

DOI:10.20283/j.cnki.1006-5687.2025.01.07

## 司美格鲁肽联合二甲双胍对 2 型糖尿病伴腹型肥胖患者 胰岛功能及糖代谢指标的影响

夏雪, 施伟生, 郭敬

(濮阳市人民医院内分泌科, 河南濮阳 457000)

**摘要:**目的 探讨司美格鲁肽联合二甲双胍对 2 型糖尿病(T2DM)伴腹型肥胖患者的影响。方法 以随机数字表法将 2022 年 8 月至 2024 年 8 月在濮阳市人民医院就诊的 98 例 T2DM 伴腹型肥胖患者分为两组, 每组 49 例。对照组采取二甲双胍治疗, 观察组在此基础上联合司美格鲁肽治疗。治疗 12 周后, 对比两组胰岛功能、糖代谢指标、体质量指数(BMI)、不良反应。结果 对比治疗前, 治疗后两组空腹胰岛素(FINS)、空腹 C 肽(FC-P)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、BMI 均降低, 且观察组低于对照组; 两组胰岛素分泌指数(HOMA-β)增加, 且观察组比对照组高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 司美格鲁肽联合二甲双胍应用于 T2DM 伴腹型肥胖患者, 有助于改善胰岛功能及糖代谢指标, 管理体质量, 且具有良好安全性。

**关键词:** 2 型糖尿病; 腹型肥胖; 司美格鲁肽; 二甲双胍; 胰岛功能; 糖代谢指标

中图分类号: R587.1

## Effects of smeglutide combined with metformin on islet function and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity

XIA Xue, SHI Weisheng, GUO Jing

(Department of Endocrinology, Puyang People's Hospital, Puyang Henan 457000, China)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the effect of smeglutide combined with metformin on patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and abdominal obesity. **Methods** A total of 98 patients with T2DM and abdominal obesity treated in Puyang People's Hospital from August 2022 to August 2024 were randomly divided into two groups, with 49 cases in each group. The control group was treated with metformin, and the observation group was treated with smeglutide and metformin. After 12 weeks of treatment, islet function, glucose metabolism indexes, body mass index (BMI), and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** Compared with before treatment, both groups showed a decrease in fasting insulin (FINS), fasting C-peptide (FC-P), insulin resistance index (HOMA-IR), fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), glycated hemoglobin (HbA1c), and BMI after treatment, and data of the observation group were lower than those of the control group. After treatment, the insulin secretion index (HOMA-β) of the two groups were increased, and data of the observation group were higher than that of the control group, with statistically significant ( $P < 0.05$ ); There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The application of smeglutide combined with metformin in patients with T2DM and abdominal obesity can help improve islet function and glucose metabolism indicators, manage body weight, and has good safety.

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus; Abdominal obesity; Smeglutide; Metformin; Islet function; Glucose metabolism index

2 型糖尿病(T2DM)是胰岛素抵抗为主伴胰岛素分泌不足,或是胰岛素分泌不足为主伴胰岛素抵抗所导致的血糖升高<sup>[1]</sup>。T2DM 患者多伴有肥胖症状,而腹型肥胖主要是指脂肪在腹部内脏周围和腹

壁过度堆积。其发病原因主要为高糖、高脂肪、高盐的饮食结构、缺乏运动、激素失衡等,并且遗传因素也会增加发病率。由于发病后血糖、血脂、血压等代谢紊乱,会导致血管内皮细胞受损,而腹部脂肪释放的炎症因子又会促使斑块不稳定,增加心肌梗死、脑梗死等严重心血管事件发生率<sup>[2]</sup>。故对 T2DM 伴

腹型肥胖患者采取及时有效的治疗意义重大,二甲双胍是治疗 T2DM 的常用药物,主要通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)来发挥作用,促进葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)向细胞膜表面转运,从而增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用,以减轻胰岛素抵抗<sup>[3-4]</sup>。但不同患者对二甲双胍的反应存在差异,故单一用药效果有限。司美格鲁肽是人工合成的多肽类药物,其主要通过激活胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体来发挥作用,当与受体结合后,可以促进胰岛 $\beta$ 细胞分泌胰岛素,减少胰岛 $\alpha$ 细胞分泌胰高血糖素,从而降低肝糖原分解和糖异生,进一步降低血糖<sup>[5-6]</sup>。鉴于此,本研究旨在探讨 T2DM 伴腹型肥胖患者联合应用司美格鲁肽、二甲双胍的治疗效果。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 以随机数字表法将 2022 年 8 月至 2024 年 8 月在濮阳市人民医院就诊的 98 例 T2DM 伴腹型肥胖患者分为两组,每组 49 例。观察组男 29 例,女 20 例;年龄 44~71 岁,平均(57.44±4.11)岁;病程 2~9 年,平均(5.41±1.14)年;体质指数(BMI)28.6~37.4 kg/m<sup>2</sup>,平均(32.98±1.57)kg/m<sup>2</sup>。对照组男 31 例,女 18 例;年龄 46~74 岁,平均(57.62±4.18)岁;病程 2~11 年,平均(5.50±1.17)年;BMI 28.9~37.9 kg/m<sup>2</sup>,平均(33.19±1.62)kg/m<sup>2</sup>。组间资料对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经濮阳市人民医院医学伦理委员会审批。患者或家属对本研究知情同意。

纳入标准:符合 T2DM 诊断标准<sup>[7]</sup>,且 BMI>28 kg/m<sup>2</sup>;意识清晰,能有效交流。排除标准:合并糖尿病严重并发症;伴有肝肾等功能异常;伴有全身感染性疾病;近期接受过胰岛素治疗;对司美格鲁肽及二甲双胍过敏。

**1.2 方法** 对照组采取盐酸二甲双胍片(生产厂家:寿光富康制药有限公司,国药准字:H20213504,规格:0.5 g)治疗,0.5 g/次,2 次/d,每治疗 1 周可增加剂量 0.5 g/次,但每日剂量 $\leq 2.55$  g。观察组在对照

组治疗的基础上,皮下注射司美格鲁肽注射液[生产厂家:诺和诺德制药有限公司,国药准字: SJ20210015,规格:1.34 mg/mL,3 mL(预填充注射笔)],初始剂量 0.25 mg/次,1 次/周,经 4 周治疗后,调整为 0.5 mg/次,1 次/周,第 9~12 周,调整为 1 mg/次,1 次/周。两组均治疗 12 周。

**1.3 观察指标** (1)胰岛功能:治疗前后,于患者餐前抽取其静脉血 3 mL,使用血清离心机(生产厂家:北京白洋医疗器械有限公司,京大械备:20150013 号,型号:BY-600C),以转速 3000 r/min、离心半径 15 cm 进行血清分离,持续 15 min 后取上清液,使用全自动化学发光分析仪(生产厂家:四川迈克生物有限公司,川协注准:20172400209,型号:i3000)检测空腹胰岛素(FINS)及空腹 C 肽(FC-P),同时计算出胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素分泌指数(HOMA- $\beta$ )。(2)糖代谢指标:治疗前后,于患者餐前及餐后 2 h,抽取其静脉血各 3 mL,使用 BY-600C 型血清离心机以转速 3000 r/min、离心半径 15 cm 进行血清分离,持续 15 min 后取上清液,运用全自动生化分析仪(生产厂家:罗氏诊断产品有限公司,国械准字:20153401247,型号:cobas8000)检测空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hPG);以糖化血红蛋白分析仪(生产厂家:东曹生物科技有限公司,国械注进:20182220313,型号:HLC-723G11)检测糖化血红蛋白(HbA1c)。(3)BMI:对比治疗前后患者 BMI。(4)不良反应:观察患者胃肠道反应、头晕、低血糖发生情况。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 29.0 软件进行数据处理,计数资料用例数( $n$ )和率(%)表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行独立样本  $t$  检验,组内比较行配对  $t$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组胰岛功能对比** 对比治疗前,治疗后两组胰岛功能均改善,且观察组优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表 1)。

表 1 两组胰岛功能对比( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	FINS(pmol/L)		FC-P(pmol/L)		HOMA-IR(%)		HOMA- $\beta$ (%)	
		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	49	61.88±6.27	34.40±4.62*	364.12±22.54	318.96±18.73*	4.70±1.01	2.97±0.70*	35.51±3.28	43.69±3.76*
观察组	49	61.49±5.21	29.07±3.84*	363.85±22.36	291.28±17.72*	4.66±0.99	2.48±0.63*	35.65±3.37	51.77±3.95*
$t$		0.335	6.211	0.060	7.515	0.198	0.642	0.208	10.371
$P$		0.738	<0.001	0.953	<0.001	0.844	<0.001	0.835	<0.001

与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ 。FINS:空腹胰岛素;FC-P:空腹 C 肽;HOMA-IR:胰岛素抵抗指数;HOMA- $\beta$ :胰岛素分泌指数

**2.2 两组糖代谢指标对比** 对比治疗前, 治疗后两组糖代谢指标均降低, 且观察组比对照组低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (表 2)。

**2.3 两组 BMI 对比** 对比治疗前, 治疗后两组

BMI 均降低, 且观察组比对照组低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (表 3)。

**2.4 两组不良反应发生率对比** 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) (表 4)。

表 2 两组糖代谢指标对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FBG (mmol/L)		2hPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	9.51±1.18	7.93±1.07*	13.68±2.01	10.56±1.40*	8.41±1.29	6.22±0.75*
观察组	49	9.43±1.12	7.01±0.89*	13.54±1.93	9.47±1.05*	8.30±1.23	5.57±0.71*
t		0.344	4.627	0.352	4.360	0.432	4.406
P		0.731	<0.001	0.762	<0.001	0.667	<0.001

与同组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ 。FBG:空腹血糖;2hPG:餐后 2 h 血糖;HbA1c:糖化血红蛋白

表 3 两组 BMI 对比 ( $\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$ )

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	49	33.19±1.62	32.01±1.25	4.037	<0.001
观察组	49	32.98±1.57	30.84±1.13	7.744	<0.001
t		0.652	4.860		
P		0.516	<0.001		

BMI: 体质量指数

表 4 两组不良反应发生率对比 [ $n(\%)$ ]

组别	n	胃肠道反应	头晕	低血糖	合计
对照组	49	2	1	0	3(6.12)
观察组	49	2	2	2	6(12.24)
$\chi^2$					0.489
P					0.484

### 3 讨论

T2DM 是以胰岛素抵抗和胰岛素分泌相对不足为主要特征的慢性代谢性疾病, 主要是因为身体细胞对胰岛素的反应变弱, 同时胰岛  $\beta$  细胞不能分泌足够的胰岛素来克服这种抵抗<sup>[8]</sup>。腹型肥胖主要是指脂肪在腹部内脏周围和腹壁过度堆积, 一般用腰围来衡量, 男性腰围  $\geq 90$  cm, 女性腰围  $\geq 85$  cm 可判定为腹型肥胖, 此类型对健康危害更大, 因为腹部脂肪细胞会释放多种炎性因子和激素, 干扰身体正常代谢过程。当这两种情况同时存在时, 意味着患者在对血糖进行控制的同时, 还受到腹型肥胖带来的一系列代谢紊乱的影响, 如胰岛素抵抗加剧、血脂异常、血压升高等<sup>[9]</sup>。

二甲双胍主要通过激活 AMPK 来改善胰岛素敏感性, 当 AMPK 被激活后, 会促使 GLUT4 从细胞内的储存部位转位到细胞膜表面, 从而有助于增加

细胞对葡萄糖的摄取<sup>[10]</sup>。对于 T2DM 伴腹型肥胖患者, 腹型肥胖会导致胰岛素抵抗, 而二甲双胍通过这一机制增加外周组织(肌肉和脂肪组织)对葡萄糖的利用, 从而减轻胰岛素抵抗。二甲双胍还可以抑制肝脏的糖原异生过程, 其能够降低磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)的活性, 从而有助于降低空腹血糖水平<sup>[11]</sup>。此外, 二甲双胍能够刺激 GLP-1 分泌, 从而促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素, 同时抑制胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素, 有助于改善胰岛功能和血糖代谢<sup>[12]</sup>。但由于 T2DM 是一种进行性疾病, 胰岛  $\beta$  细胞功能会随着时间的推移而逐渐减退, 二甲双胍并不能阻止胰岛  $\beta$  细胞的凋亡和功能丧失, 在长期治疗中, 患者胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素的能力仍可能下降, 单用二甲双胍治疗效果有限。本研究结果显示, 对比对照组, 观察组 FINS、FC-P、HOMA-IR、FBG、2hPG、HbA1c、BMI 更低, HOMA- $\beta$  更高( $P < 0.05$ ), 提示 T2DM 伴腹型肥胖患者联合应用司美格鲁肽、二甲双胍, 可促使胰岛功能、糖代谢指标进一步改善, 降低 BMI。其原因在于, 在 T2DM 伴腹型肥胖患者中, 由于肥胖相关的炎症因子和氧化应激因素较多, 胰岛  $\beta$  细胞功能容易受损, 司美格鲁肽通过抑制氧化应激和炎症反应, 为胰岛  $\beta$  细胞提供一个相对良好的生存环境, 有助于维持和改善胰岛  $\beta$  细胞功能<sup>[13]</sup>。同时司美格鲁肽是 GLP-1 受体激动剂, 主要通过与其  $\beta$  细胞表面的 GLP-1 受体结合发挥作用, 当血糖升高时, 结合后的司美格鲁肽激活受体, 使细胞内环磷腺苷酸(cAMP)水平升高, 从而激活蛋白激酶 A(PKA), 促使胰岛  $\beta$  细胞内电压门控钙通道开放, 使细胞外的钙离子内流, 进而促使胰岛素颗粒与细胞膜融合, 将胰岛素释放到细胞外, 从而有助于精准地调节血糖,

改善胰岛  $\beta$  细胞对血糖的反应性<sup>[14]</sup>。并且司美格鲁肽与胰岛  $\alpha$  细胞上的 GLP-1 受体结合后,抑制胰高血糖素分泌,从而减少肝脏葡萄糖的产生,与促进胰岛素分泌的作用协同,更好地控制血糖<sup>[15]</sup>。此外,司美格鲁肽还能作用于中枢神经系统的食欲调节中枢,主要是在下丘脑增加饱腹感信号,从而使患者进食量减少,利于控制体质量。故司美格鲁肽联合二甲双胍应用于 T2DM 伴腹型肥胖患者效果更佳,二者机制互补,增强降糖效果,并通过多种角度协同降低胰岛素抵抗,增强机体对胰岛素的反应性。本研究结果还显示,两组不良反应发生率对比无统计学差异,提示联合方案具有良好的安全性。

综上所述,针对 T2DM 伴腹型肥胖患者,联合应用司美格鲁肽、二甲双胍有助于改善胰岛功能,调节血糖水平,降低 BMI,且安全性良好。

### 参考文献

- 刘永菊,李瑞,郝娜娜,等. 司美格鲁肽与沙格列汀分别联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病伴腹型肥胖患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(10):1400-1404.
- 田雄涛,刘立栋,刘晓宇. 聚乙二醇洛塞那肽注射液联合二甲双胍对初诊肥胖 2 型糖尿病的疗效及安全性评价[J]. 中国药物与临床,2022,22(3):197-200.
- 徐伟,何艳,罗涌,等. 利拉鲁肽联合二甲双胍对肥胖 2 型糖尿病患者糖脂代谢、血管内皮功能及微炎症状态的影响[J]. 现代生物医学进展,2021,21(6):1107-1111.
- 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.
- 叶惠成,刘玉华,尹沛锋,等. 司美格鲁肽与利拉鲁肽治疗肥胖型 2 型糖尿病患者疗效比较研究[J]. 临床军医杂志,2023,51(8):840-842.
- 高雅雪,刘丹,任路平. 二甲双胍单药治疗后转为司美格鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并肥胖及多囊卵巢综合征 1 例[J]. 中华糖尿病杂志,2024,6(2):26-30.
- 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(5):318-321.
- 高泽林,杨淑彬. 艾塞那肽与沙格列汀分别联合二甲双胍治疗腹型肥胖 2 型糖尿病疗效及安全性对比研究[J]. 陕西医学杂志,2024,53(9):1240-1244.
- 刘利慧,周波,王霜,等. 伴腹型肥胖 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗指数与脂肪细胞脂肪酸结合蛋白、尿酸水平密切相关[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(4):310-315.
- 张丽,刘翔,刘萍. 二甲双胍联合达格列净对超重 2 型糖尿病患者早期糖尿病肾病及胰岛功能的影响[J]. 检验医学与临床,2023,20(1):71-74.
- 顾跃,章卫健,周莉,等. 度拉糖肽联合二甲双胍对肥胖型 2 型糖尿病的治疗效果及对血糖变异性体质量的影响[J]. 中国药物与临床,2024,24(9):569-573.
- 王晓依,张祯,韩洁,等. 卡格列净联合德谷胰岛素利拉鲁肽,吡格列酮二甲双胍治疗肥胖 T2DM 效果及对胰岛素敏感性影响[J]. 中华内分泌外科杂志,2024,18(5):728-732.
- 章鸿雁,王芳,姚丽丽. 司美格鲁肽对肥胖 2 型糖尿病合并高脂血症患者脂糖代谢、血管内皮功能的影响分析[J]. 中华保健医学杂志,2023,25(3):327-330.
- 谢婧,徐斌,赵铎,等. 司美格鲁肽在首次或既往使用胰高血糖素样肽-1 受体激动剂的 2 型糖尿病患者中有效性的系统评价[J]. 临床药物治疗杂志,2023,21(8):33-40.
- 杨婧,欧阳红,亢君,等. 胰岛素泵强化治疗后转换为德谷胰岛素联合司美格鲁肽治疗超重的 2 型糖尿病患者 1 例[J]. 中华糖尿病杂志,2024,16(2):135-137.
- 吴靖怡,吴志航,李淑婷,等. 阿昔洛韦对体外培养人眼 Tenon 囊成纤维细胞增殖迁移的影响[J]. 国际眼科杂志,2021,21(1):32-36.
- 李聪颖,杨占江,杜广清. 还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱对急性药物性肝损伤患者 CRP、IL-6、PCT 及肝功能的影响[J]. 河北医学,2021,27(7):1076-1081.
- 胡茗,吕宁. 复方甘草酸苷导致水肿的临床分析[J]. 天津药学,2018,30(2):35-36.
- 许海玲,章颖,俞冲,等. 还原型谷胱甘肽联合 PE+DP-MAS 治疗慢加急性肝衰竭的效果及预后评分模型的建立[J]. 肝脏,2023,28(3):334-339.
- 苗政润,王佐,胡羽. 注射用还原型谷胱甘肽对酒精性肝病患者的肝功能及肝纤维化指标的影响[J]. 中国医药导报,2024,21(4):108-111.
- 卫栋萍,韩黎黎,凌佳慧,等. 甘草酸二胺与复方甘草酸苷治疗环磷酰胺所致的药物性肝损伤患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志,2023,26(3):388-391.
- 胡艳荷,胡柏,范逸群,等. 阿昔洛韦联合阿糖腺苷对疱疹性口腔炎患儿退热时间、咽痛消失时间及疱疹溃疡消失时间的影响[J]. 中国妇幼保健,2021,36(22):5203-5205.
- 王卓雅,吴洋鹏,黄益桃. 还原型谷胱甘肽联合护肝清脂片治疗非酒精性脂肪性肝病患者的疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志,2023,26(6):823-826.
- 蔡宇,王孟春,邱新平,等. 复方甘草酸苷联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝炎伴胆汁淤积患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志,2021,24(1):71-74.

(上接 27 页)