· 论著 ·

利拉鲁肽对初诊肥胖 2 型糖尿病患者成纤维细胞生长因子 21 和调节性 T 细胞及血清肝酶的影响

卢燕[1], 王晶璞[1], 刘莉红[2], 冯克娜[1], 郑美斯[1]
(河北保定市第二医院, a 内分泌科, b 核医学科, 071051)

［摘要］ **目的** 探讨分析利拉鲁肽治疗对初诊肥胖 2 型糖尿病患者成纤维细胞生长因子 21(FGF-21)、调节性 T 细胞及血清肝酶的影响。**方法** 选择门诊诊断的 81 例初诊肥胖 2 型糖尿病患者, 将其按照随机数字表法分为观察组 41 例、对照组 40 例。对照组给予二甲双胍治疗, 观察组在对照组基础上给予利拉鲁肽, 两组连续治疗 16 周。比较两组患者治疗前后血糖、体质指数变化情况, 血浆 FGF-21 水平、外周血 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg 细胞比例以及血清肝酶指标变化。**结果** 两组患者治疗后体质指数及血糖均显著降低($P<0.05$), 且观察组降低程度更为显著($P<0.05$)。治疗后两组患者外周血 FGF-21 水平、血清肝酶水平均显著降低($P<0.05$), 且治疗后观察组患者外周血 FGF-21 水平、血清肝酶水平均显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后两组患者 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$Treg细胞比例较治疗前显著升高($P<0.05$), 且治疗后观察组患者 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg 细胞比例显著高于对照组($P<0.05$)。**结论** 利拉鲁肽治疗初诊肥胖 2 型糖尿病可有效降低 FGF-21 水平、提高调节 T 细胞比例以及降低血清肝酶水平。

［关键词］ 糖尿病, 2 型; 肥胖症; 利拉鲁肽; 成纤维细胞生长因子; T 淋巴细胞, 调节性
DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2019.04.016

Effects of liraglutide on FGF-21, regulatory T cells and serum hepatic enzymes in newly diagnosed obese type 2 diabetes mellitus

*Lu Yan**, *Wang Jingpu*, *Liu Lihong*, *Feng Ke'na*, *Zheng Meisi* (* *Department of Endocrinology*, *Baoding Second Hospital*, *Baoding* 071051, *China*)

［**Abstract**］ **Objective** To investigate the effects of liraglutide on FGF-21, regulatory T cells and serum liver enzymes in newly diagnosed obese type 2 diabetic patients. **Methods** 81 newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes mellitus were randomly divided into observation group (41 cases) and control group (40 cases). The control group was treated with metformin. The observation group was treated with liraglutide on the basis of the control group. The two groups were treated continuously for 16 weeks. The changes of blood glucose, body mass index, plasma FGF-21 level, peripheral blood $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg cell ratio and serum hepatic enzyme index were compared between the two groups before and after treatment. **Results** BMI and blood glucose of the two groups were significantly decreased after treatment ($P<0.05$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of peripheral blood FGF-21 and serum liver enzymes in the two groups were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), and the levels of peripheral blood FGF-21 and serum liver enzymes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the ratio of $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg cell the two groups was significantly higher than that before treatment ($P<0.05$), and the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Liraglutide can effectively decrease level of FGF-21, increase the proportion of T cells and decrease the level of serum liver enzymes.

［**Keywords**］ Diabetes mellitus, type 2; Obesity; Liraglutide; Fibroblast growth factors; T-lymphocytes, regulatory

---

基金项目: 河北省保定市科学研究与发展计划项目(20170254)
作者简介: 卢燕, 副主任医师, Email: zyy666hb@163.com

2 型糖尿病是目前临床内分泌科最为常见的疾病,患者除了糖代谢异常外,还可引起机体多系统慢性并发症的发生,对人类生命健康造成严重威胁[1]。尤其对于合并肥胖症的 2 型糖尿病患者而言,由于机体过多的脂肪分泌多种脂肪因子,可加重患者代谢紊乱,对 2 型糖尿病疾病发展进程及其相关并发症的发生发展密切相关[2-3]。利拉鲁肽是一种胰岛素样肽-1(GLP-1)类似物,该类物质主要以葡萄糖依赖的方式刺激机体分泌内源性胰岛素,同时可有效抑制胰高血糖素的分泌,从而发挥其降糖作用,同时有效调节胃排空以及食物摄取,对肥胖症患者的体质量减轻具有积极作用[4]。成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)作为目前新发现的一种内源性调节物质代谢因子,其在代谢性疾病调节方面具有着重要生理作用[5]。本研究探讨分析利拉鲁肽治疗对初诊肥胖 2 型糖尿病患者 FGF-21、调节性 T 细胞及血清肝酶的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 3 月至 2017 年 6 月在保定市第二医院内分泌门诊诊断的 81 例初诊肥胖 2 型糖尿病患者,其中男性 46 例、女性 35 例;年龄范围 29 ~ 68 岁,年龄(45.28 ± 8.39)岁;体质指数(BMI)范围 28 ~ 35 kg/m^2, BMI(30.85 ± 2.94) kg/m^2;平均腰围(96.48 ± 6.95)cm。按照随机数字表法将患者分为观察组 41 例、对照组 40 例,并比较两组患者临床资料,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究方案经我院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合《中国糖尿病指南 2017 版》中 2 型糖尿病相关诊断标准[6];②患者 BMI ≥ 28 kg/m^2;③患者及家属均知情且自愿参与本次研究。排除标准:①合并严重肝肾功能不全患者;②合并糖尿病相关严重并发症或糖尿病酮症患者;③合并心脑血管疾病患者;④合并恶性肿瘤及神经系统、精神系统、免疫系统疾病、血液系统疾病患者;⑤哺乳期及妊娠期妇女。

1.3 方法 两组患者均接受统一的糖尿病健康教育,同时采取相同的生活干预方式、运动锻炼以及饮食控制等。对照组患者给予二甲双胍(北京双鹤现代医药技术有限责任公司生产),1 克/次,2 次/天。观察组在对照组基础上给予利拉鲁肽(丹麦,Novo Nordisk A/S 生产)皮下注射,0.6 毫克/次,1 次/天。两组患者均连续治疗 16 周,若患者出现低血糖事件,则适当降低药物使用剂量。

1.4 观察指标 ① 比较两组患者前后 BMI、空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPG)变化情况; ② 采用酶联免疫吸附法测定患者治疗前后外周血 FGF-21 水平;③ 比较两组患者治疗前后血清肝酶水平,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、γ 谷氨酰转肽酶(GGT); ④ 采用流式细胞技术检测两组患者治疗前后 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg 细胞比例。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较为成组 t 检验,组内治疗前后比较为配对 t 检验;计数资料以例数及率描述,比较采用 χ^2 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者体质指数及血糖变化 两组患者治疗后体质指数及血糖均显著降低($P < 0.05$),且治疗后观察组患者显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后外周血 FGF-21 比较 治疗后两组患者外周血 FGF-21 水平均显著降低($P < 0.05$),且治疗后观察组患者外周血 FGF-21 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者体质指数及血糖变化($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	BMI(kg/m^2)	FPG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)
对照组	治疗前	40	31.02 ± 2.76	9.18 ± 1.67	11.95 ± 2.36
	治疗后	40	28.75 ± 1.95	7.14 ± 1.24	9.85 ± 1.37
配对 t 值,P 值			6.188, < 0.001	3.875, < 0.001	4.164, < 0.001
观察组	治疗前	41	30.26 ± 3.12	9.27 ± 1.85	12.05 ± 2.18
	治疗后	41	26.17 ± 2.14	5.94 ± 1.08	8.64 ± 1.20
配对 t 值,P 值			6.072, < 0.001	15.486, < 0.001	7.541, < 0.001
两组比较	治疗前		1.154, 0.252	0.228, 0.820	0.197, 0.844
(成组 t 值,P 值)	治疗后		5.636, < 0.001	4.615, < 0.001	4.202, < 0.001

注:BMI 为体质指数;FPG 为空腹血糖;2 hPG 为餐后 2 h 血糖

表 3　两组患者治疗前后血清肝酶水平比较($\bar{x} \pm s$, u/L)

组别	时间	例数	ALT	AST	GGT
对照组	治疗前	40	26.01 ± 5.95	23.58 ± 3.25	29.25 ± 3.97
	治疗后	40	22.31 ± 4.51	20.69 ± 2.73	25.46 ± 3.16
配对 t 值, P 值			2.029, 0.049	2.574, 0.014	7.050, <0.001
观察组	治疗前	41	25.65 ± 5.49	23.74 ± 3.94	29.85 ± 4.21
	治疗后	41	19.57 ± 4.12	18.75 ± 2.58	21.07 ± 3.74
配对 t 值, P 值			4.166, <0.001	4.477, <0.001	6.197, <0.001
两组比较	治疗前		0.281, 0.779	0.198, 0.844	0.656, 0.514
(成组 t 值, P 值)	治疗后		2.837, 0.006	3.266, 0.002	5.671, <0.001

注:ALT 为丙氨酸氨基转移酶;AST 为天冬氨酸氨基转移酶;GGT 为 γ 谷氨酰转肽酶

表 2　两组患者治疗前后外周血 FGF-21 水平($\bar{x} \pm s$, μg/L)

组别	例数	治疗前	治疗后	t_1 值	P_1 值
对照组	40	1.91 ± 0.62	1.65 ± 0.32	2.584	0.013
观察组	41	1.95 ± 0.56	1.40 ± 0.35	11.595	<0.001
t_2 值		0.303	3.334		
P_2 值		0.763	0.001		

注:t_1 值、P_1 值为同组内治疗前后比较结果;t_2 值、P_2 值为两组间比较结果

2.3　两组患者治疗前后血清肝酶水平　治疗后两组患者血清肝酶水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且治疗后观察组患者血清肝酶水平显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4　两组患者治疗前后 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg 细胞比例　治疗后两组患者 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg 细胞比例较治疗前显著升高($P < 0.05$),且治疗后观察组患者 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg 细胞比例显著高于对照组($P < 0.05$),详细数据见其他比较参见表 4。

表 4　两组患者治疗前后 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg 细胞比例($\bar{x} \pm s$, %)

组别	例数	治疗前	治疗后	t_1 值	P_1 值
对照组	40	3.69 ± 0.52	4.72 ± 0.50	9.441	<0.001
观察组	41	3.74 ± 0.48	5.17 ± 0.68	8.955	<0.001
t_2 值		0.447	3.372		
P_2 值		0.656	0.001		

注:t_1 值、P_1 值为同组内治疗前后比较结果;t_2 值、P_2 值为两组间比较结果

3　讨论

研究[7-10]显示,肥胖症既是 2 型糖尿病发病的病因之一,同时也是糖尿病患者常见并发症之一,此外,2 型糖尿病合并肥胖是糖尿病患者引发心血管疾病的独立危险因素[11]。因此目前临床广泛认为,在治疗肥胖 2 型糖尿病患者过程中,除了关注患者血糖控制情况外,还需要根据患者的情况,给予患者适当的减重治疗[12]。相关药理研究证实,利拉鲁肽可有效抑制胰岛 B 细胞的死亡,并促进胰岛 B 细胞的增殖分化,从而可有效刺激机体合成分泌胰岛素,在降低食欲以及摄食量的同时,帮助减轻患者体质量[13]。此外,研究显示,利拉鲁肽可有效升高下丘脑弓状核 CARTmRNA 水平,从而中度减缓餐后胃排空率,减少患者饥饿感,从而降低体质量,并改善胰岛素抵抗,有助于机体良性循环的形成[14]。

本研究探讨分析利拉鲁肽治疗对初诊肥胖 2 型糖尿病患者 FGF-21、调节性 T 细胞及血清肝酶的影响,研究结果显示,两组患者治疗后体质指数及血糖均显著降低($P < 0.05$),且治疗后观察组患者显著低于对照组($P < 0.05$)。与学者研究报道结果相似[15],利拉鲁肽联合二甲双胍治疗初诊肥胖 2 型糖尿病临床效果更为显著,有助于患者体质指数的降低以及血糖的控制。学者报道显示,利拉鲁肽联合二甲双胍治疗方案,可有效改善胰岛素抵抗,同时显著降低患者体质量,且 86% 降低体质量为脂肪组织的减少,尤其是腹部内脏脂肪的减少[16]。FGF-21 是人体肝脏脂质代谢的一种重要调节因子,肥胖 2 型糖尿病患者由于存在肥胖、脂质代谢障碍等因素,导致机体 FGF-21 水平升高。研究结果显示,治疗后观察组患者外周血 FGF-21 降低程度显著优于对照组($P < 0.05$)。提示利拉鲁肽治疗可有效调节肥胖 2 型糖尿病患者脂质代谢障碍。转氨酶改变是胰岛素抵抗引起肝脏脂质代谢异常以及机体氧化应激增加,由于肝细胞损伤以及肝脏脂肪沉淀所引起的机体反应[17]。研究显示,血清肝酶学指标,如 AST、ALT 以及 GGT 可能提示肝脏脂肪的聚集程度,因此可将其作为胰岛素抵抗或肥胖的标志物。本研究结

果显示,治疗后观察患者血清肝酶水平改善程度优于对照组。提示治疗后两组患者肝脏脂肪有所缓解,机体状态有所改善,其中利拉鲁肽联合运用效果更佳。调节性 T 细胞(Treg)是具有免疫调节作用的一类 T 细胞,Treg 细胞在机体自身免疫反应、免疫平衡调节等方面均有着重要作用。目前将 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$Treg细胞作为 Treg 细胞[18]。研究显示,治疗后观察组患者 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$Treg 细胞比例较升高程度优于对照组。与相关研究报道[19]结果相似,肥胖 2 型糖尿病患者可出现 Treg 细胞数量的显著下降,同时 Terg 细胞异常可能与患者胰岛素抵抗存在密切关系,提示利拉鲁肽可有效改善肥胖 2 型糖尿病患者调节性 T 细胞比例。

综上所述,利拉鲁肽治疗初诊肥胖 2 型糖尿病可有效降低患者体质指数以及血糖水平,同时降低 FGF-21 水平、提高调节 T 细胞比例以及降低血清肝酶水平。

参考文献

[1] 范世宏,毛玉山. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗初诊肥胖 2 型糖尿病的临床效果分析[J]. 中国现代医生,2016,54(11):26-28,38.

[2] 贺菲菲,宋民喜,徐琳,等. 利拉鲁肽联合基础胰岛素对初诊 2 型糖尿病合并肥胖患者血糖控制、血脂代谢及氧化应激的影响[J]. 海南医学院学报,2018,24(2):173-176,180.

[3] LØNNBERG A S, SKOV L, SKYTTHE A, et al. Association of psoriasis with the risk for type 2 diabetes mellitus and obesity[J]. Jama Dermatology, 2016, 152(7): 761-767.

[4] 龚敏,王爱华. 二甲双胍和瑞舒伐他汀联合用于治疗初诊肥胖型 2 型糖尿病的疗效观察[J]. 河北医学,2018,24(2):251-255.

[5] SHOUKRY A, SHALABY S M, EL-ARABI BDEER S, et al. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. Iubmb Life, 2016, 68(7): 544-556.

[6] 贾伟平. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[R]. 北京:中华医学会糖尿病学分会,2017.

[7] 张伟,马维青,吕芳, 等. 新诊断 2 型糖尿病伴腹型肥胖患者胰岛 A 和 B 细胞功能与血尿酸的相关性[J]. 中国临床保健杂志,2017,20(1):61-63.

[8] 胡红琳,王长江. 肥胖 2 型糖尿病患者的治疗[J]. 中国临床保健杂志,2014,17(1):16-20.

[9] 谢元亮,金朝林,赵湜,等. 2 型糖尿病初诊患者肝脏脂肪含量的相关因素[J]. 广东医学,2015,36(5):741-743.

[10] 周书明,尹秋生,曹少军. 内脏型肥胖、全身性肥胖与老年糖尿病、糖耐量受损患者之间的关系[J]. 中国临床保健杂志,2008,11(6):649-650.

[11] 年秀玲,王生力. 利拉鲁肽配合健康教育治疗初诊肥胖 2 型糖尿病的临床观察[J]. 中国现代医生,2014,52(14):128-129,132.

[12] 陈桂平,王亚非,邢小燕,等. 强化运动干预对初诊肥胖 2 型糖尿病患者体质指数、血糖及血脂的影响[J]. 中国医刊,2014,49(7):89-90.

[13] 刘新宝,崔艳敏,李喜涛,等. 二甲双胍和瑞舒伐他汀联合用于治疗初诊肥胖型 2 型糖尿病患者时对 hs-CRP 水平的影响[J]. 河北医药,2015,37(21):3295-3297.

[14] DE ARAÃJO I M, SALMON C E, NAHAS A K, et al. Marrow adipose tissue spectrum in obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(1): 21-30.

[15] 王硕,陈胜武,张晓妍,等. 阿卡波糖、二甲双胍联合胰岛素类似物治疗肥胖糖尿病短期疗效[J]. 医学与哲学,2014,35(3):59-60,65.

[16] PIETRANI N T, FERREIRA C N, RODRIGUES K F, et al. Proresolving protein Annexin A1: The role in type 2 diabetes mellitus and obesity[J]. Biomed Pharmaco Ther, 2018, 103(11): 482-489.

[17] 谭丽艳,齐亚灵,李洪源,等. 初诊老年肥胖 2 型糖尿病患者血清 nesfatin-1 及 apelin 水平与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国老年学杂志,2014,34(8):2034-2035.

[18] 潘佳秋,王萌,郭晓闻,等. 肥胖对初诊 2 型糖尿病患者血清 β 抑制素 2 及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国全科医学,2014,17(11):1238-1240.

[19] RIDDY D M, DELERIVE P, SUMMERS R J, et al. G Protein-coupled receptors targeting insulin resistance, obesity, and type 2 diabetes mellitus[J]. Pharmacol Rev, 2018, 70(1): 39-67.

(收稿日期:2018-12-20)