

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.18.019

利拉鲁肽对 T2DM 合并动脉粥样硬化患者血管重构、肠道菌群代谢物及血清 CTRP13 的影响*

郝 赛, 孙继舒, 范若冰, 王宪娟[△]

河北省邢台市中心医院内分泌科, 河北邢台 054000

摘要:目的 探讨胰高血糖素样肽-1(GLP-1)激动剂利拉鲁肽对 2 型糖尿病(T2DM)合并动脉粥样硬化患者血管重构、肠道菌群代谢物及血清 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 13(CTRP13)的影响。方法 选择 2021 年 6 月至 2024 年 6 月于该院接受治疗的 214 例 T2DM 合并动脉粥样硬化患者,采用随机数字表法分为观察组与对照组,每组 107 例。对照组在常规治疗基础上给予二甲双胍治疗,观察组在对照组基础上给予利拉鲁肽治疗。比较 2 组患者治疗前后血糖[餐后 2 小时血糖(2 h PG)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、血脂[高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)]、血压[舒张压(DBP)、收缩压(SBP)]、血管重构指标、肠道菌群代谢物[三甲胺氧化物(TMAO)]、炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]及 CTRP13 水平,以及临床疗效和不良反应情况。结果 观察组总有效率为 87.9%,高于对照组的 65.4%($P<0.05$)。治疗后 2 组血糖、血压、LDL-C、TG、TC 水平明显下降,且观察组低于对照组,治疗后 2 组 HDL-C 水平明显升高,且观察组 HDL-C 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比,2 组患者 CTRP13 水平均升高,而 TMAO 水平均降低,且观察组 CTRP13 水平高于对照组,TMAO 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比,2 组患者治疗后 CRP、IL-6、TNF- α 水平降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。治疗后观察组颈内动脉内膜中层厚度(IMT)、不稳定斑块检出率低于对照组($P<0.05$)。观察组治疗前后血管正性重构发生率及负性重塑发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照组、观察组不良反应发生率分别为 14.0%、16.8%,差异无统计学意义($\chi^2=0.322, P=0.570$)。结论 利拉鲁肽有利于控制 T2DM 合并动脉粥样硬化患者血糖、血脂、血压水平,减少 TMAO 释放,提升 CTRP13 水平,减轻机体炎症反应,改善血管重构,降低 IMT,稳定斑块,且安全性较好。

关键词:利拉鲁肽; 2 型糖尿病; 动脉粥样硬化; 血管重构; 肠道菌群; C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 13; 氧化三甲胺

中图法分类号:R543.3+1;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)18-2560-07

Effects of liraglutide on vascular remodeling, gut microbiota metabolites and serum CTRP13 in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by atherosclerosis*

HAO Sai, SUN Jishu, FAN Ruobing, WANG Xianjuan[△]

Department of Endocrinology, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei 054000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonist liraglutide on vascular remodeling, gut microbiota metabolites and serum C1q/tumor necrosis factor-related protein 13 (CTRP13) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated by atherosclerosis. **Methods** A total of 214 patients with T2DM complicated by atherosclerosis treated in the hospital from June 2021 to June 2024 were selected and randomly divided into the observation group and control group using a random number table, with 107 patients in each group. The control group received metformin treatment in addition to conventional therapy, while the observation group received liraglutide treatment in addition to the control group's regimen. Blood glucose parameters [2-hour postprandial glucose (2 h PG), fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c)], blood lipid profiles [high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), total cholesterol (TC)], blood pressure [diastolic blood

* 基金项目:河北省中医药管理局课题(2024520)。

作者简介:郝赛,女,主治医师,主要从事糖尿病及其并发症方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:lpbbobo@163.com。

引用格式:郝赛,孙继舒,范若冰,等.利拉鲁肽对 T2DM 合并动脉粥样硬化患者血管重构、肠道菌群代谢物及血清 CTRP13 的影响[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(18): 2560-2566.

pressure (DBP), systolic blood pressure (SBP)], vascular remodeling indicators, gut microbiota metabolites [trimethylamine N-oxide (TMAO)], inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α)], serum CTRP13 levels, clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The total efficacy rate was significantly higher in the observation group (87.9%) than that in the control group (65.4%) ($P < 0.05$). After treatment, blood glucose, blood pressure, LDL-C, TG and TC levels in the observation group were all significantly lower than their pre-treatment values, whereas HDL-C level was significantly higher; post-treatment HDL-C was also higher in the observation group than that in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with pre-treatment, serum CTRP13 was elevated and TMAO level was reduced in both groups, the post-treatment CTRP13 level was higher and the TMAO level was lower in the observation group than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). CRP, IL-6, TNF- α levels were decreased in both groups after treatment versus baseline ($P < 0.05$), with significantly lower levels in the observation group relative to the control group ($P < 0.05$). After treatment, carotid intima-media thickness (IMT) and unstable plaque detection rate were significantly lower in the observation group than those in the control group ($P < 0.05$). No significant differences were observed in vascular positive remodeling incidence or negative remodeling rate in the observation group before versus after treatment ($P > 0.05$). Adverse reaction rates were 14.0% in the control group and 16.8% in the observation group, with no statistically significant difference ($\chi^2 = 0.322, P = 0.570$). **Conclusion** Liraglutide improves glycemic, lipid and blood pressure control in patients with T2DM complicated by atherosclerosis. It reduces TMAO release, elevates CTRP13 level, attenuates systemic inflammation, ameliorates vascular remodeling, decreases carotid IMT, stabilizes atherosclerotic plaques, and demonstrates a favorable safety profile.

Key words: liraglutide; type 2 diabetes mellitus; atherosclerosis; vascular remodeling; gut microbiota; C1q/tumor necrosis factor-related protein 13; trimethylamine N-oxide

2 型糖尿病(T2DM)是一种全球流行的慢性代谢性疾病,其特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍。动脉粥样硬化(AS)是 T2DM 患者常见的并发症之一,也是导致心血管疾病发生的主要原因^[1]。T2DM 与 AS 的共存显著增加了病死率和致残率。血管重构是 AS 发展的关键过程,包括血管平滑肌细胞增殖、迁移和细胞外基质重构,这些过程受到多种代谢物和炎症因子的调控^[2]。近年来,研究发现肠道菌群及其代谢物在代谢性疾病的发展中起着重要作用^[3]。肠道菌群失调与 T2DM、AS 的发生、发展密切相关。肠道菌群代谢物,如三甲胺 N-氧化物(TMAO)等,能够通过多种途径影响宿主代谢和炎症状态^[4]。C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 13(CTRP13)是一种新型的代谢调节因子,属于 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白(CTRP)家族。CTRP13 在调节能量代谢、胰岛素敏感性和炎症反应方面具有潜在作用,与 T2DM 合并 AS 密切相关^[5]。利拉鲁肽是一种胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂,目前已广泛应用于 T2DM 的临床治疗。研究表明,利拉鲁肽不仅能够有效控制血糖,还对心脑血管系统具有多种潜在的保护作用^[6]。然而,其具体作用机制仍待深入研究。本研究旨在通过观察利拉鲁肽对 T2DM 合并 AS 患者血管重构、肠道菌群代谢物及血清 CTRP13 的影响,深入探讨其潜在机制,以为该病的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 6 月至 2024 年 6 月在本院接受治疗的 214 例 T2DM 合并 AS 患者,按照随机数字表法分为观察组与对照组,每组 107 例。观察组年龄 42~70 岁、平均(55.0 $\pm$ 5.8)岁,男 73 例、女 34 例,体质指数 18~31 kg/m²、平均(25.1 $\pm$ 3.2) kg/m²,病程 1~6 年、平均(3.3 $\pm$ 1.4)年,合并高血压 31 例、合并高脂血症 22 例。对照组年龄 41~72 岁、平均(54.6 $\pm$ 6.5)岁,男 69 例、女 38 例,体质指数 18~30 kg/m²、平均(24.8 $\pm$ 2.9) kg/m²,病程 1~7 年、平均(3.5 $\pm$ 1.3)年,合并高血压 33 例、合并高脂血症 19 例。2 组患者年龄、性别、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准(审批号:2021-KY-09),患者或家属均签署知情同意书。纳入标准:(1)年龄 30~75 岁。(2)均符合 T2DM 的诊断标准^[7],①口服葡萄糖耐量试验(OGTT),在服用 75 g 葡萄糖溶液 2 h 后测量餐后 2 小时血糖(2 h PG) ≥ 11.1 mmol/L(200 mg/dL);②空腹至少 8 h 后测量,空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L(126 mg/dL)。(3)影像学检查(如磁共振成像、超声等)确诊存在 AS。(4)6 个月内未发生糖尿病急性并发症。排除标准:(1)1 型糖尿病患者;(2)有严重的肝、肾功能损害患者;(3)合并免疫系统疾病患者;(4)合并血液系统疾病患者;(5)合

并恶性肿瘤患者；(6)既往存在缺血性脑血管病史或出血性脑血管病史者；(7)合并精神疾病不能配合者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均给予低糖、低脂饮食，要求患者戒烟限酒，纠正不良生活方式。指导患者进行体质量管理及运动干预，每周进行适度、规律的有氧运动和力量训练。口服阿托伐他汀进行调脂治疗，采用低剂量阿司匹林(75~100 mg/d)用于预防心血管事件，对阿司匹林不耐受或有明确指征的患者可使用氯吡格雷。针对高血压患者采用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)进行降压治疗。对照组：在上述常规治疗基础上给予二甲双胍缓释片口服，每次 500 mg，每日 2 次(生产企业：江苏正大天晴药业股份有限公司，国药准字：H20031104，规格：500 mg)。观察组在对照组治疗基础上给予利拉鲁肽皮下注射，其中二甲双胍缓释片用法、用量同对照组，利拉鲁肽注射液皮下注射，起始剂量为 0.6 mg，每日 1 次，早餐前使用(生产企业：丹麦诺和诺德制药有限公司，国药准字：J20110026，规格：3 mL：18 mg)。FPG>7 mmol/L 或 2 h PG>11.1 mmol/L 者剂量调整至 1.2 mg。对照组与观察组均连续治疗 6 个月。

1.2.2 生化指标及血压检测 分别于治疗前、治疗后，空腹状态下采集患者外周静脉血 5 mL，采用 Beckman AU5800 全自动生化分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c)、2 h PG、FPG、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)等指标。并于静息状态下采用汞柱式血压计测量舒张压(DBP)、收缩压(SBP)。

1.2.3 肠道代谢产物及 CTRP13 检测 分别于治疗前和治疗后采集患者空腹静脉血 5 mL，使用高速离心机 15 000 r/min 离心 15 min 分离血清，-80 ℃冰箱冻存储备用。采用高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS)检测肠道代谢物 TMAO。取 50 μL 上清液加入浓度为 5 μmol/L 内标(d9-TMAO)的甲醇溶液中，涡旋混匀 1 min，4 ℃下高速(14 000 r/min)离心 30 min，取上清液检测 TMAO。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 CTRP13 水平。

1.2.4 炎症因子检测 分别于治疗前和治疗后采集患者空腹静脉血 5 mL，使用高速离心机 15 000 r/min 离心 15 min 分离血清，-80 ℃冰箱冻存储备用。采用 Thermo multiskan FC 全自动酶标仪，以 ELISA 测定肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)水平。

1.2.5 血管重构指标检测 分别于治疗前、治疗后，采用超声诊断仪进行扫描，扫描参数：轴向分辨率 0.1 mm，探头频率 7 MHz。对受检者进行颈动脉横向及纵向超声扫查，依次清晰显示颈总动脉干、颈总动脉分叉区域及颈内动脉。在颈总动脉远端靠近分叉处 1

cm、分叉区域及颈内动脉起始部上方 1 cm 处的后壁，测量颈总动脉干、颈总动脉分叉处及颈内动脉的内膜中层厚度(IMT)。取这 3 个部位的 IMT 测量均值，作为颈动脉平均 IMT 的数值。治疗前后统计存在颈动脉斑块的患者发生重构(正性或负性)的比例，确定 2 组患者血管重构的发生率。重构指数(RI)=斑块处血管总面积/斑块近心端 1 cm 处血管总面积，RI<0.95 为负性重构，RI>1.05 为正性重构。RI 为 0.95~1.05 代表无重构。负性重构：血管壁向管腔内增厚，外弹力膜面积缩小，导致管腔显著狭窄。正性重构：血管外弹力膜向外扩张，管腔面积代偿性增大，延缓管腔狭窄，但斑块易损性增加(常见于不稳定斑块)。血管重构发生率=负性重构或正性重构发生例数/存在斑块的受检者总例数×100%。

1.3 临床疗效判断 参考中华医学会糖尿病学分会制订的《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[7]中相关标准，根据患者的血糖水平、症状缓解以及并发症的控制情况评估患者临床疗效。显效：(1)血糖明显控制，FPG<7.0 mmol/L 或 2 h PG<7.8 mmol/L，HbA1c<6.5%；(2)症状有效缓解，明显的临床症状(如多饮、多尿、多食、体质量减轻等)基本消失；(3)并发症的进展明显减缓或得到显著控制。有效：(1)血糖控制，FPG 为 7.0~8.8 mmol/L，2 h PG 为 7.8~11.1 mmol/L，HbA1c 为 6.5%~7.0%；(2)临床症状有所改善，但仍存在轻微症状；(3)并发症的进展有所减缓。无效：(1)血糖控制较差，FPG、2 h PG、HbA1c 治疗后无明显变化甚至上升；(2)症状未缓解，临床症状无明显改善，仍存在明显的糖尿病症状；(3)并发症进展未见减缓或恶化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4 不良反应监测 观察 2 组患者用药过程中低血糖、腹痛、便秘、腹泻、恶心呕吐等相关不良反应发生情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验；呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2 组间比较用独立样本 t 检验，组内比较采用配对 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 观察组和对照组的总有效率分别为 87.9%、65.4%，组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	临床疗效			总有效
		显效	有效	无效	
对照组	107	49(45.8)	21(19.6)	37(34.6)	70(65.4)
观察组	107	68(63.6)	26(24.3)	13(12.1)	94(87.9)
χ^2					15.032
P					<0.001

2.2 2 组治疗前后血糖水平比较 治疗后 2 组患者 观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 2。
HbA1c、2 h PG、FPG 水平均明显下降($P<0.05$)，且

表 2 2 组治疗前后血糖水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	2 h PG(mmol /L)		FPG(mmol /L)		HbA1c(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	107	13.5±1.3	11.0±1.9*	9.2±3.4	8.1±1.3*	8.5±0.9	7.4±0.9*
观察组	107	13.7±1.4	9.9±2.2*	9.0±4.1	6.7±1.1*	8.7±1.1	6.1±1.3*
<i>t</i>		−1.083	3.914	0.388	8.504	−1.456	8.505
<i>P</i>		0.280	<0.001	0.698	<0.001	0.147	<0.001

注：与同组治疗前比较，* $P<0.05$ 。

2.3 2 组患者治疗前后血压比较 治疗后 2 组患者的 DBP、SBP 均明显下降($P<0.05$)，且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患者治疗前后血脂水平比较 治疗后 2 组患者 LDL-C、TG、TC 水平明显下降($P<0.05$)，HDL-C 水平明显升高($P<0.05$)，且观察组 LDL-C、TG 和 TC 水平低于对照组($P<0.05$)，HDL-C 水平高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

2.5 2 组患者治疗前后 TMAO 及 CTRP13 比较 与治疗前相比，2 组患者 CTRP13 水平均升高($P<0.05$)，而 TMAO 水平均降低($P<0.05$)；且观察组

CTRP13 水平高于对照组($P<0.05$)，TMAO 水平低于对照组($P<0.05$)。见表 5。

表 3 2 组患者治疗前后血压比较($\bar{x}\pm s$, mmHg)

组别	<i>n</i>	DBP		SBP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	107	89.2±12.6	84.9±10.7*	153.2±19.7	141.9±16.6*
观察组	107	87.9±11.8	82.5±11.3*	154.1±18.8	129.5±15.3*
<i>t</i>		1.062	1.994	−0.342	5.682
<i>P</i>		0.437	0.047	0.733	<0.001

注：与同组治疗前比较，* $P<0.05$ 。

表 4 2 组治疗前后血脂水平比较($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	<i>n</i>	HDL-C		LDL-C		TC		TG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	107	1.21±0.34	1.30±0.30*	4.23±0.89	3.62±0.71*	6.64±1.36	5.77±1.27*	2.82±0.97	2.39±0.69*
观察组	107	1.24±0.29	1.39±0.27*	4.12±0.83	2.56±0.63*	6.72±1.41	4.62±0.96*	2.73±0.85	2.04±0.51*
<i>t</i>		−0.694	−2.307	0.935	11.551	−0.422	7.472	−0.722	4.220
<i>P</i>		0.488	0.022	0.351	<0.001	0.673	<0.001	0.471	<0.001

注：与同组治疗前比较，* $P<0.05$ 。

表 5 2 组患者治疗前后 TMAO 及 CTRP13 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TMAO(mg/L)		CTRP13(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	107	0.61±0.17	0.51±0.13*	47.4±13.2	60.6±10.3*
观察组	107	0.58±0.16	0.40±0.11*	44.5±14.3	71.8±13.4*
<i>t</i>		1.329	6.682	1.541	−6.855
<i>P</i>		0.185	<0.001	0.125	<0.001

注：与同组治疗前比较，* $P<0.05$ 。

2.6 2 组患者治疗前后炎症因子水平比较 与治疗前相比，2 组患者治疗后 CRP、IL-6、TNF-α 水平均降低($P<0.05$)，且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 6。

2.7 2 组患者血管重构指标比较 治疗后 2 组患者 IMT、不稳定斑块检出率均明显降低($P<0.05$)，观察

组 IMT、不稳定斑块检出率低于对照组($P<0.05$)。治疗前后观察组正性重构、负性重构发生率比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，而对照组治疗后负性重构发生率较治疗前明显升高($P<0.05$)，且治疗后观察组负性重构发生率低于对照组($P<0.05$)。见表 7。

2.8 2 组不良反应比较 治疗过程中观察组出现低血糖 3 例，腹痛 4 例，便秘 2 例，腹泻 5 例，恶心呕吐 4 例，不良反应发生率为 16.8%；对照组出现低血糖 2 例，腹痛 3 例，便秘 1 例，腹泻 4 例，恶心呕吐 5 例，不良反应发生率为 14.0%。此外，2 组尿常规、大便常规、肾功能检查均未见明显异常。上述不良反应经对症处理后均明显缓解，未出现严重不良反应。对照组与观察组不良反应发生率比较，差异无统计学意义($\chi^2=0.322, P=0.570$)。

表 6 2 组患者治疗前后炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6(pg/L)		TNF-α(pg/L)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	107	4.6±1.7	3.1±0.9*	31.4±8.2	24.6±4.3*	2.9±1.0	2.1±0.9*
观察组	107	4.4±1.5	2.6±1.1*	29.5±9.7	17.8±5.4*	3.1±1.2	1.6±0.7*
t		0.913	3.369	1.547	10.190	-1.324	4.536
P		0.363	<0.001	0.123	<0.001	0.187	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 7 2 组血管重构指标比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	IMT(mm)		不稳定斑块检出		正性重构		负性重构		无重构	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	107	1.4±0.4	1.2±0.2*	59(55.1)	44(41.1)*	40(37.4)	35(32.7)	28(26.2)	45(42.1)*	39(36.4)	27(25.2)
观察组	107	1.5±0.5	1.0±0.1*	57(53.3)	30(28.0)*	41(38.3)	45(42.1)	30(28.0)	31(29.0)	36(33.7)	31(29.0)
t/ χ^2		1.615	4.626	0.075	4.409	0.020	1.996	0.095	3.999	0.185	0.378
P		0.108	<0.001	0.784	0.044	0.888	0.158	0.758	0.046	0.667	0.538

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

现有研究已明确了 T2DM 与 AS 之间的复杂关系,长期高血糖会导致血管内皮细胞损伤,增强炎症反应,促进 AS 斑块的形成和发展^[8-9]。AS 引起的系统性炎症反应可以通过多种机制加剧胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能损伤,进而加重 T2DM^[10]。利拉鲁肽是一种 GLP-1 受体激动剂,广泛用于 T2DM 的治疗,不仅能够显著降低血糖水平,还具有改善心血管疾病预后的潜力。但关于利拉鲁肽在 T2DM 合并 AS 患者中的具体作用机制尚不完全清楚。

本研究结果显示,观察组患者在常规综合治疗(包括二甲双胍)的基础上给予利拉鲁肽治疗,总有效率为 87.9%,显著高于对照组的 65.4%($P<0.05$),且治疗后观察组血糖、血脂、血压水平较对照组控制更加理想。经不同方案治疗后,2 组患者 IMT、不稳定斑块检出率均明显降低,而利拉鲁肽在减少 IMT、降低不稳定斑块检出率方面具有更显著的疗效。治疗前后,观察组血管正性重构、负性重构发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而对照组治疗后血管负性重构发生率较治疗前均明显升高($P<0.05$),且高于观察组($P<0.05$),提示二甲双胍联合利拉鲁肽治疗能够有效降低血糖,调节血脂、血压水平,改善血管重构,降低 IMT,稳定斑块,从而有效改善 T2DM 合并 AS 病情。分析认为利拉鲁肽通过激活 GLP-1 受体,增加胰岛素释放,特别是在高血糖状态下,提高胰岛 β 细胞的功能,同时减少胰高血糖素的释放,降低肝糖输出,帮助控制血糖水平。一项 LEADER 试验结果显示,利拉鲁肽可显著降低糖尿病患者的 HbA1c 水平,同时减少 FPG 和餐后血糖波动^[11]。利拉鲁肽还能够减少肝脏脂质积累,改善脂肪代谢紊

乱,升高 HDL-C 水平,降低 LDL-C 和 TG 水平。利拉鲁肽通过 GLP-1 受体促进一氧化氮(NO)生成,增强血管舒张能力,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),减少血管收缩和水钠潴留,有利于患者血压控制^[12-13]。血管内皮功能障碍是 AS 和心血管疾病发生的关键因素。利拉鲁肽能预防血管内皮功能障碍,减轻血管炎症,降低血压,改善氧化应激状态。GLP-1 受体在平滑肌与心肌细胞表达,利拉鲁肽能改善血管紧张素Ⅱ诱导的高血压相关病理改变(如血压升高和心脏肥大),且该作用独立于其对葡萄糖和胰岛素的调节机制。其中,对照组血管负性重构发生率升高可能与炎症-纤维化转化失衡和血管平滑肌表型固化有关。二甲双胍抑制 M1 型巨噬细胞(促炎)向 M2 型(抗炎)转化,并促进纤维化,导致血管壁胶原沉积过度,管腔狭窄加重。通过抑制 mTOR 通路,二甲双胍维持血管平滑肌细胞收缩表型,减少其向合成型(迁移增殖)转化,但长期使用可能使血管壁弹性下降,促进负性重构。利拉鲁肽通过其抗炎和抗氧化作用,减轻动脉内膜的炎症和氧化应激,减缓 IMT 的增加^[14]。陈涯等^[15]的临床试验显示,使用利拉鲁肽治疗 6 个月后,糖尿病患者的颈动脉 IMT 显著减小,提示其对 AS 进展有抑制作用。研究发现,利拉鲁肽能够降低斑块内的炎症细胞数量,增加纤维帽的厚度,减少炎症因子(如 TNF-α、IL-6)释放和抑制巨噬细胞活性,稳定 AS 斑块,防止其破裂,从而提高斑块的稳定性^[16]。林君义等^[17]研究指出 GLP-1 能够通过细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)-核转录因子-κB(NF-κB)信号通路下调基质金属蛋白酶的表达,从而抑制血管平滑肌细胞的异常增殖和迁移,减少血管重构。

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病。

近年来,肠道菌群在代谢性疾病中的作用引起了广泛关注。研究表明,肠道菌群及其代谢产物在糖尿病及其并发症的发展中起着重要作用^[18]。TMAO 是肠道菌群代谢胆碱、肉碱等膳食成分后产生的一种代谢物,已被证实与心血管疾病密切相关^[19]。TMAO 通过多种机制促进 AS 的形成和进展,并与糖尿病的发生和发展密切相关。TMAO 影响肝脏胆固醇的合成和排泄,升高血浆胆固醇水平,并能通过激活炎症信号通路,加剧血管内皮细胞的炎症反应。另一方面,TMAO 促进巨噬细胞摄取氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)加速泡沫细胞的形成,进而促进 AS 斑块的形成。TMAO 能够干扰胰岛素信号通路,促进胰岛素抵抗的发生,增加体内氧化应激水平,促进炎症因子的释放,加剧胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍,影响胰岛素分泌^[20]。CTRP13 是 CTRP 家族的一种代谢调节蛋白,在调节代谢、抗炎反应和血管功能方面发挥重要作用。有研究报道,CTRP13 在糖尿病和 AS 中的作用越来越受到关注^[21]。XU 等^[22]研究证实,CTRP13 具有抗炎特性,能够抑制炎症因子,如 TNF- α 和 IL-6 的表达,减轻全身和局部的炎症反应,同时 CTRP13 能够增强胰岛素敏感性,改善胰岛素信号通路,从而降低血糖水平。在代谢方面,CTRP13 参与调节脂质代谢,减少肝脏脂质积累,改善脂肪代谢紊乱。CTRP13 通过促进 NO 生成,改善血管内皮功能,增强血管舒张能力。CTRP13 还能增加抗氧化酶的表达,减少氧化应激对血管的损伤^[23]。TMAO 和 CTRP13 在 T2DM 和 AS 病理过程中的作用,为未来疾病预防和治疗提供了新的思路和潜在靶点。

对比治疗前后 2 组患者 TMAO 及相关细胞因子水平发现,2 组治疗后 TMAO 及炎症因子 IL-6、TNF- α 、CRP 水平均明显降低,而 CTRP13 水平明显升高,且治疗后观察组 TMAO、IL-6、TNF- α 和 CRP 水平低于对照组,CTRP13 水平高于对照组,提示利拉鲁肽能够减少 TMAO 和相关炎症因子释放,升高 CTRP13 水平。分析认为:利拉鲁肽可能通过其抗炎和抗氧化作用,减少肠道细菌生成 TMAO。此外,SUN 等^[24]研究证实利拉鲁肽能够改善肠道菌群结构,可能会减少 TMAO 的前体物质三甲胺(TMA)的产生。DING 等^[25]研究证实利拉鲁肽通过激动 GLP-1 受体,抑制 NF- κ B 通路,减少促炎性细胞因子的释放,同时能够改善胰岛素敏感性,抑制巨噬细胞的活性,减轻氧化应激损伤,改善血管内皮功能,减少 IL-6、TNF- α 的分泌。利拉鲁肽对胰岛素敏感性的改善作用及其特定的抗炎作用,可能与上调 CTRP13 的表达,对抗 AS,改善斑块稳定性和血管重构有关。对治疗过程中患者的不良反应情况跟踪随访发现,在二甲双胍治疗基础上联用利拉鲁肽并未增加相关胃肠道

反应和低血糖等不良反应的发生率,提示针对 T2DM 合并 AS 患者,二甲双胍联合利拉鲁肽治疗的安全性较好。

综上所述,利拉鲁肽在糖尿病合并 AS 患者中的多重作用机制包括调节 TMAO,降低炎症因子 IL-6、TNF- α 和 CRP 水平,以及促进 CTRP13 表达。通过这些机制,利拉鲁肽不仅在控制血糖方面表现优异,还在心血管保护和抗炎方面的具有一定作用。未来进一步的研究将有助于深入理解其具体作用机制,并优化治疗策略以改善患者预后。

参考文献

- [1] WU X,GAO Y,WANG M,et al. Atherosclerosis indexes and incident T2DM in middle-aged and older adults: evidence from a cohort study[J]. Diabetol Metab Syndr,2023,15(1): 23.
- [2] QIN P,HE C,YE P,et al. PKC δ regulates the vascular biology in diabetic atherosclerosis[J]. Cell Commun Signal,2023,21(1):330.
- [3] YUE Y,CUI H B,CHU Y J,et al. Efficacy of spleen-and-stomach-tonifying, yin-fire-purging, and yang-raising decoction derived from the trimethylamine N-Oxide metabolic pathway of intestinal microbiota on macrovascular lesions caused by type 2 diabetes mellitus [J]. Diabet Metab Syndr Obes,2024,17:585-596.
- [4] AMREIN M L,LOPEZ-AYALA P,WALTER J,et al. Coronary heart disease and TMAO concentrations[J]. J Am Coll Cardiol,2020,75(24):3102.
- [5] WANG C,XU W J,LIANG M L,et al. CTRP13 inhibits atherosclerosis via autophagy-lysosome-dependent degradation of CD36[J]. FASEB J,2019,33(2):2290-2300.
- [6] BRUEN R,ROBYN S,CURLEY S,et al. Liraglutide attenuates preestablished atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice via regulation of immune cell phenotypes and proinflammatory mediators[J]. J Pharmacol Exp Ther,2019,370(3):447-458.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [8] VIIGIMAA M,SACHINIDIS A,TOUMPOURLEKA M,et al. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. Curr Vasc Pharmacol,2020,18(2):110-116.
- [9] AMALIA M,PUTERI M U,SAPUTRI F C,et al. Platelet Glycoprotein-Ib (GPIb) May serve as a bridge between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and atherosclerosis,making it a potential target for antiplatelet agents in T2DM patients[J]. Life (Basel),2023,13(7):1473.
- [10] 徐园园,魏迎凤,卢学超,等. 血清补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3 水平与糖尿病合并脂肪肝患者颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 中国综合临床,2021,37(6):541-546.
- [11] CHEN Q A,YANG Y,XU J Y,et al. Dose-response relationship of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on

HbA1c and body weight in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Endocr Pract*, 2025, 31(2):188-197.

[12] 吴海洋, 黄祯子, 彭嘉欣, 等. 胰高血糖素样肽-1 与肾素-血管紧张素系统的交互作用[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2016, 36(5):312-315.

[13] KUANG Z, HOU N, KAN C, et al. The protective effects of SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and RAAS blockers against renal injury in patients with type 2 diabetes[J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(3):617-629.

[14] 秦莉, 张秋菊, 王金霞, 等. GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂分别联合二甲双胍治疗 T2DM 的疗效及对血清抗氧化因子、炎症因子的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(4):353-357.

[15] 陈涯, 王艳萍, 张亮, 等. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化患者血糖、血脂、血压和颈动脉斑块的影响[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(10):730-734.

[16] WICINSKI M, SOCHA M, MALINOWSKI B, et al. Liraglutide and its neuroprotective properties-focus on possible biochemical mechanisms in Alzheimer's disease and cerebral ischemic events[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5):1050.

[17] 林君义, 钱航, 张祝娣, 等. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂在心血管疾病中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2023, 44(3):260-264.

[18] 梅宇峰. 肠道菌群在 2 型糖尿病及其并发症中的研究进

展[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(3):321-324.

[19] 王波, 陈翔, 史承勇. 益生菌对稳定性冠心病患者血清 TMAO 水平的影响及与血清炎症因子水平的相关性[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(5):556-559.

[20] 曹舒, 李倩, 刘津楠, 等. 妊娠期糖尿病孕妇氧化三甲胺及其相关代谢产物与胰岛素抵抗和 β 细胞功能的相关性分析[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(1):43-48.

[21] 闻宝华, 袁静芝, 陆璧, 等. 血清 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 13 与 2 型糖尿病及颈动脉粥样硬化相关性的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(4):260-264.

[22] XU W, CHAO Y, LIANG M, et al. CTRP13 mitigates abdominal aortic aneurysm formation via NAMPT1[J]. *Molecular Therapy*, 2020, 29(1):324-337.

[23] CHEN F L, SARVER D C, SAQIB M, et al. CTRP13 ablation improves systemic glucose and lipid metabolism[J]. *Mol Metab*, 2023, 78:101824.

[24] SUN H, SHU J, TANG J, et al. GLP-1 receptor agonists alleviate colonic inflammation by modulating intestinal microbiota and the function of group 3 innate lymphoid cells[J]. *Immunology*, 2024, 172(3):451-468.

[25] DING Y J, PENG Y M, WU H L, et al. The protective roles of liraglutide on Kawasaki disease via AMPK/mTOR/NF- κ B pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117:110028.

(收稿日期:2024-11-12 修回日期:2025-03-18)

(上接第 2559 页)

[19] 缪雨希, 曾根平, 黎佩银, 等. 基于“湿热蕴毒”探讨宫颈高危型人乳头瘤病毒感染“炎-癌转化”的中医药干预思路[J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(9):2472-2478.

[20] 任迪莎, 唐蔚, 潘博, 等. 基于数据挖掘的国医大师潘敏求治疗原发性肝癌的用药规律研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(7):1152-1156.

[21] 赵越, 王文萍, 李晓斌, 等. 基于中医传承辅助平台探讨国医大师治疗癌因性疲乏用药规律[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(1):124-128.

[22] 杨培培, 黄雯洁, 宋思源, 等. 基于国家专利的中药复方治疗胃癌的用药规律研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2024, 33(11):1531-1536.

[23] 陈文佳, 毛霞, 郭晓东, 等. 从网络视角探讨复方鳖甲软肝片的抗肝癌潜能及其组方功效配伍特点[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(24):11-22.

[24] ROCHA M P, LUCIANO P M K, D D L G E A N, et al. Linking tumor immune infiltrate and systemic immune mediators to treatment response and prognosis in advanced cervical cancer[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):22634.

[25] VAN L I, SMITH S M, MARTE O M, et al. A review of the effects of cervical cancer standard treatment on immune parameters in peripheral blood, tumor draining

lymph nodes, and local tumor microenvironment[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(9):2277.

[26] 陈洪德, 陈旭丰, 林仁穗, 等. 基于“健脾益气法”观察绞股蓝乌龙保健茶对小鼠血清免疫功能的影响[J]. *福建农林大学学报(自然科学版)*, 2021, 50(3):341-345.

[27] 周菁, 王玉珍, 李丽娜, 等. 养正消积胶囊通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导肺腺癌细胞凋亡和自噬的作用研究[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(6):723-728.

[28] KOKKA F, BRYANT A, OLAITAN A, et al. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 8(8):CD010260.

[29] 张馨月, 李磊, 康雷, 等. 姜良铎巧用角药通调三焦治疗肺癌术后咳嗽经验[J]. *环球中医药*, 2022, 15(12):2432-2435.

[30] 杨培培, 陈欣菊, 刘光伟, 等. 不同配伍比例的半枝莲-白花蛇舌草对对肝癌细胞增殖活性的影响[J]. *中医药学报*, 2024, 52(10):11-15.

[31] 吴朗杰, 赵春燕, 战丽彬. 基于网络药理学和分子对接研究白花蛇舌草和半枝莲药对治疗宫颈癌的作用机制[J]. *中草药*, 2021, 53(4):1049-1058.

(收稿日期:2024-11-05 修回日期:2025-04-16)