

达格列净联合利拉鲁肽治疗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** 探究达格列净联合利拉鲁肽治疗2型糖尿病患者的临床效果。**方法** 收集2017年1月—2019年4月在郑州人民医院治疗的2型糖尿病患者126例, 随机分为对照组(63例)和治疗组(63例)。对照组口服盐酸二甲双胍片, 0.5 g/次, 3次/d, 同时于睡前皮下注射利拉鲁肽注射液0.6 mg, 1周后根据患者肠道反应增加至1.2 mg, 1次/d。治疗组早餐前口服达格列净片, 10 mg/次, 1次/d; 利拉鲁肽注射液的用法同对照组。两组患者治疗时间均为3个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 h PG)、体质指数(BMI)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、对纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)和胱抑素C(CysC)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为79.37%和93.65%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者HbA1c、FPG、2 h PG、BMI、IL-6、TNF- α 、PAI-1、CysC均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组上述指标比对照组更低($P < 0.05$)。**结论** 达格列净联合利拉鲁肽治疗2型糖尿病患者效果显著, 且不增加不良反应, 降低发生糖尿病血管并发症的风险。

关键词: 达格列净片; 利拉鲁肽注射液; 盐酸二甲双胍片; 2型糖尿病; 糖化血红蛋白; 餐后2 h血糖; 胱抑素C

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)12-2378-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.018

Clinical study on daglitam combined with liraglutide in treatment of type 2 diabetes mellitus

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

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

Abstract: **Objective** To explore the therapeutic effect of daglitam combined with liraglutide in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (126 cases) with type 2 diabetes mellitus in Zhengzhou People's Hospital from January 2017 to April 2019 were randomly divided into control (63 cases) and treatment (63 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Metformin Hydrochloride Tablets, 0.5 g/time, three times daily, at the same time, they were hypodermic injection administered with 0.6 mg of Liraglutide Injection, and the dose was increased to 1.2 mg based on intestinal reaction, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Dapagliflozin Tablets, 10 mg/time, once daily. The usage of Liraglutide Injection was the same as that of the control group. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the levels of HbA1c, FPG, 2 h PG, BMI, IL-6, TNF- α , PAI-1, and CysC in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 79.37% and 93.65% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of HbA1c, FPG, 2 h PG, BMI, IL-6, TNF- α , PAI-1, and CysC in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indicators in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The treatment effect of daglitam combined with liraglutide in treatment of type 2 diabetes mellitus is remarkable, and it does not increase the incidence of adverse reactions and reduce the risk of diabetic vascular complications.

Key words: Dapagliflozin Tablets; Liraglutide Injection; Metformin Hydrochloride Tablets; type 2 diabetes mellitus; HbA1c; 2 h PG; CysC

2型糖尿病又称非胰岛素依赖性糖尿病, 是一种慢性终身疾病, 好发于中老年群体, 且病机较复

杂, 主要表现为胰岛素不足伴胰岛素抵抗^[1]。现阶段, 临床上对于2型糖尿病的治疗以西医为主。利

收稿日期: 2020-07-21

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, 女, 主治医师, 主要从事糖尿病相关并发症研究。E-mail: lig2020@126.com

*通信作者 田 勇 E-mail: tanc57@126.com

拉鲁肽是新型胰高血糖素样肽类降糖药物,可促进胰岛细胞增殖,适用于糖尿病,但临床实践发现仅给予利拉鲁肽治疗疗效多不如人意,故需采用联合给药方案以获取更佳疗效^[2]。二甲双胍为常见的双胍类口服降糖药,可通过减少肝糖原输出及增加胰岛素的敏感性以维持血糖正常水平^[3],对2型糖尿病具一定积极意义。但二甲双胍易引起诸多消化道不良反应,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。因此,探索有效的联合治疗方案是目前最关注的问题。达格列净作为高度选择性的钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂,能够通过抑制SGLT2的活性,阻滞肾脏对葡萄糖的重吸收而促使过多的糖通过尿液排出体外,且该降血糖过程不依赖胰岛素,可降低患者低血糖发生风险^[4]。但既往临床就达格列净能否防治2型糖尿病心血管并发症的发生、发展,相关研究报道很少。基于此,本研究拟对联合方案展开对比研究,以期对这一临床课题进行初步观察,旨在为临床诊断治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取郑州人民医院2017年1月—2019年4月收治的2型糖尿病患者126例,其中男81例,女45例;年龄38~84岁,平均年龄(53.07±6.76)岁;病程2个月~6年,平均病程(22.92±10.68)个月;体质指数(BMI)24~33 kg/m²,平均BMI(27.74±3.29) kg/m²。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合中国2型糖尿病防治指南(2007年版)中相关诊断标准^[5];(2)全程配合治疗,无中途退组和心、肝、肾等重要脏器功能完整者;(3)近3个月未接受过糖皮质激素类药物治疗者;(4)精神状态正常,具备生活自理能力者;(5)患者了解此次研究并同意配合。

排除标准:(1)合并糖尿病急性并发症和其他严重内分泌疾病者;(2)合并严重精神系统疾病者;(3)伴严重传染性疾病者;(4)对本研究药物过敏者;(5)入院前半年内脑出血、脑梗死病史。

1.3 药物

盐酸二甲双胍片由中美上海施贵宝制药有限公司生产,规格0.5 g/片,产品批号20161006、20181006;利拉鲁肽注射液由Novo Nordisk A/S生产,规格18 mg/支,产品批号20161207;达格列

净片由AstraZeneca Pharmaceuticals LP生产,规格10 mg/片,产品批号20160908、20170908。

1.4 分组和治疗方法

随机将纳入的患者分为对照组和治疗组,每组各63例。其中对照组患者男41例,女22例;年龄39~83岁,平均年龄(53.18±6.78)岁;病程4个月~5年,平均病程(22.87±10.63)个月;BMI在26~32 kg/m²,平均BMI(27.69±3.28) kg/m²。治疗组患者男40例,女23例;年龄38~84岁,平均年龄(52.96±6.71)岁;病程2个月~6年,平均病程(23.01±10.59)个月;BMI在24~33 kg/m²,平均BMI(27.85±3.31) kg/m²。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组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。对照组口服盐酸二甲双胍片,0.5 g/次,3次/d,同时于睡前皮下注射利拉鲁肽注射液0.6 mg,1周后根据患者肠道反应增加至1.2 mg,1次/d。治疗组口服达格列净片,10 mg/次,1次/d,利拉鲁肽注射液用药方法同对照组。两组患者治疗时间均为3个月,期间嘱戒烟、合理饮食。

1.5 疗效评价标准^[6]

显效:以空腹血糖(FPG)控制在3.8~6.2 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,症状完全消失者;有效:以FPG控制在一定范围之内,HbA1c有所下降但是未恢复到正常水平,症状有一定程度改善者;无效:以接受相关治疗后,FPG和2 h PG未得到良好的控制,HbA1c未恢复到正常水平,症状未消失。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

于采血前1 d晚上叮嘱患者次日清晨维持空腹状态,且至采血是空腹时间应长于8 h,并于次日采集空腹静脉血及餐后2 h静脉血,而后经3 000 r/min低速离心10 min后置入冰箱待测。采用ELISA法测定两组患者肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)和血清中PAI-1;采用葡萄糖氧化酶法测定2 h PG、采用免疫比浊法测定血清中胱抑素C(CysC);FPG及高效液相色谱法测定HbA1c。试剂盒购置于上海酶联生物科技有限公司。

1.7 不良反应观察

测量两组患者BMI,并于治疗过程中及结束后观察并记录不良反应的发生情况。

1.8 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, 对照组显效 26 例, 有效 24 例, 无效 13 例, 临床有效率为 79.37%; 治疗组显效 37 例, 有效 22 例, 无效 4 例, 临床有效率 93.65%, 两组有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血糖比较

治疗后, 两组患者 HbA1c、FPG、2 h PG、BMI 均出现显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组比对照组更低, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清炎症因子比较

治疗后, 两组患者 IL-6、TNF- α 均出现显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组比对照组更低 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 PAI-1、CysC 比较

治疗后, 两组 PAI-1、CysC 均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组更低 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床效果比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	63	26	24	13	79.37
治疗	63	37	22	4	93.65*

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 indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HbA1c/%	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2 h PG/(mmol·L ⁻¹)	BMI/(kg·m ²)
对照	63	治疗前	8.28 ± 1.42	8.08 ± 2.05	9.91 ± 1.40	28.58 ± 3.46
		治疗后	7.52 ± 1.18*	7.04 ± 1.60*	8.92 ± 1.32*	26.60 ± 2.71*
治疗	63	治疗前	8.21 ± 1.29	8.14 ± 1.94	9.77 ± 1.16	28.72 ± 3.58
		治疗后	6.83 ± 1.12* [▲]	6.13 ± 1.49* [▲]	7.65 ± 1.24* [▲]	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 两组血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-6/(pg·mL ⁻¹)		TNF- α /(μ g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	121.52 ± 12.67	96.10 ± 9.89*	6.88 ± 1.13	4.29 ± 0.94*
治疗	63	121.39 ± 13.01	82.27 ± 8.25* [▲]	6.72 ± 1.08	2.40 ± 0.71* [▲]

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 PAI-1 和 CysC 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on PAI-1 and CysC between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PAI-1/(ng·mL ⁻¹)		CysC/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	40.52 ± 5.07	31.10 ± 3.59*	2.78 ± 0.51	1.29 ± 0.19*
治疗	63	40.39 ± 5.01	25.27 ± 2.25* [▲]	2.72 ± 0.48	0.90 ± 0.10* [▲]

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

2.5 两组不良反应比较

两组均未发生尿路感染或其他严重不良反应。治疗组出现2例低血糖,1例恶心呕吐,1例头痛,不良反应发生率为6.35%,对照组出现4例低血糖,2例腹泻,2例头痛,不良反应发生率为12.70%,两组不良反应情况比较差异无统计学意义,且均经积极治疗得以缓解。

3 讨论

目前,尚无根治2型糖尿病的特异性手段,且随着我国人口结构的老龄化和饮食结构的改变,其发病率逐年上升,且该病易引发血管并发症,可导致患者残疾,更甚者可危及生命^[7]。

二甲双胍为中国2型糖尿病防治指南的推荐用药^[8],可通过增强组织细胞对糖的利用,抑制肝肾过度的糖原异生,从而起到改善胰岛素抵抗、降低血糖的作用,且其临床疗效已得到普遍认可。但研究表明^[9],双胍类药物对胃肠道刺激较大,易诱发消化不良,同时长时间使用会降低机体对维生素B12的吸收,从而导致急性发热的发生。利拉鲁肽作为传统降糖药物,不仅能够通过加强脂肪组织和肝脏的胰岛素敏感性,从而降低胰岛素抵抗,还可以刺激胰岛 β 细胞增殖、抑制凋亡,利于控制患者血糖。研究发现^[10],肥胖与高血糖状态是血管并发症主要诱因,故选择降低体质量的降糖药推测患者受益更大。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^[11]。

研究发现^[12],持续高血糖状态、糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗可破坏机体内纤溶和抗纤溶过程的动态平衡,显著增加糖尿病血管并发症发生的风险。PAI-1的升高会使局部纤溶活性受抑,纤维蛋白降解减少,血管基底膜增厚,损伤血管内皮,参与糖尿病大血管病变的发生,故其数值升高是预测心血管事件发生的主要指标^[13]。2型糖尿病患者多合并有肥胖、超重,而脂肪组织可介导炎症因子的分泌,促使该病患者机体长期处于微炎症状态,且该机制被认为是心血管事件的发生、发展的重要诱因^[14]。TNF- α 是与胰岛素抵抗密切相关的一种炎症反应标志物,其可增加血管内皮细胞通透性,并对其他组织代谢活性进行调节。田功等^[15]通过TNF- α 模拟腹膜炎症状态,在腹腔干扰纤溶和抗纤溶的平衡,其结果显示,TNF- α 诱导的体外培养人腹膜间皮细胞

中组织型纤溶酶原激活物表达明显降低,PAI-1的表达增加,而使用他汀类药物对抗TNF- α 后,腹膜纤维化情况得到显著改善,即表现为PAI-1表达受抑。IL-6能够趋化白细胞活化,活化的白细胞又会释放溶酶体酶等物质,使白细胞黏附与内皮细胞表面,同时促使炎症细胞因子分泌,并激活免疫应答系统,引起内皮细胞和组织的损伤,增加了PAI-1的分泌^[16]。目前认为CysC和心脑血管病之间存在密切关系^[17-18]:首先,高水平CysC可造成血管脆性增加,纤维胶原减少,血管平滑肌细胞结构破坏,进而导致动脉粥样硬化,参与了血管系统诸多的病理、生理过程;其次,具有抗衡组织蛋白酶作用的CysC分泌失衡,会促使具有促弹性组织溶解特性的半胱氨酸蛋白酶在动脉损伤处过度表达,导致动脉粥样硬化加速,故推测CysC可能更敏感地反映早期血管损伤^[19]。

本研究在利拉鲁肽治疗基础上加用达格列净,结果显示,达格列净联合利拉鲁肽治疗可协同增大降糖作用,并显著降低患者体质量,且药物不良反应较低。同时本研究发现,两组IL-6、TNF- α 、PAI-1、CysC均出现显著降低,且治疗组较对照组更低,提示达格列净联合利拉鲁肽能够明显抑制内皮细胞发生炎症反应,改善血管内皮功能异常,进而有效控制PAI-1、CysC的分泌。分析原因可能是达格列净的降糖作用并不依赖胰岛 β 细胞的功能,各药物作用靶点不同,其降糖作用可能协同增大,故可有效改善因高血糖状态本身直接引起的血管内皮损伤;达格列净可使尿中葡萄糖含量增加,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,进而缓解炎症细胞因子所造成的内皮损伤^[20-21]。

综上所述,达格列净联合利拉鲁肽在2型糖尿病患者中的治疗效果显著,且不会增加不良反应的发生,同时能够明显抑制脂肪细胞分泌IL-6、TNF- α ,并调节PAI-1、CysC,从而降低发生糖尿病血管并发症的风险。

参考文献

- [1] 常沁涛. 2型糖尿病合并肾脏损害患者的临床病理特征分析[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(12): 1457-1460.
- [2] 路童, 蔡夏夏, 王焕英, 等. 城乡接合社区2型糖尿病患者生活方式及血糖控制情况调查[J]. 首都医科大学学报, 2018, 39(1): 103-111.
- [3] Nardotto G H B, Coelho E B, Paiva C E, et al. Effects of

- type 2 diabetes mellitus in patients on treatment with glibenclamide and metformin on carvedilol enantiomers metabolism [J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(6): 760-769.
- [4] Zhuravlyova L, Kulikova M. The influence of dapagliflozin on the level of blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension [J]. *J Hypertens*, 2019, 37(2): 157-161.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2007 年版) [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(18): 1227-1245.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 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] 朱 亭, 董 林, 邓月珍. 利拉鲁肽对初诊肥胖 2 型糖尿病患者氧化应激状态的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2018, 9(15): 941-947.
- [8] William H H, Pan Q, Edelstein S L, *et al.* Erratum. Impact of lifestyle and metformin interventions on the risk of progression to diabetes and regression to normal glucose regulation in overweight or obese people with impaired glucose regulation [J]. *Diabetes Care*, 2019, 9(8): 79-86.
- [9] Soric M M, Moorman J M, Boyle J A, *et al.* Prevalence and predictors of metformin prescribing in adults with type 2 diabetes mellitus: a national cross-sectional study [J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(7): 136-139.
- [10] Jean harles Sanchez, Chiappe D, Véronique Converset, *et al.* The mouse SWISS-2D PAGE database: a tool for proteomics study of diabetes and obesity [J]. *Proteomics*, 2015, 1(1): 136-163.
- [11] Sands A T, Zambrowicz B P, Rosenstock J, *et al.* Sotagliflozin, a Dual SGLT1 and SGLT2 inhibitor, as adjunct therapy to insulin in type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(7): 1181-1188.
- [12] Kodama K, Toda K, Morinaga S, *et al.* Anti-CD44 antibody treatment lowers hyperglycemia and improves insulin resistance, adipose inflammation, and hepatic steatosis in diet-induced obese mice [J]. *Diabetes*, 2015, 64(3): 867-875.
- [13] 薛 君, 张雅楠, 蔡志杰, 等. 血清纤溶酶原激活物抑制物-1 水平与 2 型糖尿病合并超重或肥胖病人的血管并发症的相关性研究 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(1): 42-46.
- [14] Tamura Y, Kawao N, Yano M, *et al.* Role of plasminogen activator inhibitor-1 in glucocorticoid-induced diabetes and osteopenia in mice [J]. *Diabetes*, 2015, 64(6): 2194-2206.
- [15] 田 功, 何劲松. 辛伐他汀对肿瘤坏死因子 α 诱导的人腹膜间皮细胞组织型纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制因子 1 表达的影响 [J]. 临床肾脏病杂志, 2015, 15(4): 239-243.
- [16] Shalitin, S, Deutsch, V, Tauman, R. Hecpudin, soluble transferrin receptor and IL-6 levels in obese children and adolescents with and without type 2 diabetes mellitus/ impaired glucose tolerance and their association with obstructive sleep apnea [J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 30(36): 4532-4534.
- [17] Feng X, Li Y, Wang Y, *et al.* Danhong Injection in cardiovascular and cerebrovascular diseases: cardiovascular actions, molecular mechanisms, and therapeutic potential [J]. *Pharmacolo Res*, 2018, 8(9): 78-82.
- [18] Qiu Y, Xie Z. A17619 Discussion on the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases and the range of suitable blood pressure in elderly patients with hypertension and asthenia [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(4): 250-253.
- [19] 朱彰祥, 王 炜, 祝 捷, 等. 2 型糖尿病患者血尿酸与蛋白尿的关系 [J]. 安徽医学, 2018, 39(5): 419-423.
- [20] Tripathy D, Abdul-Ghani M A, Daniele G, *et al.* Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta-cell function [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5): 1927-1932.
- [21] Fioretto P, Stefansson B V, Johnsson E, *et al.* Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(9): 2036-2039.