

恩格列净联合格列齐特治疗 2 型糖尿病的临床研究

张欣荣¹, 薛有平², 张凤强³, 王锐⁴, 李蕾⁵

1. 秦皇岛军工医院 内科, 河北 秦皇岛 066000
2. 秦皇岛军工医院 检验科, 河北 秦皇岛 066000
3. 秦皇岛军工医院 内分泌科, 河北 秦皇岛 066000
4. 秦皇岛市第一医院 内分泌科, 河北 秦皇岛 066000
5. 邢台市人民医院 内分泌科, 河北 邢台 054001

摘要: **目的** 探讨恩格列净联合格列齐特治疗 2 型糖尿病的临床效果。**方法** 选取 2019 年 5 月—2021 年 5 月秦皇岛军工医院收治的 126 例 2 型糖尿病患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 63 例。对照组早餐口服格列齐特缓释片, 30 mg/次, 1 次/d。在对照组基础上, 治疗组口服恩格列净片, 10 mg/次, 1 次/d。两组患者连续治疗 12 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者血糖指标、李光伟指数和修正的胰岛 β 细胞功能指数 (MBCI), 及血清心钠素 (ANP)、内皮素-1 (ET-1)、丙二醛 (MDA) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组降糖有效率 (95.24%) 较对照组 (84.13%) 显著提高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 比治疗前均显著下降 ($P < 0.05$), 且以治疗组的降低更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组李光伟指数、MBCI 均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 且均以治疗组的改善更显著 ($P < 0.05$)。相比治疗前, 治疗后两组血清 ANP 水平均显著升高, 血清 ET-1、MDA 和 MMP-9 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清 ANP、ET-1、MDA 和 MMP-9 水平均显著好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 恩格列净联合格列齐特治疗 2 型糖尿病能安全有效且平稳地控制患者血糖水平, 改善胰岛 β 细胞功能, 增强胰岛素敏感性。

关键词: 恩格列净片; 格列齐特缓释片; 2 型糖尿病; 胰岛 β 细胞功能; 心钠素; 内皮功能

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2022)07 - 1565 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.024

Clinical study on empagliflozin combined with gliclazide in treatment of type 2 diabetes mellitus

ZHANG Xin-rong¹, XUE You-ping², ZHANG Feng-qiang³, WANG Rui⁴, LI Lei⁵

1. Department of Internal Medicine, Qinhuangdao Military Hospital, Qinhuangdao 066000, China
2. Department of Clinical Laboratory, Qinhuangdao Military Hospital, Qinhuangdao 066000, China
3. Department of Endocrinology, Qinhuangdao Military Hospital, Qinhuangdao 066000, China
4. Department of Endocrinology, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China
5. Department of Endocrinology, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054001, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of empagliflozin combined with gliclazide in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (126 cases) with type 2 diabetes mellitus in Qinhuangdao Military Hospital from May 2019 to May 2021 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 63 cases. Patients in the control group were *po* administered with Gliclazide Modified Release Tablets, 30 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Empagliflozin Tablets on the basis of the control group, 10 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the blood glucose indexes, Li Guangwei index and MBCI, and the levels of ANP, ET-1, MDA and MMP-9 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the effective rate of hypoglycemia in the treatment group (95.24%) was significantly higher than that in the control group (84.13%) ($P < 0.05$). After treatment, FPG, 2 h PG and HbA1c were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2022-04-26

基金项目: 河北省卫健委科研基金项目 (20191705)

作者简介: 张欣荣, 女, 主治医师, 研究方向为内科临床用药研究或疗效分析。E-mail: hbzxr2005@163.com

After treatment, Li Guangwei index and MBCI in two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the improvement in the treatment group was more significant ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the levels of serum ANP were significantly increased and the concentrations of serum ET-1, MDA and MMP-9 were significantly decreased in two groups after treatment ($P < 0.05$), but the levels of serum ANP, ET-1, MDA and MMP-9 in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Empagliflozin combined with gliclazide in treatment of type 2 diabetes mellitus can safely, effectively and smoothly control the blood glucose level of patients, improve islet β -cell function and enhance insulin sensitivity. **Key words:** Empagliflozin Tablets; Gliclazide Modified Release Tablets; type 2 diabetes mellitus; islet beta cell function; atrial natriuretic hormone; endothelial function

2 型糖尿病是一种多在 35~40 岁之后发病,以高血糖、早期病情可逆、发病趋于年轻化为特征的慢性进展性疾病。目前我国 2 型糖尿病呈高发趋势,数据^[1]显示,2015—2017 年我国 ≥ 18 岁人群糖尿病患病率为 11.2%,由此估算全国总患病人数约为 1.56 亿人,其中 90% 以上为 2 型糖尿病。患者以“三多(多食、多饮、多尿)一少(体质量下降)”为典型临床症状。该疾病尚无法治愈,不过通过合理规范的综合治疗(包括改变生活方式、代谢手术、药物治疗等)能尽可能地减轻或消除高糖毒性,进而延缓疾病进展速度,改善患者的临床转归。其中药物治疗仍是 2 型糖尿病综合治疗不可或缺的部分^[2]。格列齐特属于磺酰脲类胰岛素促泌剂,主要通过作用于胰岛 β 细胞来达到控制血糖的作用,是目前治疗 2 型糖尿病的有效手段^[3]。恩格列净属于新型口服降糖药,主要通过促进尿葡萄糖排泄,起到降低血糖的作用,现已成为临床治疗 2 型糖尿病的新选择^[4]。因此,本研究对 2 型糖尿病采取恩格列净联合格列齐特进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2019 年 5 月—2021 年 5 月秦皇岛军工医院收治的 126 例 2 型糖尿病患者,其中男 69 例,女 57 例;病程 1~7 年,平均病程(3.9 \pm 1.2)年;年龄 36~75 岁,平均年龄(53.8 \pm 10.7)岁;体质量指数(BMI)17.6~28.8 kg/m²,平均 BMI(22.9 \pm 2.4)kg/m²。

纳入标准:(1)满足 2 型糖尿病诊断标准^[5];(2)无糖尿病家族史;(3)年龄 30~75 岁;(4)无钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT-2i)使用禁忌证;(5)自愿签订知情同意书;(6)近期无糖尿病急性并发症史。排除标准:(1)确诊为 1 型或特殊类型糖尿病;(2)伴有胃肠功能或肝肾功能障碍;(3)合并感染性疾病;(4)患有库欣综合征或甲状腺功能疾病等其他代谢相关性疾病;(5)近期有外伤或

手术史;(6)对格列齐特中任何成分过敏者;(7)妊娠或哺乳期女性;(8)既往有肾脏疾病史。

1.2 药物

格列齐特缓释片由北京福元医药股份有限公司生产,规格 30 mg/片,产品批号 20190308、20200513;恩格列净片由上海勃林格殷格翰药业生产,规格 10 mg/片,产品批号 1902096、2004032。

1.3 分组及治疗方法

随机数字表法平均分为对照组和治疗组,每组各 63 例。其中对照组男 36 例,女 27 例;病程 1~7 年,平均病程(4.0 \pm 1.3)年;年龄 38~75 岁,平均年龄(54.1 \pm 11.0)岁;BMI 17.9~28.8 kg/m²,平均 BMI(23.1 \pm 2.5)kg/m²。治疗组男 33 例,女 30 例;病程 1~7 年,平均病程(3.7 \pm 1.1)年;年龄 36~73 岁,平均年龄(53.4 \pm 10.5)岁;BMI 17.6~28.4 kg/m²,平均 BMI(22.6 \pm 2.2)kg/m²。两组一般资料相比差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予相同的基础治疗,即自我血糖监测、生活方式管理、体质量管理、糖尿病健康教育。对照组患者早餐顿服格列齐特缓释片,30 mg/d。在对照组治疗的基础上,治疗组口服恩格列净片,10 mg/次,1 次/d。两组患者均连续治疗 12 周后观察两组疗效。

1.4 疗效判定标准^[6]

显效:患者治疗后空腹血糖(FPG)及餐后 2 h 血糖(2 h PG)降至正常范围(即 FPG 为 3.9~6.1 mmol/L,2 h PG 为 4.4~7.8 mmol/L)或降幅大于治疗前的 40%,糖化血红蛋白(HbA1c)降至正常(HbA1c<6.0%)或降幅大于治疗前的 30%者。有效:治疗后 FPG、2 h PG 降幅大于治疗前的 20%,HbA1c 降幅大于治疗前的 10%,但均不及显效标准者。无效:治疗后以上血糖指标无改善,或不及有效标准者。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 李光伟指数^[7] 用于评估胰岛素敏感性, 该指数 = $1 / (\text{FPG} \times \text{空腹胰岛素})$, 结果取自然对数值, 数值越大则胰岛素敏感性越高。

1.5.2 修正的胰岛 β 细胞功能指数 (MBCI)^[8] 用于评估胰岛 β 细胞分泌功能, $\text{MBCI} = (\text{G}_0 \times \text{I}_0) / (\text{G}_2 + \text{G}_1 - 2 \text{G}_0)$, 其中 G_0 、 G_1 、 G_2 分别为口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 的 0、1、2 h 血糖 (mmol/L), I_0 为 OGTT 的 0 h 胰岛素 ($\mu\text{U}/\text{mL}$), MBCI 越大则胰岛 β 细胞分泌功能的损伤越小。

1.5.3 血糖指标 治疗前后选用真空采血管收集受测者空腹肘静脉血 5 mL 和餐后 2 h 肘静脉血 3 mL (仅用于检测 2 h PG), 室温下凝固后以 3 000 r/min 离心 15 min, 留取血清分装后超低温冻存备检; 选用美国贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪检测血清 FPG、2 h PG 水平, 操作均按葡萄糖氧化酶法试剂盒 (由北京中生北控生物提供) 说明书执行。使用深圳雷诺华公司产的 LD-500 型糖化血红蛋白分析仪测定 HbA1c, 操作均按高效液相色谱法试剂盒 (由山东泰利信医疗提供) 说明书进行。

1.5.4 血清因子水平 对上述血清运用瑞士哈美顿公司产的 F.A.M.E. 16/20 型酶标仪检测血清心钠素 (ANP)、内皮素-1 (ET-1) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平, 操作均按酶联免疫法试剂盒 (购自上海瓦兰生物) 说明书执行; 以上海菁华公司产的 722N 型可见分光光度计测定血清丙二醛 (MDA) 含量, 操作均按硫代巴比妥酸法试剂盒 (由北京百

奥莱博提供) 说明书进行。

1.6 不良反应观察

汇总患者药物不良反应。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 21.0 统计软件包处理数据, 计数资料以百分数表示, 行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组降糖疗效比较

治疗后, 治疗组降糖总有效率为 95.24%, 较对照组的 84.13% 显著提高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血糖指标比较

治疗后, 两组患者血糖指标比治疗前均显著下降 ($P < 0.05$), 且均以治疗组的降低更显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组李光伟指数和 MBCI 比较

治疗后, 两组李光伟指数、MBCI 均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 且均以治疗组的改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清因子水平比较

治疗后两组血清 ANP 水平均显著升高, 血清 ET-1、MDA 和 MMP-9 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 且均以治疗组的改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

对照组有胃肠道反应、头晕各 1 例; 治疗组出现 2 例胃肠道反应, 低血糖、轻度尿路感染各 1 例。治疗组不良反应率为 6.35%, 较对照组 (3.17%) 相

表 1 两组降糖疗效比较

Table 1 Comparison on hypoglycemic efficacy the two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	63	28	25	10	84.13
治疗	63	37	23	3	95.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血糖指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on blood glucose indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2 h PG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%
对照	63	治疗前	9.83 ± 2.47	14.76 ± 3.82	9.20 ± 2.31
		治疗后	6.84 ± 1.79*	9.38 ± 2.29*	6.95 ± 1.77*
治疗	63	治疗前	9.95 ± 2.56	14.94 ± 3.66	8.96 ± 2.19
		治疗后	5.76 ± 1.35* [▲]	7.58 ± 1.72* [▲]	6.22 ± 1.48* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组李光伟指数和 MBCI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on Li Guangwei index and MBCI between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	李光伟指数		MBCI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	-4.72 ± 0.63	-4.49 ± 0.52*	5.93 ± 1.74	8.46 ± 2.27*
治疗	63	-4.83 ± 0.56	-4.28 ± 0.41*▲	6.14 ± 1.81	9.37 ± 2.13*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P < 0.05 vs same group before treatment; ▲P < 0.05 vs control group after treatment

表 4 两组血清水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ANP/(ng·L ⁻¹)	ET-1/(ng·L ⁻¹)	MDA/(μmol·L ⁻¹)	MMP-9/(μg·L ⁻¹)
对照	63	治疗前	30.54 ± 8.87	77.63 ± 11.49	5.26 ± 0.58	137.55 ± 31.62
		治疗后	45.63 ± 15.79*	61.89 ± 10.67*	4.63 ± 0.47*	88.67 ± 23.40*
治疗	63	治疗前	31.68 ± 9.14	79.52 ± 12.68	5.15 ± 0.49	141.79 ± 33.18
		治疗后	58.32 ± 14.27*▲	53.71 ± 9.34*▲	4.29 ± 0.33*▲	67.30 ± 15.84*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P < 0.05 vs same group before treatment; ▲P < 0.05 vs control group after treatment

比差异无统计学意义。

3 讨论

近 40 年来, 由于我国居民生活方式的巨大改变, 致使国内糖尿病患病率显著增加, 该慢性代谢性疾病防治已是健康中国(2019—2030 年)的重点行动之一。值得警惕的是该病患者的年龄呈现年轻化趋势, 文献显示, 18~49 岁人群的糖尿病患病率已从 2010 年的 3.2% 上升至 2017 年的 4.0%^[1,9]。现代医学认为, 2 型糖尿病患者胰腺中部分胰岛 β 细胞在高糖毒性作用下会发生功能失调甚至失活, 使这些细胞处于休眠状态, 从而导致胰岛素分泌相对或绝对不足。通过某些干预使这些处于休眠的胰岛 β 细胞恢复胰岛素分泌能力是临床上治疗 2 型糖尿病的重要思路。格列齐特作为第 2 代磺脲类降糖药, 主要通过促进钙离子进入胰岛 β 细胞、促使胰岛 β 细胞内与蛋白结合的钙游离、提高胰岛 β 细胞糖敏感性等途径, 直接刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 从而发挥降糖效果; 同时本品还具有改善微循环、保护血管内皮功能和清除自由基等药理活性^[10]。1 项 Meta 分析显示, 与格列本脲相比, 格列齐特对 2 型糖尿病患者的疗效相当, 但后者的低血糖发生率更低^[11]。

资料显示, 我国整体糖尿病人群的血糖控制达标率为 49.2%, 仍处于较低水平。这与 2 型糖尿病的病理生理机制复杂密切相关^[12]。研究指出, 2 型

糖尿病的发病与胰岛 β 细胞功能受损、肝糖输出增加、肠促胰素效应减弱、肌肉组织对糖的利用率降低、肾脏处理葡萄糖失调等病理生理异常有关^[13]。因此单药治疗无法覆盖该病的多重病理生理机制, 从而就难以满足患者血糖达标的需求。随着 SGLT-2i 等新型口服降糖药的出现, 为 2 型糖尿病降糖方案的优化提供了新选择。恩格列净作为 SGLT-2i, 主要是通过作用于 SGLT2 来降低肾糖阈, 以增加尿糖排泄, 从而发挥降糖作用(此血糖控制作用独立于胰岛素机制之外); 同时该非胰岛素依赖的新靶点降糖药物还具有降糖外优势, 包括低血糖风险小, 保护胰岛功能, 心肾等器官获益, 改善多种代谢参数(如减少内脏和肝脏脂肪含量、降低血压和减轻体质量等), 使用方便且依从性好^[14]。1 项关于 SGLT-2i 治疗 2 型糖尿病患者安全性的网状 Meta 分析^[15]显示, 与其他 SGLT-2i(达格列净、卡格列净)相比, 恩格列净的安全性和耐受性可能是最好的。基于此, 本研究针对 2 型糖尿病患者在格列齐特基础上加用恩格列净进行治疗后总有效率达到了 95.24%, 较单用格列齐特组显著增高, 且血糖指标的改善效果亦显著优于对照组; 提示, 恩格列净的使用能进一步强化血糖控制, 有效提高 2 型糖尿病的降糖疗效。同时本研究联合李光伟指数、MBCI 来综合判断 2 型糖尿病患者体内胰岛素分泌及机体组织的胰岛素敏感性情况, 结果发现, 治疗后治疗组以上指标均

显著优于对照组。此外,本研究还发现,加用恩格列净并未明显增加 2 型糖尿病患者不良反应的发生风险。

ANP 是一种活性多肽,在心血管系统和机体代谢方面均发挥着重要作用。2 型糖尿病作为代谢性疾病,其发生发展与 ANP 密切相关。ANP 具有非胰岛素依赖的抗高血糖效应、舒张血管、参与线粒体氧化功能、拮抗胰岛素抵抗等作用。研究发现,2 型糖尿病患者由于内分泌功能紊乱,引起 ANP 分泌不足,致使机体失去 ANP 的保护作用,导致血糖逐渐升高,并形成恶性循环^[6]。血管内皮是重要的效应器官和内分泌器官,在高血糖状态下,血管内皮功能会发生进行性损害,内源性缩血管物质 ET-1 的产生和释放量逐渐增加。异常增高的 ET-1 既可引起体内血管异常收缩,造成微循环障碍,不利于组织器官的血流灌注,还可促使血管平滑肌增殖和加重血管内皮功能障碍,进而参与 2 型糖尿病患者微血管及大血管并发症的发生发展^[7]。同时长期高血糖易导致机体过度表达活性氧簇(ROS),诱发氧化应激,使得脂质过氧化产物 MDA 在体内大量蓄积,而 MDA 具有细胞毒性,可引起生物膜变性、细胞衰老或死亡,从而可加速胰岛 β 细胞凋亡等组织损伤,使病情不断加重^[8]。MMP-9 是一种明胶酶,主要系由巨噬细胞、中性粒细胞在糖代谢异常、炎症因子、脂代谢紊乱等病理因素刺激下过度表达,该明胶酶可通过破坏细胞外基质,引起血管壁损伤、内膜增生及血管内缩性重构,从而诱导和促进动脉粥样硬化,最终参与血管并发症的进程^[9]。本研究显示,治疗后治疗组对血清 ANP 水平的升高作用及对血清 ET-1、MDA 和 MMP-9 水平的降低作用均较对照组更显著;提示,联用恩格列净在增强机体对抗高糖毒性的能力、改善血管内皮功能、减轻氧化应激等方面具有协同作用,从而有益于减少 2 型糖尿病并发症风险,改善患者预后。

综上所述,恩格列净联合格列齐特对 2 型糖尿病患者具有确切的临床疗效,能安全有效且平稳地控制血糖水平,改善胰岛 β 细胞功能,增强胰岛素敏感性,并可进一步正性调控血中 ANP、ET-1、MDA 和 MMP-9 的表达水平,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li Y Z, Teng D, Shi X G, *et al.* Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: National cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.
- [2] 王晔, 刘文东, 王芳. 2 型糖尿病治疗药物应用进展 [J]. *药学进展*, 2017, 41(6): 434-443.
- [3] 陈宏. 格列齐特对 2 型糖尿病的作用 [J]. *临床军医杂志*, 2009, 37(4): 716-719.
- [4] 孙永, 田琳, 吴让兵, 等. 2 型糖尿病治疗新药恩格列净的研究现状 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(6): 523-528.
- [5] 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(1): 4-67.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-237
- [7] 李光伟, 潘孝仁, Stephen Lillioja, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数 [J]. *中华内科杂志*, 1993, 32(10): 656-660.
- [8] 李光伟, 杨文英, 姜亚云, 等. 以(FINS \times FPG)/(PG2 h+PG1 h-2FPG)评估胰岛 β 细胞分泌功能的可行性探讨 [J]. *中华内科杂志*, 2000, 39(4): 234-238.
- [9] Yang W Y, Lu J M, Weng J P, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [10] 邵政一. 口服降糖新药格列齐特的药理作用 [J]. *新药与临床*, 1987, 6(2): 89-91.
- [11] 于荣, 陈媛, 梁璐, 等. 格列齐特与格列本脲治疗 2 型糖尿病患者疗效及安全性的比较 [J]. *世界临床药物*, 2015, 36(12): 832-837.
- [12] Wang L M, Gao P, Zhang M, *et al.* Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [13] 李勇. 根据 2 型糖尿病发病机制分析糖尿病治疗的新策略 [J]. *糖尿病新世界*, 2019, 22(14): 3-5.
- [14] 陈诚, 邓斌. 恩格列净联合利格列汀治疗 2 型糖尿病的临床研究 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(5): 880-884.
- [15] 孔文强, 文露, 张春燕, 等. 卡格列净、恩格列净、达格列净治疗 T2DM 患者安全性的网状 Meta 分析 [J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(19): 1792-1804.
- [16] 李倩, 许丽, 王滢, 等. 2 型糖尿病患者血清心钠素浓度的变化及临床意义 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2014, 34(11): 1531-1533.
- [17] 张玉芳. DM2 患者血浆 ET-1 和血清 cGRP、NPY 联检的临床意义 [J]. *放射免疫学杂志*, 2012, 25(4): 423-424.
- [18] 张帅. 2 型糖尿病患者血清中 Th1/Th2/Th17 类细胞因子、氧化应激指标的变化研究 [J]. *中国医学创新*, 2022, 19(5): 128-132.
- [19] 侯莉, 严丽荣, 金星进, 等. 糖尿病患者血清基质金属蛋白酶 9 和血小板活化因子水平变化及意义 [J]. *山东医药*, 2010, 50(17): 5-7.

[责任编辑 金玉洁]