

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.008

糖尿病专题

司美格鲁肽联合达格列净对 2 型糖尿病合并代谢综合征患者腹部脂肪分布及血清 Asprosin、Spexin 水平的影响

乙丰收, 吴胜利, 伊力哈木, 毛玉琴



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2021D01C404); 四大慢病重大专项(2023ZD0508100)

作者单位: 834000 新疆克拉玛依市中西医结合医院(市人民医院)内分泌肾病科

通信作者: 吴胜利, E-mail: 5527621203@qq.com

【摘要】目的 探讨司美格鲁肽联合达格列净对 2 型糖尿病(T2DM)合并代谢综合征(MS)患者腹部脂肪分布及血清白脂素(Asprosin)、Spexin 水平的影响。**方法** 选取 2022 年 1 月—2024 年 1 月新疆克拉玛依市中西医结合医院(市人民医院)内分泌肾病科诊治 T2DM 合并 MS 患者 104 例,按治疗方案不同分为 2 组。以接受达格列净治疗的患者 52 例为对照组,以接受司美格鲁肽联合达格列净治疗的患者 52 例为观察组,均治疗 3 个月,比较 2 组治疗前后糖代谢指标[空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})],胰岛功能相关指标[胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)],脂代谢指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)],体质量、内脏脂肪面积(VFA)、皮下脂肪面积(SFA)、血清 Asprosin 与 Spexin 水平及不良反应发生率。**结果** 与治疗前比较,治疗 3 个月后 2 组 FPG、HbA_{1c} 降低,且观察组低于对照组($t/P=4.579/ < 0.001, 4.714/ < 0.001$);2 组 HOMA-IR 较治疗前降低,HOMA-β 较治疗前升高,且观察组降低/升高幅度大于对照组($t/P=6.109/ < 0.001, 6.771/ < 0.001$);2 组 TC、TG、LDL-C 较治疗前降低,HDL-C 较治疗前升高,且观察组降低/升高幅度大于对照组($t/P=4.725/ < 0.001, 7.748/ < 0.001, 4.647/ < 0.001, 6.596/ < 0.001$);2 组体质量、VFA 及 SFA 较治疗前降低,且观察组低于对照组($t/P=2.363/0.020, 6.089/ < 0.001, 4.116/ < 0.001$);2 组血清 Asprosin 水平较治疗前降低,血清 Spexin 水平较治疗前升高,且观察组降低/升高大于对照组($t/P=6.111/ < 0.001, 5.007/ < 0.001$);2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 司美格鲁肽联合达格列净治疗 T2DM 合并 MS 患者,可调节血清 Asprosin、Spexin 水平,改善糖脂代谢及胰岛素抵抗,同时可以降低体质量及 VFA、SFA,且安全性高。

【关键词】 2 型糖尿病;代谢综合征;司美格鲁肽;达格列净;腹部脂肪分布;白脂素;Spexin

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A

Effects of semaglutide combined with dapagliflozin on abdominal fat distribution and serum Asprosin and Spexin levels in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with metabolic syndrome

Yi Fengshou, Wu Shengli, Ilham, Mao Yuqin. Department of Endocrine Nephrology, Karamay Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine (Municipal People's Hospital), Xinjiang, Karamay 834000, China

Funding program: Natural Science Foundation in Xinjiang Uygur Autonomous Region (2021D01C404); Four Key Projects on Chronic Diseases (2023ZD0508100)

Corresponding author: Wu Shengli, E-mail: 5527621203@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of Semaglutide combined with dapagliflozin on abdominal fat distribution and serum Asprosin and Spexin levels in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with metabolic syndrome (MS). **Methods** From January 2022 to January 2024, 104 patients with T2DM combined with MS were diagnosed and treated in the Department of Endocrinology and Nephrology of Karamay Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine (Municipal People's Hospital), and divided into 2 groups according to different treatment plans. A total of 52 patients were treated with dapagliflozin as control group, and 52 patients were treated with semaglutide combined with dapagliflozin as observation group. Glucose metabolism indexes [fasting blood glucose (FPG), glycated hemoglobin (HbA_{1c})], islet function related indexes [insulin resistance index (HOMA-IR), islet beta cell function index (HOMA-β)], lipid metabolism indexes [total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)], body mass, visceral fat area (VFA), subcutaneous fat area (SFA), serum Asprosin and Spexin levels, and incidence

of adverse reactions before and after treatment were compared between the two groups. **Results** Compared with before treatment, FPG and HbA_{1c} decreased in 2 groups after treatment. In the observation group, the reduction was greater ($t/P=4.579/<0.001,4.714/<0.001$). HOMA-IR decreased and HOMA-β increased in 2 groups after treatment, the change range of the observation group was greater ($t/P=6.109/<0.001,6.771/<0.001$). After treatment, TC, TG and LDL-C were decreased and HDL-C was increased in 2 groups, the decrease/increase of the observation group was greater ($t/P=4.725/<0.001,7.748/<0.001,4.647/<0.001,6.596/<0.001$); After treatment, body mass, VFA and SFA decreased in 2 groups, the reduction rate of the observation group was greater ($t/P=2.363/0.020,6.089/<0.001,4.116/<0.001$); After treatment, serum Asprosin level decreased and serum Spexin level increased in 2 groups, the decrease/increase of the observation group was greater ($t/P=6.111/<0.001,5.007/<0.001$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** In the treatment of T2DM patients with MS, Semaglutide combined with daglizin can regulate serum Asprosin and Spexin levels, improve glucose and lipid metabolism and insulin resistance, and reduce body mass and VFA and SFA, with high safety.

【Key words】 Type 2 diabetes; Metabolic syndrome; Semaglutide; Dapagliflozin; Abdominal fat distribution; Asprosin; Spexin

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是以高血糖为特征的代谢性疾病, 代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是一组在代谢上相互关联的危险因素的组合, 二者相互影响, 加速患者病情进展^[1]。肥胖是 T2DM 及 MS 独立相关高危因素^[2]。T2DM 合并 MS 患者内脏脂肪增加, 导致胰岛素敏感性降低, 进一步加剧胰岛素抵抗 (IR)^[3-4]。因此, 对于 T2DM 合并 MS 患者, 治疗方案应兼顾调控糖脂代谢、降低体质量、减少内脏脂肪及改善 IR。近年来, 新型降糖药物钠—葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 与胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA) 被推荐用于超重/肥胖 T2DM 患者^[5-6]。达格列净是近几年关注度较高的 SGLT2i 类药物, 研究表明, 其应用于 T2DM 患者, 具有降糖、降低体质量、改善 IR 及脂代谢、减少内脏脂肪含量等效果^[7]。司美格鲁肽是 GLP-1RA 类药物, 具有良好的改善血糖、调节血脂、降低体质量的效果, 适用于超重/肥胖 T2DM 患者^[8]。基于此, 本研究尝试探讨司美格鲁肽联合达格列净对 T2DM 合并 MS 患者腹部脂肪分布及血清 Asprosin、Spexin 水平的影响, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2024 年 1 月新疆克拉玛依市中西医结合医院 (市人民医院) 内分泌肾病科诊治 T2DM 合并 MS 患者 104 例, 按治疗方案不同分为对照组 52 例及观察组 52 例。2 组性别、年龄、T2DM 病程、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、T2DM 家族史、吸烟史、饮酒史比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (KY20211220328), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 对照组与观察组 T2DM 合并 MS 患者临床资料比较
Tab. 1 Comparison of clinical data between the control group and the observation group of T2DM patients with MS

项 目	对照组 (n=52)	观察组 (n=52)	t/χ ² 值	P 值	
性别 [例 (%)]	男	34 (65.38)	33 (63.46)	0.042	0.838
	女	18 (34.62)	19 (36.54)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	49.08 ± 11.85	48.26 ± 12.15	0.348	0.728	
吸烟史	23 (44.23)	22 (42.31)	0.039	0.843	
饮酒史	29 (55.77)	31 (59.62)	0.158	0.691	
T2DM 家族史	2 (3.85)	1 (1.92)	<0.001	1.000	
T2DM 病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	11.25 ± 2.73	10.93 ± 2.51	0.622	0.535	
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	8.68 ± 1.75	8.51 ± 1.63	0.513	0.609	
HbA _{1c} ($\bar{x} \pm s$, %)	8.34 ± 1.46	8.41 ± 1.55	0.237	0.813	

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合《国家基层糖尿病防治管理指南 (2018)》^[9] 中 T2DM 诊断标准; ②符合 MS 诊断标准^[10]; ③既往未使用过 SGLT2i、GLP-1RA 类药物。(2) 排除标准: ①合并严重 T2DM 急、慢性并发症; ②1 型糖尿病或其他类型糖尿病; ③严重肝肾功能不全; ④恶性肿瘤; ⑤3 个月内服用糖皮质激素、奥利司他等影响体质量的药物; ⑥合并其他内分泌疾病 (库欣综合征、甲状腺功能亢进及减退、甲状腺肿瘤等); ⑦合并急慢性感染; ⑧妊娠期及哺乳期女性。

1.3 治疗方法 2 组均予健康教育、糖尿病饮食与运动治疗, 二甲双胍 (中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准字 H20023371) 0.5 g 口服, 3 次/d。对照组在此基础上联合达格列净 (AstraZeneca Pharmaceuticals LP) 10 mg 口服, 1 次/d。观察组在对照组基础上注射司美格鲁肽注射液 (丹麦诺和诺德公司), 起始剂量 0.25 mg, 1 次/周, 4 周后增至 0.5 mg, 1 次/周, 再 4 周后剂量可增至 1 mg, 1 次/周。2 组均于入院后第 2 天

开始用药,持续治疗 3 个月后观察疗效。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 糖代谢指标检测:治疗前、治疗结束后晨起采取患者空腹 8 h 以上肘静脉血 5 ml,其中 3 ml 在室温下离心分离上层血浆后采用 BS-1000M 全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)测定 FPG,另外 2 ml 全血样本采用 E3200L2D-LC 二维高效液相色谱仪(大连依利特分析仪器有限公司)测定 HbA_{1c}。

1.4.2 胰岛功能相关指标计算:治疗前、治疗结束后晨起采取患者空腹 8 h 以上肘静脉血 3 ml,通过离心法分离上层血浆后采用 E3200L2D-LC 二维高效液相色谱仪(大连依利特分析仪器有限公司)测定患者空腹胰岛素水平,结合糖代谢指标结果计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)。HOMA-IR = (空腹胰岛素 × FPG)/22.5; HOMA-β = FPG × 空腹胰岛素/22.5。

1.4.3 脂代谢指标检测:治疗前、治疗结束后晨起采取患者空腹肘静脉血 3 ml,采用日本日立 1170A 型全自动生化分析仪检测脂代谢指标,包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

1.4.4 体质量、内脏脂肪面积(VFA)及皮下脂肪面积(SFA)检测:采用体质量测量仪测量体质量;采用生物电阻抗分析仪(欧姆龙 HDS-2000)检测 VFA、SFA。

1.4.5 血清 Asprosin、Spexin 水平检测:治疗前、治疗结束后晨起采取患者空腹肘静脉血 3 ml,离心留取血清,采用南京德铁 DeTie 酶标仪、上海江莱生物公司试剂盒,以酶联免疫吸附试验检测 Asprosin、Spexin 水平。

1.4.6 不良反应观测:观察患者治疗期间泌尿系感染、低血糖、胃肠道反应等发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件分析统计数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后糖代谢指标比较 与治疗前比较,治疗 3 个月后 2 组 FPG、HbA_{1c}降低,且观察组较对照组降低更明显($P < 0.01$),见表 2。

2.2 2 组治疗前后胰岛功能比较 与治疗前比较,治疗 3 个月后 2 组 HOMA-IR 降低,HOMA-β 升高,且观察组降低/升高幅度大于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 2 对照组与观察组 T2DM 合并 MS 患者治疗前后糖代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of glucose metabolism indicators between the control group and the observation group of T2DM patients with MS before and after treatment

组别	时间	FPG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)
对照组 (n=52)	治疗前	8.68 ± 1.75	8.34 ± 1.46
	治疗后	7.09 ± 1.18	7.04 ± 1.33
观察组 (n=52)	治疗前	8.51 ± 1.63	8.41 ± 1.55
	治疗后	6.12 ± 0.97	5.92 ± 1.08
<i>t/P</i> 对照组内值		5.432/ <0.001	4.747/ <0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		9.068/ <0.001	9.505/ <0.001
<i>t/P</i> 治后组间值		4.579/ <0.001	4.714/ <0.001

表 3 对照组与观察组 T2DM 合并 MS 患者治疗前后胰岛功能相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of pancreatic islet function related indicators between the control group and the observation group of T2DM patients with MS before and after treatment

组别	时间	HOMA-IR	HOMA-β
对照组 (n=52)	治疗前	5.61 ± 0.86	53.06 ± 6.42
	治疗后	4.42 ± 0.74	60.09 ± 6.81
观察组 (n=52)	治疗前	5.49 ± 0.81	52.41 ± 5.89
	治疗后	3.58 ± 0.66	69.43 ± 7.25
<i>t/P</i> 对照组内值		7.564/ <0.001	5.417/ <0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		13.182/ <0.001	13.139/ <0.001
<i>t/P</i> 治后组间值		6.109/ <0.001	6.771/ <0.001

2.3 2 组治疗前后脂代谢指标比较 与治疗前比较,治疗 3 个月后 2 组 TC、TG、LDL-C 降低,HDL-C 升高,且观察组降低/升高幅度大于对照组($P < 0.01$),见表 4。

2.4 2 组治疗前后体质量、VFA 及 SFA 比较 与治疗前比较,治疗 3 个月后 2 组体质量、VFA 及 SFA 降低,且观察组降低幅度大于对照组($P < 0.01$),见表 5。

2.5 2 组治疗前后血清 Asprosin、Spexin 水平比较 与治疗前比较,治疗 3 个月后 2 组血清 Asprosin 水平降低,血清 Spexin 水平升高,观察组降低/升高幅度大于对照组($P < 0.01$),见表 6。

2.6 2 组不良反应发生率比较 2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2/P = 0.000/1.000$),见表 7。

3 讨论

全球代谢性疾病报告显示,T2DM 全球负担每年增加 1.56% (女性、男性分别为 1.51%、1.64%)^[11]。T2DM 是 MS 重要组分,近年来,T2DM 合并 MS 风险逐年增加,持续糖脂代谢异常、IR、肥胖等加速患者病情进展及相关并发症发生风险^[12]。

表 4 对照组与观察组 T2DM 合并 MS 患者治疗前后脂代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab. 4 Comparison of lipid metabolism indicators between the control group and the observation group of T2DM patients with MS before and after treatment

组别	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照组 (n=52)	治疗前	6.14 ± 0.81	2.64 ± 0.29	1.01 ± 0.15	3.75 ± 0.40
	治疗后	5.21 ± 0.66	2.24 ± 0.36	1.23 ± 0.18	3.12 ± 0.33
观察组 (n=52)	治疗前	6.08 ± 0.76	2.61 ± 0.32	1.03 ± 0.19	3.69 ± 0.38
	治疗后	4.63 ± 0.59	1.75 ± 0.28	1.49 ± 0.22	2.81 ± 0.35
t/P 对照组内值		6.419/ <0.001	6.240/ <0.001	6.771/ <0.001	8.761/ <0.001
t/P 观察组内值		10.868/ <0.001	15.585/ <0.001	11.411/ <0.001	12.283/ <0.001
t/P 治后组间值		4.725/ <0.001	7.748/ <0.001	6.596/ <0.001	4.647/ <0.001

表 5 对照组与观察组 T2DM 合并 MS 患者治疗前后体质量、VFA 及 SFA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of body mass, VFA, and SFA between the control group and the observation group of T2DM patients with MS before and after treatment

组别	时间	体质量(kg)	VFA(cm ²)	SFA(cm ²)
对照组 (n=52)	治疗前	79.54 ± 7.06	118.51 ± 15.82	234.09 ± 22.57
	治疗后	76.39 ± 6.25	101.64 ± 11.83	207.64 ± 19.53
观察组 (n=52)	治疗前	78.83 ± 6.59	117.62 ± 15.49	232.87 ± 21.35
	治疗后	73.51 ± 6.18	88.51 ± 10.09	192.55 ± 17.82
t/P 对照组内值		2.409/ 0.018	6.158/ <0.001	6.390/ <0.001
t/P 观察组内值		4.246/ <0.001	11.355/ <0.001	10.455/ <0.001
t/P 治后组间值		2.363/ 0.020	6.089/ <0.001	4.116/ <0.001

表 6 对照组与观察组 T2DM 合并 MS 患者治疗前后血清 Asprosin, Spexin 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of serum levels of Asprosin and Spexin between the control group and the observation group of T2DM patients with MS before and after treatment

组别	时间	Asprosin(μg/L)	Spexin(ng/L)
对照组 (n=52)	治疗前	2.25 ± 0.51	829.86 ± 306.52
	治疗后	1.51 ± 0.42	1 197.86 ± 311.48
观察组 (n=52)	治疗前	2.16 ± 0.49	865.51 ± 298.43
	治疗后	1.03 ± 0.38	1 537.61 ± 381.42
t/P 对照组内值		8.077/ <0.001	6.072/ <0.001
t/P 观察组内值		13.141/ <0.001	10.008/ <0.001
t/P 治后组间值		6.111/ <0.001	5.007/ <0.001

表 7 对照组与观察组 T2DM 合并 MS 患者不良反应发生率比较 [例(%)]

Tab. 7 Comparison of adverse reaction rates in T2DM patients with MS between the control group and the observation group

组别	例数	泌尿系感染	低血糖	胃肠道反应	总发生率
对照组	52	0	1(1.92)	1(1.92)	2(3.85)
观察组	52	1(1.92)	1(1.92)	1(1.92)	3(5.77)

达格列净是 SGLT2i 类药物,通过抑制钠—葡萄糖

协同转运蛋白 2 活性,促进尿糖排泄,降低血糖^[13]。且研究显示,达格列净可改善 IR,机制可能为改善糖脂代谢、保护胰岛 β 细胞、抗炎抗氧化、增强骨骼肌胰岛素敏感性等^[14]。GLP-1RA 以葡萄糖浓度依赖性方式促进胰岛素合成及释放,改善胰岛素敏感性及胰岛 β 细胞功能,进而发挥降血糖作用^[15]。司美格鲁肽是一种新型 GLP-1RA,与天然 GLP-1 具有 94% 同源性,刘翠结等^[16] 研究显示,与度拉糖肽、利拉鲁肽相比,司美格鲁肽治疗 T2DM 患者,在控制血糖、提高胰岛功能、保障安全性等方面更具优势。本研究显示,治疗后观察组 FPG、HbA_{1c}、HOMA-IR 低于对照组,HOMA-β 高于对照组,表明 T2DM 合并 MS 患者采用司美格鲁肽联合达格列净治疗,可进一步降低血糖,改善胰岛功能。冯媛媛等^[17] 研究表明,相较于 GLP-1RA(利拉鲁肽、度拉糖肽)和 SGLT2i(达格列净、卡格列净、恩格列净)单独运用,二者联用可使超重/肥胖 T2DM 患者血糖、胰岛素抵抗、心血管风险因素等方面有所改善。

大量研究表明,SGLT2i 与 GLP-1RA 均有降脂作用^[18-19]。SGLT2i 可减少内脏脂肪脂质积累,调节血清白蛋白水平,减少脂质氧化,进而降低血脂;而 GLP-1RA 主要通过抑制胃动力,增加饱腹感,减少食物摄入,减轻体质量,从而间接改善血脂。冯媛媛等^[17] 研究表明,SGLT2i 联合 GLP-1RA 可有效改善超重/肥胖 T2DM 患者 HDL-C、LDL-C 水平。国外一项回顾性研究发现,SGLT2i 联合 GLP-1RA 可提高 HDL-C 水平,而改善 TC、TG、LDL-C 的作用不显著^[20]。本研究显示,司美格鲁肽联合达格列净可有效降低 T2DM 合并 MS 患者 TC、TG、LDL-C 水平,提高 HDL-C 水平。研究结果差异可能与使用药物种类不同等有关。因此,GLP-1RA 联合 SGLT2i 对 T2DM 合并 MS 患者血脂的改善作用,仍需大量临床试验来验证。

本研究显示,与治疗前比较,治疗后 2 组体质量、VFA 及 SFA 降低,且观察组低于对照组,表明司美格

鲁肽联合达格列净在降低体质量、降低 VFA 及 SFA 更有优势。达格列净可通过渗透利尿作用减轻体质量,而长期体质量减轻即脂肪含量降低。另研究显示, SGLT2i 可促进游离脂肪酸 β 氧化,增加白色脂肪利用率,进而减轻肥胖^[21]。GLP-1RA 可抑制胃肠道运动及食欲,增加饱腹感,从而减轻体质量,同时 GLP-1 受体可通过腺苷酸活化蛋白激酶信号通路增加棕色脂肪产热,进而降低脂肪^[22]。陈玉娇^[23] 研究显示, SGLT2i、GLP-1RA 单独使用及二者联合在降低体质量、VFA 及 SFA 方面的效果相当。这可能与研究对象不同、用药种类不同等有关。研究证实,内脏脂肪与糖脂代谢异常、IR 存在紧密联系^[24]。因此, T2DM 合并 MS 临床治疗中,减少内脏脂肪尤为重要。司美格鲁肽联合达格列净具有降低体质量及改善脂肪分布双重效果,可作为这一患者群治疗方案更好的选择。

Asprosin 是新型脂肪因子,可通过肝细胞 G 蛋白-cAMP-PKA 通路上调肝糖合成与释放,进而升高血糖; Spexin 是新型饱腹感因子,与糖脂代谢紊乱密切相关^[25-26]。王晓艳等^[27] 研究显示, T2DM 并发内脏型肥胖患者血清 Asprosin、Spexin 异常高表达,二者与 T2DM 患者并发内脏型肥胖密切相关。本研究显示,治疗后观察组血清 Asprosin 水平较对照组更低,血清 Spexin 水平更高,推测司美格鲁肽联合达格列净可能通过调节血清 Asprosin、Spexin 水平,发挥调节糖脂代谢、改善脂肪分布的作用。但具体相关机制仍有待后续基础研究进一步验证。

综上,司美格鲁肽联合达格列净治疗 T2DM 合并 MS 患者,可调节血清 Asprosin、Spexin 水平,改善糖脂代谢及胰岛素抵抗,同时可以降低体质量及降低 VFA、SFA,且安全性高。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

乙丰收:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;吴胜利:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;伊力哈木:资料搜集整理,论文修改;毛玉琴:进行统计学分析

参考文献

[1] Chi X, Bielawska B, Nikpay M, et al. Does the presence of type 2 diabetes or metabolic syndrome impact reduction in waist circumference during weight loss? [J]. *Can J Diabetes*, 2022, 46 (3) : 233-237. DOI:10.1016/j.jcjd.2021.09.005.

[2] Piuri G, Zocchi M, Porta MD, et al. Magnesium in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (2) : 320. DOI:10.3390/nu13020320.

[3] 周中卫, 居会祥, 金浩, 等. 胎球蛋白 A/脂联素比值在 2 型糖尿病合并代谢综合征中的价值 [J]. *检验医学*, 2020, 35 (5) : 414-419. DOI:10.3969/j.issn.1673-8640.2020.05.004.

[4] 蔡春, 潘友丰, 马军民, 等. 载脂蛋白 B 在 2 型糖尿病合并代谢综合征患者中表达及与血糖、血脂代谢相关性 [J]. *临床军医杂志*, 2023, 51 (3) : 291-293. DOI:10.16680/j.1671-3826.2023.03.20.

[5] 温彩霞, 杨晓燕, 徐卫娟, 等. 利拉鲁肽联合达格列净对超重或肥胖 2 型糖尿病患者肾功能、氧化应激以及内脏脂肪含量的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21 (12) : 2271-2274, 2297. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2021.12.016.

[6] 韩荣凤, 李俊峰, 刘英, 等. 利拉鲁肽联合达格列净治疗超重及肥胖 2 型糖尿病患者的疗效及对胰岛功能的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30 (16) : 72-76. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2020.16.014.

[7] Rakesh KS, Richa G, Jayashree VS, et al. Fixed-Dose Combination of Dapagliflozin + Sitagliptin + Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Poorly Controlled with Metformin: Phase 3, Randomized Comparison with Dual Combinations [J]. *Adv Ther*, 2023, 40 (7) : 3227-3246. DOI:10.1007/s12325-023-02523-z.

[8] 李燕妮, 刘红丽, 王叶菊, 等. 司美格鲁肽对及肥胖 2 型糖尿病患者的临床疗效及安全性分析 [J]. *河北医学*, 2023, 29 (4) : 582-587. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2023.04.011.

[9] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南 (2018) [J]. *中华内科杂志*, 2018, 57 (12) : 885-893. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.12.003.

[10] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会, 倪青. 代谢综合征证结合诊疗指南 [J]. *世界中医药*, 2023, 18 (22) : 3157-3166. DOI:10.3969/j.issn.1673-7202.2023.22.001.

[11] 张楠, 姜天, 张一, 等. 2 型糖尿病合并超重肥胖患者血清 Irisin 水平变化研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25 (32) : 4041-4045. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0491.

[12] Ferreira JP, Verma S, Fitchett D, et al. Metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: A post hoc analyses of the EMPA-REG OUTCOME trial [J]. *Cardiovasc diabetol*, 2020, 19 (1) : 200. DOI:10.1186/s12933-020-01174-6.

[13] Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: Insights from the DECLARE-TIMI 58 trial [J]. *Circulation*, 2020, 141 (15) : 1227-1234. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183.

[14] 郭琼杰, 安迪, 王克华, 等. 达格列净联合利拉鲁肽强化降糖治疗对二甲双胍治疗无效的 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗、游离脂肪酸及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 影响的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30 (7) : 486-490. DOI:10.3969/j.issn.10066187.2022.07.002.

[15] 范文, 郑元娟, 王维, 等. 司美格鲁肽注射液联合二甲双胍治疗老年 2 型糖尿病的疗效及对血清网膜素-1、Hey 和炎性因子的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43 (18) : 4378-4381. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2023.18.009.

[16] 刘翠结, 容影秀, 曾嘉慧, 等. 不同 GLP-1 受体激动剂治疗 2 型糖尿病的临床效果及安全性比较 [J]. *临床合理用药*, 2024, 17 (18) : 92-95. DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.18.025.

(下转 433 页)

- 管病杂志, 2019, 47 (10): 766-783. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2019. 10. 003.
- [11] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46 (10): 760-789. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2018. 10. 004.
- [12] 中华医学会心血管病学分会基础研究学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组, 等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32 (5): 421-430. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2017. 05. 003.
- [13] Cai A, Qiu W, Zhou Y, et al. Clinical characteristics and 1-year outcomes in hospitalized patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the China cardiovascular association database-heart failure center registry [J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24 (11): 2048-2062. DOI: 10. 1002/ehf. 2654.
- [14] 熊永红, 王静, 李雪玲, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死合并射血分数保留的心力衰竭患者急诊经皮冠状动脉介入治疗术中无复流的影响因素分析 [J]. 中国心血管病研究, 2020, 18 (3): 227-231. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5301. 2020. 03. 008.
- [15] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 微循环保护策略中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50 (3): 221-230. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112148-20211112-00987.
- [16] 黎方琰, 蒋丁胜, 方泽民. 靶向铁死亡治疗心血管疾病的研究进展 [J]. 中国心血管病研究, 2024, 22 (2): 108-113. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5301. 2024. 02. 003.
- [17] Rong J, Li C, Zhang Q, et al. Hydroxysafflor yellow A inhibits endothelial cell ferroptosis in diabetic atherosclerosis mice by regulating miR-429/SLC7A11 [J]. Pharm Biol, 2023, 61 (1): 404-415. DOI: 10. 1080/13880209. 2023. 2225543.
- [18] Hong Y, Feng J, Dou Z, et al. Berberine as a novel ACSL4 inhibitor to suppress endothelial ferroptosis and atherosclerosis [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 177: 117081. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2024. 117081.
- [19] Wei Q, Jiang M, Tang B, et al. Downregulation of circular RNA 00091761 protects against heart failure after myocardial infarction via microRNA-335-3p/ACSL4 axis [J]. Acta Biochim Pol, 2023, 70 (3): 509-516. DOI: 10. 18388/abp. 2020_6404.
- [20] Gao HX, Jiang J, Yang CY, et al. Zinc finger translocation-associated protein promotes ferroptosis through the upregulation of ACSL4 expression in vascular endothelial cells [J]. Exp Ther Med, 2024, 28 (2): 334. DOI: 10. 3892/etm. 2024. 12623.
- [21] Hu Y, Li Q, Wang Y. Serum ACSL4 levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and its association with one-year major adverse cardiovascular events (MACE): A prospective cohort study [J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103 (2): e36870. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000036870.
- [22] 杨启娟, 苏晓灵. 炎症因子与急性心肌梗死的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31 (7): 639-644. DOI: 10. 20039/j. cnki. 1007-3949. 2023. 07. 013.
- [23] 黄小宇, 张丽晖, 王静, 等. 全身免疫炎症指数与心血管疾病相关性的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22 (7): 1266-1269. DOI: 10. 12102/j. issn. 1672-1349. 2024. 07. 018.
- [24] 王忠奇, 李今朝, 吴南. 急性冠脉综合征患者全身免疫炎症指数与冠状动脉病变严重程度的相关性 [J]. 临床荟萃, 2024, 39 (6): 512-517. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-583X. 2024. 06. 005.
- [25] 刘若楠, 王媿, 王大新. 系统性免疫炎症指数对冠心病合并心力衰竭患者主要不良心血管事件的预测价值研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26 (4): 368-371. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-0126. 2024. 04. 003.
- [26] 淡一航, 张宇, 杨岭, 等. 全身免疫炎症指数在急性冠状动脉综合征中的应用进展 [J]. 中国心血管病研究, 2023, 21 (11): 1038-1042. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5301. 2023. 11. 015.

(收稿日期: 2024 - 11 - 26)

(上接 427 页)

- [17] 冯媛媛, 羌雯慧, 肖静, 等. GLP-1RA 联合 SGLT2i 治疗超重/肥胖 T2DM 患者效果及安全性的临床观察性研究 [J]. 南通大学学报: 医学版, 2022, 42 (2): 115-120. DOI: 10. 16424/j. cnki. cn32-1807/r. 2022. 02. 004.
- [18] 何秀丽, 邓大同. 达格列净片联合盐酸二甲双胍片及甘精胰岛素注射液治疗老年 2 型糖尿病的临床效果 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42 (21): 5188-5191. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2022. 21. 010.
- [19] 双丹丹, 张惠莉. 司美格鲁肽治疗成人非 2 型糖尿病超重和肥胖患者效果的 Meta 分析 [J]. 实用医学杂志, 2023, 39 (3): 343-349. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2023. 03. 014.
- [20] Díaz-Trastoy O, Villar-Taibo R, Sifontes-Dubón M, et al. GLP1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor combination: An effective approach in realworld clinical practice [J]. Clin Ther, 2020, 42 (2): e1-e12. DOI: 10. 1016/j. clinthera. 2019. 12. 012.
- [21] 曹雨琛, 李成强, 刘鉴颖, 等. SGLT2 抑制剂达格列净对糖尿病肾病的保护机制研究 [J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2022, 23 (1): 64-69. DOI: 10. 11713/j. issn. 1009-4822. 2022. 01. 012.
- [22] 张凤丽, 赵一楠, 孙建武, 等. 司美格鲁肽联合二甲双胍治疗超重或肥胖 2 型糖尿病患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (15): 2164-2168. DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001-6821. 2023. 15. 008.
- [23] 陈玉娇. 达格列净联合度拉糖肽对 2 型糖尿病合并代谢综合征患者脂代谢及腹部脂肪分布的影响 [D]. 湛江: 广东医科大学, 2023.
- [24] 杨璐, 施文军, 赵玲, 等. 2 型糖尿病患者内脏脂肪面积与肥胖及糖脂代谢指标的相关性 [J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42 (9): 65-70. DOI: 10. 12259/j. issn. 2095-610X. S20210932.
- [25] Diao H, Li X, Xu Y, et al. Asprosin, a novel glucogenic adipokine implicated in type 2 diabetes mellitus [J]. J Diabetes Complications, 2023, 37 (11): 108614. DOI: 10. 1016/j. jdiacom. 2023. 108614.
- [26] Behrooz M, Vaghef-Mehrabany E, Maleki V, et al. Spexin status in relation to obesity and its related comorbidities: A systematic review [J]. J Diabetes Metab Disord, 2020, 19 (2): 1943-1957. DOI: 10. 1007/s40200-020-00636-8.
- [27] 王晓艳, 魏枫, 王玮, 等. 血清 Asprosin, Spexin 水平与 2 型糖尿病并内脏型肥胖的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (36): 4623-4627. DOI: 10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2021. 02. 052.

(收稿日期: 2024 - 09 - 24)