

利拉鲁肽联合赖脯胰岛素 25 强化治疗新诊断 2 型糖尿病的远期疗效观察

牛颜丽 吴国富 袁靖 王峰

【摘要】 目的 观察利拉鲁肽联合赖脯胰岛素 25 强化治疗新诊断 2 型糖尿病(T2DM)的远期疗效。方法 选择糖化血红蛋白(HbA_{1c})≥9%的新诊断 T2DM 患者 107 例,按随机数字表法分为联合利拉鲁肽治疗组(LIRA 组)55 例和单纯预混速效胰岛素治疗组(INS 组)52 例。LIRA 组予赖脯胰岛素 25(起始剂量 0.3~0.5U/kg)联合利拉鲁肽(0.6mg,1 次/d)强化治疗;INS 组予赖脯胰岛素 25(起始剂量 0.4~0.6U/kg)强化治疗;两组均同时联用二甲双胍 1 500mg/d,治疗 12 周评价有效性和安全性,并随访至 24、48 周观察比较两组远期疗效。结果 (1)最终 103 例完成随访(INS 组 49 例,LIRA 组 54 例);两组患者治疗 12 周时空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPG)、HbA_{1c} 较治疗前下降,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),但两组间比较无统计学差异($P>0.05$);12 周时 LIRA 组与 INS 组相比体重减轻($P<0.05$),2h C 肽(2hCP)升高更明显($P<0.05$)。(2)24 周时 LIRA 组与 INS 组相比,2hPG、HbA_{1c}、体重显著为低($P<0.05$ 或 0.01);LIRA 组空腹 C 肽(FCP)、2hCP 显著高于 INS 组($P<0.05$ 或 0.01)。(3)48 周时 LIRA 组 FPG、2hPG、HbA_{1c}、体重显著低于 INS 组($P<0.05$ 或 0.01);而稳态模型 β 细胞功能指数、FCP、2hCP 水平高于 INS 组($P<0.05$ 或 0.01);LIRA 组临床缓解率(单纯 2hPG 临床缓解及 FPG、2hPG、HbA_{1c} 均临床缓解)高于 INS 组($P<0.05$)。结论 新诊断的 T2DM 患者在二甲双胍加赖脯胰岛素 25 的基础上联合利拉鲁肽强化治疗有利于胰岛功能持续改善,维持血糖达标,延长临床缓解期,同时降低体重。

【关键词】 2 型糖尿病 利拉鲁肽 强化治疗

Long-term efficacy of liraglutide combined with premixed insulin analogues in intensive therapy of newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus NIU Yanli, WU Guofu, YUAN Jing, et al. Department of Endocrinology, Zhenhai Longsai Hospital, Ningbo 315200, China

【Abstract】 Objective To investigate the long-term efficacy of liraglutide combined with premixed insulin analogues in the intensive therapy of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). Methods One hundred and three newly diagnosed T2DM patients with glycosylated hemoglobin (HbA_{1c})≥9% were enrolled in this open-labeled, randomized, parallel-group, treat-to-target trial. Patients were treated with metformin, and randomized to receive intensive therapy with liraglutide combined with premixed insulin analogues (LIRA group, n=54) or only premixed insulin analogues (INS group, n=49). Efficacy and safety were evaluated at wk12, wk24 and wk48. Results The fasting plasma glucose (FPG), 2-h postprandial blood glucose (2hPG), HbA_{1c} were all significantly decreased after 12 wks of treatment in both groups ($P<0.05$), and there was not significantly different between two treatment groups ($P>0.05$); however, compared with INS group the body weight loss and 2-h postprandial C peptide (2hPC) increase in LIRA group were more markedly ($P<0.05$). After 24 wks of treatment, the body weight, 2hPG, HbA_{1c} were significantly lower, and the FCP, 2hPC in LIRA group were significantly higher than those in INS group ($P<0.05$ or 0.01). After 48 wks of treatment the body weight, FPG, 2hPG, HbA_{1c} were significantly lower; the HOMA- β , FCP, 2hCP in LIRA group were significantly higher than those in the INS group. Clinical remission rate was significantly higher in the LIRA group than that in the INS group. Conclusion Liraglutide combined with premixed insulin analogues can continuously improve the pancreatic islet function, reach the blood glucose standard, extend clinical remission period, and decrease body weight for patients with newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus Liraglutide Premixed insulin analogues

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.6.2018-2226

作者单位:315200 宁波镇海龙赛医院内分泌科

通信作者:袁靖,E-mail:wwqkab@163.com

中国成人糖尿病患病率已攀升至 11.6%,患者数量达 1.14 亿,然而治疗率仅为 25.8%,血糖控制达标率仅为 39.7%。因此提高治疗率和血糖控制达标率,仍然任重而道远。国内及国外相关研究均提示,对于新诊断的 2 型糖尿病(T2DM)患者,短期胰岛素强化治疗 2~3 周,可最大程度地将血糖控制在正常或接近正常,去除高糖毒性对胰岛细胞的损伤,明显修复 β 细胞功能,重塑第一时相^[1-2]。但既往研究也发现短期胰岛素强化治疗难以维持血糖长期达标,多数时间较短,鲜见超过 1 年者^[3-4]。2018AACE、2018ADA、2017CDS 指南均强调打破临床惰性,积极早期联合用药,并建议选择低血糖、体重增加风险低的降糖药物如胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂和二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂等进行早期联合应用,从而为 T2DM 患者带来更多获益。笔者在临床工作中采用 GLP-1 类似物(利拉鲁肽)+赖脯胰岛素 25 强化治疗新诊断 T2DM 患者,观察了 24~48 周的远期疗效,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2014 年 10 月至 2017 年 6 月我院内分泌科就诊的新诊断 T2DM 患者 107 例,年龄 18~60 岁。

均符合 1999 年 WHO 糖尿病的诊断及分型标准^[5]。同时满足以下纳入标准:(1)糖化血红蛋白(HbA_{1c}) \geq 9%;(2)病程 0~12 个月;(3)有较好的依从性,能自我完成毛细血管血糖监测;(4)未接受任何降糖药物治疗。排除标准:(1)3 个月内有明显影响糖代谢的药物应用史;(2)有甲状腺髓样癌个人史或家族史;(3)合并 2 型多发性内分泌腺瘤综合征;(4)合并糖尿病酮症、高渗综合征及感染、电解质紊乱;(5)合并严重心、肾等脏器疾病和其他内分泌疾病;(6)妊娠或哺乳期妇女;(7)已知或可能对利拉鲁肽过敏者。退出标准:治疗中出现严重不良事件而不宜继续当前治疗;依从性差,无法按要求随访;因患者本人意愿要求退出者。采用随机数字表法分为联合利拉鲁肽治疗组(LIRA 组)55 例和单纯预混速效胰岛素治疗组(INS 组)52 例。其中 4 例患者(LIRA 组 1 例,INS 组 3 例)因治疗 12 周时胰岛素每日用量 $>$ 20U,予以剔除;实际 103 例患者于 12 周时停用所有降糖药物,仅依靠生活方式干预,完成全部随访项目并获得完整数据,其中 LIRA 组 54 例,INS 组 49 例。两组患者性别、年龄、体重、空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPG)、HbA_{1c}、空腹 C 肽(FCP)等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P<$ 0.05),见表 1。本研究经我院医学伦理委员会审批通过,所有患者均签署知情同意书。

表 1 两组患者一般资料的比较

组别	n	性别(男/女,n)	年龄(岁)	体重(kg)	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA _{1c} (%)	FCP(ng/ml)
LIRA 组	54	54(36/18)	49.4 \pm 10.0	75.11 \pm 9.53	12.24 \pm 2.62	19.98 \pm 4.83	10.57 \pm 1.43	1.86 \pm 0.46
INS 组	49	49(32/17)	48.5 \pm 10.0	76.17 \pm 7.33	13.19 \pm 2.74	20.59 \pm 4.00	10.58 \pm 1.17	1.81 \pm 0.46
t/χ^2 值		0.021	0.464	0.626	1.794	0.696	0.021	0.566
P 值		$>$ 0.05	$>$ 0.05	$>$ 0.05	$>$ 0.05	$>$ 0.05	$>$ 0.05	$>$ 0.05

1.2 方法 两组患者入组后行馒头餐试验,同步测定 FPG、2hPG 以及 FCP、2hCP。INS 组给予精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(优泌乐 25,美国礼来公司)皮下注射,起始剂量为 0.4~0.6U/kg,而后根据血糖监测结果调整,目标:FPG 3.9~7.2mmol/L,2hPG 4.4~10.0mmol/L;LIRA 组优泌乐 25 起始剂量为 0.3~0.5U/kg,在此基础上加用利拉鲁肽皮下注射,起始剂量 0.6mg,1 次/d,目标血糖同上。此外,两组均同时联用二甲双胍片(美国施贵宝制药有限公司)1 500mg/d,分 3 次口服。指导患者自我血糖监测,并定于每周二、五、日完整记录空腹、三餐后 2h、睡前共 5 个时点的血糖,指导患者根据血糖监测情况调整胰岛素剂量(每次加/减 2U),必要时可电话联系随访医师。同时指导患者识别、记录低血糖反应(条件允许的情况下监测当时血糖并记

录数值)。第 1 周入院随访,测空腹、早餐后 2h 静脉血糖,记录有无不良反应;指导 LIRA 组将利拉鲁肽剂量加至 1.2mg,1 次/d,并根据血糖调整胰岛素剂量。以后根据情况每 2~3 周入院随访,记录不良反应并了解有无低血糖发作。期间每周电话随访指导胰岛素剂量调整,每月复查肝、肾功能。12 周时 70 例患者已停用胰岛素(LIRA 组 43 例,INS 组 27 例),33 例患者每日胰岛素用量 $<$ 20U(LIRA 组 11 例,INS 组 22 例),予以停用胰岛素。该 103 例患者 12 周时停用二甲双胍,仅接受单纯生活方式干预,于停用所有降糖药物 3d 后行馒头餐试验,并随访至 24、48 周再次行馒头餐试验。整个研究过程中由糖尿病专科护士及营养师对患者进行个体化饮食指导、食谱制定及运动指导。

1.3 观察指标 观察两组 12、24、48 周的 FPG、2hPG、

HbA_{1c}、体重、FCP、2hCP、稳态模型 β 细胞功能指数 (HOMA- β), 并记录不良反应。HOMA- β =FCP(pmol/L)×0.27/[FPG(mmol/L)-3.5]^[6]。并于 48 周时统计两组临床缓解率, 分别定义为单纯 FPG 临床缓解: 仅满足 FPG < 7.2mmol/L; 单纯 2hPG 临床缓解: 仅满足 2hPG < 10.0mmol/L; FPG、2hPG、HbA_{1c} 均临床缓解: FPG < 7.2mmol/L、2hPG < 10.0mmol/L、HbA_{1c} < 7.0% 同时满足。记录用药期间出现恶心、呕吐、腹胀、腹泻、皮疹等症状; 肾功能出现异常及肝酶进行性升高者退出试验; 出现严重低血糖(有中中枢神经系统症状, 自己无法处理)、一般低血糖(有低血糖症状且血糖 < 3.9mmol/L, 可自行加餐)者分别进行记录。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验; 两组患者治疗 12 周后与治疗前的比较采用配对 t 检验; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前及治疗 12 周后各项指标的比较 两组患者治疗 12 周后 FPG、2hPG、HbA_{1c} 较治疗前均下降, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 但治疗 12 周后两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$); LIRA 组治疗后体重减轻, INS 组治疗后体重增加, 与治疗前相比差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 治疗 12 周后两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后 HOMA- β 、FCP 均较治疗前升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗 12 周后两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后 2hCP 较治疗前均升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), LIRA 组升高更明显, 与 INS 组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前及治疗 12 周后各项指标的比较

组别	n	FPG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)		HbA _{1c} (%)	
		治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周
LIRA 组	54	12.24 ± 2.62	6.11 ± 0.71*	19.98 ± 4.83	8.17 ± 1.35*	10.57 ± 1.43	6.10 ± 0.37*
INS 组	49	13.19 ± 2.74	6.28 ± 0.72*	20.59 ± 4.00	8.27 ± 1.20*	10.58 ± 1.17	6.12 ± 0.35*

组别	n	体重(kg)		HOMA- β		FCP(ng/ml)		2hCP(ng/ml)	
		治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周
LIRA 组	54	75.11 ± 9.53	71.34 ± 8.90*	20.90 ± 8.79	80.07 ± 45.55*	1.86 ± 0.46	1.92 ± 0.58	4.76 ± 1.72	7.78 ± 2.01*
INS 组	49	76.17 ± 7.33	77.53 ± 7.19 [△]	18.56 ± 8.85	68.66 ± 29.15*	1.81 ± 0.46	1.95 ± 0.54	4.88 ± 2.04	6.39 ± 2.01 [△]

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与 LIRA 组比较, [△] $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗 24 周后各项指标的比较 24 周时两组 FPG、HOMA- β 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); LIRA 组 2hPG、HbA_{1c}、体重显著低于 INS 组, 差异均有

统计学意义 ($P < 0.05$ 或 0.01); LIRA 组 FCP、2hCP 高于 INS 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 0.01), 见表 3。

表 3 两组患者治疗 24 周后各项指标的比较

组别	n	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA _{1c} (%)	体重(kg)	HOMA- β	FCP(ng/ml)	2hCP(ng/ml)
LIRA 组	54	6.44 ± 0.74	8.46 ± 1.78	6.23 ± 0.39	71.68 ± 9.30	61.98 ± 24.92	1.91 ± 0.57	7.60 ± 2.00
INS 组	49	6.55 ± 0.76	9.29 ± 2.06	6.39 ± 0.40	77.63 ± 7.15	53.44 ± 22.35	1.70 ± 0.51	6.19 ± 1.98
t 值		0.748	2.194	2.067	3.612	1.822	2.006	3.587
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.01	>0.05	<0.05	<0.01

2.4 两组患者治疗 48 周后各项指标的比较 48 周时 LIRA 组 FPG、2hPG、HbA_{1c}、体重显著低于 INS 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01); 而 HOMA- β 、FCP、2hCP 水平高于 INS 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01), 见表 4。

2.5 两组患者临床缓解率比较 48 周随访结果提示单纯 FPG 临床缓解率, 两组间比较差异无统计学意义($P >$

0.05); 单纯 2hPG 临床缓解率 LIRA 组显著高于 INS 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); FPG、2hPG、HbA_{1c} 均临床缓解者 LIRA 组高于 INS 组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组患者不良反应发生情况的比较 LIRA 组以发生胃肠道不良反应为主, 8 例患者发生不同程度恶心、腹胀, 多发生在 1~4 周内, 随后逐渐减轻或消失;

表 4 两组患者治疗 48 周后各项指标的比较

组别	n	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA _{1c} (%)	体重(kg)	HOMA-β	FCP(ng/ml)	2hCP(ng/ml)
LIRA 组	54	7.42 ± 1.15	9.44 ± 1.80	6.93 ± 0.73	71.37 ± 9.33	46.88 ± 18.82	1.90 ± 0.55	7.15 ± 2.25
INS 组	49	8.16 ± 1.34	10.24 ± 2.02	7.28 ± 0.77	78.30 ± 7.39	36.04 ± 17.37	1.68 ± 0.53	5.74 ± 1.90
t 值		3.006	2.119	2.370	4.155	3.027	2.005	3.408
P 值		<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01

表 5 两组患者临床缓解率比较[例(%)]

组别	n	单纯 FPG	单纯 2hPG	FPG、2hPG、HbA _{1c}
		临床缓解	临床缓解	均临床缓解
LIRA 组	54	34(63.0)	36(66.7)	30(55.6)
INS 组	49	22(44.9)	23(46.9)	17(34.7)
χ ² 值		3.379	4.086	4.507
P 值		>0.05	<0.05	<0.05

LIRA 组 1 例,INS 组 2 例均在注射部位出现皮疹、硬结,考虑与患者针头重复应用有关,指导患者 1 针 1 换,并注意更换注射部位,后未再出现类似情况,未见全身皮疹情况;INS 组出现肝酶轻度升高 1 例,考虑脂肪肝,保肝治疗后恢复正常;LIRA 组 2 例男性患者于用药 1 周左右出现不同程度性功能障碍,试验结束停用利拉鲁肽约 2 周恢复;LIRA 组发生 3 例低血糖,INS 组 3 例,两组比较差异无统计学意义(5.9% vs 6.1%, $\chi^2=0.015$, $P>0.05$),两组均无严重低血糖事件发生。

3 讨论

近年来,β 细胞功能的可逆性成为炙手可热的话题。Acilli 教授等揭示了 β 细胞在高糖毒性等病理条件下发生“去分化”而丧失胰岛素分泌特征,并揭示了去分化的细胞强化治疗后可能“再分化”进而恢复 β 细胞功能特征的规律。UDPDS、DCCT、ACCORD 等研究长期随访结果显示,早期强化降糖能为患者带来众多获益,VADT 研究则提示降糖治疗具有“代谢记忆”,佐证了早期严格控糖的重要性。但是,目前糖尿病治疗面临诸多难题:低血糖、体重增加、无法阻止 β 细胞功能进行性衰竭。基于以上原因人们希望找到一种理想的降糖方案:既能够有效控制血糖,又不增加低血糖风险,不增加体重,且可以改善 β 细胞功能并延缓疾病进程。利拉鲁肽是一种新人工合成的 GLP-1 类似物,LEAD 系列研究结果显示无论单药还是联合用药利拉鲁肽降糖效果明确,低血糖风险更小,可改善 β 细胞功能,降低体重、血压、血脂等代谢指标^[7-11]。

本研究选择 GLP-1 的长效类似物利拉鲁肽+预混速效胰岛素+二甲双胍作为联合强化方案,是从不同的作用机制应对 T2DM 的病理生理缺陷。在二甲双胍的基

础上,联合 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽及基础胰岛素是一种强效的降糖策略,且基础胰岛素具有体重增加较少、低血糖发生率低的优势^[12]。本研究选择联合预混速效胰岛素是考虑利拉鲁肽促进自身胰岛素释放的作用部分依赖于 β 细胞功能,而严重高血糖患者的 β 细胞在高糖毒性等病理条件下发生“去分化”而部分丧失胰岛素分泌特征,此时预混速效胰岛素可提供部分餐时胰岛素,与利拉鲁肽协同进一步降低餐后血糖,减少利拉鲁肽用量,增加患者耐受性。二甲双胍作为 T2DM 指南推荐一线用药,可抑制肝糖原输出、增加外周组织对葡萄糖的利用、改善胰岛素敏感性,可降低 HbA_{1c} 1.0%~1.5%,减轻体重约 1.1kg。因此,三药联合应用可从不同机制协同降糖。

该研究发现 24 周随访时,两组 FPG 均可基本维持在 12 周水平,但 2hPG 在单纯赖脯胰岛素 25 组与利拉鲁肽联合组相比明显升高。48 周随访时两组 FPG、2hPG、HbA_{1c} 与 12 周相比均有升高,但单纯赖脯胰岛素 25 组升高更明显。随访终点 48 周时显示利拉鲁肽联合组缓解率明显高于单纯赖脯胰岛素 25 组。以上提示联合利拉鲁肽强化治疗可维持血糖达标,延长临床缓解期。两组在 12 周时 FCP、HOMA-β 差异无统计学意义,24 周时利拉鲁肽联合组 FCP 可维持 12 周时水平不衰退,而单纯赖脯胰岛素 25 治疗组 FCP 出现下降,且两者相比有统计学差异。48 周时利拉鲁肽联合组 HOMA-β、FCP 水平明显高于单纯赖脯胰岛素 25 治疗组。12 周随访时两组 2hCP 较治疗前均升高,LIRA 组升高更明显,并于整个研究期间保持这种优势。这些均间接说明利拉鲁肽可使 T2DM 特别是病程较短患者胰岛 β 细胞功能明显改善、延缓 T2DM β 细胞功能进行性下降,与多数研究结果一致^[13-15]。机制考虑与利拉鲁肽可与 β 细胞上的 GLP-1 受体结合促进胰岛素释放,还可增加胰岛素基因的表达,并且可调控其他可影响胰岛素分泌的 β 细胞基因,如葡萄糖激酶基因和 GLUT2^[16]。Mari 等^[17]研究发现,在 T2DM 受试者中,利拉鲁肽以葡萄糖浓度依赖的形式增加胰岛素分泌,改善一相和二相胰岛素反应。此外,利拉鲁肽尚可促进 β 细胞增殖:体外细胞试验和体内动物研究均证实 GLP-1 可促进 β 细胞的增

殖,并且学者们对 β 细胞减少的糖尿病前期动物模型的研究显示,利拉鲁肽可以增加胰岛 β 细胞数量,并延缓糖尿病的发生。

对体重的影响,利拉鲁肽可通过降低食欲和延缓胃排空而减少能量摄入和饥饿感,并增加饱食感,同时促进内脏白色脂肪向棕色脂肪转化,并促进棕色脂肪产热从而增加能量消耗。Horowitz等^[18]证实,随意进餐状况下,利拉鲁肽 1.8mg 治疗可使平均能量摄入降低 18%,因此,利拉鲁肽可降低 T2DM 的体重,主要减轻身体的脂肪成分,大部分为内脏脂肪,而且基线 BMI 越高,利拉鲁肽治疗引起的体重减轻越显著^[19]。LEAD-1 研究显示早期使用利拉鲁肽患者体重降低可达 3.7kg。LEAD-3 研究表明,在 T2DM 早期应用利拉鲁肽能有效降低 HbA_{1c} 和空腹血糖,使更多患者达标,同时具有降低体重和低血糖发生率的获益,利拉鲁肽 1.2mg 和 1.8mg 组体重分别减轻 2.1kg 和 2.7kg,且显示体重减轻主要发生于治疗开始后的 16 周内,于整个研究的 52 周期间维持体重减轻,并且这种获益持续 2 年^[20-21]。本研究观察到联合利拉鲁肽组 12 周时体重较基线减低 3.77kg,比 LEAD-3 研究体重减轻更明显,考虑与同时应用二甲双胍有关。

安全性与耐受性方面,利拉鲁肽的作用方式为葡萄糖浓度依赖的促胰岛素释放,单独应用,低血糖风险低。当与磺脲类药物联合使用时低血糖事件风险有小幅增加。与胰岛素联合应用低血糖发生情况目前未见详细报道。耐受性方面,利拉鲁肽一般耐受性良好,最常见的不良事件为胃肠道反应,多为轻度和一过性的,并随治疗时间延长而自行缓解。

此外,本研究尚观察到,在治疗期间,年轻、BMI 较高、基线血糖水平较低、 β 细胞功能(通过 HOMA- β 来评估)较好的患者更容易达到无药临床缓解,提示这部分患者可能更容易从短程强化治疗过程中充分获益。此外尚观察到似乎达标所需时间越短、达标时所用胰岛素剂量越少、停用胰岛素越早的患者,临床缓解持续时间越长。后续会就相关情况作出进一步分析。

综上所述,利拉鲁肽联合赖脯胰岛素 25 强化治疗新诊断 T2DM 有利于胰岛功能持续改善,维持血糖达标,延长临床缓解期,并且有利于体重减轻。

4 参考文献

- [1] 李霞,周智广,元海英,等.用空腹 C 肽代替胰岛素概率 Homa 公式评价胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能[J].中南大学学报(医学版),2004,29(4):419-423.
- [2] Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on

beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes:a multicentre randomised parallel-group trial[J]. Lancet, 2008, 371(9626):1753-1760.DOI:10.1016/S0140-6736(08)60762-X.

- [3] 杨彩娴,黄启亚,钟国权,等.新诊断 2 型糖尿病早期胰岛素强化治疗后三种治疗方案对胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗的影响[J].中华糖尿病杂志,2016,8(10):613-617.DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.10.009.
- [4] 祝芳,纪立农.新诊断 2 型糖尿病患者早期胰岛素强化治疗的随访研究[J].中国糖尿病杂志,2009,17(4):261-263. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2009.04.007.
- [5] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications [Z]. WHO/NCD/NCS, 1999.
- [6] Monnier L, Colette C. Glycemic variability: Should we and can we prevent it[J]. Diabetes care, 2008, 31(Suppl 2):150-154. DOI: 10.2337/dc08-s241.
- [7] Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU)[J]. Diabet Med, 2009, 26(3):268-278. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02666.x.
- [8] Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study[J]. Diabetes Care, 2009, 32(1):84-90. DOI: 10.2337/dc08-1355.
- [9] Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial[J]. Lancet, 2009, 373(9662):473-481. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61246-5.
- [10] Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met + TZD)[J]. Diabetes Care, 2009, 32(7):1224-1230. DOI: 10.2337/dc08-2124.
- [11] Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial [J]. Diabetologia, 2009, 52(10):2046-2055. DOI: 10.1007/s00125-009-1472-y.
- [12] 姚智超,王镁,于世家.二甲双胍及甘精胰岛素联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病疗效观察[J].中国现代医生,2014,52(1):58-60.
- [13] Retnakaran R, Kramer CK, Choi H, et al. Liraglutide and the preservation of pancreatic β -cell function in early type 2 diabetes: the LIBRA trial[J]. Diabetes Care, 2014,37(12):3270-3278. DOI:10.2337/dc14-0893.
- [14] 马泽军,陈睿,吕琳,等.应用动态血糖监测系统评价利拉鲁肽对初诊

(下转第 590 页)