

格列美脲联合沙格列汀治疗 2 型糖尿病的疗效观察

那日苏, 刘志文, 马 聪, 郑旭磊, 刘巧蕊, 吴荔茗

上海市徐汇区中心医院 内分泌科, 上海 200031

摘要: **目的** 探讨格列美脲联合沙格列汀治疗 2 型糖尿病的临床效果和安全性。**方法** 选取上海市徐汇区中心医院 2016 年 11 月—2017 年 11 月收治的 2 型糖尿病患者 64 例, 随机分成对照组和治疗组, 每组各 32 例。对照组早餐前 0.5 h 口服沙格列汀片, 5 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上早餐前 0.5 h 口服格列美脲片, 初始剂量 1 mg, 最大剂量不超过 6 mg/d, 1 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。观察两组临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 和胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA- β) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别是 84.38%、96.88%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 FBG、2 h PG、HbA1c、FINS、2 h INS 和 HOMA-IR 均较治疗前显著降低, HOMA- β 较治疗前显著升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组这些指标水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 格列美脲联合沙格列汀可显著降低 2 型糖尿病患者血糖, 改善胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能, 无明显药物不良反应。

关键词: 格列美脲片; 沙格列汀片; 2 型糖尿病; 血糖; 胰岛素抵抗; 胰岛素抵抗指数; 胰岛 β 细胞功能指数

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)10-2585-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.025

Clinical observation of glimepiride combined with saxagliptin in treatment of type 2 diabetes

NA Ri-su, LIU Zhi-wen, MA Cong, ZHENG Xu-lei, LIU Qiao-rui, WU Li-ming

Department of Endocrinology, Xuhui District Central Hospital, Shanghai 200031, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of glimepiride combined with saxagliptin in treatment of type 2 diabetes. **Methods** Patients (64 cases) with type 2 diabetes in Xuhui District Central Hospital from November 2016 to November 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 32 cases. Patients in the control group were *po* administered with Saxagliptin Tablets 0.5 h before breakfast, 5 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Glimepiride Tablets 0.5 h before breakfast on the basis of the control group, the initial dose was 1 mg, and the maximum dose was less than 6 mg/d, once daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and FBG, 2 h PG, HbA1c, FINS, HOMA-IR, and HOMA- β levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 84.38% and 96.88%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the FBG, 2 h PG, HbA1c, FINS, 2 h INS, and HOMA-IR levels in two groups were significantly decreased, and HOMA- β levels were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group. And these indexes in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Glimepiride combined with saxagliptin in treatment of type 2 diabetes can significantly reduce blood glucose, improve insulin resistance and β -cell function without significant adverse reactions. **Key words:** Glimepiride Tablets, Saxagliptin Tablets, type 2 diabetes, blood glucose, insulin resistance; HOMA-IR; HOMA- β

糖尿病是一种与遗传、环境等因素密切相关的以慢性持续高血糖状态为主要特征的内分泌代谢疾病, 在所有糖尿病患者中, 2 型糖尿病占到 90%以

上, 且病程达 1 年以上, 90%以上的患者需联合多种药物控制病程进展^[1]。沙格列汀是一种常用的高效二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂, 可选择性抑制

收稿日期: 2018-04-19

作者简介: 那日苏 (1972—), 硕士, 副主任医师, 主要从事糖尿病及其并发症的诊治。E-mail: narisuhhy@163.com

DPP-4, 研究证实其具有显著的降糖作用, 且不会引发低血糖^[2-3]。格列美脲是新型的磺脲类降糖药, 可促进胰岛素分泌, 并能提高胰岛素敏感性^[4]。在2型糖尿病的治疗中, 沙格列汀与格列美脲的临床使用均十分广泛, 且均可发挥显著的治疗效果, 但国内关于这两种药物联合使用的报道较少。因此, 本研究采用格列美脲联合沙格列汀治疗2型糖尿病患者。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2016年11月—2017年11月在上海市徐汇区中心医院接受治疗的64例2型糖尿病患者为研究对象, 所有患者均符合WHO制定的2型糖尿病诊断标准^[5], 其中男41例, 女23例; 年龄33~70岁, 平均年龄(57.2±6.7)岁; 病程2~12年, 平均病程(5.4±3.6)年。

纳入标准: 年龄30~70岁, 病程至少1年; 病情稳定, 无严重并发症; 依从性较好; 对该研究知情, 签署知情同意书。

排除标准: 1型糖尿病; 合并糖尿病非酮症高渗综合征、酮症酸中毒等糖尿病急性并发症; 合并肝肾功能不全; 合并其他严重疾病; 已知妊娠、准备妊娠或哺乳期妇女; 对研究药物过敏者。

1.2 药物

沙格列汀片由AstraZeneca Pharmaceuticals LP生产, 规格5 mg/片, 产品批号160922; 格列美脲片由扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司生产, 规格2 mg/片, 批号161015。

1.3 分组及治疗方法

随机将64例患者分成对照组和治疗组, 每组各32例。其中对照组男21例, 女11例; 年龄36~70岁, 平均年龄(56.3±5.9)岁; 病程2~12年, 平均病程(5.3±2.8)年。治疗组男20例, 女12例; 年龄33~68岁, 平均年龄(57.8±6.4)岁, 病程2~

11年, 平均病程(5.6±2.5)年。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组于早餐前0.5 h口服沙格列汀片, 5 mg/次, 1次/d。治疗组在对照组的基础上早餐前0.5 h口服格列美脲片, 初始剂量1 mg, 根据血糖情况调整剂量, 最大剂量不超过6 mg/d, 1次/d。两组患者均连续治疗3个月。

1.4 疗效评定标准^[6]

显效: 空腹血糖(FBG) < 7 mmol/L, 餐后2 h血糖(2 h PG) < 9 mmol/L, 糖化血红蛋白(HbA1c) < 7%; 有效: FBG介于7~8 mmol/L, 2 h PG介于9~10 mmol/L, HbA1c介于7%~8%; 无效: 未达上述标准。

有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

采取全自动生化分析仪测定治疗前后FBG、2 h PG, 采取糖化血红蛋白仪测定HbA1c, 采取酶联免疫法(ELISA)测定空腹胰岛素(FINS)、餐后2 h胰岛素(2 h INS), 计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛β细胞功能指数(HOMA-β)。

$HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$

$HOMA-\beta = 20 \times FINS / (FPG - 3.5)$

1.6 不良反应

统计治疗过程中两组不良反应发生情况, 包括低血糖及恶心、呕吐、腹痛和腹泻等消化道反应

1.7 统计学分析

采取SPSS 20.0软件处理数据, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效11例, 有效16例, 临床总有效率为84.38%; 治疗组显效19例, 有效12例, 临床总有效率为96.88%, 两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

表1 两组临床效果比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	32	11	16	5	84.38
治疗	32	19	12	1	96.88*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组 FBG、2 h PG 和 HbA1c 变化比较

治疗后, 两组患者 FBG、2 h PG 和 HbA1c 均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组 FBG、2 h PG 和 HbA1c 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组 FINS、HOMA-IR 和 HOMA- β 比较

治疗后, 两组 FINS、2 h INS 和 HOMA-IR 均

较治疗前显著降低, HOMA- β 较治疗前显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组 FINS、HOMA-IR 和 HOMA- β 改善程度明显好于对照组, 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中, 治疗组患者出现低血糖和消化道反应各 1 例, 对照组发生消化道反应 2 例, 两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 2 两组 FBG、2 h PG 和 HbA1c 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on FBG, 2h PG, and HbA1c levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FBG/(mmol·L ⁻¹)	2 h PG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%
对照	32	治疗前	9.38±1.56	13.95±2.27	8.76±1.15
		治疗后	7.17±1.05*	9.24±1.56*	7.71±0.82*
治疗	32	治疗前	9.56±1.77	14.72±2.53	8.85±1.04
		治疗后	6.05±1.23* [▲]	8.02±1.24* [▲]	7.22±0.73* [▲]

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 FINS、HOMA-IR 和 HOMA- β 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on FINS, HOMA-IR, and HOMA- β levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FINS/(μ U·mL ⁻¹)	2 h INS/(μ U·mL ⁻¹)	HOMA-IR/%	HOMA- β /%
对照	32	治疗前	14.04±2.17	41.62±4.08	4.74±0.49	44.12±8.29
		治疗后	9.22±1.56*	27.25±3.34*	3.06±0.42*	57.46±9.47*
治疗	32	治疗前	14.12±1.94	42.45±4.45	4.82±0.56	43.56±5.63
		治疗后	7.67±1.25* [▲]	18.48±3.72* [▲]	2.41±0.37* [▲]	70.25±7.08* [▲]

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 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	低血糖/例	消化道反应/例
对照	32	0	2
治疗	32	1	1

3 讨论

2 型糖尿病是内分泌科的常见病和多发病, 随着病情进展可引发一系列急慢性糖尿病并发症, 并可引起各靶器官损害, 严重影响患者的生存质量。因此, 对 2 型糖尿病应积极给予相应的干预措施, 目前除了控制饮食、加强锻炼外, 对血糖控制不良者, 临床多给予药物治疗^[7]。目前常用的药物有双胍类、噻唑烷二酮类、格列奈类、DPP-4 抑制剂、磺脲类及胰岛素等, 临床治疗时多采取联合用药方案, 合理选择降糖方案不仅要做到有效控制血糖,

还应减少药物不良反应的发生^[8]。

沙格列汀是一种高效 DPP-4 抑制剂, 与以往常用的磺脲类等胰岛素促泌药物不同, 其属于内源性肠促胰素, 可使肠促胰素作用时间延长, 进而控制血糖^[9]。研究表明^[10], DPP-4 抑制剂可选择性抑制 DPP-4 从而提高患者机体胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的量, GLP-1 可经中枢神经系统对胃肠运动起到抑制作用, 从而增加患者的饱腹感, 发挥控制体质量的作用。一项 Meta 分析纳入了 5 个随机对照研究 2 815 例 2 型糖尿病患者, 结果发现沙格列汀在改善 2 型糖尿病患者的 β 细胞功能与胰岛素耐受方面具有良好的效用^[11]。韩白玉等^[12]的研究还显示, 在运动及饮食调节基础上采用沙格列汀 5 mg/d 治疗 2 型糖尿病, 经 12 周治疗后, 患者除了血糖得以有效控制外, 血管内皮依赖性舒张功能也有明显改善。2 型糖尿病患者血管内皮损伤主要是持续慢性高血糖

状态引发的,随着病程进展,最终可引发糖尿病微血管或大血管病变。沙格列汀能改善2型糖尿病患者的血管内皮功能也反映了其在2型糖尿病的治疗中具有重要价值。

目前与沙格列汀联合使用的降糖药物临床常用的是二甲双胍,但因DPP-4抑制剂具有独特的降糖机制,使得该类药物能与绝大多数降糖药物联合使用,包括磺脲类药物。Chacra等^[13]的研究显示,DPP-4抑制剂联合磺脲类药物治疗2型糖尿病可显著提高临床治疗效果,与本研究结果相符。格列美脲为新型磺酰脲类降糖药,能抑制葡萄糖合成,提高肌肉组织摄取葡萄糖,促进胰岛素分泌,进而发挥良好的降糖作用。格列美脲可作用胰岛 β 细胞的KATP通道控制钾离子内流,进而对胰岛 β 细胞与磺脲类药物受体蛋白的结合起到有效的调节作用。由于格列美脲对于心血管KATP通道作用较弱,因此很少会引发心血管不良反应^[14]。鲁平等^[15]对因发生低血糖事件而就诊的26例老年2型糖尿病患者改用格列美脲治疗后,FBG、2 h PG、HbA1c及肝肾功能等安全性指标无明显变化,但患者的低血糖发生率显著降低,可见格列美脲治疗2型糖尿病具有较高的安全性。

本研究中,治疗组治疗后临床总有效率达96.88%,与单用沙格列汀的84.38%相比显著升高,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。对两组治疗前后的各项血糖相关指标比较得出,治疗组在FBG、2 h PG、HbA1c、FINS、2 h INS、HOMA-IR及HOMA- β 指标的改善上效果更为明显。提示,格列美脲与沙格列汀联用能有效增强2型糖尿病的血糖控制效果,且患者的胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能改善更为显著。另外,本研究比较两组低血糖、消化道反应发生情况,两组上述不良反应发生率均较低,且无统计学差异。提示列美脲联合沙格列汀治疗2型糖尿病安全可靠。

综上所述,格列美脲联合沙格列汀治疗2型糖尿病疗效更为确切,患者的血糖控制更为显著,且胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能改善更明显,疗效好,不良反应少,安全性高,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 张 征,邹大进. 糖尿病治疗历史 [J]. 临床药物治疗

杂志, 2015, 13(2): 19-23.

- [2] 陆菊明. 2型糖尿病治疗新药沙格列汀的药理及临床评价 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(21): 2039-2043.
- [3] 朱 凤, 宋晓燕. 沙格列汀治疗2型糖尿病的疗效及其对胰岛 β 细胞功能影响的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(6): 494-496.
- [4] 李淑华, 刘月芬. 格列美脲对胰岛素控制不佳的2型糖尿病患者胰岛敏感性的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(3): 146-147.
- [5] Alberti K G, Zimmet P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [7] 徐 瑜, 毕宇芳, 王卫庆, 等. 中国成人糖尿病流行与控制现状-2010年中国慢病监测暨糖尿病专题调查报告解读 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(3): 184-186.
- [8] 郭立新. 2型糖尿病的药物治理 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(3): 18-22.
- [9] 刘 琼, 何翠英, 卫家芬. DPP-4抑制剂治疗2型糖尿病的研究进展及临床应用 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(7): 856-859.
- [10] Trujillo J M, Nuffer W. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: recent developments and emerging agents [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(11): 1174-1186.
- [11] 凌雪梅, 杨春霞. 沙格列汀改善2型糖尿病患者 β 细胞功能的Meta分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(4): 436-440.
- [12] 韩白玉, 卢岚敏, 张丽萍, 等. 沙格列汀对2型糖尿病患者血管内皮依赖性舒张功能的影响 [J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(4): 291-294.
- [13] Chacra A R, Tan G H, Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial [J]. *Int J Clin Prac*, 2009, 63(9): 1395-1406.
- [14] 高家荣, 李 颖, 罗 欢, 等. 基于个案报道的格列美脲不良反应/事件分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(13): 1231-1233.
- [15] 鲁 平, 任琢琢, 张 云. 格列美脲治疗老年2型糖尿病安全性和有效性的临床观察 [J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(10): 1091-1093.