

摘要

背景:

肥胖是由遗传和环境因素及其他多种因素共同作用引起的以脂肪过多聚集为特征的一种慢性代谢性疾病,随着生活节奏的不断加快、高热量饮食摄入增多和运动量不足,超重/肥胖发病率呈逐年增高趋势,随之高血压、高血糖、高血脂等代谢相关性疾病的发生率也在增长,已经成为危害人体健康的主要原因之一。制订安全有效的减重方案迫在眉睫,目前认为生活方式干预是安全、有效的治疗方式,而科学的饮食运动干预联合合理的药物治疗是更有效、更安全的减重手段。近年来关于肥胖患者减重的研究逐渐成为临床及科研的热点,SCALE 研究显示利拉鲁肽在肥胖和糖尿病前期病人中的应用达到了显著的减重疗效,但在我国肥胖非糖尿病病人中应用此药的研究仍不足。本文就利拉鲁肽辅助生活方式干预与单纯生活方式干预对肥胖非糖尿病成人的减重疗效及安全性进行观察及对比研究。

目的:

本研究旨在通过观察利拉鲁肽辅助生活方式与单纯生活方式干预对肥胖非糖尿病成人的体重、体质量指数、腰围、腰臀比、血压、血糖、血脂、肝肾功能等指标的影响,来对比两种不同治疗方式的减重的疗效性及安全性,为肥胖非糖尿病成人中使用胰高血糖素样肽-1 受体激动剂提供临床参考及指导。

方法:

选取 2020 年 11 月-2022 年 5 月就诊于河南大学淮河医院内分泌科的肥胖非糖尿病成人患者共 65 例,按照设定的纳排标准成功筛选 39 例受试者,按 1:1 的比例随机分为利拉鲁肽组(n=19)和安慰剂组(n=20),利拉鲁肽组给予利拉鲁肽注射液 3.0mg/d 皮下注射,安慰剂组给予利拉鲁肽模拟剂,两组均给予生活方式干预。基线及治疗 3 个月后收集受试者性别、年龄、身高、体重(Wt)、体质量指数(BMI)、腰围(WC)、腰臀比(WHR)、心率(HR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、餐后 2h 血糖(2hPBG)、血脂、肝功能、肾功能等一般资料,对两组上述指标治疗前后的变化进行对比分析,观察两种治疗方案在肥胖非糖尿病人群中减重的疗效性及安全性。

结果:

1、利拉鲁肽组及安慰剂组基线指标对比: 性别、年龄、身高、Wt、BMI、WC、WHR、HR、SBP、DBP、FPG、HbA1c、2hPBG、血压、血脂、肝功能、肾功能等指标无统计学差异 ($P>0.05$), 具有可比性。

2、主要疗效: 两组治疗前后 Wt、BMI、WC、WHR 的变化及较基线体重降低 $>5\%$ 及 10% 的受试者占比

(1) 治疗 3 个月后, 两组的 Wt、BMI、WC、WHR 均较基线有所下降, 存在统计学意义 ($P<0.05$)。且利拉鲁肽组 Wt、BMI、WC、WHR 指标较安慰剂组降低更为显著, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

(2) 治疗 3 个月后, 与安慰剂组相比, 利拉鲁肽组较基线体重降低 $>5\%$ 及 10% 的人数占比更多。利拉鲁肽组总有效率 (78.95%) 明显高于安慰剂组 (20%), 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

3、次要疗效: 两组治疗前后血压、血糖、血脂、肝功能、肾功能等指标的变化

(1) 治疗 3 个月后, 与治疗前相比, 利拉鲁肽组治疗后 SBP、DBP 均明显下降 ($P<0.05$)。与安慰剂组相比, 利拉鲁肽组 SBP、DBP 下降更明显, 均存在统计学意义 ($P<0.05$)。

(2) 治疗 3 个月后, 利拉鲁肽组与安慰剂组对比, FPG、HbA1c、2hPBG、血脂、肝功能、肾功能等指标不具有统计学差异 ($P>0.05$)。

4、安全性分析

至研究结束, 两组均未出现严重低血糖、急性胰腺炎、过敏反应。利拉鲁肽组与安慰剂组不良反应发生率 (26.3% vs 5.0%), 无统计学差异 ($P>0.05$)。

结论:

1、利拉鲁肽辅助生活方式治疗超重/肥胖非糖尿病成人患者较单纯生活方式干预降低 Wt、BMI、WC、WHR 效果更明显, 且体重减轻 $>5\%$ 及 10% 的人数占比更多。

2、利拉鲁肽辅助生活方式干预治疗超重/肥胖非糖尿病成人患者, 可显著减轻受试者收缩压、舒张压。

3、利拉鲁肽辅助生活方式干预治疗超重/肥胖非糖尿病成人患者, 不增加严重不良反应发生率, 具有良好的药物安全性。

关键词: 利拉鲁肽, 超重/肥胖, 减重, GLP-1RA

目 录

摘 要.....	I
ABSTRACT	III
目 录.....	VII
中英文缩写对照.....	IX
引 言.....	1
1 资料与方法.....	5
1.1 研究对象.....	5
1.1.1 伦理声明.....	5
1.1.2 病例来源.....	5
1.2 纳入和排除.....	5
1.2.1 纳入标准.....	5
1.2.2 排除标准.....	6
1.2.3 退出或脱落标准.....	6
1.3 研究方法.....	7
1.3.1 一般资料.....	7
1.3.2 生化检测.....	7
1.3.3 实验药品.....	7
1.3.4 给药方法.....	8
1.3.5 随访过程.....	8
1.3.6 疗效评价标准.....	8
1.4 统计方法.....	8
2 结果.....	9
2.1 基线指标对比.....	9
2.2 两组治疗后主要疗效终点对比.....	10
2.2.1 两组治疗前后 Wt、BMI、WC、WHR 的变化.....	10
2.2.2 较基线体重降低>5%及 10%的受试者占比.....	12

2.3 两组治疗后次要疗效终点对比.....	12
2.3.1 两组受试者心率、收缩压、舒张压的比较.....	12
2.3.2 两组治疗前后 FPG、2hPBG、HbA1c 的变化.....	14
2.3.3 两组治疗前后血脂相关指标变化.....	14
2.3.4 两组治疗前后肝肾功能相关指标变化.....	15
2.4 不良反应发生率.....	15
3 讨论.....	17
4 结论.....	23
参考文献.....	25
综 述.....	29
参考文献.....	33
致 谢.....	37

中英文缩写对照

英文缩写	英文全称	中文名称
ANP	Atrial Natriuretic Peptide	心房利钠肽
BNP	B-type Ventricular Natriuretic Peptide	B 型心室利钠肽
BAT	Brown Adipose Tissue	棕色脂肪组织
BMI	Body Mass Index	体质量指数
CVD	Cardiovascular Disease	心血管疾病
DBP	Diastolic Blood Pressure	舒张压
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometer	双能 X-线吸收仪
FPG	Fasting Plasma Glucose	空腹血糖
FDA	Food and Drug Administration	美国食品药品监督管理局
GLP-1RA	Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonists	胰高血糖素样肽 - 1 受体激动剂
2hPBG	2-hour Postprandial Blood Glucose	餐后 2 小时血糖
HbA1c	Hemoglobin A1c	糖化血红蛋白
HDL-C	High Density Lipoprotein-Cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
IR	Insulin Resistance	胰岛素抵抗
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterol	低密度脂蛋白胆固醇
MTC	Medullary Thyroid Cancer	甲状腺髓样癌
MS	Metabolic Syndrome	代谢综合征
NAFLD	Nonalcoholic Fatty Liver Disease	非酒精性脂肪肝
NP	Natriuretic Peptide	心脏利钠肽
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome	阻塞性睡眠呼吸暂停综合征
OP	Osteoporosis	骨质疏松症
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome	多囊性卵巢综合征
SBP	Systolic Blood Pressure	收缩压
T2DM	Type 2 Diabetes	2 型糖尿病
TC	Total Cholesterol	总胆固醇
TG	Triglyceride	甘油三酯
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	促甲状腺激素
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
WAT	White Adipose Tissue	白色脂肪组织
Wt	Body Weight	体质量

引言

世界卫生组织（World Health Organization，WHO）以 BMI 将一个人定义为体重过低、正常体重、超重或肥胖， $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$ 视为体重过低， $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ 视为正常体重， $25 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ 视为超重， $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 视为肥胖^[1]。随着全球经济的高速发展和生活质量的不断提升，饮食方式的改变，交通工具的普及，超重/肥胖患者的发病率也在逐年增长。《中国居民营养与慢性病状况报告（2020 年）》^[2] 中提到，超重/肥胖的患病率呈流行趋势，其中成人、6-17 岁、6 岁以下儿童青少年超重或肥胖占有率分别达到 50.7%、19% 和 10.4%。肥胖症是由遗传、环境等多因素造成的慢性代谢性疾病，以体内脂肪量增多，并在某些局部组织过多沉积为特点^[3]，与 2 型糖尿病（Type 2 Diabetes, T2DM）、高血压、高胆固醇血症、非酒精性脂肪肝（Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD）、阻塞性呼吸睡眠暂停综合征（Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS）、心血管疾病（Cardiovascular Disease，CVD）、多囊卵巢综合征（Polycystic Ovary Syndrome, PCOS）、不孕不育、骨质疏松（Osteoporosis, OP）及其他代谢性疾病和肿瘤等疾病的发生相关^[4]。近年来，肥胖问题已经引起了世界各国及社会各界的广泛关注，并成为众多学者探讨的热点。面对目前超重肥胖慢性病防控的严峻形势，制订合理有效的减重方式刻不容缓。

目前减重的治疗主要包括生活方式干预、内科减重药物治疗、外科减重手术等手段^[5]。单纯生活方式干预控制体重，患者常因合理的饮食结构不能维持及运动强度和频率不达标导致减重失败或体重反弹^[6]。外科减重手术有严格的手术适应症，仅适用于重度肥胖、超重合并严重代谢性疾病患者，且手术可能导致营养不良、出血溃疡、胃食管反流、吻合口狭窄、肠梗阻等并发症^[7,8]，不作为减重治疗的常规推荐。内科药物治疗用药单一，且存在药物不良反应和副作用等风险，需定期进行医学监测^[9]。对于减重的最佳治疗方案，应具备安全、有效、个体化，目前各国暂没有统一的指南。但长期科学个体化的药物治疗联合生活方式干预被认为是有效减重的手段^[10]。

美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准可长期用于治疗超重和肥胖成人的减肥药物包括洛卡色林、纳曲酮-安非他酮、利拉鲁肽、芬特明-托吡酯和奥利司他。Rohan Khera 等^[11] 一项关于上述药物减重疗效与不良反应的研究显示五种

药物均有不同程度的减重效果，其中芬特明-托吡酯和利拉鲁肽与减轻体重下降的最高几率相关。芬特明、托吡酯两者均可降低体重，将两者制成复合制剂可减少药物不良反应，且有协同作用^[12]，但因缺乏长期安全性的随访研究，因此怀孕、哺乳、有妊娠计划的妇女应慎重用药。石庆阳等人^[13]在减重药物事后分析中提到，在不良反应风险相似的情况下，胰高血糖素样肽受体激动剂（Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonists，GLP-1 RA）在减肥方面的优势更显著。

GLP-1 类似物是一种肠促胰素激素，由肠道 L 细胞分泌的一种多功能肽类激素，其受体分布在胰腺、肠道和中枢神经系统等器官。作用于外周(迷走神经)和中枢通路，激活后脑和下丘脑发挥减重作用，从而影响食物摄入，它们还通过加强饱腹感和延迟胃排空来帮助减轻体重^[14]。利拉鲁肽是由基因重组技术用酵母为原料产生的 GLP-1 类似物，它和人体内 GLP-1 氨基酸序列具有 97% 同源性，C 端的 34 位为精氨酸，26 位为赖氨酸，与 16 碳棕榈酰脂肪酸的侧链相连，有效避免被二肽基肽酶 4 代谢降解^[15]，不但可以保留类似天然 GLP-1 的生理作用，并推迟作用时间，半衰期长达 13 h，每天皮下注射一次即可达治疗效果，且能持续 24 h^[16]，有较好的依从性，能有效发挥其减重价值。

中国糖尿病与代谢研究组在 2013 年发表的全国流行病学调查中显示，在分析了 46024 名成年人数据后发现^[17]，当男性腰围 $\geq 90\text{cm}$ ，女性腰围 $\geq 85\text{cm}$ 时（腹型肥胖诊断切点），发生 T2DM 的风险分别比腰围 $< 85\text{cm}$ 的男性和腰围 $< 80\text{cm}$ 的女性增加 61% 和 47%，并且随着腰围的增加，T2DM 的发生风险也在不断增高。腰围可以用来表示腹部内脏脂肪的堆积情况，内脏脂肪含量的增多会加大 T2DM、CVD、OSAS、非酒精性脂肪肝、高血压等疾病的患病风险^[18]。而利拉鲁肽可以加速体内白色脂肪组织（White Adipose Tissue, WAT）向棕色脂肪组织（Brown Adipose Tissue, BAT）的转变，提升机体热能产生，从而降低内脏脂肪的含量，也减少了 BAT、WAT 中脂滴的数量，降低人体体质质量^[19]。

2014 年，利拉鲁肽被美国、欧盟、澳大利亚被批准用于单纯性肥胖的减重药物，Astrup A 等^[20]对利拉鲁肽在肥胖非糖尿病成人的减重效果进行了研究，这项随机、双盲、安慰剂对照的结果表明，在年龄 18~65 岁、BMI 30~40kg/m² 的单纯性肥胖患者中，接受 20 周每天利拉鲁肽 3.0mg 皮下注射治疗后有 76% 的受试者体重减轻超出 5%，平均降低体重达 7.2kg。其减重疗效明显高于安慰剂组的平均降低体重 2.1kg 以及较低剂量

(1.2、1.8、2.4 mg) 利拉鲁肽组的平均降低体重(分别为 4.8、5.5、6.3 kg) 。这项研究结果证实了利拉鲁肽在减重方面的有效性。

利拉鲁肽在国内的药品说明书中尚未批准用于单纯性肥胖的治疗,但在广东省药学会 2020 年 7 月 10 日发布的《超说明书用药目录(2020 年版)》^[21] 中,已有关于利拉鲁肽用于单纯性肥胖治疗的阐述。在中国人群中,一项研究了超重/肥胖 T2DM 受试者体重和腰围的试验表明^[22],大多数患者在接受利拉鲁肽(1.2 mg 或 1.8 mg/d 皮下注射)治疗 24 周后体质量会发生不同程度的降少。在 $24\text{kg}/\text{m}^2 \leq \text{BMI} < 28\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $28\text{kg}/\text{m}^2 \leq \text{BMI} < 30\text{kg}/\text{m}^2$ 及 $\text{BMI} \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病人中,体质量分别降少 (6.27 ± 3.45) kg、 (7.28 ± 3.60) kg、 (8.67 ± 5.14) kg。通过以上结果,得出了 GLP-1RA 在减轻体重方面存在明显的剂量依赖性,并且发现治疗前体质量指数和体重越大,减轻体重的疗效越显著^[23]。母义明教授对利拉鲁肽 LEAD 系列研究荟萃分析中提到^[24],利拉鲁肽在控制血糖的同时,还可降低 T2DM 患者的体质指数和腰围。但针对非糖尿病的超重/肥胖人群应用利拉鲁肽的研究较少。本研究主要讨论利拉鲁肽辅助生活方式干预在超重/肥胖非糖尿病成人中的有效性及安全性。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/438030027040007006>