代偿,通过获得暂时的休息,有助于恢复 β 细胞的功能,但除此方法之外,在初诊断的 T2DM 当中使用 GLP-1 受体激动剂治疗 3 月、6 月患者的 HOMA β 改善优于对照组,也证实了利拉鲁肽具有独立地改善胰岛素抵抗的作用。存在的机制可能跟利拉鲁肽使骨骼肌、心肌和脂肪细胞的葡萄糖转运蛋白-4 上调,从而提高外周组织对葡萄糖的摄取、利用有关。笔者观察到对照组(传统药物治疗)患者 FC-P 改善 3 月时并不明显,到治疗 6 月结束时有统计学差异,而试验组治疗后 3 月 FC-P 即显著改善,同时在延长观察中笔者还发现治疗 6 月后在试验组中血糖优质达标的患者停止利拉鲁肽治疗,继续随访 3 月患者各项血糖指标均在正常范围内,达到糖尿病临床缓解,但数据未纳入该研究统计中分析。该研究显示在初诊断的 T2DM 当中实现血糖控制达标的目标下使用 GLP-1 受体激动剂治疗在更多糖尿病管理维度上优于传统降糖药,例如体重达标、胰岛功能改善等方面。

3.5 本研究的延伸与不足

2021 年 8 月 30 日,国际糖尿病专家组起草制定了《共识报告:有关 2 型糖尿病缓解的定义和解释》,同时发布在欧洲糖尿病学会的 *Diabetologia* 和美国糖尿病学会的 *Diabetes Care* 期刊^[22]。该共识的发布,标志着糖尿病“逆转”有了新标准和定义糖尿病缓解。糖尿病缓解的诊断标准:停止降糖药物治疗后至少 3 个月,糖化血红蛋白 $<6.5\%$,生化指标与正常人相似。在此 T2DM 缓解的机制可能包括改善体质、纠正肥胖、改善脂肪胰和脂肪肝、非常有效地改善胰岛素抵抗和高胰岛素血症、纠正高糖毒性和促进祖细胞再分化及胰岛 β 细胞转分化^[23-24]。而 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽均可以作用于上述机制,可以助力实现糖尿病临床缓解,这与本研究结果一致^[25]。故

除了加强生活方式干预、使用减重药物、使用胰岛素去除高糖毒性外, GLP-1 受体激动剂可以为实现糖尿病临床缓解提供多一种方案选择, 帮助临床医生更好地缓解 T2DM 相关的临床诊疗工作, 使患者获得安全、有效的干预措施, 实现糖尿病逆转和缓解。本研究的不足之处: 首先, 本研究仅纳入云南省第三人民医院住院的 2 型糖尿病患者, 为单中心, 可能存在着选择偏倚, 但收住入院患者通常血糖升高情况更为严重, 可以更好观察到药物疗效; 第二, 由于项目时间为期 1 年, 仅观察到利拉鲁肽治疗组在 C 肽胰岛功能改善方面及胰岛素抵抗方面作用优于非利拉鲁肽治疗组, 通过非传统补充胰岛素方式实现了 2 型糖尿病 β 细胞功能逆转, 血糖控制达标更优, 对于初诊断 2 型糖尿病缓解和进展观察时间不够, 尤其是停药后生化指标观察数量及时间不够, 应进一步继续观察两组患者中停止治疗后达到临床缓解患者的人数及临床缓解持续时间, 进一步提供更多临床证据; 最后, 本研究样本量仅为 100 例, 且在随访过程中, 试验组中因 5 名患者在治疗 1~2 月时不能耐受利拉鲁肽所致胃肠道反应停止使用该药物, 对照组中有 3 名患者前往异地无条件按期复查, 故失访, 未收集后续数据, 有可能会存在统计功效不足。所以笔者将再扩大样本量、同时延长随访时间至 3~5 年, 收集更多临床缓解数据为 GLP-1 受体激动剂这一类药物作为新诊断的 T2DM 治疗优选方案来逆转或延缓初诊断 2 型糖尿病进展提供更多更丰富的依据。

综上所述, 初诊断 2 型糖尿病尽早使用 GLP-1 受体激动剂治疗较非 GLP-1 受体激动剂方案可以有更优的修复胰岛 β 细胞功能作用, 同时能降低体重、有效改善胰岛素抵抗, 在强化生活方式干预的基础上助力初诊断 2 型糖尿病患者达到临床缓解。

[参考文献]

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] Cho N H, Shaw J E, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Research & Clinical Practice, 2018, 138(4): 271 - 281.
- [3] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. Bmj, 2020, 369(4): m997.
- [4] U. K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U. K. Prospective Diabetes Study Group [J]. Diabetes, 1995, 44(11): 1249-1258.
- [5] Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of Long-term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients Is Associated With Improvement of β -Cell Function[J]. Diabetes Care, 2004, 27(11): 2597-2602.
- [6] Liu J B, Liu J, Fang D H, et al. Fasting plasma glucose after intensive insulin therapy predicted long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients[J]. Endocrine Journal, 2013, 60(6): 725-732.
- [7] Weng J, Retnakaran R, Ariachery C A, et al. Short-term intensive insulin therapy at diagnosis in type 2 diabetes: plan for filling the gaps[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2015, 31(6): 537-544.
- [8] Talechai C, Xuan S, Lin H V, et al. Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure[J]. Cell, 2012, 150(6): 1223-1234.
- [9] Accili D. Insulin action research and the future of diabetes treatment: The 2017 banting medal for scientific achievement lecture[J]. Diabetes, 2018, 67(9): 1701-1709.
- [10] Kim-muller J Y, Fan J, Kim Y J R, et al. Aldehyde dehydrogenase 1a3 defines a subset of failing pancreatic β cells in diabetic mice[J]. Nature Communications, 2016, 7(8): 12631-12634.
- [11] Kim S H, Liu A, Ariel D, et al. Pancreatic beta cell function following liraglutide-augmented weight loss in individuals with prediabetes: analysis of a randomised, placebo-controlled study[J]. Diabetologia, 2014, 57(3): 455-462.
- [12] Rondinelli M, Rossi A, Gandolfi A, et al. Use of liraglutide in the real world and impact at 36 months on metabolic control, weight, lipid profile, blood pressure, heart rate, and renal function[J]. Clinical Therapeutics, 2016, 39(1): 159-169.
- [13] Abdulreda M H, Rodriguez-Diaz R, Caicedo A, et al. Liraglutide compromises pancreatic β cell function in a humanized mouse model[J]. Cell Metabolism, 2016, 23(3): 541-546.

- [14] Tasyurek H M, Altunbas H A, Balci M K, et al. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(5): 354–371.
- [15] 杨丽, 胡淑芳, 曾天舒. 利拉鲁肽对胰岛素抵抗小鼠肝脏组织自噬影响的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 11(4): 7.
- [16] 石春晖. 利拉鲁肽联合胰岛素强化治疗难治性 2 型糖尿病及对患者胰岛 β 细胞功能的影响分析[J]. *健康必读*, 2019, (5): 234.
- [17] 高倩, 章文俊, 杨国军, 等. FoxO1 在高糖诱导小鼠胰岛 β 细胞去分化中的作用机制研究[J]. *浙江医学*, 2019, 41(15): 5.
- [18] 温滨红, 赵璐, 杨硕, 等. 短期强化降糖序贯胰升血糖素样肽 1 对新诊断 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能第一时相分泌的影响[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(6): 5.
- [19] 张红敏, 吴锦林, 张兴渝, 等. 利拉鲁肽联合二甲双胍对 2 型糖尿病合并肥胖患者胰岛 β 细胞功能以及内脏脂肪水平的影响[J]. *中华细胞与干细胞杂志: 电子版*, 2019, 9(3): 5.
- [20] 英杨洋, 王佑民, 赵晓彤, 等. 应用不同序贯治疗方案对新诊断 2 型糖尿病患者短期胰岛素泵强化治疗后胰岛 α 细胞、 β 细胞功能的影响[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(2): 5.
- [21] 李超杰, 陈慧敏, 濮先明. 利拉鲁肽联合胰岛素强化治疗难治性 2 型糖尿病的临床疗效观察[J]. *青岛医药卫生*, 2019, 051(4): 256–259.
- [22] 《缓解型糖尿病中国专家共识》编写专家委员会. 缓解 2 型糖尿病中国专家共识[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(32): 4037–4048.
- [23] Guan Z, Du Y, Li R, et al. Association between glucagon-like peptide-1 receptor gene polymorphism and treatment response to GLP1R agonists in Chinese patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study[J]. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2022, 78(5): 793–799.
- [24] El EID L, Reynolds C A, Tomas A, et al. Biased agonism and polymorphic variation at the GLP-1 receptor: Implications for the development of personalised therapeutics[J]. *Pharmacological Research*, 2022, 184(10): 106411.
- [25] 金玲怡, 张洁, 邱佳萍. 胰高血糖素样肽-1 类似物在治疗 2 型糖尿病中的意义[J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(28): 3.