

· 论 著 ·

利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并肥胖患者血清趋化素和胰岛素抵抗的影响

张 星, 魏 琦, 温维琴, 胡玉琴, 曹 洁

(湖北省武汉市红十字会医院/湖北省武汉市第十一医院医务科 430015)

摘要:目的 探讨利拉鲁肽对 2 型糖尿病(T2DM)合并肥胖患者血清趋化素和胰岛素抵抗(IR)的影响。方法 连续性收录 80 例肥胖 T2DM 患者,随机分为利拉鲁肽组(40 例)和二甲双胍组(40 例)。分别于入组时和治疗后 3 个月检测血清趋化素水平和 IR 相关指标[稳态模型 IR 指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)、胰岛素曲线下面积(INS_{AUC})、血糖曲线下面积(PG_{AUC}),以及早期胰岛素分泌功能指数(ΔI30/ΔG30)]。结果 经过 3 个月治疗后,利拉鲁肽组患者 HOMA-IR、PG_{AUC} 和趋化素水平明显下降($P < 0.05$),HOMA-β 和 ΔI30/ΔG30 水平明显上升($P < 0.05$)。组间比较可见,利拉鲁肽组患者 HOMA-IR、PG_{AUC} 和趋化素水平明显低于二甲双胍组($P < 0.05$),而 HOMA-β 水平明显高于二甲双胍组($P < 0.05$)。利拉鲁肽干预与 ΔHOMA-IR 和 Δ趋化素呈负相关(r 分别为 $-0.665, -0.699, P < 0.05$),与 ΔHOMA-β($r = 0.635, P < 0.05$)呈正相关。结论 利拉鲁肽干预治疗可能通过降低血清趋化素水平进而改善肥胖 T2DM 患者 IR 程度。

关键词:利拉鲁肽; 2 型糖尿病; 肥胖; 趋化素; 胰岛素抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.06.021 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)06-0800-03

Influence of liraglutide on serum chemerin level and insulin resistance in patients with T2DM complicating obesity

ZHANG Xing, WEI Qi, WEN Weiqin, HU Yuqin, CAO Jie

(Department of Medical Affairs, Wuhan Municipal Red Cross Hospital/Wuhan Municipal

Eleventh Hospital, Wuhan, Hubei 430015, China)

Abstract:Objective To investigate the influence of liraglutide on serum chemerin level and insulin resistance in the patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) complicating obesity. **Methods** Consecutive 80 T2DM patients with obesity were enrolled in this study and randomly divided into the liraglutide group($n = 40$) and metformin group($n = 40$). The serum chemerin level and IR related indexes were detected at the beginning of grouping and 3 months after treatment in the two groups, including the homeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA-IR), HOMA β cell function index(HOMA-β), area under the curve of insulin(INS_{AUC}), area under the curve of blood glucose(PG_{AUC}) and early insulin secretion index(ΔI30/ΔG30). **Results** The levels of HOMA-IR, PG_{AUC} and chemerin level after 3-months treatment in the liraglutide group were significantly decreased($P < 0.05$), while HOMA-β and ΔI30/ΔG30 level were significantly increased($P < 0.05$). The comparison between the two groups showed that HOMA-IR, PG_{AUC} and chemerin level in the liraglutide group were significantly lower than those in the metformin group($P < 0.05$), while the HOMA-β level was significantly higher than that in the metformin group($P < 0.05$). The liraglutide intervention was negatively correlated with ΔHOMA-IR and Δchemerin($r = -0.665, -0.699, P < 0.05$) and positively correlated with ΔHOMA-β($r = 0.635, P < 0.05$). **Conclusion** The liraglutide intervention therapy may improve the IR degree in T2DM patients with complicating obesity possibly by reducing serum chemerin levels.

Key words: liraglutide; type 2 diabetes mellitus; obesity; chemerin; insulin resistance

我国逐步进入老年化社会,随着人们生活水平逐步提高,生活方式逐步改变,糖尿病的发病率逐年上升^[1]。2 型糖尿病(T2DM)是一组以胰岛素抵抗(IR)、胰岛素分泌受损、肝糖原异生增加并常伴有肥胖为特征的慢性进展性疾病^[2]。肥胖是指体内脂肪过多积聚并对健康造成危害,表现为脂肪细胞数量增多或体积增大^[3]。近几年大量研究证实脂肪组织不仅仅是一种能量储蓄器官,也是一种功能活跃的内分泌器官,分泌出大量的脂肪因子参与人体内环境的调节,而其中部分脂肪因子调控体内糖脂代谢平衡。趋化素是一种新型脂肪因子,作为一种孤儿 G 蛋白偶联受体趋化因子样受体 1(CMKLR1)的配体催化剂,是细胞表达 CMKLR1 的趋化性信号,参与体内葡萄糖代谢^[4-6]。研究发现趋化素在肥胖的 T2DM 患者循环水平明显升高,与 IR 程度密切相关^[7]。通过二甲双胍等药物干预治疗后趋化素水平可轻度下降。胰高糖素样肽-1(GLP-1)是由 30 个氨基酸残基组成的肠道激素^[8]。生理情况下,回肠和

结肠黏膜的 L 细胞在食物刺激下可大量分泌 GLP-1,激活胰岛 β 细胞 GLP-1 受体,促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,进而调控并维持血糖稳定^[9]。利拉鲁肽是一种人 GLP-1 长效类似物,与天然的 GLP-1 具有 97% 以上的同源性,且不易被降解^[10]。利拉鲁肽已被证实可以有效改善超重和肥胖的 T2DM 患者的糖代谢紊乱,以及体质量、腰围和血压^[11]。本研究主要探讨利拉鲁肽干预治疗后对于肥胖 T2DM 患者血清趋化素水平的改变情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续性收录本院 2014—2015 年住院治疗的 80 例肥胖 T2DM 患者,随机分为利拉鲁肽组(40 例)和二甲双胍组(40 例)。T2DM 患者入选标准包括:(1)年龄 20~70 岁;(2)入组时未服用降糖药物,或降糖治疗少于 1 个月且停药 3 个月以上;(3)空腹血糖在 7.0~11.1 mmol/L,或 2 h 血糖在 11.1~22.2 mmol/L,或糖化血红蛋白在 7%~10%;(4)体质

量指数(BMI)≥28 kg/m²。排除标准:(1)合并糖尿病急性并发症,如脑血管意外、心肌梗死、急性胰腺炎等紧急情况;(2)肝肾功能不全;(3)严重贫血;(4)恶性肿瘤;(5)妊娠;(6)1 型糖尿病;(7)接收糖皮质激素及细胞毒性药物治疗的患者。终止标准:(1)对试验用药不耐受或过敏;(2)不能按时规律服用药物;(3)试验用药不能有效控制血糖。本研究经本院伦理委员会通过,研究对象入选后签署知情同意书。两组患者在年龄、性别、BMI、血压、空腹血糖、餐后 30 min 血糖、餐后 1 h 血糖、餐后 2 h 血糖、空腹胰岛素餐后 30 min 胰岛素、餐后 1 h 胰岛素和餐后 2 h 胰岛素方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	利拉鲁肽组 (n=40)	二甲双胍组 (n=40)	t/χ^2	P
男/女(n/n)	18/22	19/21	1.333	0.249
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	56.4±5.9	58.6±6.7	0.819	0.210
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	29.4±1.0	29.7±1.2	0.931	0.180
收缩压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	126.8±11.9	123.7±15.4	1.155	0.128
舒张压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	68.4±11.3	73.2±9.9	1.267	0.107
空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.4±0.7	6.7±0.6	1.043	0.152
餐后 30 min 血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	9.7±1.4	9.3±1.6	0.792	0.217
餐后 1 h 血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	11.6±1.1	10.8±1.3	1.379	0.089
餐后 2 h 血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	10.5±2.5	11.4±1.9	1.491	0.073
空腹胰岛素($\bar{x}\pm s$,mU/L)	13.6±5.9	12.9±5.9	1.377	0.089
餐后 30 min 胰岛素($\bar{x}\pm s$,mU/L)	67.4±15.7	69.7±18.2	1.041	0.153
餐后 1 h 胰岛素($\bar{x}\pm s$,mU/L)	82.1±23.1	85.1±18.3	1.153	0.129
餐后 2 h 胰岛素($\bar{x}\pm s$,mU/L)	84.4±33.1	79.3±26.9	1.265	0.108

1.2 方法 血糖控制目标为空腹血糖小于 7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖小于 10.0 mmol/L。二甲双胍组患者服用二甲双胍起始剂量为每天 1 000 mg,分两次,根据血糖的变化调整用量,最大用量不超过 1 700 mg。利拉鲁肽组每日皮下注射利拉鲁肽,起始剂量为每天 0.6 mg,之后根据血糖监测情况进行剂量调整,1 周后增至每天 1.2 mg,血糖仍控制欠佳者 2 周后可增加至最大量每天 1.8 mg。用药开始 2 周内所有入选患者若无特

殊不适症状可每日监测空腹血糖和餐后 2 h 血糖,2 周后可改为隔天监测。

1.3 趋化素和 IR 相关指标检测 趋化素检测:所有入选患者于入组时和治疗后 3 个月时空腹抽取静脉血 10 mL,于 4 ℃ 3 000 r/min 离心 15 min 后留取上清液于一 80 ℃ 冻存待检。严格参照说明书通过酶联免疫吸附试验检测趋化素水平,试剂盒均购自上海酶联生物有限公司(货号 ml006876)。IR 相关指标检测:所有入选患者入组时和治疗后 3 个月时计算稳态模型 IR 指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)、胰岛素曲线下面积(INS_{AUC})、血糖曲线下面积(PG_{AUC}),以及早期胰岛素分泌功能指数(ΔI30/ΔG30)。计算公式如下,HOMA-IR=空腹胰岛素×空腹血糖/22.5;HOMA-β=20×空腹胰岛素/(空腹血糖-3.5);INS_{AUC}=空腹胰岛素/4+餐后 30 min 胰岛素/2+餐后 1 h 胰岛素×0.75+餐后 2 h 胰岛素/2;PG_{AUC}=空腹血糖/4+餐后 30 min 血糖/2+餐后 1 h 血糖×0.75+餐后 2 h 血糖/2;ΔI30/ΔG30=(餐后 30 min 胰岛素-空腹胰岛素)/(餐后 30 min 血糖-空腹血糖)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或单因素方差分析。采用 Pearson 相关分析利拉鲁肽与趋化素、IR 各指标间的关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 趋化素和 IR 相关指标比较 如表 2 所示,两组患者入组时糖化血红蛋白、趋化素和 IR 相关指标(HOMA-IR、HOMA-β、INS_{AUC}、PG_{AUC}、INS_{AUC}/PG_{AUC}和 ΔI30/ΔG30)差异无统计学意义($P>0.05$)。经过 3 个月治疗后,两组患者趋化素和 IR 相关指数均有不同程度改善,其中利拉鲁肽组患者糖化血红蛋白、HOMA-IR、PG_{AUC}和趋化素水平明显下降($P<0.05$),HOMA-β 和 ΔI30/ΔG30 水平明显上升($P<0.05$);而二甲双胍组患者仅可见糖化血红蛋白、HOMA-IR 和 PG_{AUC}水平明显下降($P<0.05$),HOMA-β 水平明显上升($P<0.05$)。组间比较可见,治疗 3 个月后利拉鲁肽组患者 HOMA-IR、PG_{AUC}和趋化素水平明显低于二甲双胍组($P<0.05$),而 HOMA-β 水平明显高于二甲双胍组($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后趋化素和 IR 相关指标改变($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	HOMA-IR	HOMA-β	INS _{AUC}	PG _{AUC}	INS _{AUC} /PG _{AUC}	ΔI30/ΔG30	趋化素(mg/L)	糖化血红蛋白(%)
利拉鲁肽组	40	入组时	3.77±1.12	102.53±35.21	148.91±44.91	21.16±3.92	7.21±4.35	15.33±4.92	8.53±4.12	7.5±0.3
		3 个月后	2.32±0.73*#	155.32±24.45*#	138.64±36.61	17.64±7.44*#	8.83±2.98	18.57±4.82*	2.55±0.35*#	6.8±0.4*
二甲双胍组	40	入组时	3.68±1.66	105.78±25.77	153.53±26.74	22.87±4.23	7.85±2.33	16.65±2.88	9.36±4.46	7.6±0.3
		3 个月后	3.22±0.98*	117.53±32.33*	146.55±54.96	19.55±6.64*	7.93±2.87	17.33±6.35	8.15±3.35	6.9±0.3*

注:与同组入组时比较,* $P<0.05$;与二甲双胍组治疗 3 个月后比较,# $P<0.05$ 。

表 3 相关性分析(r/P)

指标	利拉鲁肽	二甲双胍	Δ趋化素
ΔHOMA-IR	-0.665/0.002	-0.459/0.006	0.539/0.004
ΔHOMA-β	0.635/0.003	0.545/0.004	0.339/0.010
ΔINS _{AUC}	0.002/0.113	0.003/0.105	0.006/0.093
ΔPG _{AUC}	0.134/0.075	0.103/0.083	0.016/0.90
ΔINS _{AUC} /PG _{AUC}	0.001/0.132	0.002/0.114	0.003/0.121
Δ(ΔI30/ΔG30)	0.125/0.067	0.055/0.082	0.003/0.132
Δ趋化素(mg/L)	-0.699/0.001	0.483/0.005	-

注:-表示无数据。

2.2 相关性分析 通过 Pearson 相关性分析比较利拉鲁肽干预、二甲双胍干预对于 IR 相关指数和趋化素水平治疗前后差值(Δ=治疗 3 个月-入组时)的相关性。利拉鲁肽与 ΔHOMA-IR 和 Δ趋化素呈负相关(r 分别为 -0.665、-0.699, $P<0.05$),与 ΔHOMA-β($r=0.635, P<0.05$)呈正相关。见表 3。

3 讨论

T2DM 是肿瘤和心血管疾病之后第 3 大严重危害人类健康的慢性疾病。大多数患者常合并肥胖,进一步增加 T2DM 患者心血管事件的发生率。脂肪组织作为活跃的内分泌器官,可以大量分泌脂肪因子参与体内糖脂代谢的调控。GLP-1 是经食物刺激后由肠道 L 细胞分泌的一种肠肽类激素,促进葡

葡萄糖依赖性的胰岛素合成和分泌,抑制 β 细胞的凋亡,促进 β 细胞的增殖和新生,抑制胰高血糖素的分泌,改善体内 IR^[12]。本研究选用 GLP-1 的类似物利拉鲁肽,探讨利拉鲁肽干预肥胖 T2DM 患者后对于新型脂肪因子趋化素水平的影响,结果发现利拉鲁肽可以明显改善肥胖 T2DM 患者 IR 情况,降低趋化素水平。

趋化素由 163 个氨基酸残基组成,主要分布于白色脂肪组织和肺脏,少量表达于肝脏、心脏和棕色脂肪组织。趋化素可以激活氧化应激和胰岛素信号转导通路,调节脂肪组织对于胰岛素的敏感性,也可以通过增加蛋白激酶 AKT 上游 IRS-1 丝氨酸磷酸化水平,降低下游磷脂酰肌醇 3 激酶等信号分子的活性,减少胰岛素刺激下的葡萄糖摄取,加重 IR 程度^[13]。本研究发现,肥胖 T2DM 患者趋化素水平明显升高,通过利拉鲁肽和二甲双胍干预后,趋化素水平呈下降趋势,利拉鲁肽组效果更加明显。吴卫平等^[14]发现新诊断的 T2DM 患者血清趋化素水平显著升高,与患者 BMI 呈正相关。本研究以肥胖 T2DM 患者为研究人群,进一步证实趋化素在肥胖 T2DM 患者中显著升高。刘燕等^[15]发现正常 SD 大鼠高脂饲养后可引起肥胖及脂肪和肌肉组织中趋化素蛋白表达增加,游泳运动和二甲双胍及两者联合干预均可显著降低脂肪组织,尤其是降低内脏脂肪组织中趋化素蛋白的表达。上述研究为动物模型,而目前二甲双胍对于趋化素水平影响的临床研究报道较少,本研究以肥胖 T2DM 患者为研究对象,发现二甲双胍治疗 3 个月后可改善 IR 程度,并轻度降低血清趋化素水平,但趋化素改变无统计学意义。这提示二甲双胍改善 IR 的药理机制可能与脂肪因子趋化素无关。

利拉鲁肽作为 GLP-1 类似物,是新型的降糖药物。关于利拉鲁肽对于糖尿病患者体内脂肪因子水平的影响研究报道较少,曾志刚等^[16]通过大鼠动物模型发现,利拉鲁肽可通过升高肝脏和血清中脂肪因子脂联素水平进而改善 IR 程度和肝脏脂肪病变。目前对于利拉鲁肽和脂肪因子的研究大部分为动物实验研究,而利拉鲁肽与趋化素的相关报道较少。本研究以肥胖 T2DM 患者为研究对象,发现利拉鲁肽治疗较二甲双胍治疗可以明显降低患者血清趋化素水平。该结果是对上述研究的补充。

综上所述,本研究发现利拉鲁肽干预治疗可能通过降低血清趋化素水平进而改善肥胖 T2DM 患者 IR 程度。

参考文献

- [1] Yang JY, Li L, Raptis D, et al. Pancreatic stone protein/regenerating protein (PSP/reg): a novel secreted protein up-regulated in type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocrine*, 2015, 48(3): 856-862.
- [2] Tanaka K, Saisho Y, Manesso E, et al. Effects of liraglutide monotherapy on beta cell function and pancreatic enzymes compared with metformin in Japanese overweight/obese patients with type 2 diabetes mellitus: a subpopulation analysis of the KIND-LM randomized trial[J]. *Clin Drug Investig*, 2015, 35(10): 675-684.
- [3] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADR-DA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. [J]. *Neurology*, 1984, 34(7): 939-44.
- [4] Watts SW. Trash talk by fat chemerin as a reactive Oxygen species provocateur in the vasculature[J]. *Hypertension*, 2015, 66(3): 466-468.
- [5] Suzuki Y, Haga S, Katoh D, et al. Chemerin is a novel regulator of lactogenesis in bovine mammary epithelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(3): 283-288.
- [6] 苏兰. Chemerin 在肥胖和 2 型糖尿病中的作用机制[J]. *医学研究生学报*, 2013, 26(6): 646-649.
- [7] Maghsoudi Z, Kelishadi R, Hosseinzadeh AJ. Association of chemerin levels with anthropometric indexes and C-reactive protein in obese and non-obese adolescents [J]. *ARYA Atheroscler*, 2015, 11(Suppl 1): S102-108.
- [8] Soe K, Dungan KM. Subcutaneous liraglutide reduces weight and improves metabolic control in obese participants[J]. *Evid Based Med*, 2015, 20(6): 203.
- [9] Lorenzi M, Ploug UJ, Vega G, et al. Liraglutide vs other daily GLP-1 analogues in People with type 2 diabetes: a network Meta-Analysis [J]. *Value Health*, 2015, 18(7): A598-599.
- [10] 郭雯, 李芳, 陈频, 等. 单用二甲双胍控制不佳的 2 型糖尿病患者分别联用利拉鲁肽与甘精胰岛素 26 周的疗效及安全性比较[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(12): 1086-1091.
- [11] 陈睿, 于珮, 李春君, 等. 利拉鲁肽和西格列汀对超重和肥胖 2 型糖尿病患者的疗效和安全性比较[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(3): 157-162.
- [12] Ma Z, Chen R, Liu Y, et al. Effect of liraglutide vs. NPH in combination with metformin on blood glucose fluctuations assessed using continuous glucose monitoring in patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53(11): 933-939.
- [13] Kunimoto H, Kazama K, Takai M, et al. Chemerin promotes the proliferation and migration of vascular smooth muscle and increases mouse blood pressure [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(5): 1017-1028.
- [14] 吴卫平, 房辉, 田金莉, 等. 2 型糖尿病及其微血管并发症患者血浆抵抗素和趋化素的变化和相关因素观察[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(1): 55-57.
- [15] 刘燕, 戴武, 王长江, 等. 游泳运动和二甲双胍对肥胖大鼠 chemerin 蛋白表达水平的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 58(12): 1527-1529.
- [16] 曾志刚, 徐丽姝, 关丽嫦, 等. 利拉鲁肽对非酒精性脂肪肝大鼠脂联素及胰岛素抵抗的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(3): 533-537.

(收稿日期: 2016-08-20 修回日期: 2016-12-26)