

恩格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病的临床研究

孙晓菲, 范慧洁, 田 勇*

郑州人民医院 内分泌科, 河南 郑州 450000

摘 要: **目的** 探究恩格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 6 月—2019 年 5 月于郑州人民医院接受治疗的 2 型糖尿病患者 98 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 49 例。对照组于每日早餐前口服盐酸吡格列酮片, 30 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服恩格列净片, 10 mg/次, 1 次/d。两组治疗时间均为 3 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后血糖相关指标、氧化产物和抗氧化指标的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 93.88% 明显高于对照组 77.55% ($P < 0.05$)。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) 均出现显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组较对照组更低 ($P < 0.05$); 治疗后, 对照组体质量指数 (BMI) 略高于治疗前数值, 差异无统计学意义; 治疗后治疗组 BMI 显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组治疗后 BMI 显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、总抗氧化能力 (T-AOC) 均出现显著升高, 但丙二醛 (MDA)、终末氧化蛋白产物 (AOPP) 均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些氧化产物和抗氧化指标显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的不良反应发生率是 6.12%, 显著低于对照组的 20.40% ($P < 0.05$)。**结论** 恩格列净联合吡格列酮在 2 型糖尿病患者中的防治效果显著, 且可在一定程度上减少不良反应, 同时能够明显改善患者氧化-抗氧化平衡, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 恩格列净片; 盐酸吡格列酮片; 2 型糖尿病; 空腹血糖; 餐后 2 h 血糖; 糖化血红蛋白; 超氧化物歧化酶; 过氧化氢酶; 总抗氧化能力; 丙二醛; 终末氧化蛋白产物

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)10-2006-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.10.016

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

SUN Xiao-fei, FAN Hui-jie, TIAN Yong

Department of Endocrinology, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To explore the efficacy of empagliflozin combined with pioglitazone in treatment of type 2 diabetes. **Methods** A total of 98 patients with type 2 diabetes treated in Zhengzhou People's Hospital from June 2018 to May 2019 were selected and randomly divided into control group and treatment group, with 49 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Pioglitazone Hydrochloride 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. The duration of treatment in both groups was 3 months. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the changes of blood glucose related indexes, oxidation products and antioxidant indexes before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 93.88%, significantly higher than that of the control group (77.55%, $P < 0.05$). After treatment, fasting blood glucose (FPG), blood glucose (2 h PG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). The glycemic indexes in treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the body mass index (BMI) of the control group was slightly higher than that before treatment, and the difference was not statistically significant. BMI of the treatment group was significantly reduced after treatment ($P < 0.05$), and BMI of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and total

收稿日期: 2020-05-13

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (2018020817)

作者简介: 孙晓菲, 主治医师, 研究方向为糖尿病相关并发症的诊疗。

*通信作者 田 勇。E-mail: tanc57@126.com

antioxidant capacity (T-AOC) were significantly increased in both groups, but malondialdehyde (MDA) and terminal oxidizing protein product (AOPP) were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, the oxidation products and antioxidant indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group was 6.12%, significantly lower than that in the control group (20.40%, $P < 0.05$). **Conclusion** Empagliflozin combined with pioglitazone has significant prevention and treatment effect in treatment of type 2 diabetes, and can reduce adverse reactions to a certain extent, and can significantly improve the patient's oxidation-antioxidant balance, which has certain clinical application value.

Key words: Empagliflozin Tablets; Pioglitazone Hydrochloride Tablets; type 2 diabetes; FPG; 2 h PG; HbA1c; SOD; CAT; T-AOC; MDA; AOPP

目前,临床上尚未出现能够彻底治愈 2 型糖尿病的方案,且随着饮食结构的改变及人口老龄化的加剧,该病患病率呈现明显上升趋势^[1]。研究表明,通过控制血糖可降低并延缓其并发症的发生,而既往临床多以口服降糖药物为主,其中吡格列酮作为胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类药物,可改善脂肪细胞的胰岛素敏感性,适用于糖尿病^[2]。但多项临床研究报道显示,噻唑烷二酮类药物与水肿、心力衰竭、体质量增加等风险增加有关,患者易失去一定的耐受性和依从性,从而使后续的治疗难以进行,单独使用疗效欠佳,常需联合其他降糖药以提高疗效^[3-4]。所以,探索有效的联合治疗方案是目前最关注的问题。《中国 2 型糖尿病防治指南》推荐的联合治疗包括加用钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂,其在作用机制及临床疗效方面具有独特优势^[5]。为了明确恩格列净联合吡格列酮用于 2 型糖尿病治疗的价值,本研究具体分析了恩格列净联合吡格列酮对 2 型糖尿病患者血糖控制、氧化-抗氧化平衡的影响,以期为临床上治疗 2 型糖尿病及评价治疗效果提供一线资料。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月—2019 年 5 月于郑州人民医院接受治疗的 2 型糖尿病患者 98 例,所有纳入者均符合 2013 年中华医学会糖尿病学分会制定的 2 型糖尿病诊断标准^[5],其中男 54 例,女 44 例;年龄在 33~72 岁,平均年龄 (45.80 ± 6.56) 岁;病程 7 个月~8 年,平均病程 (24.08 ± 7.30) 个月;体质量指数 (BMI) $24 \sim 30 \text{ kg/m}^2$,平均 $(27.78 \pm 5.75) \text{ kg/m}^2$ 。

纳入标准:口服葡萄糖耐量试验餐后患者 2 h 血糖 $> 11.1 \text{ mmol/L}$,空腹血糖 (FPG) $> 7.0 \text{ mmol/L}$;近 3 个月未接受过糖皮质激素类治疗或激素代替治疗者;临床资料及临床样本完整;无合并严重糖代谢紊乱者、凝血功能异常者;患者了解此次研究并

同意配合。

排除标准:处于妊娠期或哺乳期妇女;合并严重精神系统疾病或恶性肿瘤者;存在严重感染或应激情况者;对本研究药物过敏或伴有影响药物吸收疾病者;伴发酮症酸中毒、高渗性昏迷、严重应激状态者。

1.2 药物

恩格列净片由上海勃林格殷格翰药业有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 20171228;盐酸吡格列酮片由石药集团远大(大连)制药有限公司生产,规格 15 mg/片,产品批号 20180511。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将纳入患者分为对照组和治疗组,每组各 49 例。其中对照组男 28 例,女 21 例;年龄 33~72 岁,平均年龄为 (45.65 ± 6.48) 岁;病程 7 个月~8 年,平均病程 (24.26 ± 7.51) 个月;BMI $25 \sim 30 \text{ kg/m}^2$,平均为 $(27.76 \pm 5.71) \text{ kg/m}^2$ 。治疗组男 26 例,女 23 例;年龄 34~70 岁,平均年龄为 (45.91 ± 6.67) 岁;病程 9 个月~7 年,平均病程 (23.87 ± 7.62) 个月;BMI $24 \sim 30 \text{ kg/m}^2$,平均 $(27.80 \pm 5.77) \text{ kg/m}^2$ 。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者入院后均予健康教育、饮食控制及运动指导等对症治疗措施,对照组于每日早餐前口服盐酸吡格列酮片,30 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服恩格列净片,10 mg/次,1 次/d。两组治疗时间均为 3 个月,期间临床药师针对每位患者开展用药教育,即用药方法、注意事项。

1.4 临床疗效判断标准^[6]

显效:FPG 控制在 $3.8 \sim 6.2 \text{ mmol/L}$,餐后 2 h 血糖 (2 h PG) 控制在 7.8 mmol/L 以内,糖化血红蛋白 (HbA1c) 恢复正常,症状完全消失;有效:FPG 控制在一定范围内,HbA1c 有所下降但未恢复到正常水平,症状有一定程度改善;无效:接受相

关治疗后, FPG 和 2 h PG 未得到良好控制, HbA1c 未恢复到正常水平, 症状未消失。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血糖相关指标 分别于治疗前后测量基本参数, 计算 BMI, 其中 BMI=体质量(kg)/身高(m²), 并于次日晨起采集空腹静脉血及餐后 2 h 静脉血, 采用高效液相色谱法测定 HbA1c, 采用葡萄糖氧化酶法测定 FPG、2 h PG。

1.5.2 氧化产物和抗氧化指标 于治疗前后抽取患者晨起空腹外周静脉血 2 mL, 抗凝处理后低速离心, 3 500 r/min, 留取上层血清, 采用放射免疫沉淀分析法测定血清中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、总抗氧化能力(T-AOC)、丙二醛(MDA)、终末氧化蛋白产物(AOPP), 试剂盒均由上海西唐生物有限公司提供。

1.6 不良反应观察

于治疗过程中及结束后观察并记录不良反应的发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计数据, 计量资料符合正态分布, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采取独立样本 *t* 检验, 组内比较采取配对样本 *t* 检验; 计数资料用百分率表示, 比较采取 χ^2 检验, 理论频数 < 5 时采取连续校正 χ^2 检验, 等级资料的比较采取秩和检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率为 93.88%, 明显高于对照组 77.55% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血糖指标比较

治疗后, 两组 FPG、2 h PG、HbA1c 均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组较对照组更低 ($P < 0.05$); 治疗后, 对照组 BMI 略高于治疗前数值, 差异无统计学意义; 治疗后治疗组 BMI 显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 BMI 显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组氧化产物和抗氧化指标比较

治疗后, 两组 SOD、CAT、T-AOC 均出现显著升高, 但 MDA、AOPP 均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些氧化产物和抗氧化指标显著优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应情况比较

治疗期间, 治疗组水肿、头晕、心悸、关节疼痛等不良反应发生率较对照组低 ($P < 0.05$), 均经积极对症处理后得以缓解, 见表 4。

3 讨论

2 型糖尿病是临床高发性内分泌疾病, 其病机较为复杂, 主要以胰岛素的绝对减少及胰岛素的相对不足为临床表现, 对患者健康及生活质量有较大影响^[7]。研究表明, 如患者血糖在经运动、饮食控

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	49	20	18	11	77.55
治疗	49	29	17	3	93.88*

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 main efficacy in dicators 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/%	BMI/(kg·m ⁻²)
对照	49	治疗前	8.08 ± 2.05	9.91 ± 1.40	8.28 ± 1.42	27.76 ± 5.71
		治疗后	7.04 ± 1.60*	8.92 ± 1.32*	7.52 ± 1.18*	28.60 ± 3.71
治疗	49	治疗前	8.14 ± 1.94	9.77 ± 1.16	8.21 ± 1.29	27.80 ± 5.77
		治疗后	6.13 ± 1.49*▲	7.65 ± 1.24*▲	6.83 ± 1.12*▲	25.09 ± 2.40*▲

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 两组氧化产物和抗氧化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on oxidation products and antioxidant indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SOD/(U·L ⁻¹)	CAT/(U·L ⁻¹)	T-AOC/(U·L ⁻¹)	MDA/(μmol·L ⁻¹)	AOPP/(μmol·L ⁻¹)
对照	49	治疗前	61.52 ± 6.67	29.88 ± 4.13	17.52 ± 2.07	15.98 ± 2.51	35.13 ± 5.80
		治疗后	80.10 ± 8.89*	36.29 ± 4.94*	26.10 ± 3.59*	11.29 ± 1.49*	24.06 ± 2.97*
治疗	49	治疗前	62.39 ± 7.01	29.72 ± 4.08	17.39 ± 2.01	15.72 ± 2.48	35.91 ± 5.79
		治疗后	97.27 ± 10.25*▲	42.40 ± 6.71*▲	35.27 ± 4.25*▲	8.90 ± 1.10*▲	19.14 ± 2.30*▲

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 两组不良反应情况比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	水肿/例	头晕/例	心悸/例	关节疼痛/例	发生率/%
对照	49	4	4	1	1	20.40
治疗	49	1	1	0	1	6.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

制等干预后仍无法达标, 则应考虑药物治疗^[8]。

吡格列酮作为传统降糖药物, 不仅可通过增高血浆脂联素水平、抑制脂肪分解降低血浆游离脂肪酸水平、抑制肿瘤坏死因子- α 及瘦素表达等减轻胰岛素抵抗, 也能够选择性地激动胰岛素敏感组织的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ , 发挥增加胰岛素敏感性的作用^[9]。但由于患者病程迁延, 单独用药难以维持良好的血糖控制效果, 且不良反应明显, 存在一定局限性。SGLT2 抑制剂目前已成为糖尿病研究领域的热点, 在降糖同时兼有降低体质量的效果, 且其作用并不依赖胰岛 β 细胞的功能, 十分适合与其他降糖药物联用^[10]。基于此, 本研究在吡格列酮治疗基础上加用恩格列净, 结果显示, 恩格列净联合吡格列酮治疗可协同增大降糖作用, 并显著降低患者体质量。可能是恩格列净的降糖作用并不依赖胰岛 β 细胞的功能, 具有潜在保护作用, 且各药物作用靶点不同, 降糖作用可能协同增大, 同时该药可使尿中葡萄糖水平增加, 产生较高的渗透压, 促进葡萄糖的排泄和机体热量的消耗, 将有助于其体质量的降低。

在糖尿病的病程中, 氧化应激反应过度激活、氧化-抗氧化平衡破坏扮演关键角色^[11-12]。当人体受到有害刺激时, 会产生过多氧化自由基, 而具有强氧化性的氧自由基会造成氧化系统和抗氧化系统失衡, 并通过与局部组织中的脂质、蛋白质产生 MDA 及 AOPP 等氧化产物, 对机体组织造成氧化应激损伤^[13]。机体在生理条件下能通过抗氧化机制

来维持氧化-抗氧化的平衡, T-AOC 反映机体酶促及非酶促抗氧化体系中总抗氧化能力, 而 SOD、CAT 是抗氧化体系的重要组成部分, 可抑制氧自由基损伤, 保护细胞膜, 并通过催化还原反应来维持局部组织处于还原状态^[14]; 但 2 型糖尿病患者长期处于糖代谢紊乱状态, 会产生大量自由基造成 SOD 及 CAT 不断消耗, 直至机体不能及时清除自由基, 导致自由基蓄积并作用于人体器官组织, 最终引起 T-AOC 降低^[15]。基于此, 本研究通过分析治疗前后患者血清 SOD、CAT、T-AOC、MDA、AOPP 水平变化情况, 旨在为评价预后提供一线依据。结果显示, 治疗后两组抗氧化指标 SOD、CAT、T-AOC 均出现显著升高, 且治疗组较对照组更高, 而两组氧化产物 MDA、AOPP 均出现显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组更低 ($P < 0.05$), 提示恩格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病可改善氧化-抗氧化平衡, 有助于减轻病程中的氧化应激反应, 从而达到治疗目的。分析原因可能是恩格列净通过减少肾脏对葡萄糖的重吸收, 增加尿葡萄糖排泄从而缓解患者持续的高血糖、糖脂代谢紊乱状态, 最终发挥改善氧化-抗氧化平衡破坏这一重要病理环节的作用。

值得一提的是, 联合用药组仅在治疗过程中出现 3 例药物相关不良反应, 远低于对照组所出现的例数。提示恩格列净不会进一步增加水肿、头晕、心悸、关节疼痛等不良事件的发生, 且起到一定程度上的缓解作用, 这也是临床需加强降糖力度时,

优先选择联合用药,而不是增加单一降糖药物剂量或延长治疗周期的又一依据。

综上所述,恩格列净联合吡格列酮在 2 型糖尿病患者中的防治效果显著,且可在一定程度上减少不良反应,同时能够明显改善患者氧化-抗氧化平衡,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 王 凌,刘建宏,崔 欣,等.西安市体检人群 2 型糖尿病流行病学调查及相关因素分析 [J]. 解放军预防医学杂志,2018,36(4): 62-64.
- [2] 刘瑞雪,张金华.二甲双胍联合吡格列酮对新诊断肥胖 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞保护研究 [J]. 中外医学研究,2020,18(23): 51-53.
- [3] Cusi K. Pioglitazone for the treatment of NASH in patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus [J]. *Gut*, 2017, 20(17): 313958.
- [4] Rotman Y, Sanyal A J. Pioglitazone for the treatment of NASH in patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus-authors' response [J]. *Gut*, 2017, 14(24): 214-216.
- [5] 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]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447.
- [6] 中华医学会糖尿病学会. 中国 2 型糖尿病防治指南: 2010 年版 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 165-173.
- [7] Yang X, Duo J M, Long Z. Efficacy and safety of single-drug or double-drug antidiabetic regimens in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12): 41-44.
- [8] Bo A, Foley J E. Improved glucose regulation in type 2 diabetic patients with DPP-4 inhibitors: focus on alpha and beta cell function and lipid metabolism [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(5): 907-909.
- [9] 闫晓洁,王丽娜,温小明. 肥胖型 2 型糖尿病二甲双胍单药治疗不理想者分别加用西格列汀与吡格列酮的疗效对比 [J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(4): 503-506.
- [10] 苏 娜,刘 敏,徐 珽. 不同剂量恩格列净治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的系统评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 8(14): 74-76.
- [11] 焦延延,姜 巍. FGF19 与糖尿病炎症反应和氧化应激的相关研究 [J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(3): 623-627.
- [12] 周 倩,何俊卿,曾 晶,等. 2 型糖尿病患者的总能量消耗量及其与氧化应激的相关性研究 [J]. 华南预防医学, 2017, 8(2): 112-116.
- [13] 冯 罡,李 军,王晓丽,等. 糖尿病肾病患者血清 microRNA-21 含量及其与氧化应激指标的相关性 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(1): 60-63.
- [14] 程铁男,曲 伸. 超氧化物歧化酶与 2 型糖尿病的相关性研究 [J]. 世界中医药, 2017, 9(12): 285-292.
- [15] 华 强,孟祥健,夏礼斌,等. 初诊 2 型糖尿病患者血浆中 CML 的水平及临床意义 [J]. 皖南医学院学报, 2016, 8(2): 130-132.