利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病患者成纤维细胞生长因子 21 和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 的影响

张冬迅[1]，王　君[1*]，和江然[2]，肖艳新[1]，尹　超[1]，孙梦楚[1]
（1. 河北省保定市第一中心医院内分泌科，河北保定 071030；2. 河北省曲阳县人民医院内分泌科，河北曲阳 073199）

摘要：目的 探讨利拉鲁肽改善肥胖 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者血清成纤维细胞生长因子 21（fibroblast growth factor 21，FGF21）与蛋白酪氨酸磷酸酶 1B（protein tyrosine phosphatase 1B，PTP1B）的效果。**方法** 选取 2019 年 3 月至 2020 年 1 月于河北省保定市第一中心医院内分泌科住院部接受治疗的肥胖 T2DM 患者 80 例，根据随机数字表法分为对照组及观察组，每组 40 例。对照组采用口服药物治疗，观察组在对照组基础上加用利拉鲁肽，两组疗程均为 3 个月，对比两组治疗前后体质量指数（body mass index，BMI）、腰围、臀围、空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）、餐后 2 h 血糖（2-hour postprandial blood glucose，2hPG）、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin A1c，HbA1c）、血清 FGF21 及 PTP1B 浓度，分析血清 FGF21 和 PTP1B 相关性。**结果** 治疗前，两组 BMI、腰围、臀围、FBG、2hPG、HbA1c、FGF21、PTP1B 水平差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，两组上述指标水平均降低，且观察组低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。血清 FGF21 和 PTP1B 呈正相关（$r = 0.45$，$P < 0.05$）。**结论** 利拉鲁肽可明显降低肥胖 T2DM 患者脂肪含量，改善血糖水平，降低血清 FGF21、PTP1B 水平，疗效较佳。

关键词：利拉鲁肽；2 型糖尿病（T2DM）；成纤维细胞生长因子 21；蛋白酪氨酸磷酸酶 1B；肥胖
中图分类号：R979.9；R587.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188（2022）05-0565-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.05.013

Effects of liraglutide on fibroblast growth factor 21 and protein tyrosine phosphatase 1B in patients with obesity type 2 diabetes mellitus

ZHANG Dongxun[1], WANG Jun[1*], HE Jiangran[2], XIAO Yanxin[1], YIN Chao[1], SUN Mengchu[1]
(*1. Department of Endocrinology, First Central Hospital of Baoding City, Baoding 071030, Hebei Province, China; 2. Department of Endocrinology, Quyang County People's Hospital, Quyang 073199, Hebei Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the effects of liraglutide on the levels of serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) and protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) in patients with obesity type 2 diabetes mellitus (T2DM). ***Methods*** A total of 80 obesity T2DM patients who were treated in the inpatient department of endocrinology department of first central hospital of Baoding city, Hebei province from March 2019 to January 2020 were randomly divided into control group and observation group, with 40 cases in each group. The control group was treated with oral drugs, and the observation group was treated with liraglutide on the basis of the control group. The course of treatment of both groups was 3 months. The body mass index (BMI), waist circumference, hip circumference, fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), serum FGF21 and PTP1B concentrations were compared between the two groups before and after treatment. The correlation between serum FGF21 and PTP1B were analyzed. ***Results*** Before treatment, there was no significant difference in BMI, waist circumference, hip circumference, FBG, 2hPBG, HbA1c, FGF21 and PTP1B between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of the above indexes in the two groups decreased, and the levels in the observation group were lower than those in the control group, the differences were statistically

收稿日期：2021-07-08
作者简介：张冬迅，副主任医师，研究方向：内分泌系统疾病诊治。
通信作者：王君，主任医师，硕士生导师，研究方向：内分泌系统疾病诊治。
基金项目：2018年保定市科学技术研究与发展指导计划（18ZF324）

significant（$P<0.05$）. There was a positive correlation between serum FGF21 and PTP1B（$r=0.45$, $P<0.05$）. ***Conclusion*** Liraglutide can significantly reduce the fat content, improve the blood glucose level, decrease the levels of serum FGF21 and PTP1B in patients with obesity T2DM, and improve therapeutic effect.

Key words: liraglutide; type 2 diabetes mellitus（T2DM）; fibroblast growth factor 21; protein tyrosine phosphatase 1B; obesity

糖尿病（diabetes mellitus，DM）是一种常见的慢性疾病，预计到2045年，全球DM患者将达6.29亿，中国患者将达1.14亿，其中2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）占90%以上[1]。T2DM患者的主要治疗方式为使用胰岛素和降糖药，但其胰岛素抵抗出现时间常早于胰岛素分泌障碍缺陷[2]；而长期使用胰岛素可导致患者体质量上升，肥胖风险增加。

利拉鲁肽（liraglutide）是一种通过基因工程技术合成的胰高血糖素样肽1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）类似物，可抑制胰岛β细胞GLP-1与受体结合，控制血糖。高会敏等[3]报道，单用利拉鲁肽治疗T2DM或与其他常规口服降糖药联用均可快速降低空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）、餐后2 h血糖（2-hour postprandial blood glucose，2hPG）；王平等[4]对常规降糖药物血糖控制不佳的T2DM患者加用利拉鲁肽，结果显示该疗法可降低平均血糖波动幅度；黄昭穗等[5]认为，长期使用利拉鲁肽在控制血糖的同时还可降低体质量。

既往研究显示，成纤维细胞生长因子21（fibroblast growth factor 21，FGF21）、蛋白酪氨酸磷酸酶1B（protein tyrosine phosphatase 1B，PTP1B）参与了T2DM的发生发展。许美玲等[6]在动物实验中发现，FGF21可改善组织对胰岛素的敏感性；Jian等[7]研究发现，T2DM、DM酮症酸中毒患者血浆FGF21水平较健康人群高，且FGF21水平与血糖、糖化血红蛋白A1c（glycosylated hemoglobin A1c，HbA1c）水平呈明显正相关。PTP1B在多种组织细胞中参与胞内信号调控，可使胰岛素、瘦素及其信号通路的相关信号因子酪氨酸去磷酸化，调节血糖及能量代谢[8]。本研究探讨了利拉鲁肽改善肥胖T2DM患者血清FGF21、PTP1B的效果，以期为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取2019年3月至2020年1月于河北省保定市第一中心医院内分泌科就诊，且常规治疗后血糖控制不佳的肥胖T2DM患者作为研究对象。

样本量计算[9]：$n_1=n_2=[(Z_\alpha+Z_\beta)\times\sigma/\delta]^2$，$\sigma$为预研究的总体标准差（预研究以血糖为指标，$\sigma$为4.35 mmol/L），$\delta$为预研究的2组差值（预研究以血糖为指标，结果为2.23 mmol/L），α为一类误差（常定为0.05），$Z_\alpha=1.96$，β为二类误差（常定为0.10，1－$\beta=0.90$），$Z_\beta=1.28$。经计算：$n_1=n_2=[(1.96+1.28)\times4.35/2.23]^2\approx39.94$。故每组样本量取40例，共计80例。

纳入标准：①参考《中国2型糖尿病防治指南（2017年版）》[10]诊断标准，确诊为T2DM者，且病程大于3个月，体质量指数（body mass index，BMI）≥28 kg/m^{2}判定为肥胖[11]。②入组前3个月服用过二甲双胍或中小剂量的磺脲类药物控制血糖，但效果不佳。③入组前3个月内体质量较稳定，BMI 20～24 kg/m^2。④18岁≤年龄≤70岁。⑤依从性良好。排除标准：①处于哺乳期或妊娠期。②存在严重DM并发症或处于慢性疾病急性期内。③对本研究药物过敏或其他使用禁忌证。④具有意识障碍或精神异常等，无法正常交流。本研究通过河北省保定市第一中心医院医学伦理委员会批准（[2018]030）。所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 药品及仪器

盐酸二甲双胍片（500 mg/片，ABE20180816，中美上海施贵宝制药有限公司）。那格列奈片

（30 mg/ 片，20181004，珠海联邦制药股份有限公司中山分公司）。利拉鲁肽注射液［每支 3 ml ： 18 mg，20180928HVGN709-1，诺和诺德（中国）制药有限公司］。BK-200 全自动生化分析仪及配套试剂盒（山东博科生物制品有限公司）。

1.3 治疗方法

根据随机数字表法将患者分为对照组及观察组。对照组给予二甲双胍（每次 1 片，一日 3 次，口服）＋那格列奈片（每次 4 片，一日 3 次，口服）治疗；观察组在对照组基础上联用利拉鲁肽皮下注射，起始剂量为一日 0.6 mg，连续使用 1 周后若患者未出现异常，则调整剂量为一日 1.2 mg。两组疗程均为 3 个月。

1.4 观察指标

主要观察指标：血清 FGF21、PTP1B 浓度，采集晨起空腹肘部静脉血 5 ml，离心（1 000×*g*）15 min 后收集上层血清，使用酶联免疫吸附法测定 FGF21、PTP1B 浓度。分析血清 FGF21 浓度和 PTP1B 浓度的相关性。

次要观察指标：①一般指标，即 BMI、腰围、臀围。②血糖指标，即 FBG、2hPG、HbA1c。采用葡萄糖氧化酶法检测 FBG、2hPG，采用柱色谱法检测 HbAlc。

1.5 统计学分析

采用 SPSS24.0 软件分析处理数据，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，不符合正态分布的使用非参数检验。计数资料采用 *n*（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。变量间相关性采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

对照组男性 28 例，女性 12 例，平均年龄（43.82±10.17）岁，平均病程（5.25±2.01）年。观察组男性 25 例，女性 15 例，平均年龄（44.02±11.28）岁，平均病程（5.17±1.89）年。两组性别、年龄、病程等一般资料差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

表 1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别		年龄/岁	病程/年
	男性	女性		
对照组（*n*=40）	28（70.00）	12（30.00）	43.82±10.17	5.25±2.01
观察组（*n*=40）	25（62.50）	15（37.50）	44.02±11.28	5.17±1.89
χ^2/t值	0.503		−0.083	0.183
*P*值	0.478		0.934	0.855

2.2 两组治疗前后一般指标对比

治疗前，两组 BMI、腰围、臀围差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组 BMI、腰围、臀围较治疗前均降低，差异有统计学意义（$P<0.05$），且观察组低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

表 2 两组治疗前后一般指标对比（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of general indexes between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	BMI/kg·m^{-2}	腰围/cm	臀围/cm
对照组（*n*=40）	治疗前	31.75±2.02	100.25±5.78	104.62±3.82
	治疗后	29.99±3.90$^{\#}$	97.054±.22$^{\#}$	102.01±3.45$^{\#}$
观察组（*n*=40）	治疗前	31.56±2.11	99.81±5.04	104.11±3.77
	治疗后	28.41±3.13$^{\#*}$	92.58±3.28$^{\#*}$	100.15±3.26$^{\#*}$

注：与治疗前相比，$^{\#}P<0.05$；与对照组相比，$^{*}P<0.05$

Note: *vs* before treatment, $^{\#}P<0.05$; *vs* the control group, $^{*}P<0.05$

2.3 两组治疗前后血糖指标对比

治疗前，两组 FBG、2hPG、HbA1c 差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组 FBG、2hPG、HbA1c 较治疗前均降低，差异有统计学意义（$P<0.05$），且观察组低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

2.4 两组治疗前后血清 FGF21、PTP1B 浓度对比

治疗前，两组 FGF21、PTP1B 差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组 FGF21、PTP1B 较治疗前均降低，差异有统计学意义（$P<0.05$），且

表 3 两组治疗前后血糖指标对比（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of blood glucose indexes between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	FBG/mmol·L^{-1}	2hPG/mmol·L^{-1}	HbA1c/%
对照组（n=40）	治疗前	10.13±0.98	13.25±1.86	9.13±1.10
	治疗后	9.71±0.81$^{\#}$	10.25±1.23$^{\#}$	7.95±1.11$^{\#}$
观察组（n=40）	治疗前	10.22±0.98	13.11±1.44	9.09±1.27
	治疗后	8.61±1.01$^{\#*}$	9.16±1.10$^{\#*}$	6.78±1.02$^{\#*}$

注：与治疗前相比，$^{\#}P<0.05$；与对照组相比，$^{*}P<0.05$

Note: *vs* before treatment, $^{\#}P<0.05$; *vs* the control group, $^{*}P<0.05$

观察组低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 FGF21、PTP1B 浓度对比（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of serum concentrations of FGP14 and PTP1B before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	FGF21/ng·L^{-1}	PTP1B/μg·L^{-1}
对照组（n=40）	治疗前	138.23±16.59	4.48±0.54
	治疗后	119.82±17.97$^{\#}$	3.53±0.39$^{\#}$
观察组（n=40）	治疗前	136.77±16.41	4.53±0.54
	治疗后	108.23±11.91$^{\#*}$	2.91±0.35$^{\#*}$

注：与治疗前相比，$^{\#}P<0.05$；与对照组相比，$^{*}P<0.05$

Note: *vs* before treatment, $^{\#}P<0.05$; *vs* the control group, $^{*}P<0.05$

2.5 血清 FGF21、PTP1B 的相关性

绘制散点图如图 1，结果显示 T2DM 患者血清 FGF21 浓度与 PTP1B 浓度呈正相关（$r=0.45$，$P<0.05$）。

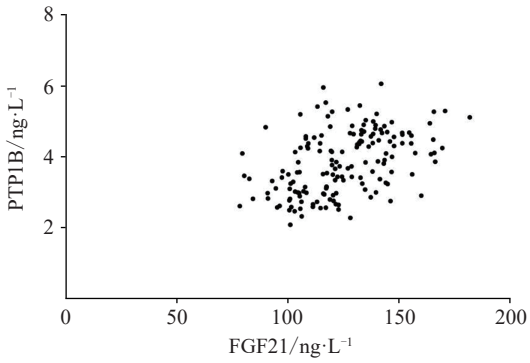


图 1 血清 FGF21、PTP1B 散点图

Figure 1 Scatter diagram of serum FGF21 and PTP1B

3 讨论

T2DM 患者肠促胰岛素效应较健康人群低，同时 GLP-1 的受体氨基酸序列发生变化，导致与 GLP-1 的亲和力不足，干扰信号通路下游的因子表达，使胰岛素分泌量不足，胰岛素敏感度降低[12]。然而，若 T2DM 患者存在肥胖则可诱导胰岛素抵抗的发生，出现体质量持续增加，使肥胖和 T2DM 的治疗更加困难[13]。利拉鲁肽是通过基因工程技术合成的 GLP-1 受体激动剂，可在较大程度上替代天然 GLP-1，抑制胰高血糖素分泌和胰岛 β 细胞凋亡，控制食欲。利拉鲁肽皮下注射后，其体内半衰期可超过 11 h，每日仅需注射 1 次，且药效较少受性别或年龄干扰[14-15]。

本研究结果显示，治疗后观察组的体质量、腰围、臀围及各类血糖指标改善均优于对照组，表明利拉鲁肽可明显降低肥胖 T2DM 患者的脂肪含量，改善血糖水平。既往研究亦显示，利拉鲁肽可显著减轻内脏脂肪浸润，通过降低内脏脂肪组织和激活人体下丘脑中枢的 GLP-1 受体，以负反馈的机制抑制食欲，降低食物与热量摄入，从而减轻体质量，消减内脏部分的脂肪组织体积，降低腰围及臀围。利拉鲁肽从提升胰岛 β 细胞和抑制胰岛 α 细胞两个方向对胰岛功能进行调节，抑制胰高血糖素分泌，增加胰岛素活性，减轻胰岛素抵抗，改善血糖控制效果[16]。

另外，本研究重点分析了血清 FGF21、PTP1B 与肥胖 T2DM 的关联。FGF21 属于人体代谢调控分子，可同辅助受体 β-Klotho 和 FGF 受体相结合，以稳定复合物的形式发挥生物学功效。FGF21 是安全、有效、非胰岛素依赖的人体代谢调节分子，在人体糖脂代谢及能量平衡方面起到十分重要的作用。一项动物实验显示，FGF21 可协助降低体质量，且与腹型肥胖及肝脏代谢性疾病等具有紧密关联[17]。PTP1B 属于蛋白酪氨酸磷酸酶家族中的一员，在人体多种组织细胞中起着信号调控的功能，该分子可使胰岛素、瘦素及其信号转导通路的相关信号

因子酪氨酸去磷酸化，发挥糖脂代谢及能量调节功能。另外，PTP1B 抑制剂可使血糖水平下降，体质量降低[18]。本研究结果显示，治疗后观察组血清 FGF21、PTP1B 均降低，且降低幅度高于对照组，进一步提示利拉鲁肽对改善肥胖 T2DM 患者的体内糖脂代谢具有重要作用，推测原因可能为利拉鲁肽可降低患者体内的 FGF21 抵抗程度，另外该类患者脂肪组织中的 PTP1B 表达上调，而利拉鲁肽可有效降低脂肪组织体积，从而降低 PTP1B 的表达，胰岛素受体及底物磷酸化水平上升，改善胰岛素抵抗。

本研究结果显示，血清 FGF21 和 PTP1B 间呈现显著正相关，亦说明了两种因子的血清浓度在人体内具有显著共变性，作为对人体糖脂代谢具有调节作用的因子，可从不同角度反映肥胖 T2DM 患者的病情控制效果。

4 结论

利拉鲁肽可显著降低肥胖 T2DM 患者的脂肪含量，改善血糖，降低血清 FGF21、PTP1B 水平，但价格较昂贵，患者难以长期坚持使用，希望该种情况在将来可得以改善。FGF21、PTP1B 作为人体糖脂代谢的调控分子，具有靶向药物的开发潜力，今后尚需开展更深入、更系统的研究。

参考文献：

[1] 王强梅, 甄东户, 苏姗, 等. 肠道菌群与2型糖尿病[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(2): 158-160.

[2] Pietrani NT, Ferreira CN, Rodrigues KF, *et al*. Proresolving protein annexin A1: the role in type 2 diabetes mellitus and obesity[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103(11): 482-489.

[3] 高会敏, 尚勇. 利拉鲁肽和格列美脲治疗2型糖尿病的效果及其安全性比较[J]. 医学综述, 2016, 22(13): 2696-2698.

[4] 王平, 赵蕾, 徐锌, 等. 地特胰岛素联合利拉鲁肽治疗血糖控制不佳2型糖尿病患者的临床观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(6): 524-526.

[5] 黄昭穗, 杨骄, 黄昭煊, 等. 利拉鲁肽在血糖控制不佳的T2MD伴肥胖患者中临床疗效观察[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(1): 87-92.

[6] 许美玲, 仇雨轩, 于俊杰, 等. 利拉鲁肽治疗2型糖尿病的临床研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(3): 598- 600.

[7] Jian WX, Peng WH, Jin J, *et al*. Association between serum fibroblast growth factor 21 and diabetic nephropathy[J]. Metabolism, 2012, 61(6): 853-859.

[8] Hussain H, Green IR, Abbas G, *et al*. Protein tyrosine phosphatase 1B(PTP1B) inhibitors as potential anti-diabetes agents: patent review(2015-2018)[J]. Expert Opin Ther Pat, 2019, 29(9): 689-702.

[9] 赵清波, 徐勇勇. 第三讲如何确定抽样研究所需要的样本量[J]. 中华预防医学杂志, 2001, 35(3): 203-204.

[10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.

[11] 刘宇岩, 李永芳, 何婧, 等. 基于沈阳市沈河区社区居民的身体肥胖指数和正常体重肥胖与代谢综合征及其组分的关系研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(12): 1534-1540.

[12] 魏燕, 金剑虹, 侯鹏超. 利拉鲁肽联合替米沙坦治疗糖尿病肾病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(2): 106-109.

[13] 常翔, 许文秀, 李琳瑛, 等. 利拉鲁肽注射液联合盐酸吡格列酮片治疗2型糖尿病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 3032-3034.

[14] 游成姗, 李自刚, 武金文, 等. 利拉鲁肽治疗对2型糖尿病患者血内脏脂肪素、瘦素与胰岛素抵抗的影响[J]. 西部医学, 2020, 32(2): 252-256.

[15] 华燕, 蒋成霞, 刘欣. 利拉鲁肽联合瑞格列奈对2型糖尿病患者血糖和胰岛素抵抗的影响[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(3): 79-82.

[16] 张晨, 万海霞, 孙月飞. 利拉鲁肽对老年2型糖尿病患者糖脂代谢胰岛功能及骨密度的影响[J]. 浙江临床医学, 2019, 12(10): 1312-1314.

[17] Smith R, Duguay A, Weiszmann J, *et al*. A novel approach to improve the function of FGF21[J]. Bio Drugs, 2013, 27(2): 156-166.

[18] Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, *et al*. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene[J]. Science, 1999, 283(5407): 1544-1548.

(编辑：虞　瑛)