

司美格鲁肽联合阿卡波糖治疗超重及肥胖 2 型糖尿病的临床研究

门衡全¹, 王娟², 贾彦青³, 杨博³, 郑凝^{1*}

1. 天津市北辰医院 内分泌科, 天津 300400

2. 天津市北辰区小淀镇社区卫生服务中心, 天津 300400

3. 天津市北辰医院 心内科, 天津 300400

摘要: **目的** 探讨司美格鲁肽联合阿卡波糖治疗超重及肥胖 2 型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 8 月—2022 年 8 月天津市北辰医院收治的 2 型糖尿病患者 100 例, 随机分为对照组 (50 例) 和治疗组 (50 例)。对照组患者口服阿卡波糖片, 起始剂量为 50 mg/次, 3 次/d, 随后逐渐增加至 100 g/次, 3 次/d。在对照组的基础上, 治疗组皮下注射司美格鲁肽注射液, 1.0 mg/次, 1 次/周。两组患者用药 12 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、空腹胰岛素 (FINS)、三酰甘油 (TC)、胆固醇 (TG)、体质指数 (BMI)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者临床有效率为 96.00%, 明显高于对照组 (84.00%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 HbA1c、FBG、2 h PG、FINS、TC、TG、BMI、HOMA-IR、IL-6、IL-1 β 、Lp-PLA2 和 CRP 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组这些指标水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 司美格鲁肽联合阿卡波糖治疗超重及肥胖 2 型糖尿病效果确切, 可有效改善胰岛素的抵抗, 降低超重及肥胖患者糖代谢水平, 并可减弱机体炎症反应状态。

关键词: 司美格鲁肽注射液; 阿卡波糖片; 2 型糖尿病; 超重; 肥胖; 糖化血红蛋白; 空腹血糖; 体质指数; C 反应蛋白

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)10-2521-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.10.023

Clinical study on semaglutide combined with acarbose in treatment of type 2 diabetes of overweight and obese

MEN Heng-tong¹, WANG Juan², JIA Yan-qing³, YANG Bo³, ZHENG Ning¹

1. Department of Endocrinology, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

2. Community Health Service Center of Xiaodian Town, Beichen District, Tianjin 300400, China

3. Department of Cardiology, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of semaglutide combined with acarbose in treatment of type 2 diabetes of overweight and obese. **Methods** Patients (100 cases) with type 2 diabetes of overweight and obese in Tianjin Beichen Hospital from August 2021 to August 2022 were randomly divided into control (50 cases) and treatment (50 cases) group. Patients in the control group were *po* administered with Acarbose Tablets, the initial dose was 50 mg/time, three times daily, and the following dose was increased to 100 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were subcutaneous injection administered with Semaglutide Injection on the basis of the control group, 1 mg/time, once weekly. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the levels of HbA1c, FBG, 2 h PG, FINS, TC, TG, BMI, HOMA-IR, IL-6, IL-1 β , Lp-PLA2 and CRP in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 96.00%, which was significantly higher than that of the control group (84.00%, $P < 0.05$). After treatment, the levels of HbA1c, FBG, 2 h PG, FINS, TC, TG, BMI, HOMA-IR, IL-6, IL-1 β , Lp-PLA2 and CRP were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and the levels of these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The effect of acarbose combined with semaglutide in treatment of type 2 diabetes of overweight and obese is accurate, it can effectively improve insulin

收稿日期: 2023-03-30

基金项目: 天津市北辰区科技发展计划项目 (SHGY2020010)

作者简介: 门衡全, 本科, 主治医师, 研究方向为糖尿病等代谢性疾病。E-mail: menhengtong@126.com

*通信作者: 郑凝, 博士研究生, 主任医师, 研究方向为糖尿病等代谢性疾病。E-mail: bcyylaozheng@163.com

resistance, reduce the level of glucose metabolism in overweight and obese patients, and reduce the state of inflammatory reaction.

Key words: Semaglutide Injection; Acarbose Tablets; type 2 diabetes; overweight; obesity; HbA1c; FBG; BMI; CRP

糖尿病是由环境、肥胖、遗传等多种因素引起的,体内高血糖的代谢性疾病^[1]。各种病因作用于机体上,致使胰岛素产生抵抗情况,胰岛 β 细胞功能受损,引起胰岛素分泌功能发生异常,进而诱发体内糖代谢紊乱,从而诱发糖尿病^[2]。糖代谢紊乱则表示机体能量物质的吸收失去平衡,并且脂肪分解、游离脂肪酸合成、蛋白质转运等异常,最终引起全身各种疾病的产生^[3]。研究证实,长期处于高血糖状态下,外周细胞产生对葡萄糖的抵抗,对葡萄糖的利用减少,机体脂肪及蛋白质分解增多,易造成机体双重损伤^[4]。司美格鲁肽具有改善餐后血糖的功效,同时减少血糖大波动,并减弱炎症因子的表达,使患者血糖维持在正常水平^[5]。阿卡波糖能降低葡萄糖生成量,促进胰岛 β 细胞功能增强,使胰岛素敏感提升,并达到降低空腹及餐后血糖含量^[6]。为此,本研究探讨采用司美格鲁肽与阿卡波糖联合治疗超重及肥胖2型糖尿病的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2021年8月—2022年8月天津市北辰医院内分泌科收治的100例2型糖尿病患者为研究对象,其中男41例,女59例;年龄43~78岁,平均年龄 (60.53 ± 1.58) 岁;病程2.5~18年,平均病程 (10.25 ± 1.74) 年;体质量73~101 kg,平均体质量 (87.32 ± 1.64) kg;体质量指数(BMI)为 (28.49 ± 1.31) kg/m²。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[7]诊断标准;(2)符合世界卫生组织(WHO)糖尿病临床诊断标准^[8],有糖尿病症状,且随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L、空腹血糖(FBG) ≥ 7.0 mmol/L、餐后2 h血糖(2 h PG) ≥ 11.1 mmol/L的患者;(3)规律饮食、适量运动者;(4) BMI ≥ 28 ;(5)患者签订知情同意书。

排除标准:(1)有全身其他组织或器官的原发或继发严重急性病症者;(2)药物过敏或有相关禁忌症者;(3)妊娠及哺乳妇女;(4)近半月发生过或现在有糖尿病急性并发症者;(5)精神性疾病。

1.3 药物

阿卡波糖片由拜耳医药保健有限公司生产,规

格50 mg/片,产品批号202107029、202205027。司美格鲁肽注射液由Novo Nordisk A/S生产,规格1.34 mg/mL,产品批号202106016、202204030。

1.4 分组及治疗方法

数字随机法将患者分为对照组(50例)和治疗组(50例),其中对照组患者男21例,女29例;年龄43~75岁,平均年龄 (60.79 ± 1.51) 岁;病程2.5~16年,平均病程 (10.31 ± 1.70) 年;体质量73~98 kg,平均体质量 (87.16 ± 1.29) kg; BMI (28.50 ± 1.27) kg/m²。治疗组患者男20例,女30例;年龄45~78岁,平均年龄 (60.81 ± 1.57) 岁;病程4.3~18年,平均病程 (10.46 ± 1.72) 年;体质量78~101 kg,平均体质量 (87.07 ± 1.48) kg; BMI (28.51 ± 1.24) kg/m²。两组资料中年龄、性别、病程、体质量、BMI比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服阿卡波糖片,起始剂量为50 mg/次,3次/d,随后逐渐增加至100 g/次,3次/d。在对照组的基础上,治疗组皮下注射司美格鲁肽注射液,1.0 mg/次,1次/周。两组患者用药12周。

1.5 疗效评价标准^[9]

显效:FBG、2 h PG下降至正常范围, BMI下降 ≥ 4 kg/m²。有效:FBG、2 h PG下降幅度超过治疗前20%, BMI下降 ≥ 2 kg/m²。无效:糖代谢指标均无改变,体质量未见下降。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 相关指标 受试者均抽取空腹血液5 mL,置入抗凝管中,使用美国通用6300型全自动生化分析仪检测,对糖化血红蛋白(HbA1c)、FBG、2 h PG、空腹胰岛素(FINS)、三酰甘油(TC)、胆固醇(TG)指标测定,按试剂标准操作。同时记录患者治疗前后的体重质值数(BMI)指标,并进行一同分析。

1.6.2 胰岛素抵抗 所有受试者在治疗前后,均对机体胰岛素抵抗评测,同时采用稳态模型测算评估,对胰岛素抵抗值数(HOMA-IR)测定,按计算公式 $FPG \times Fins / 22.5$ 测算。

1.6.3 血清因子水平 治疗前后,采集患者肘静脉血5 mL,使用离心机分离15 min(3 000 r/min),采用酶联免疫吸附测定法,进行检测白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、脂蛋白相关磷脂

酶 A2 (Lp-PLA2)、C 反应蛋白 (CRP) 水平测定, 试验均严格按照试剂盒操作说明书执行。

1.7 不良反应观察

患者药物治疗期间, 对比机体所发生的不良反应情况。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件处理, 计数资料用 χ^2 检验, 以百分比表示; 计量资料用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者临床有效率为 96.00%, 明显高于对照组有效率 (84.00%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组糖代谢指标比较

治疗后, 两组患者糖代谢中 HbA1c、FBG、2hPG、FINS 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 而治疗后治疗组 HbA1c、FBG、2 h PG、FINS 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者相关指标比较

治疗后, 两组患者 TC、TG、BMI、HOMA-IR 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 TC、TG、BMI、HOMA-IR 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学因子水平比较

治疗后, 两组患者血清炎症因子 IL-6、IL-1 β 、Lp-PLA2、CRP 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 IL-6、IL-1 β 、Lp-PLA2、CRP 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良分析比较

治疗后, 两组患者药物不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

3 讨论

肥胖症是环境与遗传因素作用下产生的代谢性疾病, 其形成机制与糖尿病息息相关, 由于超重或肥胖的快速发展趋势, 导致 2 型糖尿病的患者数也

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	29	13	8	84.00
治疗	50	41	7	2	96.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组糖代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on glucose metabolism indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HbA1c/%	FBG/(mmol·L ⁻¹)	2 h PG/(mmol·L ⁻¹)	FINS/(mU·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	9.67 ± 1.24	8.79 ± 0.84	12.25 ± 1.61	13.84 ± 2.95
		治疗后	8.14 ± 0.92*	7.29 ± 0.57*	10.72 ± 1.15*	11.59 ± 1.48*
治疗	50	治疗前	9.75 ± 1.31	8.85 ± 0.76	12.34 ± 1.48	13.76 ± 2.87
		治疗后	6.46 ± 0.51*▲	5.54 ± 0.38*▲	8.39 ± 0.87*▲	9.12 ± 1.15*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 TC、TG、BMI 和 HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on TC, TG, BMI, and HOMA-IR between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	BMI/(kg·m ⁻²)	HOMA-IR
对照	50	治疗前	5.79 ± 0.84	3.05 ± 0.94	29.68 ± 1.24	2.13 ± 0.78
		治疗后	4.16 ± 0.77*	2.67 ± 0.52*	27.89 ± 1.15*	1.90 ± 0.52*
治疗	50	治疗前	5.86 ± 0.82	3.08 ± 0.88	29.73 ± 1.26	2.16 ± 0.69
		治疗后	3.59 ± 0.63*▲	1.61 ± 0.37*▲	24.61 ± 0.97*▲	1.18 ± 0.25*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清学因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-1β/(pg·mL ⁻¹)	Lp-PLA2/(ng·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	52.45±8.67	116.27±11.52	269.48±17.35	16.34±5.28
		治疗后	40.73±6.14*	97.84±8.13*	233.40±15.91*	10.21±3.17*
治疗	50	治疗前	52.39±8.55	116.36±11.46	269.57±17.26	16.41±5.36
		治疗后	25.81±4.05*▲	88.60±5.27*▲	198.23±13.67*▲	6.27±1.14*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组药物不良比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	腹泻/例	低血糖反应/例	皮疹/例	发生率/%
对照	50	3	2	0	2	14.00
治疗	50	1	1	1	1	8.00

急剧上升^[10]。胰岛素信号在细胞内的运输转运损伤,可严重影响胰岛β细胞的功能,减少胰岛素输出,并加速胰岛β细胞的消耗速度,此即是“糖尿病的脂毒性”或“脂质过载”^[11]。高糖可与高脂交叉合作起效,高血糖环境可大幅减少游离脂肪酸的消耗和胆固醇的合成,从而加速两者量的持续积累,导致胰岛β细胞功能受损,形成胰岛细胞消耗到毒性物质积累,再到细胞损伤的反复过程^[12]。当机体能量摄取太多时,脂肪合成就会增多,当脂肪合成与分解失衡时就会产生肥胖^[13]。而当能量消耗较多时,体内会分泌胰岛素来加速脂肪的分解以获得能量^[14]。故肥胖患者脂质积累过度时,常造成炎症因子反应的增加,并继发胰岛素抵抗,引起糖尿病持续的发生发展,为此,BMI的降低可使糖代谢异常得到控制^[15]。司美格鲁肽属于多肽类药物,可改善胰岛β细胞功能,以致达到降糖、调脂、减重等作用^[16]。阿卡波糖为α-葡萄糖苷酶抑制剂,促使机体的淀粉分解成葡萄糖速度放缓,降低肠道的吸收率,从而达到餐后与空腹的血糖升高情况^[17]。

本研究结果显示,治疗后与对照组比较,治疗组的HbA1c、FBG、2hPG、FINS水平均较低。说明司美格鲁肽与阿卡波糖一同治疗,能改善患者临床症状,可降低空腹及餐后血糖水平含量,患者机体糖代谢表达得以有效调节,患者整体机能恢复较好。本研究结果显示,与对照组比较,治疗组治疗后的血脂(TC、TG)、BMI、HOMA-IR指数及IL-6、IL-1β、Lp-PLA2、CRP水平均较低。说明司美格鲁肽与阿卡波糖联合治疗,能够调节胰岛素分泌,

缓解患者胰岛素抵抗,诱导外周组织对胰岛素更加敏感,并可以降低体重的作用。其中IL-6是炎症中重要的细胞因子,其水平升高可影响脂质分解障碍,诱发高血脂症,对身体造成影响。IL-1β属于重要调节因子,水平表达升高可诱发胰岛β细胞损伤加重,致使病情较差^[18]。Lp-PLA2是多炎症反应调节物,其水平升高可促进内皮细胞对IL-6、IL-1β等因子的释放,导致炎症联级反应,致使病程迁延^[19]。CRP是急性炎症反应因子,水平升高是肥胖患者体内脂肪细胞分泌过量,以致作用于肝脏所引发^[20]。

综上所述,阿卡波糖与司美格鲁肽协同治疗效果确切,可有效改善胰岛素的抵抗,能降低超重及肥胖患者糖代谢水平,并可减弱机体炎症反应状态,且安全有效,值得临床借鉴应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 潘长玉,金文胜. 2型糖尿病流行病学[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(5): i0001-i0005.
- [2] 胡传峰,李立明. 2型糖尿病体质因素流行病学研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2001, 9(1): 52-54.
- [3] 贾伟平. 胰岛素抵抗在 2 型糖尿病发病机制中的作用[J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(3): 443-446.
- [4] 卢汶. 2 型糖尿病危险因素的评估[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(1): 55-57.
- [5] 杨曦,何欣瑶,雷相国. 司美格鲁肽对非糖尿病超重或肥胖成年人群减重作用的系统评价[J]. 广西医学, 2022, 44(19): 2285-2291.
- [6] 魏爱生,王甫能,陈苹,等. 甘精胰岛素联合格列美脲及阿卡波糖治疗 2 型糖尿病患者 24 小时动态血糖

- 变化 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(4): 325-326.
- [7] 贾伟平. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中华医学会糖尿病学分会, 2017, 30(8): 893-942.
- [8] 李雪莉, 姜亚云, 张景玲, 等. WHO 与美国糖尿病学会糖尿病诊断标准异同的探讨 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16(2): 87-90.
- [9] 迟家敏. 实用糖尿病学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 503-510.
- [10] 汪会琴, 胡如英, 武海滨, 等. 2 型糖尿病报告发病率研究进展 [J]. 浙江预防医学, 2016, 28(1): 37-39.
- [11] 李光伟. 胰岛素抵抗和 β 细胞功能不良在 2 型糖尿病发病上的作用 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(3): 250-251.
- [12] Patel D. Safety of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes [J]. *J Am Assoc Nurse Pract*, 2018, 30(1): S29-S42.
- [13] 窦京涛. 肥胖与 2 型糖尿病关系新认识 [J]. 药品评价, 2018, 15(3): 5.
- [14] Kohler L N, Florea A, Kelley C P, *et al*. Higher plasma selenium concentrations are associated with increased odds of prevalent type 2 diabetes [J]. *J Nutr*, 2018, 148(8): 1333-1340.
- [15] 李慧, 邹大进. 2 型糖尿病及肥胖与慢性炎症因子 [J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(11): 1244-1246.
- [16] 杜桂平, 高胜男, 齐冉, 等. 司美格鲁肽注射液治疗 2 型糖尿病药物经济学系统评价 [J]. 中国药业, 2022, 31(16): 110-114.
- [17] 吴国亭, 韩玉麒, 于永春, 等. 阿卡波糖对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(9): 535-538.
- [18] 张爱武, 倪丹, 董照军. 2 型糖尿病患者血清 IL-1 β 、IL-6 水平检测 [J]. 微循环学杂志, 2006, 16(1): 77.
- [19] 陈旭, 浦芸芸, 顾诚豪. 血清中脂蛋白相关磷脂酶 A2 在 2 型糖尿病及并发症发展中作用分析 [J]. 贵州医药, 2018, 42(12): 377-379.
- [20] 孙宗钦, 季海生. 2 型糖尿病患者 CRP 检测的临床意义 [J]. 医学检验与临床, 2005(5): 57.

[责任编辑 金玉洁]