



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.016

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.016

· 论著摘要 ·

重组人胰高血糖素样肽-1 对 2 型糖尿病合并肥胖患者脂肪组织功能障碍的影响

韩辰宇 叶晓梅 张敏

[关键词] 2 型糖尿病; 肥胖; 重组人胰高血糖素样肽-1; 脂肪组织功能障碍

[中图分类号] R589.2 [文献标识码] A

2 型糖尿病 (T2DM) 合并肥胖患者往往合并脂肪组织功能障碍^[1]。脂肪组织功能障碍包括脂肪组织炎症反应细胞外基质 (ECM) 沉积。能量摄入过剩会导致脂肪组织迅速扩张、脂肪细胞肥大, 脂肪组织周围血管也未相应增殖, 从而导致脂肪组织局部缺氧^[2]。脂肪组织局部缺氧会诱导巨噬细胞浸润、炎症细胞因子产生和胶原合成增加, 从而限制脂肪生成、降低脂肪组织的膨胀性, 进而降低其储存能力^[3]。过剩的能量以甘油三酯的形式储存于肝脏、心脏、肌肉和胰腺等器官及血管内皮^[4], 这种异位脂肪沉积会导致与肥胖相关的多种疾病的发生、发展, 如代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD)、心血管疾病和胰岛素抵抗^[5]。体重减轻可改善脂肪组织功能障碍及脂肪生成潜能^[6]。已有研究表明, 重组人胰高血糖素样肽 (GLP)-1 可使 T2DM 合并肥胖患者体重减轻^[7], 然而, 在分析脂肪因子水平和全身炎症变化时, 体重减轻本身对代谢产生的影响并未得到充分考虑。重组人 GLP-1 治疗与饮食平衡组对比的随机对照试验 (RCT) 对脂肪组织功能障碍的直接影响迄今研究数量十分有限。本研究旨在观察贝那鲁肽 (100% 同源性的重组人 GLP-1) 是否能直接改善 T2DM 合并肥胖患者脂肪组织功能障碍, 为临床治疗提供新的依据。

对象与方法

1. 对象: 纳入我院内分泌科门诊及病房成年 T2DM 合并肥胖患者 80 例, 其中男 60 例、女 20 例, 年龄 18~70 岁, 平均年龄 (37.8 ± 8.6) 岁, 采用随机数字表法将全部患者分为试验组 (40 例) 和对照组 (40 例)。纳入标准: (1) 均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准中 T2DM 的诊断标准^[8]; (2) BMI ≥ 28 kg/m²; (3) 病程 6 个月~5 年; (4) 使用稳定剂量的二甲双胍单一药物治疗至少 3 个月; (5) 糖化血红蛋白 ≤ 7.5%。排除标准: (1) 近 6 个月内出现过糖尿病急性并发症; (2) 近 6 个月内使用糖皮质激素治疗 (口服或静脉) 持续超过 7 天; (3) 有特发性胰腺炎、慢性胰腺炎或胃肠道疾病史; (4) 中-重度肾功能不全或终末期肾病; (5) 近 3 个月内有显著性脑血管事件; (6) 妊娠或哺乳期。

本研究经我院伦理委员会审核批准, 所有患者均已签署知情同意书。

2. 方法: (1) 治疗措施: 试验组采用贝那鲁肽治疗, 2 周内 (低剂量耐受期) 0.1 mg 每日 3 次、餐前 5 min 皮下注射, 2 周后加量至 0.2 mg 每日 3 次、餐前 5 min 皮下注射。对照组接受医学营养治疗, 由同一名医生根据患者性别、年龄、理想体重和工作性质, 参照原生活习惯, 计算每日所需热量。确定每日饮食总热量 (所需热量的 70%) 和糖类、蛋白质、脂肪组成后, 按每克糖类、蛋白质产热 4 千卡, 每克脂肪产热 9 千卡, 将热量换算为食品后定制食谱, 每日推送给患者。建议患者每餐后规律运动 20 min, 依据其生活和工作需要自行调整, 每天至少运动 0.5 h, 维持 16 周。(2) 观察指标: ①一般资料: 包括性别、年龄、病程、治疗前后体重及 BMI; ②治疗前后氧化应激指标 [CD14、IL-6、巨噬细胞趋化蛋白 (MCP)-1] 及炎症因子 [肿瘤坏死因子 (TNF)-α] 水平; ③治疗前后细胞外基质沉积指标 [赖氨酰氧化酶 (LOX)、LOX-2、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)] 及其调节因子 [转化生长因子 β₁ (TGF-β₁)] 水平。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验和单因素方差分析; 计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 两组患者一般资料比较: 两组患者性别、年龄、病程、治疗前后的体重及 BMI 比较 [差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)]。见表 1。

2. 两组患者氧化应激指标、炎症因子、细胞外基质沉积指标及其调节因子水平比较: 两组患者治疗前 CD14、IL-6、MCP-1、TNF-α、LOX、LOX-2、MMP-9 及 TGF-β₁ 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验组患者治疗后 CD14、TNF-α、LOX 及 TGF-β₁ 水平均低于同组治疗前及同期对照组, MMP-9 水平高于同组治疗前及同期对照组 ($P < 0.05$)。两组患者其余指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

讨论

肠道 L 细胞可分泌 GLP-1 刺激胰腺 β 细胞释放胰岛素, 减少胰腺 α 细胞分泌胰高血糖素^[1], 因此重组人 GLP-1 和 GLP-1 类似物在 T2DM 中普遍应用。GLP-1 可增加饱腹感、减缓胃排空, 从而减轻体重、缓解肥胖^[9], 经 GLP-1 类似物治疗后, 肥胖

基金项目: 上海市卫生健康委员会青年项目 (20204Y0060); 上海市青浦区科技发展基金项目 (QKY2021-03)

作者单位: 201700 上海, 复旦大学附属中山医院青浦分院内分泌科

通讯作者: 张敏, E-mail: zhangmin730713@126.com

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄(岁)	病程(年)	体重(kg)		BMI(kg/m ²)	
					基线	16周	基线	16周
对照组	40	29/11	38.2 ± 9.0	3.3 ± 1.0	93.4 ± 21.9	87.1 ± 22.9	30.1 ± 4.8	29.3 ± 5.2
试验组	40	31/9	37.4 ± 7.8	3.2 ± 0.7	95.6 ± 17.2	91.5 ± 18.1	31.4 ± 3.5	29.4 ± 4.1
χ^2/t 值		0.27	0.53	0.52	0.50	0.95	1.38	0.10
<i>P</i> 值		0.58	0.62	0.71	0.65	0.21	0.53	0.88

表 2 两组患者氧化应激指标、炎症因子、细胞外基质沉积指标及其调节因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD14 (pmol/L)	IL-6 (pg/ml)	MCP-1 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	LOX (pg/ml)	LOX-2 (pg/ml)	MMP-9 (pmol/L)	TGF- β_1 (pmol/L)	
										治疗前
对照组	治疗前	40	1.27 ± 0.18	0.99 ± 0.22	1.11 ± 0.42	1.34 ± 0.47	1.46 ± 0.08	1.24 ± 0.15	1.80 ± 0.21	1.18 ± 0.34
	治疗后	40	1.05 ± 0.31	0.90 ± 0.12	1.05 ± 0.13	1.77 ± 0.94	1.38 ± 0.06	1.23 ± 0.13	1.74 ± 0.27	1.05 ± 0.13
试验组	治疗前	40	1.28 ± 0.20	1.18 ± 0.24	1.45 ± 0.20	1.53 ± 0.13	1.51 ± 0.35	1.14 ± 0.18	1.78 ± 1.44	1.22 ± 0.30
	治疗后	40	0.69 ± 0.10 ^{ab}	1.14 ± 0.18	1.36 ± 0.11	0.94 ± 0.12 ^{ab}	1.09 ± 0.11 ^{ab}	1.10 ± 0.07	2.39 ± 0.49 ^{ab}	0.83 ± 0.09 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a*P* < 0.05;与同期对照组比较,^b*P* < 0.05

关的并发症也得到改善^[10-11],但难以区分其改善是 GLP-1 的直接作用还是体重减轻的间接作用。GLP-1 受体(GLP-1R)在人体内各种器官(包括脂肪组织)中均有表达^[12]。在本研究中,试验组患者采用贝那鲁肽进行治疗,对照组采用医学营养治疗,16 周后比较两组患者之间氧化应激水平及脂肪细胞外基质沉积状态的差异。

本研究通过 CD14、IL-6、MCP-1 及 TNF- α 水平来评估两组患者之间氧化应激水平的差异。CD14 的主要功能是与革兰氏阴性菌内源性脂多糖(LPS)结合,转运至单核细胞表面与 Toll 样受体 4(TLR4)结合,激活 TLR4 信号通路,促进炎症因子释放。近年来有研究表明,肥胖患者肝脏产生的大量游离脂肪酸(FFA)也能充当其内源性配体,激活免疫反应,促进肥胖相关疾病的发生发展^[13]。在本研究中,治疗后试验组患者 CD14 水平明显下降,与同期对照组比较差异有统计学意义。说明贝那鲁肽对 CD14 表达的影响独立于体重减轻之外。可能是因为 GLP-1 直接与脂肪细胞表面的 GLP-1 受体相结合,改善脂肪细胞的缺氧状态,增强其储存脂肪的能力,减少巨噬细胞的浸润,从而减少 CD14 释放,使血清当中可检测到的游离 CD14 水平相应减低。IL-6、MCP-1 及 TNF- α 为脂肪细胞和常驻巨噬细胞产生的促炎因子。试验组患者治疗后 IL-6、MCP-1 及 TNF- α 水平均有不同程度下降,其中, TNF- α 与同组治疗前比较差异有显著统计学意义。两组患者治疗后 IL-6、MCP-1 水平比较差异均无明显统计学意义,而 TNF- α 两组间比较差异显著,说明独立于体重减轻外,贝那鲁肽可使 TNF- α 表达减低。

为评估贝那鲁肽对脂肪组织 ECM 重构的影响,本研究分析与 ECM 成分相关的蛋白酶(LOX 和 LOX-2)水平,结果显示两组患者 LOX、LOX-2 水平均下降,说明体重减轻本身就可改善胶原和弹性蛋白交联。MMP-9 是基质金属蛋白酶家族的一员,主司胶原和弹性蛋白降解,胶原和弹性蛋白是 ECM 的重要组成部分,ECM 沉积过多可导致脂肪组织功能障碍。本研究中试验组患者治疗后 MMP-9 水平明显高于同期对照组,说明重组人 GLP-1 有利于胶原和弹性蛋白降解,同时, MMP-9 可能具有“抗炎特性”。TGF- β_1 为促纤维化因子,与许多器官的纤维化相关,并刺激纤维化 ECM 成分(包括胶原和纤维连接蛋白)重塑。两组患者治疗后 TGF- β_1 水平均较治疗前下降,但两组间比较差异无明显统计学意义。TGF- β_1 在纤维化发展中起关键作

用,巨噬细胞浸润也表达 TGF- β_1 ,其表达降低也可能是巨噬细胞浸润减少的结果,这与我们检测到 CD14 水平下降结果一致。

本研究表明,使用贝那鲁肽治疗后,患者 CD14、TNF- α 和 TGF- β_1 水平下降, MMP-9 水平升高,说明贝那鲁肽在改善脂肪组织功能障碍上有独立于体重减轻之外的获益。因此,对于 T2DM 合并肥胖的成年患者应尽早启用重组人 GLP-1 治疗,在减轻体重的同时,改善脂肪组织功能障碍。且本研究的样本量较小,随访时间有限,对于重组人 GLP-1 对脂肪组织功能障碍的影响还需进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Cuthbertson DJ, Irwin A, Gardner CJ, et al. Improved Glycaemia Correlates with Liver Fat Reduction in Obese, Type 2 Diabetes, Patients Given Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): 8-11.
- [2] Pastel E, Joshi S, Knight B, et al. Effects of Exendin-4 on human adipose tissue inflammation and ECM remodelling [J]. *Nutr Diabetes*, 2016, 6(12): e235.
- [3] Cantini G, Di Franco A, Samavat J, et al. Effect of liraglutide on proliferation and differentiation of human adipose stem cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 402: 43-50.
- [4] Laforest S, Labrecque J, Michaud A, et al. Adipocyte size as a determinant of metabolic disease and adipose tissue dysfunction [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52(6): 301-313.
- [5] Supplie LM, Düking T, Campbell G, et al. Respiration deficient astrocytes survive as glycolytic cells in vivo [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(5): 4231-4242.
- [6] Engin AB. Adipocyte-Macrophage Cross-Talk in Obesity [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960(11): 327-343.
- [7] Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(10): 4223-4226.
- [8] Hung CS, Tseng PH, Tu CH, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With QT Prolongation in the General Population [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(7): e001820.
- [9] Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) [J]. *Mol Metab*, 2019, 30(1): 72-130.
- [10] 何维, 王颖, 秦雅红. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂对肥胖相关性肾病的影响 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(6): 455-456.
- [11] 周密, 高明松, 肖方喜, 等. 恩格列净联合利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者的疗效观察 [J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(12): 847-848.
- [12] Cantini G, Trabucchi M, Di Franco A, et al. Glucagon modulates proliferation and differentiation of human adipose precursors [J]. *J Mol Endocrinol*, 2019, 63(4): 249-260.
- [13] Kang YE, Joung KH, Kim JM, et al. Serum CD14 concentration is associated with obesity and insulin resistance in non-diabetic individuals [J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(10): 3000605221130010.

(收稿日期: 2021-03-11)

(本文编辑: 李昊阳)