

格列齐特联合利格列汀治疗 2 型糖尿病的临床研究

何 媛

天津医科大学第二医院 内分泌科, 天津 300211

摘要: **目的** 探讨格列齐特缓释片联合利格列汀片治疗 2 型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 6 月—2017 年 4 月天津医科大学第二医院内分泌科收治的 2 型糖尿病患者 120 例为研究对象, 根据随机原则分成对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组口服利格列汀片, 5 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服格列齐特缓释片, 30 mg/次, 1 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的血糖水平、糖化血红蛋白 (HbA1c)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 和稳态模型评估 β 细胞功能 (HOMA- β)。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 83.33%、96.67%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组空腹血糖、餐后 2 h 血糖和 HbA1c 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组空腹血糖和 HbA1c 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 HOMA-IR 显著下降, HOMA- β 显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 HOMA- β 明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 格列齐特缓释片联合利格列汀片治疗 2 型糖尿病具有较好的临床疗效, 可改善胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 格列齐特缓释片; 利格列汀片; 2 型糖尿病; 血糖; 糖化血红蛋白; 胰岛素抵抗指数; 稳态模型评估 β 细胞功能

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2018)06 - 1498 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.046

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

HE Yuan

Department of Endocrinology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Gliclazide Modified Release Tablets combined with Linagliptin Tablets in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (120 cases) with type 2 diabetes mellitus in the Second Hospital of Tianjin Medical University from June 2015 to April 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. Patients in the control group were *po* administered with Linagliptin Tablets, 5 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Gliclazide Modified Release Tablets on the basis of the control group, 30 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and blood glucose levels, HbA1c, HOMA-IR and HOMA- β in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 83.33% and 96.67%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of fasting blood glucose, postprandial 2 h blood glucose, and HbA1c in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the levels of fasting blood glucose and HbA1c in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the HOMA-IR in two groups was significantly decreased, but the HOMA- β in two groups was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the HOMA- β in the treatment group was significantly higher than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Gliclazide Modified Release Tablets combined with Linagliptin Tablets has clinical curative effect in treatment of type 2 diabetes mellitus, can improve insulin resistance and beta cell function, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Gliclazide Modified Release Tablets; Linagliptin Tablets; Type 2 diabetes mellitus; blood glucose; HbA1c; HOMA-IR; HOMA- β

收稿日期: 2017-12-12

作者简介: 何 媛 (1986—), 女, 天津人, 住院医师, 硕士, 研究方向为糖尿病临床。E-mail: 594663141@qq.com

随着我国经济的飞速发展和人民生活水平的提高,我国糖尿病人群的发病率也逐年上升,同时还具有趋向年轻化的态势^[1]。据相关研究部门统计结果表明,我国糖尿病患者大约有1.1亿人,发病率已高达11%,严重威胁着患者的生命健康^[2]。糖尿病是一种以糖代谢紊乱为主要临床特征的内分泌科疾病,在临床上将其分成1型和2型糖尿病,其中以胰岛素分泌不足为主伴胰岛素抵抗为主要特征的2型糖尿病最为常见,占糖尿病人群的90%以上^[3]。利格列汀是一种新型的选择性二肽基肽酶-4抑制剂,以葡萄糖依赖性的方式促进胰岛素分泌,从而改善患者血糖水平,是临床上治疗2型糖尿病的常用药物之一^[4]。格列齐特是第2代磺脲类降血糖药,具有强效促进胰岛素分泌和释放的功效,从而达到控制血糖的作用^[5]。因此本研究选取2015年6月—2017年4月天津医科大学第二医院内分泌科收治的120例2型糖尿病患者,采用格列齐特缓释片联合利格列汀片治疗,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年6月—2017年4月天津医科大学第二医院内分泌科收治的2型糖尿病患者120例为研究对象。其中男64例,女56例;年龄19~73岁,平均(56.37±11.08)岁;病程1个月~27年,平均(8.24±5.02)年;平均体质指数(BMI)为(26.57±3.93) kg/m²。

纳入标准:所有入选患者均符合2013年中华医学会糖尿病分会制订的《中国2型糖尿病防治指南》中对2型糖尿病的诊断标准^[6];患者均签订了医院伦理委员会的知情同意书,并充分配合研究人员的研究工作;所有入选患者均服用包括二甲双胍在内的2种或2种以上药物控制血糖,效果不佳(HbA1c>7.0%)。

1.2 分组和治疗方法

所有患者根据随机原则分为对照组和治疗组,每组各60例。对照组男31例,女29例;年龄21~72岁,平均(57.13±11.36)岁;病程1个月~26年,平均(8.33±4.98)年;平均BMI为(26.97±4.39) kg/m²。治疗组男33例,女27例;年龄19~73岁,平均(55.98±10.96)岁;病程1个月~27年,平均(8.15±5.31)年;平均BMI为(26.32±4.03) kg/m²。两组患者在性别、年龄、平均病程和平均BMI等一般资料方面比较无显著性差异,具有

可比性。

两组患者入组后均停用除二甲双胍外的其他降糖药物1周,并对所有患者进行了糖尿病饮食、运动知识的宣教。对照组口服利格列汀片(上海勃林格殷格翰药业有限公司生产,规格5 mg/片,产品批号560484K),5 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上口服格列齐特缓释片[施维雅(天津)制药有限公司生产,规格30 mg/片,产品批号20150302],30 mg/次,1次/d。两组患者均连续治疗12周。

1.3 临床疗效评价标准^[7]

显效:患者的各项临床症状均完全消失,同时空腹血糖降低到6.1 mmol/L以下,餐后2 h血糖降低至7.8 mmol/L以下;有效:患者各项临床症状均得到有效改善,同时空腹血糖降低至6.1~6.9 mmol/L,餐后2 h血糖降低至7.8~11.1 mmol/L;无效:患者各项临床症状均无改善甚至加重,同时空腹血糖和餐后2 h血糖均未显著改善甚至恶化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 血糖值 对所有入组患者的空腹血糖和餐后2 h血糖使用强生(上海)医疗器材有限公司的强生稳豪倍优型血糖仪进行检测。

1.4.2 糖化血红蛋白(HbA1c) 使用HbA1c检测试剂盒(武汉明德生物科技股份有限公司),采用酶联免疫吸附试验法对患者的HbA1c进行检测。

1.4.3 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和稳态模型评估β细胞功能(HOMA-β)水平 先使用胰岛素定量测定试剂盒(北京正旦国际科技有限责任公司),采用酶联免疫吸附试验对患者治疗前后的空腹胰岛素进行检测,然后根据 $HOMA-IR = \text{空腹血糖值} \times \text{空腹胰岛素值} / 22.5$ 、 $HOMA-β = 20 \times \text{空腹胰岛素值} / (\text{空腹血糖值} - 3.5)$ 进行计算。

1.5 不良反应观察

观察患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.6 统计学数据处理

本次研究中的所有数据均采用SPSS 18.0统计学软件处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效21例,有效29例,总有效率为83.33%;治疗组显效24例,有效34例,总有效率为96.67%,两组总有效率比较差异有统计学

意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血糖水平比较

治疗后, 两组空腹血糖、餐后 2 h 血糖和 HbA1c 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组空腹血糖和 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 HOMA-IR 和 HOMA-β 比较

治疗后, 两组 HOMA-IR 显著下降, HOMA-β 显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 HOMA-β 明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	21	29	10	83.33
治疗	60	24	34	2	96.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 2 Comparison on blood glucose levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)		餐后 2 h 血糖/(mmol·L ⁻¹)		HbA1c/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	8.94 ± 2.92	6.57 ± 2.16*	14.48 ± 4.33	8.09 ± 2.31*	8.92 ± 2.21	7.98 ± 2.02*
治疗	8.87 ± 2.87	5.56 ± 2.07*▲	14.37 ± 4.25	7.75 ± 2.23*	8.85 ± 2.16	7.08 ± 1.73*▲

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 HOMA-IR 和 HOMA-β 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison on HOMA-IR and HOMA-β between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	HOMA-IR		HOMA-β	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	2.72 ± 0.84	1.92 ± 0.60*	37.78 ± 11.61	54.39 ± 15.17*
治疗	2.69 ± 0.82	1.73 ± 0.52*	37.81 ± 11.63	66.87 ± 19.84*▲

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

2.4 两组不良反应比较

在治疗期间中, 对照组出现恶心、呕吐 2 例, 鼻咽炎 2 例, 胰腺炎 1 例, 荨麻疹 1 例, 心律失常 1 例, 不良反应发生率为 11.67%; 治疗组出现恶心、呕吐 2 例, 鼻咽炎 1 例, 低血糖症 1 例, 荨麻疹 1 例, 心律失常 1 例, 不良反应发生率为 10.00%, 两组不良反应发生率比较无统计学意义。

3 讨论

糖尿病是临床内分泌科常见的一种代谢性疾病, 一般情况下该病属于终身性疾病, 并且随着病程的延长而呈进行性加重。2 型糖尿病在临床上最为常见, 其发病与遗传因素和环境因素密切相关,

但在发病早期患者可以通过饮食、运动等方式进行控制, 往往具有显著的效果^[8]。长时间的高血糖会导致患者各种血管、神经等病变, 进而导致糖尿病足、糖尿病肾病、视网膜病变等严重并发症, 严重威胁着患者的生命健康^[9]。利格列汀是近年来上市应用的二肽基肽酶-4 抑制剂, 其作用机制主要依赖抑制二肽基肽酶-4 的活性, 进而使得患者体内肠促胰岛素分泌多肽和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽浓度显著增加, 从而显示出减少肝糖元的分解、促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素和促进胰岛 β 细胞再生的作用^[10]。格列齐特是一种第 2 代磺酰脲类口服胰岛素促泌剂, 其作用机制就是选择性地作用于胰岛 β

细胞,促进胰岛素分泌和释放,从而降低血糖。格列齐特缓释片是目前临床上常用的剂型,具有血药浓度平稳、维持时间长、低血糖发生率低等显著优点,因此常常受到医师和患者的青睐^[11]。

本研究结果显示,在保持原有降糖方案中二甲双胍不变的基础上,加用格列齐特联合利格列汀治疗的治疗组患者的临床总有效率显著高于单独加用利格列汀治疗的对照组患者,两组之间比较差异具有显著性,这也就说明格列齐特和利格列汀联用在治疗2型糖尿病方面达到了协同增效作用,这应该与3种药物不同的降糖作用机制有一定的关系。联合用药期间最需要关注的问题就是低血糖反应,本研究中加用格列齐特联合利格列汀治疗的治疗组低血糖患者人数与单独加用利格列汀治疗的对照组患者之间相差无几,可认为联合用药并未增加低血糖发生的风险。治疗后,两组患者的空腹血糖、餐后2 h 血糖值和糖化血红蛋白水平均较治疗前有了显著下降,但是治疗组患者在空腹血糖和糖化血红蛋白的下降程度方面与对照组比较差异具有显著性,这也就说明加用格列齐特缓释片和利格列汀对于2型糖尿病患者的空腹血糖值和糖化血红蛋白稳定方面具有显著优势。糖化血红蛋白是血糖与血红蛋白相结合的产物,能够反映患者2个月内的平均血糖值^[12]。从上述结果来看,加用格列齐特缓释片与利格列汀的治疗方案对于稳定患者长期血糖值的平稳优势明显。HOMA-IR和HOMA- β 分别是指稳态模型下的胰岛素抵抗指数和 β 细胞功能指数,临床上常用来评价患者胰岛素抵抗水平和个体胰岛 β 细胞功能^[13]。本研究中两组患者治疗后的HOMA-IR和HOMA- β 均较治疗前有了显著改善,且治疗组患者在HOMA- β 的改善程度方面与对照组比较差异具有显著性,这也就说明格列齐特、利格列汀可显著增强患者 β 细胞功能,分泌更多胰岛素,进而平稳血糖。另外本研究中患者在治疗期间的不良药物反应统计结果表明,联合用药未增加患者的不良反应

发生率,两者安全性一致,均处于较高水平。

综上所述,格列齐特缓释片联合利格列汀片治疗2型糖尿病具有较好的临床疗效,可改善胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 胡善联,刘国恩,许樟荣,等.我国糖尿病流行病学和疾病经济负担研究现状[J].中国卫生经济,2008,27(8):5-8.
- [2] 廖涌.中国糖尿病的流行病学现状及展望[J].重庆医科大学学报,2015,40(7):1042-1045.
- [3] 张颖,于永光.1型和2型糖尿病分型的探讨[J].中国实验诊断学,2013,17(3):561-563.
- [4] 黄仲义,黄嘉骅,赵永红.新一代二肽基肽酶-4抑制剂—利格列汀的临床药理学[J].中国新药与临床杂志,2013,32(8):619-623.
- [5] 张海茹,薛秀峰.格列齐特的药理毒理研究概况[J].黑龙江医药,2004,17(2):131-132.
- [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].中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):893-942.
- [7] 叶任高,陆再英.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2001:798-810.
- [8] 陈湘东.2型糖尿病肾病的致病因素、早期诊断与治疗进展[J].糖尿病新世界,2017,20(3):189-192.
- [9] 苏志国,刘新东,刘国强,等.2型糖尿病心血管系统并发症药物治疗的研究进展[J].临床合理用药杂志,2016,9(8):172-173.
- [10] 谭飞龙,刘旭.新型降糖药物利格列汀的研究进展[J].国际药学研究杂志,2013,40(3):286-290.
- [11] 孙志香,吴静,雷闵湘.修饰型格列齐特缓释剂的降糖机制研究进展[J].中国医师杂志,2004,6(7):1006-1008.
- [12] 李强,于萍.平均血糖能否替代糖化血红蛋白[J].中国实用内科杂志,2010(2):173-175.
- [13] 熊婷,邱少红,余蓉.利用HOMA指数评价胰岛素抵抗及 β 细胞分泌胰岛素功能[J].湖北中医杂志,2012,34(10):16-17.