

利拉鲁肽对腹型肥胖 2 型糖尿病患者肠道菌群及脂肪细胞因子水平的影响

李敏 高瑞超 张志佳 刘璇 童玉环 檀增桓
(邯郸市中心医院内分泌二科 河北邯郸 056000)

摘要 目的:观察利拉鲁肽对腹型肥胖 2 型糖尿病(T2DM)患者肠道菌群及脂肪细胞因子水平的影响。**方法:**128 例腹型肥胖 T2DM 患者随机分为两组。两组均给予常规降糖方案治疗,在此基础上,对照组加用小剂量利拉鲁肽(初始剂量 0.6 mg qd,1 周后剂量增加至 1.2 mg qd),观察组加用大剂量利拉鲁肽(初始剂量 0.6 mg qd,2 周后剂量增加至 1.8 mg qd)。治疗 3 个月后,比较两组血糖水平[空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、平均血糖波动幅度(MAGE)、日间血糖平均绝对差(MODD)]、临床指标[胰岛素分泌指数(HOMA-β)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、空腹 C 肽、腹内脂肪含量、腰围]、肠道菌群(肠杆菌、酵母菌、双歧杆菌、乳杆菌)、脂肪细胞因子[脂联素、瘦素、爱帕琳肽(Apelin)-13]、Th17/Treg 水平等指标变化,以及药品不良反应发生情况。**结果:**治疗后,两组患者的 FPG、2 hPG、HbA1c、MAGE、MODD、HOMA-IR、腹内脂肪含量、腰围、肠杆菌、酵母菌、瘦素、Th17、Th17/Treg 水平等均较前明显降低,HOMA-β、空腹 C 肽、双歧杆菌、乳杆菌血清脂联素、Apelin-13、Treg 水平等则较前升高($P<0.05$);且观察组上述指标均优于对照组($P<0.05$)。两组药品不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**大剂量利拉鲁肽有助于调节腹型肥胖 T2DM 患者脂肪细胞因子水平,改善胰岛素抵抗,纠正肠道菌群失调,控制血糖,且安全性高。

关键词 2 型糖尿病;腹型肥胖;利拉鲁肽;血糖;胰岛素抵抗;肠道菌群;脂肪细胞因子

中图分类号:R977.1⁺5 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2022)12-0794-05

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.12.002

Effects of Liraglutide on Intestinal Flora and Adipocytokine Levels in Type 2 Diabetic Patients with Abdominal Obesity

Li Min, Gao Ruichao, Zhang Zhijia, Liu Xuan, Tong Yuhuan, Tan Zenghuan

Second Endocrine Department of Handan Central Hospital, Hebei Handan 056000, China

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of liraglutide on intestinal flora and adipocytokine levels in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with abdominal obesity. **Methods:** One hundred and twenty-eight T2DM patients with abdominal obesity in our hospital were selected and divided into two groups by the random number table method. Both groups were given the conventional glucose-lowering regimens, and additionally, the control group was given a small dose of liraglutide at an initial dose of 0.6 mg qd, and the dose was increased to 1.2 mg qd after one week of treatment; the observation group was given a high dose of liraglutide at an initial dose of 0.6 mg qd, and the dose was increased to 1.8 mg qd after 2 weeks of treatment. After 3 months of treatment, the blood glucose levels [fasting blood glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2 hPG), glycoated hemoglobin (HbA1c), mean amplitude of blood glucose fluctuations (MAGE), mean absolute difference between day-to-day blood glucose (MODD)], clinical indicators [insulin secretion index (HOMA-β), insulin resistance index (HOMA-IR) fasting C-peptide, intra-abdominal fat content, waistline], intestinal flora (enterobacter, yeast, bifidobacteria, lactobacillus), adipocytokines (adiponectin, leptin, epalenin Apelin-13), adipocytokines changes in Th17/Treg levels, and occurrence of adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, FPG, 2 hPG, HbA1c, MAGE, MODD, HOMA-IR, leptin, Th17, Th17/Treg levels, intra-abdominal fat content, waistline, enterobacteriaceae and yeast were lower than those before treatment, and HOMA-β, fasting C-peptide levels, serum lipocalin, Apelin-13, Treg levels, bifidobacterium and lactobacillus were higher than those before treatment in both groups. All the indicators in the observation group were better than those in the control group ($P<0.05$). The difference in the incidence of adverse reactions between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion:** High-dose liraglutide helps regulate adipocytokine levels, improve insulin resistance, correct intestinal flora dysbiosis and control blood glucose with high safety in T2DM patients with abdominal obesity.

KEY WORDS Type 2 diabetes; Abdominal obesity; Liraglutide; Blood glucose; Insulin resistance; Intestinal flora; Adipocytokines

2型糖尿病(T2DM)发病原因复杂,涉及肥胖、遗传、生活方式等,其中腹型肥胖是引起本病独立危险因素,可加重机体胰岛素抵抗,引起糖脂代谢异常及肠道菌群失调,从而影响血糖控制效果^[1]。因此,调节糖脂代谢,纠正肠道菌群失调有可能成为治疗腹型肥胖 T2DM 的新靶点。二甲双胍是治疗腹型肥胖 T2DM 一线用药,可通过抑制肝糖原异生、抑制肠壁细胞摄取葡萄糖等途径发挥降糖作用,但单纯应用二甲双胍对胰岛素抵抗改善作用有限。需注意的是,胰岛素抵抗是引起腹型肥胖重要原因,其中肠道菌群失调、炎症-免疫紊乱在胰岛素抵抗发生发展中起着关键作用,若未积极干预,可诱发冠心病、脑卒中等心脑血管疾病,危及患者生命健康^[2]。利拉鲁肽为人胰高糖素样肽-1(GLP-1)类似物,可促进胰岛素分泌,改善胰岛素抵抗,联合二甲双胍治疗肥胖 T2DM 效果已得到诸多研究者肯定^[3]。利拉鲁肽常见剂量有0.6 mg、1.2 mg、1.8 mg,在 T2DM 患者治疗中均具有一定优势^[4,5],选取何种剂量治疗腹型肥胖 T2DM 尚无统一共识,且作用机制未明。故本文观察不同剂量利拉鲁肽对腹型肥胖 T2DM 患者的治疗效果,及其对脂肪细胞因子、肠道菌群、Th17/Treg 细胞等指标的影响,以期为临床合理用药提供依据。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经医院伦理委员会审核批准(伦理审批号:20181106),选取2019年1月~2020年12月我院收治的128例腹型肥胖 T2DM 患者,采用随机数字表法分为2组各64例。观察组男30例,女34例;年龄40~80(60.93±4.46)岁;病程6~30(18.68±4.24)个月;体重指数(BMI)28~32(30.30±0.55)kg·m⁻²;15例高血压,11例高脂血症,8例冠心病;26例吸烟史,20例饮酒史。对照组男32例,女32例;年龄42~80(62.04±3.77)岁;病程5~32(20.01±3.68)个月;BMI 28~31(30.41±0.42)kg·m⁻²;17例高血压,14例高脂血症,12例冠心病;24例吸烟史,17例饮酒史。两组患者一般资料均衡可比($P>0.05$)。

1.2 选取标准

1.2.1 纳入标准 符合 T2DM 诊断标准^[6]:伴有多尿、不能解释的体重下降、多饮,任意血糖

≥11.1 mmol·L⁻¹或空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol·L⁻¹;BMI≥28 kg·m⁻²;男性腰围≥90 cm,女性腰围≥85 cm;接受稳定胰岛素或口服降糖药治疗3个月,糖化血红蛋白(HbA1c)7%~10%;患者知晓并签署同意书。

1.2.2 排除标准 血清肌酐>正常值上限;ALT及AST>2倍正常值上限;重要脏器功能受损;研究药物不耐受;入组前3个月内参加过其他药物临床试验;胃肠手术史;长期应用抗抑郁及抗精神病;合并感染性疾病;急性胰腺炎史;甲状腺髓样癌;三酰甘油>5.68 mmol·L⁻¹。

1.3 治疗方法

两组均采用常规降糖方案:二甲双胍片(河北天成药业股份有限公司,批号:72107141,规格:0.25 g)0.5 g,po,bid;皮下注射重组甘精胰岛素注射液[甘李药业股份有限公司,批号:122106122,规格:3 ml:300 U(预填充)],起始剂量0.2 U·kg⁻¹·d⁻¹qd,后连续2 d采用血糖仪测定指尖毛细血管血糖变化,根据血糖结果调节胰岛素剂量,每次减少或增加2~4 U。

在此基础上,对照组皮下注射利拉鲁肽[Novo Nordisk A/S,批号:LP56183-1,规格:3 ml:18 mg(预填充注射笔)],初始剂量0.6 mg qd,治疗1周后,将剂量调整为1.2 mg qd,行治疗;观察组皮下注射利拉鲁肽[Novo Nordisk A/S,批号:LP56183-1,规格:3 ml:18 mg(预填充注射笔)],初始剂量0.6 mg qd,治疗2周后,将剂量调整为1.8 mg qd。

治疗期间叮嘱患者坚持饮食及运动管理,自行监测血糖。3个月为一个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 血清指标 治疗前和治疗后3个月,分别取患者空腹外周肘静脉血2 ml及餐后2 h静脉血2 ml,3 600×g离心15 min,取上清液,以酶联免疫吸附法测定脂联素、瘦素、爱帕琳肽(Apelin)-13、空腹C肽;应用Attune NxT型流式细胞仪[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]测定Th17细胞、Treg,计算Th17/Treg比值;应用7600型全自动生化分析仪(日本日立柱式会社)测定FPG、HbA1c、餐后2 h血糖(2 hPG)、空腹胰岛素(FINS),计算胰岛素分泌指数(HOMA-β)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$, $HOMA-\beta = 20 \times FINS / (FBG - 3.5)$ 。

1.4.2 病情相关指标 治疗前和治疗后 3 个月,分别应用动态血糖监测系统监测患者的平均血糖波动幅度(MAGE)、日间血糖平均绝对差(MODD);应用韩国 JAWON MEDICAL 公司 Gloi353 人体成分分析仪,由专人测定腹内脂肪含量、腰围。

1.4.3 肠道菌群 治疗前和治疗后 3 个月,分别取患者新鲜粪便标本 5 g,30 min 内送检,采用光冈法检测,需氧菌(肠杆菌、酵母菌)在普通温箱 37℃ 培养 24 h,厌氧菌(双歧杆菌、乳杆菌)在厌氧箱中培养 48 h,计数培养基上生长的菌落数,用对数值表示其优势菌数量(LogN/g 湿便)。

1.4.4 药品不良反应 观察并记录两组患者治疗期间恶心、呕吐、腹痛、便秘等药品不良反应发生情况。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较行 *t* 检验;计数资料以 *n*(%) 表示,比较行 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血糖指标变化比较

治疗前 2 组血糖水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗 3 个月后,两组 FPG、2 hPG、HbA1c、MAGE、MODD 水平均明显低于治疗前(*P*<0.05),且观察组低于对照组(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 两组治疗前后临床指标变化比较

治疗前 2 组胰岛 β 细胞功能以及腹内脂肪含

表 1 2 组治疗前后血糖指标变化比较($\bar{x} \pm s, n=64$)

时间	组别	FPG(mmol · L ⁻¹)	2 hPG(mmol · L ⁻¹)	HbA1c(%)	MAGE(mmol · L ⁻¹)	MODD(mmol · L ⁻¹)
治疗前	观察组	9.62±1.33	12.28±1.33	8.96±1.22	3.95±0.53	1.44±0.21
	对照组	9.70±0.28	11.87±1.52	9.24±1.03	4.02±0.48	1.50±0.17
治疗后	观察组	7.02±0.98 ^{ab}	9.02±1.45 ^{ab}	7.32±0.82 ^{ab}	1.24±0.31 ^{ab}	0.42±0.18 ^{ab}
	对照组	7.96±0.89 ^a	10.63±1.38 ^a	8.44±0.95 ^a	1.83±0.35 ^a	0.74±0.23 ^a

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与对照组治疗后比较,^b*P*<0.05。

表 2 2 组治疗前后临床指标变化比较($\bar{x} \pm s, n=64$)

时间	组别	HOMA- β	HOMA-IR	空腹 C 肽(mg · L ⁻¹)	腹内脂肪含量(mm ²)	腰围(cm)
治疗前	观察组	19.78±3.32	4.14±0.68	0.95±0.34	17.65±2.21	99.12±4.56
	对照组	20.55±2.28	4.23±0.60	1.02±0.29	18.23±1.95	97.89±5.73
治疗后	观察组	45.22±4.35 ^{ab}	1.75±0.53 ^{ab}	1.52±0.33 ^{ab}	12.86±2.54 ^{ab}	92.76±4.78 ^{ab}
	对照组	39.95±4.63 ^a	2.23±0.49 ^a	1.33±0.35 ^a	15.51±3.33 ^a	94.47±4.52 ^a

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与对照组治疗后比较,^b*P*<0.05。

表 3 2 组治疗前后肠道菌群变化比较($\bar{x} \pm s, \log N/g$ 湿便, *n*=64)

时间	组别	肠杆菌	酵母菌	双歧杆菌	乳杆菌
治疗前	观察组	9.65±0.52	5.72±0.38	7.62±0.54	5.86±0.33
	对照组	9.58±0.55	5.84±0.35	7.65±0.51	5.79±0.39
治疗后	观察组	8.71±0.43 ^{ab}	4.72±0.68 ^{ab}	8.69±0.73 ^{ab}	6.63±0.52 ^{ab}
	对照组	9.02±0.45 ^a	5.34±0.74 ^a	7.92±0.65 ^a	5.95±0.48 ^a

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与对照组治疗后比较,^b*P*<0.05。

量、腰围等指标比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗 3 个月后,两组 HOMA- β 、空腹 C 肽高于治疗前,HOMA-IR、腹内脂肪含量、腰围低于治疗前(*P*<0.05);且观察组各项指标均优于与对照组(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 两组治疗前后肠道菌群变化比较

治疗前 2 组肠道菌群比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗 3 个月后,两组肠杆菌、酵母菌数小于治疗前,双歧杆菌、乳杆菌数大于治疗前(*P*<0.05);且观察组各项指标均优于对照组(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 两组治疗前后脂肪细胞因子变化比较

治疗前 2 组脂肪细胞因子水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗 3 个月后,两组瘦素低于治疗前,血清脂联素、Apelin-13 高于治疗前(*P*<0.05);且观察组各项指标均优于对照组(*P*<0.05)。见表 4。

表 4 2 组治疗前后脂肪细胞因子变化比较($\bar{x} \pm s, n=64$)

时间	组别	脂联素(mg · L ⁻¹)	Apelin-13(pg · ml ⁻¹)	瘦素(ng · L ⁻¹)
治疗前	观察组	24.95±4.18	815.52±56.62	4.89±0.65
	对照组	26.12±2.87	817.24±54.96	4.95±0.58
治疗后	观察组	50.55±5.27 ^{ab}	995.51±89.95 ^{ab}	1.20±0.41 ^{ab}
	对照组	41.38±4.99 ^a	860.33±72.24 ^a	2.15±0.43 ^a

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与对照组治疗后比较,^b*P*<0.05。

2.5 两组治疗前后 Th17/Treg 细胞变化比较

治疗前 2 组 Th17/Treg 细胞比较,差异无统计

学意义($P>0.05$)。治疗3个月后,两组Th17、Th17/Treg 小于治疗前,Treg 大于治疗前($P<0.05$),且观察组各项指标均优于对照组($P<0.05$)。见表5。

表5 2组治疗前后Th17/Treg细胞变化比较($\bar{x}\pm s, n=64$)

时间	组别	Th17	Treg	Th17/Treg
治疗前	观察组	10.02±2.23	24.22±3.31	0.41±0.20
	对照组	10.25±2.08	22.96±4.45	0.45±0.24
治疗后	观察组	7.71±1.56 ^{ab}	26.68±4.16 ^{ab}	0.29±0.06 ^{ab}
	对照组	8.66±1.47 ^a	24.55±3.38 ^a	0.35±0.21 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

2.6 两组药品不良反应比较

观察组共发生药品不良反应7例,发生率10.93%;对照组共发生药品不良反应5例,发生率7.81%。两组发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表6。

表6 2组不良反应对比 [$n(\%)$, $n=64$]

组别	恶心	呕吐	腹痛	便秘	总发生率
观察组	3(4.68)	2(3.13)	1(1.56)	1(1.56)	7(10.93)
对照组	2(3.13)	1(1.56)	1(1.56)	1(1.56)	5(7.81)

3 讨论

调查显示,T2DM 中超重及肥胖人群比例高达41%、24.3%,口服传统降糖药物(二甲双胍)在控制血糖方面效果已得到诸多研究者证实,并取得确切效果^[7,8],但随着病程延长,患者胰岛功能呈进行性下降,引起周围神经系统及心血管系统等多种并发症。利拉鲁肽为降糖新药,具有与GLP-1序列形式结构和生理作用,不仅能规避传统降糖药物所致低血糖、体重增加等不良反应,还能通过不同靶点受体发挥降糖、减轻体重、心血管保护、促进胰岛β细胞再生等作用^[9]。但如何控制给药剂量,实现最佳治疗效果,尚未形成共识。随临床研究不断深入,部分学者针对利拉鲁肽给药剂量提出自身见解,如张隆周等^[10]认为,1.2 mg/次利拉鲁肽可更为显著降低T2DM 患者的FBG、2 hPBG、HbA1c,减轻其BMI。亦有学者发现,当利拉鲁肽剂量为1.2 mg·d⁻¹时,对机体胰高血糖素水平降低效应不明显,考虑与剂量低、T2DM 患者胰岛素α细胞对血糖敏感性低有关^[11]。吴晓谦等^[12]指出,大剂量(1.8 mg/次)利拉鲁肽在控制新诊断腹型肥胖T2DM 患者血糖、减轻体重、提高运动耐量方面优于小剂量(1.2 mg/次),与本研究观点相符。利拉鲁肽降糖机制为:以葡萄糖浓度为依赖刺激β细胞释放胰岛素;抑制α细胞释放胰高血糖素。当利拉鲁肽剂量为1.8 mg/次时,其降糖作用较1.2 mg/次明显增强,更

利于降低FBG、2 hPBG、HbA1c。本研究还发现,观察组HOMA-IR、腹内脂肪含量、腰围低于对照组,HOMA-β、空腹C肽高于对照组($P<0.05$)。利拉鲁肽可参与并调控PDX-1基因表达过程,促进胰岛β细胞增殖,减少凋亡,修复胰岛β细胞,恢复胰岛β细胞对血糖敏感性,改善胰岛素抵抗,减少腹内脂肪含量,缩小腰围。需注意的是,腹内脂肪含网膜、内脏、肠系膜及腹膜后脂肪组织,其中脂肪组织可调节脂联素、瘦素等脂肪因子,参与机体多种生理反应及能量代谢。已知研究证实,T2DM 患者腹部脂肪含量与脂联素、瘦素呈现明显相关性^[13,14]。Apelin-13为新型脂肪因子,主要分布于成熟或未分化前脂肪细胞及其他组织细胞,随脂肪细胞分化,其表达显著升高^[15]。动物实验结果显示,遗传性糖尿病小鼠经Apelin-13长期治疗后,胰岛形态及胰岛素含量明显改善,考虑与其激活AMPK、Erk信号通路,减少内质网应激有关^[16]。以上均证实Apelin-13与糖尿病发生发展密切相关。别智霞等^[17]报道,利拉鲁肽用于肥胖T2DM 患者,有助于调节机体脂联素及瘦素水平,减少腹部脂肪含量。赵晓南等^[18]指出,利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖新诊断T2DM 具有一定疗效,可调节脂肪细胞因子,控制血糖。但目前尚未见不同剂量利拉鲁肽对T2DM 患者脂肪细胞因子的影响,检测分析发现,大剂量利拉鲁肽有利于调节瘦素、脂联素、Apelin-13水平,归因于两方面,一方面是大剂量利拉鲁肽可更为显著改善胰岛素抵抗,另一方面是大剂量利拉鲁肽可促进棕色脂肪大量产热,阻碍内脏脂肪沉积,减少腹内脂肪含量,调节脂肪细胞因子水平。

腹型肥胖T2DM 属严重代谢系统疾病,其发生发展与肠道菌群失调直接相关,随着病情进展,极易引起机体脂肪、能量代谢异常及胰岛素抵抗,形成腹型肥胖T2DM^[19]。研究证实,T2DM 患者肠道内肠杆菌、酵母菌数量多于健康体检者,双歧杆菌、乳杆菌数量少于健康体检者,提示T2DM 患者与健康体检者菌群组成相似性低,差异较大^[20]。另需注意的是,肠道菌群可参与能量物质代谢和非特异性免疫功能调节,一旦肠道菌群失调,机体免疫系统紊乱,诱发炎症反应,加重机体胰岛素抵抗^[21]。现有研究明确指出,T2DM 患者存在Th17和Treg失衡^[22]。Th17可释放白细胞介素17(IL-17),刺激核因子-κB通路,上调炎症因子基因表达,刺激促炎因子生成,诱导胰岛素抵抗;Treg则可调节脂肪细胞表面转运载体-4表达及葡萄糖代谢,抑制胰岛素抵抗发

生^[23]。目前已有研究证实,利拉鲁肽在 T2DM 患者肠道菌群、外周血 Treg 细胞方面均具有改善作用^[24,25],但尚未明确是何种剂量利拉鲁肽改善效果最佳,因此本研究首次分析不同剂量利拉鲁肽对腹型肥胖 T2DM 患者肠道菌群及 Treg/Th17 的影响,发现腹型肥胖 T2DM 患者存在肠道菌群紊乱及机体免疫紊乱,经利拉鲁肽治疗后均得到显著改善,特别是大剂量利拉鲁肽,推测与两方面有关,一方面与其减少高脂饮食菌群丰度,降低菌群丰度有关,另一方面与胃肠蠕动减缓,增加内容物滞留时间和微生物发酵时间有关。同时两组并未出现严重药品不良反应,经对症治疗后均得到缓解。

综上,大剂量利拉鲁肽有助于调节腹型肥胖 T2DM 患者脂肪细胞因子水平,改善胰岛素抵抗,纠正肠道菌群失调,控制血糖,且安全性高,值得临床推广及应用。

参 考 文 献

- 1 Sheu WHH, Chan SP, Matawaran BJ, et al. Use of SGLT-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity: an asian perspective and expert recommendations [J]. *Diabetes Metab J*, 2020, 44(1): 11-32
- 2 冉颖卓, 邵鑫, 刘晶, 等. 2 型糖尿病湿热证胰岛素抵抗与肠道菌群相关性的研究进展 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(4): 508-512
- 3 刘海艳, 刘璟琰, 何桂香, 等. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖型糖尿病的疗效及微炎症, 氧化应激指标观察 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2020, 23(2): 186-191
- 4 卢姗, 李立, 张朝云, 等. GLP-1R rs6923761 基因多态性和不同剂量利拉鲁肽对 2 型糖尿病伴肥胖/超重患者治疗效果和减重的影响 [J]. *中南药学*, 2021, 19(2): 351-355
- 5 殷云杰, 杨松, 陈燕春, 等. 不同剂量利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者血压影响的 Meta 分析 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(3): 12-15
- 6 葛均波, 徐永健. *内科学* [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 236-242
- 7 孙明利, 刘慧娟, 罗向东, 等. 高脂餐对健康受试者单次口服盐酸二甲双胍缓释片药物动力学影响 [J]. *中国药师*, 2021, 24(6): 1046-1050
- 8 Hansel B, Giral P, Gambotti L, et al. A fully automated web-based program improves lifestyle habits and HbA1c in patients with type 2 diabetes and abdominal obesity: randomized trial of patient e-coaching nutritional support (the anode study) [J]. *J Med Internet Res*, 2017, 8(11): e360
- 9 张冬琴, 张云轩, 刘美璇, 等. 2 型糖尿病患者使用利拉鲁肽致胃肠道不良反应的危险因素分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(10): 670-673
- 10 张隆周, 黄炜. 利拉鲁肽与格列美脲联合二甲双胍治疗 2

- 型糖尿病的疗效及安全性 [J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(20): 40-41
- 11 马骥, 敖娜, 杨晶, 等. 胰升糖素样肽 1 对肥胖大鼠肝脏组织中 *Sesn2/AMPK/mTOR* 信号通路的干预效应 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(1): 163-167
- 12 吴晓谦, 谷林德, 林群力, 等. 不同剂量利拉鲁肽对新诊断腹型肥胖 2 型糖尿病患者运动耐量的研究 [J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(6): 933-935
- 13 梁宇, 焦秀敏, 张星光, 等. 达格列净对超重 2 型糖尿病患者脂联素水平和体脂分布及骨矿含量的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24(21): 2655-2660, 2668
- 14 Lai YR, Chen MH, Lin WC, et al. Leptin mediate central obesity on the severity of cardiovascular autonomic neuropathy in well-controlled type 2 diabetes and prediabetes [J]. *J Transl Med*, 2020, 19(1): 396
- 15 陈建志, 洗文光, 符小林, 等. 2 型糖尿病患者血清中血管内皮生长因子, apelin 及血红素氧合酶-1 水平变化及其与糖尿病视网膜病变的相关性研究 [J]. *中华眼底病杂志*, 2019, 35(2): 145-149
- 16 王炆佳, 张佳, 李宾, 等. Apelin-13 通过 eNOS/NO 促进糖尿病小鼠主动脉细胞焦亡相关蛋白的表达 [J]. *基础医学与临床*, 2020, 40(2): 155-160
- 17 别智霞, 解为慈. 利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病患者血清 Klotho 蛋白, 分泌型卷曲相关蛋白 5 及脂肪细胞因子水平的影响 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(9): 1067-1070, 1074
- 18 赵晓南, 王琴. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖新诊断 2 型糖尿病临床观察 [J]. *中国药业*, 2021, 30(10): 72-74
- 19 Horie M, Miura T, Hirakata S, et al. Comparative analysis of the intestinal flora in type 2 diabetes and nondiabetic mice [J]. *Exp Anim*, 2017, 30(4): 405-416
- 20 闵彬, 郭莉, 王成, 等. 盐酸小檗碱对 T2DM 患者肠道菌群, 胃泌素和胰高血糖素水平的影响 [J]. *河北医药*, 2019, 41(22): 3405-3408
- 21 Lv X, Yang M, Wang F, et al. The effect of baduanjin on intestinal flora in patients with prediabetes mellitus: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 11(37): e22108
- 22 曹洁, 朱亦堃, 焦玉睿, 等. 2 型糖尿病患者辅助性 T 细胞和调节性 T 细胞水平及其与胰岛素抵抗, 胰岛 B 功能的相关性 [J]. *广西医学*, 2019, 41(12): 1495-1498
- 23 Samuel RO, Ervolino E, de Azevedo Queiroz ÍO, et al. Th1/th2/th17/treg balance in apical periodontitis of normoglycemic and diabetic rats [J]. *J Endod*, 2019, 45(8): 1009-1015
- 24 李凤, 邢英, 卢雪玲, 等. 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 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(6): 650-653
- 25 王艳妮, 李转霞. 二甲双胍联合利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者胰岛 β 细胞功能, 肝功能及外周血 Treg 细胞的影响 [J]. *医学临床研究*, 2018, 35(1): 11-14