

超重型 2 型糖尿病患者肠道菌群分布及利拉鲁肽联合二甲双胍的干预效果[△]

李凤^{1*}, 邢英², 卢雪玲^{3#} (1. 新疆医科大学第七附属医院内分泌科, 新疆乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学第一附属医院干保中心综合内一科, 新疆乌鲁木齐 830000; 3. 新疆医科大学第七附属医院全科医学科, 新疆乌鲁木齐 830000)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)06-0650-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.06.003

摘要 目的:探讨超重型 2 型糖尿病患者肠道菌群分布及利拉鲁肽联合二甲双胍的干预效果。方法:选取 2019 年 7 月至 2020 年 7 月新疆医科大学第二附属医院内分泌科收治的 106 例超重型 2 型糖尿病患者进行研究。根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组 53 例,另选取 55 例健康体检者作为健康组。记录三组患者的肠道菌群数量。对照组患者给予二甲双胍,观察组患者在对照组的基础上加用利拉鲁肽,治疗 3 个月,观察两组患者的临床疗效、血糖情况、体重指数(BMI)、腹部内脏脂肪厚度(VAT)及不良反应。结果:与健康组比较,观察组和对照组患者肠杆菌科细菌、酵母菌数量明显更高,双歧杆菌、拟杆菌数量明显更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而乳酸杆菌、肠球菌数量的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者治疗总有效率为 92.45%(49/53),明显高于对照组的 69.81%(37/53),差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者治疗后空腹血糖、餐后 2 h 血糖以及糖化血红蛋白水平明显低于对照组,BMI 和 VAT 明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组、对照组患者不良反应发生率分别为 13.21%(7/53)、11.32%(6/53),差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:超重型 2 型糖尿病患者肠道内存在菌群失衡,肠杆菌科细菌和酵母菌数量增多,双歧杆菌和拟杆菌数量减少,利拉鲁肽联合二甲双胍治疗该病疗效显著,有利于改善血糖水平,且未增加不良反应。

关键词 超重型 2 型糖尿病; 肠道菌群; 利拉鲁肽; 二甲双胍

Distribution of Intestinal Flora in Overweight Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Intervention Effect of Liraglutide Combined with Metformin[△]

LI Feng¹, XING Ying², LU Xueling³ (1. Dept. of Endocrinology, the Seventh Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Urumqi 830000, China; 2. Dept. of Comprehensive Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Urumqi 830000, China; 3. Dept. of General Practice, the Seventh Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Urumqi 830000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the distribution of intestinal flora in overweight patients with type 2 diabetes mellitus and the intervention effect of liraglutide combined with metformin. **METHODS:** Totally 106 overweight patients with type 2 diabetes mellitus admitted into endocrinology department of the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from Jul. 2019 to Jul. 2020 were extracted to be divided into the observation group and the control group via the random number table, with 53 cases in each group. Another 55 healthy physical examiners were selected as the healthy group. The number of intestinal flora of three groups was recorded. The control group was given metformin, while the observation group received liraglutide on the basis of control group. After treatment of 3 months, clinical efficacy, blood glucose, body mass index (BMI), visceral adipose tissue (VAT) and adverse drug reactions in two groups were observed. **RESULTS:** Compared with the healthy group, the number of enterobacteriaceae bacteria and yeasts in the observation group and the control group was significantly higher, while the number of bifidobacterium and bacteroides were significantly lower, the differences were statistically significant ($P <$

△ 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(No. 2017D01C343)

* 主治医师, 硕士。研究方向:内分泌。E-mail:3621986877@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:内分泌。E-mail:1204538272@qq.com

0.05)。However, there was no significant difference in the number of lactobacillus and enterococcus ($P>0.05$)。The total effective rate of the observation group was 92.45% (49/53), significantly higher than that of the control group 69.81% (37/53), with statistically significant difference ($P<0.05$)。After treatment, the levels of fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose and HbA_{1c} in the observation group were significantly lower than those in the control group, while BMI and VAT were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$)。The incidence of adverse drug reactions in the observation and control groups was 13.21% (7/53) and 11.32% (6/53), respectively, with no statistically significant difference ($P>0.05$)。CONCLUSIONS: There is an imbalance of intestinal flora in overweight patients with type 2 diabetes mellitus, an increase in the number of enterobacteriaceae and yeasts, a decrease of bifidobacterium and bacteroides. Liraglutide combined with metformin is effective in the treatment of the disease, which is beneficial to improve the blood glucose levels without increasing adverse drug reactions.

KEYWORDS Overweight patients with type 2 diabetes mellitus; Intestinal flora; Liraglutide; Metformin

既往研究结果表明,肠道菌群与2型糖尿病相关,为研究和治疗2型糖尿病提供了新思路^[1]。人体携带的细菌数量较大,多数存在于消化道,肠道细菌与其宿主之间相互依赖、相互抗衡,形成微生态系统并参与宿主的生长和发育,在人体正常生理活动中发挥着重要作用^[2-3]。糖尿病属于慢性疾病,与生活方式密切相关,并伴随多种并发症,严重威胁患者的生活质量。二甲双胍是临床治疗超重型2型糖尿病的常用药,对胰岛素抵抗指数和体重指数(BMI)有降低作用^[4]。利拉鲁肽是胰高血糖素样多肽-1类抗糖尿病药,能够加速胰岛素分泌,阻碍胰高血糖分泌,提高胰岛素敏感性,增强胰岛细胞功能。二甲双胍联合利拉鲁肽的治疗效果和安全性已被证实^[5]。本研究就新疆医科大学第二附属医院内分泌科收治的超重型2型糖尿病患者的临床资料进行分析,探讨超重型2型糖尿病患者肠道菌群分布及利拉鲁肽联合二甲双胍的干预效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2019年7月至2020年7月新疆医科大学第二附属医院内分泌科收治的106例超重型2型糖尿病患者进行研究。纳入标准:(1)符合《2型糖尿病基层诊疗指南(实践版·2019)》^[6]中超重型2型糖尿病的诊断标准;(2)空腹血糖 >10 mmol/L和(或)餐后2 h血糖 >12 mmol/L;(3)糖化血红蛋白(HbA_{1c}) ≥ 7.5 mmol/L;(4)BMI为24.0~27.9 kg/m²;(5)患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准:(1)存在严重感染者;(2)存在重要脏器严重障碍者;(3)酮症酸中毒与甲状腺功能异常者;(4)近1个月使用抗菌药物和生态制剂者;(5)合并重大急性糖尿病并发症者;(6)不适宜采用本研究所用药物者。

根据随机数字表法分为观察组和对照组(统称为“疾病组”),每组53例。观察组患者中,男性26例,女性27例;年龄60~72岁,平均(63.37 \pm 4.78)岁;病程1~10年,平均(7.65 \pm 5.23)年。对照组患者中,男性27例,女性26例;年龄61~75岁,平均(64.58 \pm 5.58)岁;病程1~10年,平均(7.68 \pm 5.19)年。另选取55例健康体检者作为健康组,其中男性

28例,女性27例;年龄60~73岁,平均(64.43 \pm 5.18)岁。各组患者上述一般资料具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 菌群分布:(1)标本采集。取适量新鲜粪便置于厌氧罐,在30 min内送至检验科。(2)培养基。包括肠道需氧培养基TS、肠道厌氧培养基EG、双歧杆菌培养基TPY、拟杆菌培养基NBGT、肠杆菌科细菌培养基EMB和肠球菌培养基EC。(3)标本检测。称取粪便0.1 g并加入稀释液,混匀,稀释10倍,取标本液0.05 ml,使用“L”棒涂抹于培养基,采用HJ-1000型全自动粪便分析仪(武汉众恒四海医疗设备有限公司)定量、定性检测目标菌。

1.2.2 治疗方法:对照组患者采用盐酸二甲双胍缓释片(规格:0.5 g),国药准字H20041988,口服,1次0.5 g,1日2次,治疗3个月。观察组患者在对照组的基础上加用利拉鲁肽,第1周仅给予利拉鲁肽注射液(规格:3 ml:18 mg)皮下注射,1次0.6 mg,1日1次;第2周给予利拉鲁肽注射液(规格同上)皮下注射,1次1.2 mg,1日1次,同时加用盐酸二甲双胍缓释片(用法、用量同对照组),治疗3个月。

1.3 观察指标

(1)观察各组患者的菌群分布情况。(2)比较观察组、对照组患者的临床疗效。(3)记录治疗前后观察组、对照组患者的血糖控制情况:抽取空腹静脉血2 ml,采用高效液相色谱法(美国Bio-Rad Variant II)检测HbA_{1c}水平;采用全自动生化分析仪(贝克曼库尔特公司,AU680型)检测空腹血糖、餐后2 h血糖水平。(4)记录治疗前后BMI和腹部内脏脂肪厚度(VAT),VAT测量采用彩色多普勒超声(南京世帝医疗科技股份有限公司,SD60型),探头置于脐上1 cm,探头频率3.5 MHz,范围为腹直肌内缘到大动脉前壁。

1.4 疗效评定标准

参照《中国糖尿病医学营养治疗指南(2013)》^[7]评定临床疗效。显效:患者临床症状及体征基本改善;有效:患者临床症状及体征有所改善;无效:患者临床症状及体征无显著变化。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数 \times

100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 计量资料以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 的形式表示, 组间采用独立样本 *t* 检验、组内均采用配对样本 *t* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 疾病组、健康组患者的菌群分布比较 ($\bar{x}\pm s, \log N/g$ 粪便)

Tab 1 Distribution of flora between the disease group and the health Group ($\bar{x}\pm s, \log N/g$ feces)

组别	肠杆菌科细菌	双歧杆菌	拟杆菌	乳酸杆菌	酵母菌	肠球菌
疾病组 (<i>n</i> =106)	10.32±0.93	7.73±1.22	8.42±0.93	7.32±1.14	5.23±0.82	6.94±0.62
健康组 (<i>n</i> =55)	8.52±0.73	9.43±1.52	9.93±1.07	7.53±0.84	3.52±0.63	7.21±0.93
<i>t</i>	11.211	6.395	7.815	1.092	12.179	1.768
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	0.277	<0.001	0.079

2.2 观察组、对照组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率为 92.45% (49/53), 明显高于对照组的 69.81% (37/53), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 观察组、对照组患者临床疗效比较 [例 (%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between the observation group and the control group [cases (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组 (<i>n</i> =53)	24 (45.28)	25 (47.17)	4 (7.55)	49 (92.45)
对照组 (<i>n</i> =53)	14 (26.41)	23 (43.40)	16 (30.19)	37 (69.81)
χ^2	4.063	0.150	8.790	8.790
<i>P</i>	0.043	0.697	0.003	0.003

表 3 观察组、对照组患者治疗前后血糖情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of blood glucose between the observation group and the control group before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	空腹血糖/(mmol/L)		餐后 2 h 血糖/(mmol/L)		HbA _{1c} /%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (<i>n</i> =53)	9.43±2.87	5.04±1.15*	13.45±2.14	8.04±1.26*	7.98±1.32	7.14±1.05*
对照组 (<i>n</i> =53)	9.45±2.82	6.91±1.26*	13.49±2.08	10.69±1.37*	7.95±1.36	8.87±1.19*
<i>t</i>	0.035	7.904	0.096	10.266	0.114	7.860
<i>P</i>	0.971	<0.001	0.923	<0.001	0.909	<0.001

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

Note: vs. the same group before intervention, * $P < 0.05$

表 4 观察组、对照组患者治疗前后 BMI 和 VAT 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of BMI and VAT between the observation group and the control group before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	BMI (kg/m^2)		VAT (mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (<i>n</i> =53)	24.84±1.23	21.23±1.27*	43.67±12.35	35.74±10.65*
对照组 (<i>n</i> =53)	24.81±1.25	22.47±1.28*	42.89±14.24	40.65±12.67*
<i>t</i>	0.124	5.006	0.301	2.159
<i>P</i>	0.901	<0.001	0.763	0.033

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

Note: vs. the same group before intervention, * $P < 0.05$

2.5 观察组、对照组患者不良反应发生情况比较

观察组、对照组患者的不良反应发生率分别为 13.21% (7/53)、11.32% (6/53), 两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

3 讨论

糖尿病属于内分泌代谢性疾病, 其病因和发病机制较复

2 结果

2.1 疾病组、健康组患者的菌群分布比较

疾病组患者肠杆菌科细菌、酵母菌数量高于健康组, 双歧杆菌、拟杆菌数量低于健康组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 疾病组、健康组患者乳酸杆菌、肠球菌数量的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.3 观察组、对照组患者治疗前后血糖情况比较

治疗前, 两组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖及 HbA_{1c} 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖及 HbA_{1c} 水平均较治疗前明显降低, 且观察组患者明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 观察组、对照组患者治疗前后 BMI 和 VAT 比较

治疗前, 两组患者 BMI 和 VAT 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者 BMI 和 VAT 较治疗前明显降低, 且观察组患者明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 5 观察组、对照组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

Tab 5 Comparison of adverse drug reactions between the observation group and the control group [cases (%)]

组别	一过性厌食	恶心呕吐	一过性腹泻	合计
观察组 (<i>n</i> =53)	4 (7.55)	2 (3.77)	1 (1.89)	7 (13.21)
对照组 (<i>n</i> =53)	3 (5.66)	1 (1.89)	2 (3.77)	6 (11.32)
χ^2	0.151	0.339	0.339	0.086
<i>P</i>	0.697	0.559	0.559	0.768

杂, 发病率呈升高趋势。动物实验中, 葡萄糖摄入需在无菌动物接种正常菌群后, 以增加血液循环中葡萄糖和胰岛素水平^[8]。肠道菌群激发机体产生的细胞因子与胰岛素敏感性和葡萄糖代谢密切相关。因此, 可以推测糖尿病的发生发展与肠道菌群联系紧密。有研究表明, 双歧杆菌对糖耐量及糖诱发胰岛素分泌具有改善作用, 因此, 糖尿病患者肠道双歧杆菌的数量与糖尿病的发生发展有关^[9]。本研究结果表明, 疾病组患者肠杆菌科细菌、酵母菌数量高于健康组, 双歧杆菌、拟杆菌数量低于健

康组。提示血糖水平越高,患者菌群失调表现越明显。

目前,治疗超重型 2 型糖尿病的关键在于控制血糖,二甲双胍可增加胰岛素敏感性,降低胰岛素抵抗,降低肝糖输出^[10]。利拉鲁肽可根据机体需求控制胰岛素和胰升糖素分泌,延缓胃排空,其结构与天然胰高血糖素样肽-1 具有高度同源性^[11-12]。利拉鲁肽还能调节 B 细胞功能,促进血糖和收缩压降低,减轻体重,降低不良反应发生率^[13]。有研究结果表明,利拉鲁肽联合达格列净治疗糖尿病的疗效较好^[14]。本研究采用利拉鲁肽和二甲双胍联合治疗超重型 2 型糖尿病,理论上上述 2 药能够优势互补,发挥协同作用。本研究结果显示,观察组患者治疗总有效率明显高于对照组,提示利拉鲁肽联合二甲双胍治疗超重型 2 型糖尿病的疗效较好。利拉鲁肽将胰高血糖素样肽-1 第 34 位赖氨酸替换精氨酸,在第 26 位加上 16 碳棕榈酰脂肪侧链,与天然胰高血糖素样肽-1 约存在 97%同源,半衰期约为 13 h,1 日 1 次给药能够达到最佳降糖效果^[15]。既往研究结果证实,HbA_{1c} 是评估糖尿病疗效、调控治疗方案的“金标准”^[16]。本研究结果显示,治疗后观察组患者的空腹血糖、餐后 2 h 血糖及 HbA_{1c} 水平低于对照组,提示利拉鲁肽联合二甲双胍可有效改善超重型 2 型糖尿病患者的血糖水平。利拉鲁肽在降低体重和内脏脂肪方面具有一定优越性,可能与胰高血糖素样肽-1 促进脂联素表达,进而提高周旁组织胰岛素敏感性相关^[17]。有研究结果表明,利拉鲁肽单独使用或与其他药物联合应用均能降低患者体重^[18]。超声有利于对内脏脂肪和皮下脂肪进行定量,通过超声测得的 VAT 与 BMI 的相关性较好。本研究结果显示,治疗后观察组患者的 BMI 和 VAT 低于对照组,且两组患者总不良反应发生率相似,说明利拉鲁肽联合二甲双胍治疗超重型 2 型糖尿病,有利于降低患者内脏脂肪,且未新增不良反应。

综上所述,超重型 2 型糖尿病患者肠道内存在菌群失衡,肠杆菌科细菌和酵母菌数量增多,双歧杆菌和拟杆菌数量减少,利拉鲁肽联合二甲双胍治疗该病的疗效显著,有利于改善患者血糖水平,降低 BMI,减少内脏脂肪,且未新增不良反应。

参考文献

- [1] 王强梅,甄东户,苏姗,等. 肠道菌群与 2 型糖尿病[J]. 中国糖尿病杂志,2020,28(2):158-160.
- [2] 黄毅激,蔡美琴. 肠道微生物与生命早期健康[J]. 中国微生物学杂志,2019,31(2):233-238.
- [3] 曹敏,薛俊,董莽菁,等. 黄芩汤联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效及对肠道菌群构成、胰岛素信号转导分子水平影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(11):2792-2795.
- [4] Yan J, Yao B, Kuang H, et al. Liraglutide, Sitagliptin, and Insulin Glargine Added to Metformin: The Effect on Body Weight and Intrahepatic Lipid in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. *Hepatology*, 2019, 69(6):

- 2414-2426.
- [5] Li M, Yang Y, Jiang D, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin both in combination with metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(39):e8161.
- [6] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 2 型糖尿病基层诊疗指南(实践版·2019) [J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(9):810-818.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病医学营养治疗指南(2013) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2015, 7(2):73-88.
- [8] Zhang D, Jin W, Wu R, et al. High Glucose Intake Exacerbates Autoimmunity through Reactive-Oxygen-Species-Mediated TGF- β Cytokine Activation [J]. *Immunity*, 2019, 51(4):671-681. e5.
- [9] 邢英,郑嵘,姜春晖,等. 二甲双胍对 2 型糖尿病合并肥胖患者肠道细菌群落结构和功能的影响 [J]. *中华临床营养杂志*, 2020, 28(3):170-176.
- [10] Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(5):1009-1016.
- [11] 王欣,雷琳,卢彩平,等. 利拉鲁肽对超重,肥胖 2 型糖尿病患者内脏脂肪的影响 [J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(5):536-539,544.
- [12] Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10192):39-50.
- [13] 姚爱红. 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病效果及对患者血脂、颈动脉内膜中层厚度的影响 [J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(4):518-520.
- [14] 王万民. 利拉鲁肽与达格列净联合治疗肥胖 2 型糖尿病的疗效探讨 [J]. *现代诊断与治疗*, 2019, 30(19):3369-3370.
- [15] 郑坤杰,张雪坤,耿建林. 利拉鲁肽与胰岛素强化治疗初诊肥胖的 2 型糖尿病对患者糖脂代谢、炎症、肠道菌群及脂联素表达的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(22):2420-2423.
- [16] Lingvay I, Desouza CV, Lalic KS, et al. A 26-Week Randomized Controlled Trial of Semaglutide Once Daily Versus Liraglutide and Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Suboptimally Controlled on Diet and Exercise With or Without Metformin [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(9):1926-1937.
- [17] 孙晓方,王越,赵文娟,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.
- [18] 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*, 2020, 80(2):147-165.

(收稿日期:2020-12-10)

《中国医院用药评价与分析》的网址:<http://yypf-china.com>
欢迎订阅,欢迎投稿!