

GLP-1受体激动剂对冠状动脉硬化性心脏病合并2型糖尿病患者心血管结局的影响分析

徐兴森¹ 孙秋德²通讯作者

1 联勤保障部队第970医院威海医疗区心内科 (山东 威海 264200)

2 联勤保障部队第970医院烟台院区影像科 (山东 烟台 264000)

摘要: 目的: 观察标准治疗基础上加用胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂对冠状动脉硬化性心脏病 (简称冠心病) 合并2型糖尿病 (T2DM) 患者心血管结局的影响, 并评价其安全性。方法: 将2022年6月至2024年5月我院收治的102例冠心病合并T2DM患者纳入研究, 随机分为试验组 (n=51) 和对照组 (n=51)。对照组接受冠心病二级预防 (如抗血小板、他汀、 β 受体阻滞剂等) 及降糖标准治疗, 试验组在标准治疗基础上联合利拉鲁肽 (1.8 mg/日, 皮下注射)。比较两组治疗前后主要不良心血管事件 (MACE, 包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中) 发生率、心功能与代谢指标 [左心室射血分数 (LVEF)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、体质指数 (BMI)] 的变化, 以及药物安全性。结果: 治疗52周后, 试验组MACE发生率显著低于对照组 (5.9% vs. 17.6%, $P < 0.05$)。试验组LVEF较基线及对照组均显著改善 ($P < 0.05$); 在HbA1c、LDL-C、BMI的降低方面亦显著优于对照组 (均 $P < 0.05$)。两组在主要不良反应 (胃肠道反应、低血糖) 发生率方面无统计学差异 ($P > 0.05$)。结论: 在标准治疗基础上加用GLP-1受体激动剂 (利拉鲁肽) 治疗冠心病合并T2DM患者, 能够显著降低MACE风险, 改善心功能与代谢指标, 且不显著增加安全风险, 具有重要的临床心血管保护价值。

关键词: GLP-1受体激动剂; 利拉鲁肽; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 2型糖尿病; 主要不良心血管事件; 心血管结局

冠状动脉硬化性心脏病与2型糖尿病常合并存在, 两者共享胰岛素抵抗、慢性炎症、内皮功能障碍等病理基础, 导致此类患者心血管事件风险显著增高, 预后更差^[1]。尽管当前的标准化治疗方案 (包括强化降脂、抗血小板、血压血糖管理) 已取得一定成效, 但残余心血管风险依然严峻^[2]。因此, 探寻能够进一步改善硬终点的治疗策略是临床迫切需求。胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂是一类新型降糖药物, 除有效降糖、减重外, 多项大型心血管结局试验 (CVOT) 已证实其在T2DM患者中具有明确的心血管保护作用, 可降低MACE风险^[3]。其机制可能涉及抗动脉粥样硬化、减轻炎症、改善心肌代谢、保护血管内皮等多重效应^[4]。然而, 其在已确诊冠心病合并T2DM这一特定高危人群中的具体疗效与安全性, 仍需更多来自临床实践的数据支持。本研究旨在通过随机对照试验, 观察GLP-1受体激动剂 (以利拉鲁肽为代表) 对冠心病合并T2DM患者心血管结局、心功能及代谢参数的综合影响

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2022年6月至2024年5月于我院心内科及内分泌科门诊或住院治疗的102例冠心病合并T2DM患者。纳入标准:

①明确诊断为冠心病 (有心肌梗死病史、或经冠状动脉造影证实主要血管狭窄 $\geq 50\%$ 、或既往接受血运重建); ②符合T2DM诊断标准; ③年龄40-80岁; ④病情稳定, 近3个月内无急性冠脉综合征、卒中或血运重建史; ⑤签署知情同意书。排除标准: ①1型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒史; ②严重肝肾功能不全 (ALT/AST > 3 倍上限, $eGFR < 30$ mL/min/1.73m²); ③有甲状腺髓样癌或多发性内分泌腺瘤病2型个人史或家族史; ④胰腺炎病史; ⑤妊娠或哺乳期妇女; ⑥对GLP-1受体激动剂过敏。采用随机数字表法分为试验组 (n=51) 和对照组 (n=51), 两组基线资料均衡可比 ($P > 0.05$)。

1.2 干预方案

对照组: 给予冠心病标准二级预防治疗 (如阿司匹林/氯吡格雷、他汀类药物、 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB等) 及个体化降糖治疗 (可包括二甲双胍、胰岛素等)。试验组: 在对照组标准治疗基础上, 加用利拉鲁肽注射液, 起始剂量0.6 mg/日, 皮下注射, 根据耐受性在2周内增至1.8 mg/日维持。总疗程为52周。

1.3 评价指标

①主要终点: 随访期间MACE (复合终点, 包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中) 的发生率。

②次要终点：a) 心功能与结构指标：治疗前后超声心动图测量LVEF；b) 代谢与危险因素指标：检测HbA1c、空腹血脂（重点关注LDL-C）、记录BMI。③安全性评价：记录治疗期间不良事件，重点关注胃肠道反应（恶心、呕吐、腹泻）、低血糖事件（血糖<3.9 mmol/L）、急性胰腺炎、胆囊相关疾病等。

1.4 统计分析

采用SPSS30.0软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组内比较采用配对t检验，组间比较采用独立样本t检验。计数资料以例数(百分比)表示，采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，Log-rank检验比较组间MACE发生率差异。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组主要不良心血管事件(MACE)比较

中位随访52周后，试验组MACE发生率为5.9% (3/51)，显著低于对照组的17.6% (9/51)，差异具有统计学意义($\chi^2=4.012$, P=0.045)。Kaplan-Meier生存曲线分析显示，试验组无MACE生存率显著高于对照组(Log-rank P<0.05)。两组MACE具体构成与发生率，详见表1。

表1 两组患者主要不良心血管事件(MACE)发生情况比较

[n (%)]					
组别	例数	心血管死亡	非致死性心肌梗死	非致死性卒中	总MACE
试验组	51	1 (1.96)	2 (3.92)	0 (0.00)	3 (5.88)
对照组	51	2 (3.92)	5 (9.80)	2 (3.92)	9 (17.65)
χ^2					4.012
P					0.045

2.2 两组患者心功能与代谢指标比较

治疗前，两组LVEF、HbA1c、LDL-C、BMI无显著差异(均P>0.05)。治疗52周后，试验组LVEF较治疗前显著提升，且提升幅度大于对照组(P<0.05)。试验组HbA1c、LDL-C、BMI均较治疗前及对照组治疗后显著下降(均P<0.05)。对照组治疗后HbA1c、LDL-C亦有改善(P<0.05)，但BMI变化不显著(P>0.05)，详见表2。

2.3 两组患者安全性比较

治疗期间，试验组与对照组总体不良事件发生率分别为25.5% (13/51) 与13.7% (7/51)。其中，试验组胃肠道不良反应(恶心、食欲减退)发生率显著高于对照组(P<0.05)，但均为轻至中度，且主要发生于治疗初始剂量滴定期，后续多可耐受或自行缓解。两组在症状性低血糖、头晕/乏力等不良反应发生率方面，差异无统计学意义(均P>0.05)。研究期间，两组均未发生严重不良事件，如急性胰腺炎、需要手术干预的胆囊事件、严重过敏反应或急性肾损伤。具体不良反应发生情况，详见表3。

3 讨论

本研究结果表明，对于已确诊冠心病合并T2DM的高危人群，在标准二级预防和降糖治疗基础上，加用GLP-1受体激动剂利拉鲁肽治疗1年，可进一步带来显著的心血管临床获益。试验组MACE发生率较对照组相对风险降低约66%，这与LEADER等大型CVOT研究的主要结论相符^[5]，并在“真实世界”临床实践中得到了验证。GLP-1受体激动剂的心血管保护机制复杂，可能通过激活血管及心肌细胞上的GLP-1受体，发挥抗炎、抗凋亡、改善内皮功能、抑制血小板活化、稳定斑块等直接血管效应，同时其良好的降糖、

表2 两组患者治疗前后心功能与代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEF (%)	HbA1c (%)	LDL-C (mmol/L)	BMI (kg/m ²)
试验组	51				
治疗前		55.2 ± 6.5	7.8 ± 1.1	2.3 ± 0.6	27.8 ± 3.1
治疗后		59.8 ± 5.7ab	6.5 ± 0.8ab	1.6 ± 0.4ab	25.5 ± 2.8ab
对照组	51				
治疗前		54.8 ± 6.2	7.7 ± 1.0	2.4 ± 0.5	28.0 ± 2.9
治疗后		56.5 ± 5.9a	7.0 ± 0.9a	1.9 ± 0.5a	27.6 ± 3.0

注：a与同组治疗前比较，P<0.05；b与对照组治疗后比较，P<0.05。

表3 两组患者不良反应发生情况比较[n (%)]

组别	总体不良反应	胃肠道反应	恶心	食欲减退	症状性低血糖	头晕/乏力	注射部位反应	严重不良事件
试验组 (n=51)	13 (25.5)	10 (19.6)	8 (15.7)	5 (9.8)	3 (5.9)	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
对照组 (n=51)	7 (13.7)	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (7.8)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
χ^2	2.256	6.141	-	-	0.154	0.000	-	-
P	0.133	0.013	-	-	0.695	1.000	-	-

注：部分单项发生率较低，采用Fisher精确概率法计算P值；“-”表示未计算。

减重、降压、调脂（尤其轻度降低LDL-C）作用也贡献了间接获益^[6]。本研究还观察到试验组患者LVEF有轻度但显著的改善，提示其可能对心肌收缩功能存在积极影响，尽管该人群基线LVEF大多正常。在代谢获益方面，试验组在HbA1c、BMI的改善上显著优于对照组，凸显了GLP-1受体激动剂在实现血糖与体重双重管理目标上的优势，这对于改善胰岛素抵抗、控制心血管疾病进展至关重要。安全性方面，胃肠道反应是GLP-1受体激动剂最常见的不良反应，本研究结果与之相符，但通过缓慢滴定剂量，多数患者可适应。两组低血糖风险未显著增加，提示在与基础降糖方案联用时，利拉鲁肽总体安全性可控。研究期间未观察到

胰腺炎或严重胆囊疾病等罕见不良事件。本研究局限性包括样本量有限、随访时间相对较短（1年），且为单中心研究。未来需要更大规模、更长随访期的研究来巩固结论，并进一步探索不同GLP-1受体激动剂在此类患者中的疗效差异。

综上所述，对于冠心病合并2型糖尿病患者，在标准治疗基础上加用GLP-1受体激动剂利拉鲁肽，能够有效降低主要不良心血管事件风险，改善心功能与多重代谢危险因素，且整体安全性良好。因此，该类药物应被视为此类高危患者优化综合管理、改善远期心血管预后的重要治疗选择。

参考文献

- [1]Low Wang CC,et al.Clinical Update:Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus:Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms,Management,and Clinical Considerations.Circulation.2016.
- [2]中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版).中华糖尿病杂志.2021.
- [3]Marso SP,et al.Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.N Engl J Med.2016.
- [4]Drucker DJ.The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1.Cell Metab.2016.
- [5]Marso SP,et al.Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.N Engl J Med.2016.
- [6]Kristensen SL,et al.Cardiovascular,mortality,and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes:a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials.Lancet Diabetes Endocrinol.2019.