

利拉鲁肽、双歧杆菌三联活菌胶囊用于胰岛素+口服药疗效不佳的肥胖2型糖尿病患者的疗效观察^Δ

刘玉斌*, 王晓蕴#, 马凌云(河北省沧州中西医结合医院内分泌糖尿病科, 河北 沧州 062650)

中图分类号 R977.1⁺5;R975

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)07-0818-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.012



摘要 目的:基于血糖漂移、脂肪细胞炎症反应、磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)通路,探讨利拉鲁肽+双歧杆菌三联活菌胶囊用于胰岛素+口服药疗效不佳的肥胖2型糖尿病(T2DM)患者的效果与机制。方法:前瞻性选取2022年6月至2023年6月该院收治的胰岛素+口服药疗效不佳的肥胖T2DM患者980例,采用单盲法,以随机数字表法分为利拉鲁肽组、联合组,各490例。两组患者均给予胰岛素+口服药;在此基础上,利拉鲁肽组患者给予利拉鲁肽,联合组患者给予利拉鲁肽+双歧杆菌三联活菌胶囊。比较两组患者的空腹血糖、餐后2h血糖(2hBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、体重指数(BMI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、C肽、血糖漂移、平均血糖波动幅度(MAGE)、血糖曲线下面积(AUC_{PG})、脂肪细胞炎症反应指标[分泌型卷曲相关蛋白5(sfrp5)、内脂素(Visfatin)、趋化素(Chemerin)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)和白细胞介素6(IL-6)]、PI3K/Akt通路[磷酸化PI3K(P-PI3K)、磷酸化Akt(P-Akt)和核因子κB(NF-κB)]及安全性。结果:治疗4、12周后,联合组患者空腹血糖、2hBG和HbA_{1c}水平低于利拉鲁肽组,BMI/HOMA-IR低于利拉鲁肽组,C肽水平高于利拉鲁肽组,血糖漂移系数、血糖漂移最大幅度、MAGE和AUC_{PG}>7.8mmol/L低于利拉鲁肽组,sfrp5水平高于利拉鲁肽组,Visfatin、Chemerin、TNF-α和IL-6水平低于利拉鲁肽组,P-PI3K、P-Akt水平高于利拉鲁肽组,NF-κB水平低于利拉鲁肽组,上述差异均有统计学意义($P<0.05$)。利拉鲁肽组患者的不良反应发生率为1.22%(6/490),与联合组的0.61%(3/490)相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:利拉鲁肽+双歧杆菌三联活菌胶囊用于胰岛素+口服药疗效不佳的肥胖T2DM患者,能发挥降糖和减重双重作用,改善患者血糖漂移、胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能,抑制脂肪细胞炎症反应,调控PI3K/Akt通路,安全可靠,或可作为胰岛素+口服药疗效不佳的肥胖T2DM患者的一个治疗选择。

关键词 血糖漂移;脂肪细胞;PI3K/Akt通路;利拉鲁肽;双歧杆菌三联活菌胶囊;肥胖;2型糖尿病

Efficacy of Liraglutide and *Bifidobacterium* Triple Viable Capsules in the Treatment of Obese Type 2 Diabetes Mellitus with Poor Efficacy of Insulin + Oral Drugs^Δ

LIU Yubin, WANG Xiaoyun, MA Lingyun (Dept. of Endocrinology and Diabetes, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Hebei Cangzhou 062650, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy and mechanism of liraglutide + *Bifidobacterium* triple viable capsules in the treatment of obese type 2 diabetes mellitus (T2DM) with poor efficacy of insulin + oral drugs based on blood glucose excursion, adipocyte inflammatory reaction and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) pathway. **METHODS:** A total of 980 patients with obese T2DM with poor efficacy of insulin + oral medication admitted to our hospital from Jun. 2022 to Jun. 2023 were prospectively selected, which were divided into liraglutide group and combination group via single-blind method and random number table method, with 490 cases in each group. Both groups were given insulin + oral medication; on that basis, the liraglutide group received liraglutide, and combination group was given liraglutide + *Bifidobacterium* triple viable capsule. The fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose (2 hBG), glycated hemoglobin (HbA_{1c}), body mass index (BMI), Insulin resistance index (HOMA-IR), C-peptide, glucose excursion, mean amplitude of glucose excursion (MAGE), area under the curve for blood glucose (AUC_{PG}), adipocyte inflammatory response [secreted frizzled-related protein 5 (sfrp5), Visfatin, Chemerin, tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin6 (IL-6)], PI3K/Akt pathway [phosphorylated PI3K (P-PI3K), phosphorylated Akt (P-Akt) and nuclear factor-κB (NF-κB)] and safety were compared between two groups. **RESULTS:** After 4 and 12 weeks of treatment, the fasting blood glucose, 2 hBG and HbA_{1c} levels of the combination group were lower than those of the liraglutide group, the BMI and HOMA-IR of the combination group were lower than those of the liraglutide group, the C-peptide of the combination group was higher than that of the liraglutide group, the glucose excursion coefficient, amplitude peak of glucose excursion, MAGE and AUC_{PG}>7.8mmol/L of the combination group were lower than those of the liraglutide group, the sfrp5 of the combination group was higher

Δ 基金项目:2021年度中医药类科研计划课题(No. 2021351)

* 副主任医师。研究方向:糖尿病及其相关并发症。E-mail:lyb194@126.com

通信作者:主任医师。研究方向:糖尿病及其相关并发症。E-mail:wxy8978801@163.com

than that of the liraglutide group, the Visfatin, Chemerin, TNF- α and IL-6 levels of the combination group were lower than those of the liraglutide group, the P-PI3K and P-Akt of the combination group were higher than those of the liraglutide group, the NF- κ B of the combination group was lower than that of the liraglutide group, all of the above differences were statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reaction of the liraglutide group was 1.22% (6/490), compared with 0.61% (3/490) of the combination group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The application of liraglutide+Bifidobacterium triple viable capsules on obese T2DM with poor efficacy of insulin+oral drugs is safe and reliable, which can play the dual role of glucose-reducing and weight-loss, improve patients' glucose excursion, insulin resistance and pancreatic β -cell function, inhibit adipocyte inflammatory response and regulate PI3K/Akt pathway, and might be used as a therapeutic option for obese T2DM patients with poor efficacy of insulin + oral drugs.

KEYWORDS Glucose excursion; Adipocytes; PI3K/Akt pathway; Liraglutide; Bifidobacterium triple viable capsule; Obesity; Type 2 diabetes mellitus

我国是世界上 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患病人数最多的国家之一, T2DM 带来的疾病治疗负担和危害已成为降低国民生活质量、危害生命健康的主要病因^[1]。调查发现, 已接受治疗的 T2DM 患者中糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 控制率仅为 44.46%, 在肥胖人群中该控制率更低, 主要原因与胰岛 β 细胞功能渐进性降低息息相关, 而补充外源性胰岛素和口服降糖药不能有效遏制进行性衰竭的胰岛 β 细胞功能, 若一味增大胰岛素剂量, 则可能带来低血糖、血糖漂移波动大、体重增加等问题, 因此, 迫切需要联合新的药物, 以提高血糖达标率^[2]。利拉鲁肽对胰高血糖素样肽 1 受体具有激动作用, 能以血糖依赖方式增加 T2DM 患者内源性胰岛素分泌, 减少体重增加和心血管风险, 且不易引起低血糖, 与胰岛素合用能减少胰岛素剂量, 增强降糖作用, 基于其降糖效果与安全性, 利拉鲁肽联合其他药物可作为肥胖 T2DM 患者的一个理想选择^[3-4]。肠道在血糖代谢中发挥重要作用, 已被证实与肥胖、T2DM 发病有关, 故利用双歧杆菌三联活菌胶囊等益生菌调节肠道微生态环境、改善 T2DM, 已成为当前研究热点^[5-6]。本研究初次基于血糖漂移、脂肪细胞炎症反应和磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 通路, 探讨利拉鲁肽+双歧杆菌三联活菌胶囊用于胰岛素+口服药疗效不佳肥胖 T2DM 的效果与机制, 期待为该类患者的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

前瞻性选取 2022 年 6 月至 2023 年 6 月我院收治的胰岛素+口服药疗效不佳的肥胖 T2DM 患者 980 例, 在单盲法下进行研究。纳入标准: 满足 T2DM 诊断标准^[7]; 患者知情同意; 足剂量预混胰岛素诺和灵 30R+二甲双胍治疗, 稳定疗程 2 个月及以下的空腹血糖>7.0 mmol/L、餐后 2 h 血糖 (2 hBG)>11.0 mmol/L 和 (或) HbA_{1c}>7.0%; 体重指数 (BMI) $\geq$ 28 kg/m²; 年龄>18 岁。排除标准: 酮症酸中毒者; 肝、肾、心功能衰竭者; 1 型糖尿病患者; 糖尿病性胃轻瘫者; 过敏体质或有相关药物过敏史者; 2 型多发性内分泌肿瘤综合征者; 炎症性肠病者; 妊娠期、哺乳期妇女; 有甲状腺髓样癌等甲状腺疾病既往史或家族史者。采用随机数字表法分为利拉鲁肽组、联合组, 各 490 例。两组患者基线数据均均衡可比, 见表 1。本研究经我院伦理委员会批准 (伦理批号: 20210603)。

表 1 两组患者基线数据比较

项目	利拉鲁肽组 (n=490)	联合组 (n=490)	t/χ^2	P
年龄/ ($\bar{x}\pm s$, 岁)	57.94 $\pm$ 9.33	59.10 $\pm$ 9.27	1.952	0.051
BMI/ ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	28.82 $\pm$ 0.24	28.85 $\pm$ 0.26	1.877	0.061
性别/例			0.200	0.655
男性	253 (51.63)	246 (50.20)		
女性	237 (48.37)	244 (49.80)		
饮酒史/例	48 (9.80)	52 (10.61)	0.178	0.673
吸烟史/例	139 (28.37)	145 (29.59)	0.179	0.673
病程/ ($\bar{x}\pm s$, 年)	8.51 $\pm$ 2.36	8.60 $\pm$ 2.21	0.616	0.538
收缩压/ ($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	128.39 $\pm$ 4.52	127.84 $\pm$ 4.27	1.958	0.051
舒张压/ ($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	89.10 $\pm$ 3.28	88.76 $\pm$ 3.39	1.596	0.111
合并疾病/例				
高脂血症	115 (23.47)	124 (25.31)	0.448	0.503
哮喘	4 (0.82)	9 (1.84)	1.949	0.163
冠心病	42 (8.57)	36 (7.35)	0.501	0.479
高血压	70 (14.29)	75 (15.31)	0.202	0.653
空腹血糖/ ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	9.30 $\pm$ 0.81	9.22 $\pm$ 0.79	1.565	0.118
2 hBG/ ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	12.44 $\pm$ 1.06	12.51 $\pm$ 0.93	1.099	0.272
HbA _{1c} / ($\bar{x}\pm s$, %)	8.77 $\pm$ 0.64	8.82 $\pm$ 0.69	1.176	0.240

注: 1 mm Hg=0.133 kPa。

1.2 方法

两组患者均给予门冬胰岛素和甘精胰岛素+口服降糖药治疗: 三餐前门冬胰岛素+睡前甘精胰岛素皮下注射, 联合瑞格列奈二甲双胍片 (II) 口服, 0.5 mg, 1 日 3 次。在此基础上, 利拉鲁肽组患者给予利拉鲁肽注射液 [规格: 3 mL : 18 mg (预填充注射笔)], 起始 1 次 0.6 mg, 1 日 1 次, 皮下注射; 至少 1 周后, 剂量增至 1.2 mg; 之后根据应答情况, 为进一步提高效果, 剂量增至 1.8 mg, 午餐前注射, 无需根据进餐时间给药。联合组患者给予利拉鲁肽 (方法同利拉鲁肽组)+双歧杆菌三联活菌胶囊, 双歧杆菌三联活菌胶囊 (规格: 0.21 g) 1 次 2 粒, 口服, 1 日 3 次。两组患者疗效观察期均为 12 周。

1.3 观察指标

比较两组患者治疗前、治疗 4 周后和治疗 12 周后的空腹血糖、2 hBG、HbA_{1c}、BMI、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、C 肽、血糖漂移、平均血糖波动幅度 (MAGE)、血糖曲线下面积 (AUC_{PG})、脂肪细胞炎症反应指标 [分泌型卷曲相关蛋白 5 (sfrp5)、内脂素 (Visfatin)、趋化素 (Chemerin)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素 6 (IL-6)]、PI3K/Akt 通路 [磷酸化 PI3K (P-PI3K)、磷酸化 Akt (P-Akt) 和核因子 κ B (NF- κ B)] 及安全性。

于治疗前、治疗 4 周后和治疗 12 周后,分别采集患者空腹静脉血 5 mL,以葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖、2 hBG 水平,以高效液相色谱检测 HbA_{1c} 水平;BMI = 体重(kg)/身高²(m²);以放射免疫法检测空腹胰岛素水平,HOMA-IR=空腹血糖×空腹胰岛素/22.5;以化学发光法检测 C 肽水平;采用动态血糖监测系统监测血糖漂移、MAGE 和 AUC_{PG};以酶联免疫吸附试验检测各脂肪细胞炎症因子水平;以蛋白质印迹法检测 P-PI3K、P-Akt 和 NF-κB 水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件,计数资料、计量资料分别以率(%)、 $\bar{x}\pm s$ 表示,不同时间、组间及交互作用下血糖水平、BMI、HOMA-IR、C 肽、血糖漂移、MAGE、AUC_{PG}、脂肪细胞炎症反应

和 PI3K/Akt 通路蛋白采用重复测量方差检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖水平

两组患者治疗 4、12 周后的空腹血糖、2 hBG 和 HbA_{1c} 水平低于治疗前,且联合组患者低于利拉鲁肽组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 BMI、HOMA-IR 和 C 肽水平

两组患者治疗 4、12 周后的 BMI、HOMA-IR 低于治疗前,C 肽水平高于治疗前;联合组患者治疗 4、12 周后的 BMI、HOMA-IR 低于利拉鲁肽组,C 肽水平高于利拉鲁肽组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组患者治疗前后血糖水平比较($\bar{x}\pm s$)

时间	空腹血糖/(mmol/L)		2 hBG/(mmol/L)		HbA _{1c} /%	
	利拉鲁肽组(<i>n</i> =490)	联合组(<i>n</i> =490)	利拉鲁肽组(<i>n</i> =490)	联合组(<i>n</i> =490)	利拉鲁肽组(<i>n</i> =490)	联合组(<i>n</i> =490)
治疗前	9.30±0.81	9.22±0.79	12.44±1.06	12.51±0.93	8.77±0.64	8.82±0.69
治疗 4 周后	8.06±0.57	7.67±0.52	11.25±0.40	10.92±0.45	8.18±0.34	7.59±0.38
治疗 12 周后	7.85±0.41	7.42±0.38	10.96±0.37	10.53±0.42	7.64±0.35	7.20±0.33
<i>F</i> / <i>P</i> 组间	12.483/<0.001		16.795/<0.001		11.866/<0.001	
<i>F</i> / <i>P</i> 不同时间点	10.716/<0.001		8.448/<0.001		14.280/<0.001	
<i>F</i> / <i>P</i> 组间·不同时间点	15.857/<0.001		13.607/<0.001		9.559/<0.001	

表 3 两组患者治疗前后 BMI、HOMA-IR 和 C 肽水平比较($\bar{x}\pm s$)

时间	BMI/(kg/m ²)		HOMA-IR		C 肽/(ng/mL)	
	利拉鲁肽组(<i>n</i> =490)	联合组(<i>n</i> =490)	利拉鲁肽组(<i>n</i> =490)	联合组(<i>n</i> =490)	利拉鲁肽组(<i>n</i> =490)	联合组(<i>n</i> =490)
治疗前	28.82±0.24	28.85±0.26	3.80±0.65	3.91±0.73	1.40±0.35	1.36±0.39
治疗 4 周后	28.60±0.18	28.49±0.21	3.26±0.40	2.87±0.43	1.81±0.32	2.14±0.36
治疗 12 周后	28.17±0.15	27.93±0.16	2.94±0.27	2.55±0.34	2.10±0.38	2.47±0.49
<i>F</i> / <i>P</i> 组间	18.537/<0.001		16.924/<0.001		18.505/<0.001	
<i>F</i> / <i>P</i> 不同时间点	15.648/<0.001		14.422/<0.001		19.118/<0.001	
<i>F</i> / <i>P</i> 组间·不同时间点	13.052/<0.001		11.367/<0.001		12.933/<0.001	

2.3 血糖漂移、MAGE 和 AUC_{PG}

两组患者治疗 4、12 周后的血糖漂移系数、血糖漂移最大

幅度、MAGE 和 AUC_{PG>7.8 mmol/L} 低于治疗前,且联合组患者低于利拉鲁肽组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血糖漂移、MAGE 和 AUC_{PG} 比较($\bar{x}\pm s$)

时间	血糖漂移系数/(kg/m ²)		血糖漂移最大幅度/(mmol/L)		MAGE/(mmol/L)		AUC _{PG>7.8 mmol/L}	
	利拉鲁肽组(<i>n</i> =490)	联合组(<i>n</i> =490)	利拉鲁肽组(<i>n</i> =490)	联合组(<i>n</i> =490)	利拉鲁肽组(<i>n</i> =490)	联合组(<i>n</i> =490)	利拉鲁肽组(<i>n</i> =490)	联合组(<i>n</i> =490)
治疗前	1.86±0.33	1.90±0.34	8.30±1.93	8.25±1.87	3.90±0.47	3.86±0.44	26.91±3.52	27.18±3.30
治疗 4 周后	1.48±0.20	1.15±0.18	5.56±0.88	5.10±0.73	3.41±0.32	3.12±0.36	23.14±2.27	20.83±2.45
治疗 12 周后	1.25±0.12	1.01±0.14	2.91±0.47	2.36±0.55	2.47±0.29	1.60±0.24	17.89±1.67	16.20±1.54
<i>F</i> / <i>P</i> 组间	24.185/<0.001		19.030/<0.001		11.576/<0.001		10.767/<0.001	
<i>F</i> / <i>P</i> 不同时间点	17.438/<0.001		16.564/<0.001		13.030/<0.001		15.584/<0.001	
<i>F</i> / <i>P</i> 组间·不同时间点	20.276/<0.001		9.841/<0.001		12.844/<0.001		13.926/<0.001	

2.4 脂肪细胞炎症反应指标

两组患者治疗 4、12 周后的 sfrp5 水平高于治疗前,Visfatin、Chemerin、TNF-α 和 IL-6 水平低于治疗前;联合组患者治疗 4、12 周后的 sfrp5 水平高于利拉鲁肽组,Visfatin、Chemerin、TNF-α 和 IL-6 水平低于利拉鲁肽组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

2.5 PI3K/Akt 通路蛋白

两组患者治疗 4、12 周后的 P-PI3K、P-Akt 水平高于治疗前,NF-κB 水平低于治疗前;联合组患者治疗 4、12 周后的 P-PI3K、P-Akt 水平高于利拉鲁肽组,NF-κB 水平低于利拉鲁肽组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 6。

2.6 安全性

两组患者均无低血糖事件发生,利拉鲁肽组患者发生恶性

呕吐 1 例,注射部位皮肤微红 5 例;联合组患者发生注射部位皮肤微红 3 例。利拉鲁肽组患者的不良反应发生率为 1.22%(6/490),与联合组的 0.61%(3/490)比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.449,P=0.503$)。

3 讨论

肥胖可诱发并加重胰岛素抵抗,是 T2DM 发病的危险因素,并会增加 T2DM 并发症的发生风险,因此,对于肥胖 T2DM 患者,有效的体重管理意义重大^[8-9]。利拉鲁肽皮下注射后,作用持续 24 h,能作用于胰腺、胃肠道、骨骼肌、大脑和肝等,刺激胰岛素分泌,减少能量摄入,减轻体重,降低空腹血糖和 2 hBG,且每日 1 次任意时间给药,有利于保持患者用药依从性^[10-11]。Neeland 等^[12]报道,利拉鲁肽能改善超重/肥胖人群内脏脂肪和异位脂肪,优化体脂分布,降低体重。Chubb 等^[13]

表 5 两组患者治疗前后脂肪细胞炎症反应指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

时间	sfrp5/(pg/mL)		Visfatin/(μ g/L)		Chemerin/(μ g/L)		TNF- α /(pg/mL)		IL-6/(pg/mL)	
	利拉鲁肽组 (n=490)	联合组 (n=490)	利拉鲁肽组 (n=490)	联合组 (n=490)	利拉鲁肽组 (n=490)	联合组 (n=490)	利拉鲁肽组 (n=490)	联合组 (n=490)	利拉鲁肽组 (n=490)	联合组 (n=490)
治疗前	144.52 $\pm$ 28.44	140.97 $\pm$ 31.65	53.60 $\pm$ 13.83	54.57 $\pm$ 12.91	81.56 $\pm$ 11.78	79.50 $\pm$ 12.09	14.93 $\pm$ 4.55	15.16 $\pm$ 4.74	7.88 $\pm$ 1.96	7.90 $\pm$ 1.57
治疗 4 周后	153.95 $\pm$ 20.77	162.48 $\pm$ 23.56	49.22 $\pm$ 9.56	46.73 $\pm$ 8.30	74.36 $\pm$ 8.29	70.82 $\pm$ 6.53	10.15 $\pm$ 1.67	9.00 $\pm$ 1.34	6.46 $\pm$ 0.88	5.76 $\pm$ 0.92
治疗 12 周后	168.30 $\pm$ 22.91	185.11 $\pm$ 26.04	45.79 $\pm$ 10.10	40.20 $\pm$ 9.88	65.84 $\pm$ 6.53	61.33 $\pm$ 7.50	7.28 $\pm$ 1.04	6.65 $\pm$ 1.22	4.90 $\pm$ 0.51	4.33 $\pm$ 0.54
F/P _{组间}	19.202/<0.001		10.594/<0.001		15.711/<0.001		9.004/<0.001		17.928/<0.001	
F/P _{不同时间点}	25.834/<0.001		16.728/<0.001		14.620/<0.001		11.767/<0.001		15.024/<0.001	
F/P _{组间·不同时间点}	29.115/<0.001		13.326/<0.001		17.658/<0.001		10.251/<0.001		18.313/<0.001	

表 6 两组患者治疗前后 PI3K/Akt 通路蛋白水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

时间	P-PI3K		P-Akt		NF- κ B	
	利拉鲁肽组(n=490)	联合组(n=490)	利拉鲁肽组(n=490)	联合组(n=490)	利拉鲁肽组(n=490)	联合组(n=490)
治疗前	0.52 $\pm$ 0.13	0.54 $\pm$ 0.15	0.48 $\pm$ 0.11	0.47 $\pm$ 0.12	0.49 $\pm$ 0.10	0.50 $\pm$ 0.11
治疗 4 周后	0.68 $\pm$ 0.15	0.77 $\pm$ 0.18	0.60 $\pm$ 0.13	0.70 $\pm$ 0.11	0.33 $\pm$ 0.09	0.28 $\pm$ 0.08
治疗 12 周后	0.82 $\pm$ 0.17	0.96 $\pm$ 0.20	0.71 $\pm$ 0.14	0.87 $\pm$ 0.15	0.23 $\pm$ 0.07	0.18 $\pm$ 0.06
F/P _{组间}	20.391/<0.001		19.335/<0.001		17.066/<0.001	
F/P _{不同时间点}	16.057/<0.001		11.282/<0.001		24.834/<0.001	
F/P _{组间·不同时间点}	26.788/<0.001		15.482/<0.001		19.021/<0.001	

在外源性胰岛素基础上联合应用利拉鲁肽,发现其能降低注射基础胰岛素控制不充分的 T2DM 患者血糖水平。肠道系人体营养代谢器官,循证医学表明,肠道微生态异常可诱导胰岛素抵抗和 T2DM,故近年来有报道将双歧杆菌三联活菌胶囊用于 T2DM 的治疗,并发现患者在血糖控制等诸多方面获益^[14-15]。本研究将利拉鲁肽+双歧杆菌三联活菌胶囊用于胰岛素+口服药疗效不佳的肥胖 T2DM 患者,结果显示,联合组患者治疗 4、12 周后的空腹血糖、2 hBG、HbA_{1c}、BMI 和 HOMA-IR 低于利拉鲁肽组,C 肽水平高于利拉鲁肽组。提示利拉鲁肽+双歧杆菌三联活菌胶囊用于胰岛素+口服药疗效不佳的肥胖 T2DM 患者,能发挥降糖和减重双重作用,改善胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能。分析其原因,一方面,利拉鲁肽能根据体内葡萄糖水平智能降糖,降低体重,并能保护胰岛 β 细胞功能,阻止病情进展与恶化;另一方面,双歧杆菌三联活菌胶囊能优化肠道菌群结构与丰度,促进糖类的分解、代谢,有利于血糖水平的控制,并能改善血脂代谢和体脂分布,且肠道菌群代谢产物能作用于肠道、胰腺等器官,抑制氧化应激和炎症反应,保护胰岛 β 细胞,增加胰岛素敏感性,因此,利拉鲁肽+双歧杆菌三联活菌胶囊能增强疗效^[16-17]。

研究发现,血糖变异性与 HbA_{1c} 水平相关,血糖波动幅度越大,HbA_{1c} 水平越高,影响 HbA_{1c} 达标率,且血糖波动幅度还与低血糖事件、T2DM 并发症等密切相关^[18]。本研究结果显示,联合组患者治疗 4、12 周后血糖漂移系数、血糖漂移最大幅度、MAGE 和 AUC_{PG>7.8 mmol/L} 低于利拉鲁肽组。提示利拉鲁肽+双歧杆菌三联活菌胶囊能改善血糖漂移与血糖波动情况,有利于提高血糖达标率,降低 T2DM 相关并发症发生风险。利拉鲁肽的降糖机制具有独特优势,即按需调节内源性胰岛素分泌,当血糖过高时,利拉鲁肽可刺激胰岛素合成实现降糖;当血糖降低至正常值时,利拉鲁肽对胰岛素的刺激作用则暂时关闭,能将血糖保持在较平稳水平^[19]。王钧等^[20]报道,添加双歧杆菌三联活菌胶囊的肠内营养应用于伴糖尿病的脑卒中患者,可减轻血糖变异性,提示双歧杆菌三联活菌胶囊能减少血糖波动,本研究观点与之存在相似之处。考虑可能是口服双歧

杆菌三联活菌胶囊后,肠道益生菌的丰度改善,优化了肠道内分泌细胞功能,使与血糖相关的激素水平逐渐趋于正常,且双歧杆菌三联活菌胶囊能刺激肠道细胞产生具有血糖依赖性的胰高血糖素样肽和胰岛素分泌肽,从而实现血糖水平的平稳控制。

近年来,脂肪细胞炎症反应成为 T2DM、高脂血症等代谢类疾病领域的研究热点。sfrp5 是新型脂肪细胞炎症因子,与正常对照动物模型相比,敲除 sfrp5 的动物模型白色脂肪组织中 T5A 表达上调,激活了 c-Jun 氨基末端激酶 1,导致糖耐量受损严重和胰岛素抵抗,提示 sfrp5 是一种抗炎脂肪因子,对 T2DM 具有保护作用^[21]。Visfatin、Chemerin 与脂肪细胞成熟及脂质积聚有关,在出现脂肪变性病理改变、骨骼肌脂肪颗粒沉积前,Visfatin、Chemerin 已发生异常改变,高水平 Visfatin、Chemerin 可造成糖耐量受损,参与胰岛素抵抗的发生^[22]。TNF- α 、IL-6 是由脂肪组织、免疫细胞等分泌的炎症因子,除作用于免疫系统外,还能作用于内分泌系统、神经系统等多系统,引起糖代谢产物堆积、糖代谢紊乱和胰岛 β 细胞死亡等^[23]。本研究结果显示,利拉鲁肽+双歧杆菌三联活菌胶囊能提高 sfrp5 水平,降低 Visfatin、Chemerin、TNF- α 和 IL-6 水平,改善脂肪细胞炎症反应,有利于血糖控制与 T2DM 病情改善,这可能是两药联合发挥疗效的一个机制。

PI3K/Akt 通路是胰岛素受体底物下游的一个信号通路,在成熟的脂肪细胞中,阻断 PI3K/Akt 通路,可抑制葡萄糖的转运,介导胰岛素抵抗^[24]。NYGGF4 是一种与肥胖和胰岛素抵抗有关的物质,过表达的 NYGGF4 能阻断骨骼肌细胞 PI3K/Akt 通路,使葡萄糖转运受阻,增加肥胖和胰岛素抵抗风险^[25]。而激活 PI3K/Akt 通路,则能减轻胰岛素抵抗,可见 PI3K/Akt 通路是与胰岛素抵抗相关的通路^[26]。本研究结果显示,联合组患者治疗 4、12 周后 P-PI3K、P-Akt 水平高于利拉鲁肽组,NF- κ B 水平低于利拉鲁肽组。提示利拉鲁肽+双歧杆菌三联活菌胶囊能调控 PI3K/Akt 通路,有利于减轻胰岛素抵抗,延缓 T2DM 病情进展,这可能是其发挥疗效的另一机制。另外,两组患者不良反应发生率相近,表明两种药物联合应用不会增加

不良反应的发生,安全可靠。

综上所述,利拉鲁肽+双歧杆菌三联活菌胶囊用于胰岛素+口服药疗效不佳的肥胖 T2DM 患者,能发挥降糖和减重双重作用,改善血糖漂移、胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能,抑制脂肪细胞炎症反应,调控 PI3K/Akt 通路,安全可靠,或可作为胰岛素+口服药疗效不佳肥胖 T2DM 的一个治疗选择。

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] 邢秀雅, 许精巧, 章秋, 等. 安徽省 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白达标情况及相关因素分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2023, 31(2): 126-130.

[3] ZEN S, REGITTNI W, BOULGARPOULOS B, et al. Effect of liraglutide treatment on whole-body glucose fluxes in C-peptide-positive type 1 diabetes during hypoglycemia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(9): e3583-e3593.

[4] MOSIKIAN A A, GOLIKOVA T I, MARTJANOVA M V, et al. Prediction scale of response to liraglutide therapy as the method for increase of treatment efficacy in type 2 diabetes[J]. Future Sci OA, 2022, 8(3): FSO779.

[5] LI G, FENG H, MAO X L, et al. The effects of probiotics supplementation on glycaemic control among adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 442.

[6] 杨蕊冰, 高亚斌, 艾思楠, 等. 肠道菌群与 2 型糖尿病相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(2): 105-111, 192.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.

[8] MOLINA-MONTES E, COSCIA C, GÓMEZ-RUBIO P, et al. Deciphering the complex interplay between pancreatic cancer, diabetes mellitus subtypes and obesity/BMI through causal inference and mediation analyses[J]. Gut, 2021, 70(2): 319-329.

[9] ZHAO Y, QIE R R, HAN M H, et al. Association of BMI with cardiovascular disease incidence and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31(7): 1976-1984.

[10] LAU D C W, ERICHSEN L, FRANCISCO A M, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial[J]. Lancet, 2021, 398(10317): 2160-2172.

[11] CHARPENTIER J, BRIAND F, LELOUVIER B, et al. Liraglutide targets the gut microbiota and the intestinal immune system to regulate insulin secretion[J]. Acta Diabetol, 2021, 58(7): 881-897.

[12] NEELAND I J, MARSO S P, AYERS C R, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(9): 595-605.

[13] CHUBB B, GUPTA P, GUPTA J, et al. Once-daily oral

semaglutide versus injectable GLP-1 RAS in people with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: systematic review and network meta-analysis[J]. Diabetes Ther, 2021, 12(5): 1325-1339.

[14] RITTIPHAIROJ T, PONGPIRUL K, JANCHOT K, et al. Probiotics contribute to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Adv Nutr, 2021, 12(3): 722-734.

[15] ZHANG Z, BAI L, GUAN M, et al. Potential probiotics *Lactobacillus casei* K11 combined with plant extracts reduce markers of type 2 diabetes mellitus in mice[J]. J Appl Microbiol, 2021, 131(4): 1970-1982.

[16] TU X K, CHEN Q, CHEN S, et al. GLP-1R agonist liraglutide attenuates inflammatory reaction and neuronal apoptosis and reduces early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. Inflammation, 2021, 44(1): 397-406.

[17] WANG Q, GUO H X, MAO W W, et al. The oral delivery system of modified GLP-1 by probiotics for T2DM[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(4): 1202.

[18] 方福生, 王宁, 刘星宇, 等. 北京地区老年男性 2 型糖尿病患者血糖波动与随访期糖化血红蛋白的相关性分析[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(11): 1234-1238.

[19] ZHAO X Y, LIU Y J, LIU J J, et al. Therapeutic effects and mechanism of liraglutide in rats with type 2 diabetes and metabolic-associated fatty liver disease[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2022, 22(9): 963-969.

[20] 王钧, 金鑫, 史颖, 等. 添加益生菌的早期肠内营养对重症脑卒中合并糖尿病患者血糖变异性及预后的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(11): 1294-1298.

[21] DING N, ZHENG C H. Secreted frizzled-related protein 5 promotes angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells and alleviates myocardial injury in diabetic mice with myocardial infarction by inhibiting Wnt5a/JNK signaling[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 11656-11667.

[22] 李曾一, 梁新明, 李星, 等. 血清丝氨酸蛋白酶抑制剂、内脂素、趋化素在 2 型糖尿病并发非酒精性脂肪性肝病中的表达及与胰岛素抵抗的关系[J]. 安徽医药, 2021, 25(11): 2265-2269.

[23] ELBANDRAWY M M, SWEET O, ELGAMAL D, et al. Ellagic acid regulates hyperglycemic state through modulation of pancreatic IL-6 and TNF- α immunoexpression[J]. Saudi J Biol Sci, 2022, 29(5): 3871-3880.

[24] ZHENG S, CHEN N X, KANG X J, et al. Irisin alleviates FFA induced β -cell insulin resistance and inflammatory response through activating PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway[J]. Endocrine, 2022, 75(3): 740-751.

[25] CUI F, HE X. IGF-1 ameliorates streptozotocin-induced pancreatic β cell dysfunction and apoptosis via activating IRS1/PI3K/Akt/FOXO1 pathway[J]. Inflamm Res, 2022, 71(5/6): 669-680.

[26] LI Y J, TANG Y L, SHI S R, et al. Tetrahedral framework nucleic acids ameliorate insulin resistance in type 2 diabetes mellitus via the PI3K/Akt pathway[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(34): 40354-40364.

(收稿日期:2023-11-01 修回日期:2024-01-17)