

· 论著 ·

利拉鲁肽对初诊肥胖 2 型糖尿病患者血清 nesfatin-1 和炎性指标的影响

朱亭 邓月珍 季正香 董林 成兴波

【摘要】 目的 探讨利拉鲁肽对初诊肥胖 2 型糖尿病(T2DM)患者血清 nesfatin-1 以及炎性指标的影响。方法 选取 2015 年 6 月至 2017 年 5 月在扬州大学医学院附属泰兴人民医院内分泌科门诊新诊断的肥胖 T2DM 患者 66 例(肥胖 T2DM 组)以及体检中心的健康体检者 40 名(健康对照组), 肥胖 T2DM 组使用利拉鲁肽皮下注射治疗 3 个月, 比较治疗前、后血清 nesfatin-1、白细胞介素-6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平、体重指数、空腹血糖、HbA1c, 分析 nesfatin-1 与炎性指标的相关性。结果 治疗前, 与健康对照组相比, 肥胖 T2DM 组血清 nesfatin-1 水平明显下降($t = 5.343, P < 0.01$), IL-6、TNF- α 、MCP-1 水平均显著升高($t = -13.358, -3.211, 3.622, P$ 均 < 0.01), 且 nesfatin-1 与 IL-6($r = -0.38, P = 0.07$)、MCP-1($r = -0.88, P < 0.01$)、TNF- α ($r = -0.68, P < 0.01$)呈负相关; 经利拉鲁肽治疗后, 肥胖 T2DM 组空腹血糖、HbA1c、体重指数以及血清 IL-6、MCP-1、TNF- α 水平均较治疗前下降($t = 6.735, 6.702, 6.314, 3.622, 3.897, 11.191, P$ 均 < 0.01), 而 nesfatin-1 水平较治疗前升高($t = -13.560, P < 0.01$)。结论 利拉鲁肽不仅上调肥胖 T2DM 患者血清 nesfatin-1 水平, 而且具有潜在的抗炎作用。

【关键词】 利拉鲁肽; Nesfatin-1; 炎症; 2 型糖尿病; 肥胖

Effects of liraglutide on level of serum nesfatin-1 and inflammatory factors in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes mellitus Zhu Ting, Deng Yuezhen, Ji Zhengxiang, Dong Lin, Cheng Xingbo. Department of Endocrinology & Metabolism, The Affiliated Taixing People's Hospital of Medical College, Taixing 225400, China

Corresponding author: Cheng Xingbo, Email:seaborg@tom.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of liraglutide on level of serum nesfatin-1 and inflammatory factors in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Sixty-six outpatients with newly diagnosed obese T2DM (obese T2DM group) and 40 healthy subjects (healthy control group) in the physical examination center from Jun 2015 to May 2017 were enrolled in this study. The obese T2DM group received a subcutaneous injection with liraglutide for three months. Serum nesfatin-1, interleukin-6 (IL-6), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), and HbA1c were compared before and after treatment. Furthermore, the correlation of nesfatin-1 with inflammatory factors was analyzed. **Results** Before treatment, compared with healthy control group, serum nesfatin-1 in obese T2DM group was significantly decreased ($t = 5.343, P < 0.01$) and serum IL-6, TNF- α and MCP-1 were significantly increased ($t = -13.358, -3.211, 3.622$, all $P < 0.01$). The level of nesfatin-1 in obese T2DM subjects was negatively correlated with the level of IL-6, MCP-1 and TNF- α ($r = -0.38, P = 0.07; r = -0.88, P < 0.01; r = -0.68, P < 0.01$). After treatment with liraglutide, the levels of FPG, HbA1c, BMI, IL-6, MCP-1 and TNF- α were significantly decreased ($t = 6.735, 6.702, 6.314, 3.622, 3.897, 11.191$, all $P < 0.01$), while the level of nesfatin-1 was significantly increased ($t = -13.560, P < 0.01$). **Conclusion** Liraglutide

can not only effectively improve the level of serum nesfatin-1 in obese patients with T2DM, but also have potential anti-inflammatory effect.

[Key words] Liraglutide; Nesfatin-1; Inflammation; Type 2 diabetes mellitus; Obesity

2 型糖尿病(T2DM)常伴有肥胖和胰岛素抵抗。此外,慢性炎性状态也是T2DM的重要特征,特别是合并肥胖的患者,并且这种长期存在的炎性反应与胰岛素抵抗、糖尿病多系统的慢性并发症有着密不可分的关系^[1-2]。Nesfatin-1最初是在下丘脑中发现的一种饱食分子,后来被证实在胰腺等外周组织中也有表达,并参与血糖的调控^[3]。本试验旨在观察利拉鲁肽对肥胖T2DM患者血清nesfatin-1及白细胞介素-6(IL-6)等炎性因子的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2015年6月至2017年5月在扬州大学医学院附属泰兴人民医院内分泌科门诊新诊断的66例肥胖T2DM患者作为肥胖T2DM组,平均年龄(44.2±10.4)岁。入组标准:自愿参加,签署知情同意书;20岁≤年龄≤60岁;T2DM诊断参照WHO于1999年制定的诊断标准;体重指数≥28 kg/m²,排除运动员、重量训练者、怀孕、哺乳;无其他并发症,排除甲状腺髓样癌家族史。选择同期体检人员40名作为健康对照组,平均年龄(48.5±12.7)岁,除外肝脏疾病、糖尿病、甲状腺功能亢进症、肿瘤等并发症。两组的年龄差异无统计学意义。所有研究对象均经知情同意,泰兴市人民医院伦理委员会批准。研究过程中,肥胖T2DM组有7例患者血糖控制不佳,需联合其他药物治疗,1例出现不能耐受的不良反应,未纳入统计分析,最终纳入统计共58例。

1.2 治疗方法 肥胖T2DM组使用利拉鲁肽(丹麦诺和诺德制药公司,批准文号:J20110026)皮下注射治疗,起始剂量为0.6 mg/d,1周后剂量增加至1.2 mg/d,再1周后调整剂量至1.8 mg/d,总治疗期为3个月。

1.3 实验室检查 ELISA法测定血清nesfatin-1、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)含量。Nesfatin-1试剂盒购自德国RayBiotech公司,其余试剂盒均购自美国Invitrogen公司。空腹血糖及HbA1c均使用生化仪检测。

1.4 统计学处理 用SPSS24.0软件统计分析,正态分布的计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较用t检验;采用Pearson相关性分析,分析肥胖T2DM组血清nesfatin-1与IL-6、MCP-1、TNF-α的相关性。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肥胖T2DM组与健康对照组比较 基线时与健康对照组相比,肥胖T2DM组血清nesfatin-1水平下降,而IL-6、MCP-1、TNF-α水平均升高(P均<0.01),见表1。

2.2 Nesfatin-1与炎性指标的相关性 治疗前,肥胖T2DM组血清nesfatin-1与IL-6、MCP-1、TNF-α呈负相关(P均<0.01),见图1~3。

2.3 肥胖T2DM组治疗前、后比较 治疗后,肥胖T2DM组体重指数、空腹血糖、HbA1c以及血清IL-6、MCP-1、TNF-α水平均明显下降,nesfatin-1明显升高(P均<0.01),见表2。

表1 肥胖T2DM组与健康对照组炎性指标的比较($\bar{x} \pm s$)

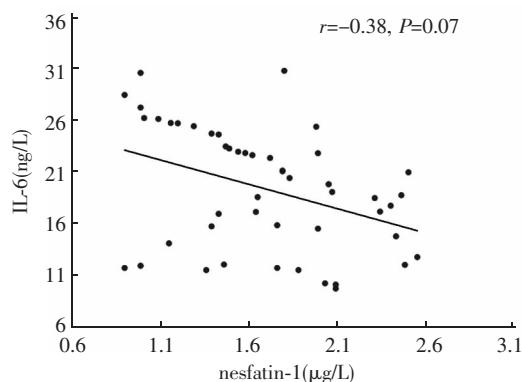
组别	例数	FPG(mmol/L)	nesfatin-1(μg/L)	TNF-α(ng/L)	MCP-1(ng/L)	IL-6(ng/L)
健康对照组	40	5.12±0.86	3.26±0.67	3.97±1.02	289.25±30.47	9.42±1.62
肥胖T2DM组	58	9.23±1.76	1.71±0.49	11.34±3.16	536.08±48.46	20.80±6.01
t值		-7.846	5.343	-3.211	3.622	-13.358
P值		0.000	0.000	0.005	0.001	0.000

注:T2DM:2型糖尿病;FPG:空腹血糖;TNF-α:肿瘤坏死因子-α;MCP-1:单核细胞趋化蛋白-1;IL-6:白细胞介素-6

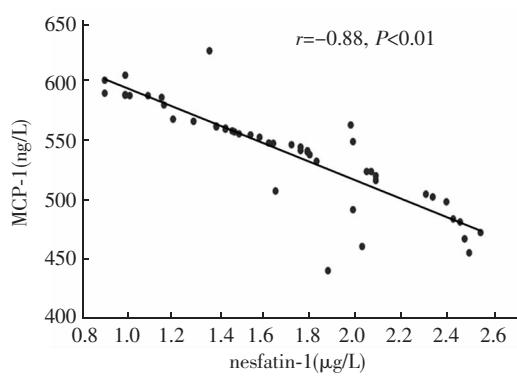
表2 肥胖T2DM组治疗前、后各项指标比较($\bar{x} \pm s, n=58$)

时间	BMI(kg/m ²)	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	nesfatin-1(μg/L)	TNF-α(ng/L)	MCP-1(ng/L)	IL-6(ng/L)
治疗前	31.10±2.57	9.23±1.76	9.99±1.61	1.71±0.49	11.34±3.16	536.08±48.46	20.80±6.01
治疗后	27.04±2.14	6.90±1.55	7.10±1.30	2.57±0.66	5.18±1.65	312.66±40.69	14.05±4.17
t值	6.314	6.735	6.702	-13.560	11.191	3.897	3.622
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.001	0.000

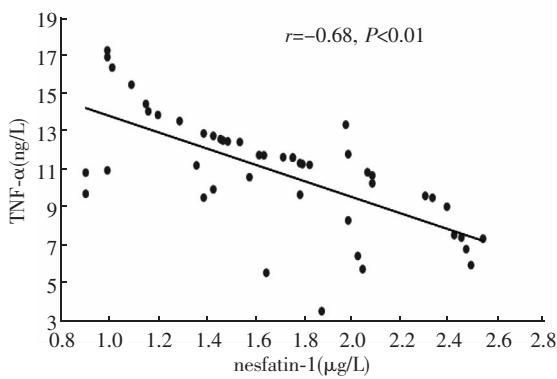
注:T2DM:2型糖尿病;BMI:体重指数;FPG:空腹血糖;TNF-α:肿瘤坏死因子-α;MCP-1:单核细胞趋化蛋白-1;IL-6:白细胞介素-6



注:T2DM:2型糖尿病;IL-6:白细胞介素-6
图1 肥胖T2DM组血清 nesfatin-1与IL-6的相关性分析



注:T2DM:2型糖尿病;MCP-1:单核细胞趋化蛋白-1
图2 肥胖T2DM组血清 nesfatin-1与MCP-1的相关性分析



注:T2DM:2型糖尿病;TNF-α:肿瘤坏死因子-α
图3 肥胖T2DM组血清 nesfatin-1与TNF-α的相关性分析

3 讨论

肥胖可导致胰岛素抵抗而引起糖代谢异常,与T2DM关系密切^[4]。减重对于肥胖T2DM患者有积极的作用^[5]。研究表明,体内过多的脂肪组织可分泌多种脂肪因子,不仅可以造成糖代谢紊乱,加重胰岛素抵抗,还能招募巨噬细胞,激活炎性基因表达过多的炎性因子,形成系统性低度炎性反应,且这种轻度炎性反应在糖尿病多系统的慢性并发症中起着非常重要的作用,抗炎治疗能有效缓解糖尿病慢性并发症,特别是能获得心血管收益^[1,2,6]。因而,本试验选择代谢异常和高炎性状态表现得最为突出的肥

胖T2DM作为研究对象。

胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是一种肠促胰素,主要由胃肠道的L-细胞所分泌。它可以促进胰岛β细胞分泌胰岛素,抑制α细胞分泌胰高血糖素;增加饱胀感,控制能量摄入;减少胃肠蠕动,延长胃排空时间^[7]。利拉鲁肽是一种GLP-1类似物,与天然GLP-1的同源性高达97%,已被应用于临床治疗T2DM,尤其是肥胖T2DM。本研究显示,利拉鲁肽可以有效降低肥胖T2DM患者的血糖、HbA1c、体重指数,与较早的研究结果一致。

Nesfatin-1是一种饱食分子,参与能量调节。最初在下丘脑中发现,后来在胰腺、胃肠、脂肪组织中也发现其表达^[8]。越来越多的研究表明,nesfatin-1在糖、脂代谢中起重要作用。它能有效抑制食欲、控制体重、减少白色脂肪分布^[9]。此外,它还能改善外周组织对胰岛素的敏感性,增加β细胞的胰岛素分泌^[10]。因此,nesfatin-1可能是T2DM的保护因素。本研究发现,肥胖T2DM患者nesfatin-1水平明显降低,通过利拉鲁肽治疗后,nesfatin-1水平较前明显升高,提示nesfatin-1在糖代谢中有重要作用,并可能是利拉鲁肽的作用靶点。

然而,T2DM除了血糖升高外,还处于系统性低度炎性反应状态。而炎性反应可以加重糖代谢障碍,抑制胰岛素作用和胰岛β细胞功能,故有效缓解患者体内的炎性反应已成为治疗糖尿病及其慢性并发症的新方向。免疫反应可能引起细胞因子诱导的胰岛素抵抗和胰岛素分泌受损^[11]。炎性细胞因子如TNF-α、IL-1β和IL-6可下调过氧化物酶体增殖物活化受体-γ的表达,加重外周组织的胰岛素抵抗^[12]。并且,炎性反应还能触发糖尿病并发症过程。目前得到公认的是,炎性反应参与动脉粥样硬化的形成:细胞因子如IL-6和TNF-α可通过诱导黏附分子和化学引诱物合成以及增加毛细血管通透性,促进白细胞向内皮细胞的募集,进而导致动脉粥样硬化^[13]。另外,炎性反应还能引起微量白蛋白尿增加、血脂异常和高凝状态等^[14]。本研究发现,肥胖T2DM组血清IL-6、MCP-1、TNF-α水平均明显升高,而利拉鲁肽治疗后各炎性因子水平均明显下降。表明利拉鲁肽不仅可以带来控制血糖的收益,而且具有潜在的抗炎作用。其抗炎机制可能机制有:(1)血糖下降后糖基化终末产物形成减少,刺激炎性基

因表达作用减弱。(2)直接的抗炎作用:研究表明,利拉鲁肽可以减少辐射引起的大脑慢性炎性反应,有直接的抗炎作用^[15]。(3)利拉鲁肽治疗后上调nesfatin-1的表达,参与抗炎作用。

另外,本研究还发现,治疗前肥胖T2DM患者血清nesfatin-1与IL-6、MCP-1、TNF- α 呈负相关。提示nesfatin-1与炎性反应之间存在着某种联系。Ozturk等^[16]通过对大鼠模型的研究发现,nesfatin-1能缓解醋酸诱导的结肠炎性反应。Kolgazi等^[17]也发现,nesfatin-1能通过抑制炎性介质的生成,减轻吲哚美辛诱导的胃损伤。在脑外伤的大鼠模型中,nesfatin-1具有抗炎及抗凋亡作用^[18]。因此,T2DM患者体内长期低度炎性反应是否与nesfatin-1的表达下降有关,增加nesfatin-1的表达或者注射外源性的nesfatin-1是否能有效缓解炎性反应,还需进一步研究。

总之,利拉鲁肽不仅能有效改善肥胖T2DM患者的糖代谢状态、增加nesfatin-1表达,而且具有潜在的抗炎作用,有可能带来防治糖尿病慢性并发症收益。而nesfatin-1与炎性反应的关系值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127 (1): 14. DOI: 10.1172/JCI92035.
- [2] Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11 (2): 98-107. DOI: 10.1038/nri2925.
- [3] Algul S, Ozkan Y, Ozcelik O. Serum nesfatin-1 levels in patients with different glucose tolerance levels [J]. *Physiol Res*, 2016, 65 (6): 979-985.
- [4] Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013, 27(2): 163-177. DOI: 10.1016/j.beem.2013.02.005.
- [5] Grams J, Garvey WT. Weight loss and the prevention and treatment of type 2 diabetes using lifestyle therapy, pharmacotherapy, and bariatric surgery: mechanisms of action [J]. *Curr Obes Rep*, 2015, 4(2): 287-302. DOI: 10.1007/s13679-015-0155-x.
- [6] Guarner V, Rubio-Ruiz ME. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease [J]. *Interdiscip Top Gerontol*, 2015, 40: 99-106. DOI: 10.1159/000364934.
- [7] Kuhre RE, Holst JJ, Kappe C. The regulation of function, growth and survival of GLP-1-producing L-cells [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(2): 79-91. DOI: 10.1042/CS20150154.
- [8] Ayada C, Toru Ü, Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems [J]. *Hippokratia*, 2015, 19 (1): 4-10.
- [9] Ramanjaneya M, Addison M, Randeva HS. Possible role of NUCB2/nesfatin-1 in adipogenesis [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19 (39): 6976-6980.
- [10] Shimizu H, Osaki A. Nesfatin/nucleobindin-2 (NUCB2) and glucose homeostasis [J]. *Curr Hypertens Rev*, 2014, [Epub ahead of print].
- [11] Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2 [J]. *Diabetologia*, 2012, 55 (10): 2565-2582. DOI: 10.1007/s00125-012-2644-8.
- [12] Tanaka T, Itoh H, Doi K, et al. Down regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression by inflammatory cytokines and its reversal by thiazolidinediones [J]. *Diabetologia*, 1999, 42(6): 702-710.
- [13] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105 (9): 1135-1143.
- [14] Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27 (3): 813-823.
- [15] Parthsarathy V, Hölscher C. The type 2 diabetes drug liraglutide reduces chronic inflammation induced by irradiation in the mouse brain [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 700 (1-3): 42-50. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.12.012.
- [16] Ozturk CC, Oktay S, Yuksel M, et al. Anti-inflammatory effects of nesfatin-1 in rats with acetic acid - induced colitis and underlying mechanisms [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2015, 66 (5): 741-750.
- [17] Kolgazi M, Cantali-Ozturk C, Deniz R, et al. Nesfatin-1 alleviates gastric damage via direct antioxidant mechanisms [J]. *J Surg Res*, 2015, 193 (1): 111-118. DOI: 10.1016/j.jss.2014.06.057.
- [18] Tang CH, Fu XJ, Xu XL, et al. The anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of nesfatin-1 in the traumatic rat brain [J]. *Peptides*, 2012, 36 (1): 39-45. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.04.014.

(收稿日期:2018-01-29)