

卡格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病的临床研究

白晶¹, 陆朋¹, 董瑞鸿²

1. 巩义市人民医院 内分泌科, 河南 郑州 451200

2. 郑州大学第五附属医院 内分泌科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨卡格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病的临床疗效。**方法** 选择 2020 年 10 月—2021 年 10 月在巩义市人民医院治疗的 84 例糖尿病患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 42 例。对照组口服盐酸吡格列酮片, 15~30 mg/次, 1 次/d。在对照组的基础上, 治疗组口服卡格列净片, 100 g/次, 1 次/d。两组连续用药治疗 6 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状缓解时间, 空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、白细胞介素-6 (IL-6)、 γ 干扰素 (INF- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组临床有效率为 97.62%, 显著高于对照组的 78.57% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者多饮、消瘦、多尿、乏力等症状缓解时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 FBG、2 h PBG、HbA1c、IL-6、INF- γ 、TNF- α 、CRP 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 卡格列净与吡格列酮联合治疗 2 型糖尿病, 可明显控制患者血糖水平, 改善炎症反应, 有效缓解症状。

关键词: 卡格列净片; 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; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)05 - 1052 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.023

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

BAI Jing¹, LU Peng¹, DONG Rui-hong²

1. Department of Endocrinology, Gongyi City People's Hospital, Zhengzhou 451200, China

2. Department of Endocrinology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of canagliflozin combined with pioglitazone in treatment of type 2 diabetes. **Methods** Patients (84 cases) with type 2 diabetes in Gongyi City People's Hospital from October 2020 to October 2021 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 42 cases. Patients in the control group were *po* administered with Pioglitazone Hydrochlorid Tablets, 15 — 30 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Canagliflozin Tablets on the basis of the control group, 100 g/time, once daily. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of symptoms, the levels of FBG, 2 h PBG, HbA1c, IL-6, INF- γ , TNF- α and CRP in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate in the treatment group was 97.62%, which was significantly higher than 78.57% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the remission time of symptoms such as excessive drinking, weight loss, polyuria and fatigue in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FBG, 2 h PBG, HbA1c, IL-6, INF- γ , TNF- α and CRP in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Canagliflozin combined with pioglitazone in treatment of type 2 diabetes can obviously control the blood glucose level, improve the inflammatory reaction and effectively relieve the symptoms.

Key words: Canagliflozin Tablets; Pioglitazone Hydrochlorid Tablets; type 2 diabetes; FBG; 2 h PBG; HbA1c; TNF- α

糖尿病是由于机体胰岛素分泌异常, 并相对缺乏, 而引起的代谢紊乱性疾病, 患者是以高血糖为主要特征^[1]。近年来, 随着生活、饮食方式的改变, 该病的患病率呈逐年增加的趋势^[2]。2 型糖尿病发

收稿日期: 2021-12-22

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2011020070)

作者简介: 白晶, 女, 副主任医师, 研究方向为内分泌。E-mail: baijing780916@163.com

病隐匿病程长,且发病率较高,发病年龄也呈年轻化趋势,随着病程的进展不同,给患者造成不同程度相关的全身器官损伤^[3]。严重者可出现糖尿病相关的并发症,从而导致患者残疾甚至死亡,更给患者带来了沉重的心理负担,影响了患者的生活质量,威胁到患者的健康和生命^[4]。卡格列净属于新型口服降糖药物,是钠与葡萄糖的共转运蛋白抑制剂,可以抑制肾脏对葡萄糖的重吸收作用,促使大量葡萄糖通过尿液排出,从而降低患者血糖^[5]。吡格列酮是噻唑烷二酮类高选择性过氧化物酶增殖物激活受体激动药物,可有效改善胰岛素受体的敏感性,降低外周胰岛素抵抗及患者血糖水平^[6]。为此,本研究探讨了卡格列净与吡格列酮联合治疗 2 型糖尿病的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 10 月—2021 年 10 月在巩义市人民医院治疗的 84 例 2 型糖尿病患者,其中男 49 例,女 35 例;年龄 28~76 岁,平均年龄(52.26±1.19)岁;病程 2~9 年,平均病程(5.51±1.75)年;体质量指数 21~33 kg/m²,平均体质量指数(27.15±1.37) kg/m²。

纳入标准:(1)符合《糖尿病学》^[7]诊断标准;(2)均经过患者本人及家属同意,并签订知情同意书。排除标准:(1)患有先天性或严重心、肝、肾等脏器疾病者;(2)药物过敏史;(3)妊娠及哺乳妇女;(4)患有免疫性疾病者;(5)患有精神性疾病及恶性肿瘤患者。

1.2 药物

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 202009023、202109022。卡格列净片由 Janssen-Cilag International NV 生产,规格 100 mg/片,产品批号 202008026、202109010。

1.3 分组及治疗方法

根据随机数字法,分为对照组和治疗组,每组各 42 例;其中对照组男 26 例,女 16 例;年龄 28~74 岁,平均年龄(51.08±1.45)岁;病程为 2~7 年,平均病程(4.52±1.71)年;体质量指数 21~30 kg/m²,平均体质量指数(25.52±1.34) kg/m²。治疗组患者男 23 例,女 19 例;年龄为 30~76 岁,平均年龄(53.47±1.28)岁;病程为 3.5~9 年,平均病程(6.25±1.68)年;体质量指数 23~33 kg/m²,平

均体质量指数(28.37±1.48) kg/m²。两组患者的性别、年龄、病程、体质量指数等临床资料相比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服盐酸吡格列酮片,15~30 mg/次,1 次/d。在对照组的基础上,治疗组口服卡格列净片,100 g/次,1 次/d。两组连续用药治疗 6 周后观察疗效。

1.4 疗效评价标准^[8]

显效:患者多饮、多尿、多食等症状基本消失;有效:患者多饮、多尿、多食等症状有所改善;无效:患者症状未见改变,有甚者趋于加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状缓解时间 使用 2 种药物治疗期间,嘱患者家属观察出现的多饮、消瘦、多尿、乏力等临床症状缓解情况,同时记录相应缓解时间,并告知同一名医师进行分析。

1.5.2 血糖水平 所有患者均在清晨采集肘部静脉血 3 mL,使用全自动生化仪对餐前空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平进行测定。

1.5.3 血清因子 于治疗前后,先后抽取患者晨间空腹上肢静脉血 5 mL,3 000 r/min,离心 10 min,分离出上层血清冰箱保存,采用酶联免疫吸附法对血清分析白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)、 γ 干扰素(INF- γ)水平,严格按照试剂盒操作要求进行分析。

1.6 不良反应

治疗过程中,对所发生的水肿、肝功能异常、低血糖、皮肤瘙痒等与药物有关情况及时记录,由同一名医生分析不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理,计数资料用 χ^2 检验,以百分比表示;计量资料用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组疗效结果比较

治疗后,对照组显效 20 例,有效 13 例,无效 9 例;治疗组显效 33 例,有效 8 例,无效 1 例;治疗组临床有效率为 97.62%,明显高于对照组的 78.57% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后,治疗组多饮、消瘦、多尿、乏力等临床症状缓解时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者血糖水平比较

治疗后, 两组餐前 FBG、2 h PBG、HbA1c 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组患者血清因子 IL-6、INF- γ 、TNF- α 、CRP 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

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	42	20	13	9	78.57
治疗	42	33	8	1	97.62*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement time of symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	多饮缓解时间/周	消瘦缓解时间/周	多尿缓解时间/周	乏力缓解时间/周
对照	42	3.61 \pm 0.83	4.61 \pm 0.34	3.84 \pm 0.46	4.71 \pm 0.53
治疗	42	1.87 \pm 0.71*	3.52 \pm 0.16*	2.43 \pm 0.32*	3.14 \pm 0.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on blood glucose level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	餐前 FBG/(mmol·L ⁻¹)	2 h PBG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%
对照	42	治疗前	10.71 \pm 3.24	14.21 \pm 4.35	10.36 \pm 3.31
		治疗后	8.47 \pm 2.11*	12.63 \pm 3.26*	8.45 \pm 2.14*
治疗	42	治疗前	10.88 \pm 3.16	14.30 \pm 4.27	10.24 \pm 2.98
		治疗后	6.17 \pm 1.25* [▲]	9.43 \pm 1.81* [▲]	6.55 \pm 1.52* [▲]

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 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	INF- γ /(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	CRP/(μ g·L ⁻¹)
对照	42	治疗前	43.17 \pm 6.64	18.21 \pm 6.61	43.53 \pm 6.12	14.27 \pm 3.52
		治疗后	35.21 \pm 4.64*	12.45 \pm 3.27*	33.21 \pm 5.17*	9.42 \pm 2.03*
治疗	42	治疗前	44.36 \pm 6.33	18.33 \pm 6.26	43.64 \pm 6.25	14.31 \pm 3.49
		治疗后	23.76 \pm 3.24* [▲]	4.27 \pm 2.48* [▲]	22.17 \pm 3.35* [▲]	6.19 \pm 1.12* [▲]

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 不良反应分析

治疗期间, 对照组出现肝功能异常 2 例, 水肿 1 例, 皮肤瘙痒 2 例, 低血糖 2 例; 治疗组出现肝功能异常 1 例, 体质量增加 1 例, 低血糖 1 例; 治疗组不良率为 7.14%, 明显低于对照组的 16.67% ($P < 0.05$)。

3 讨论

2 型糖尿病是胰岛素分泌不足导致的, 以及胰岛功能发生障碍以后, 机体营养物质容易引起代谢紊乱^[9]。并伴随多种并发症, 如心血管疾病、视力下降、肾功能衰退及下肢感染等病症^[10]。多数研究表

明,其主要发病机制是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能受损,及过多的糖类、脂质、蛋白质进入细胞对其造成毒害,是疾病发生的始发因素^[11]。随着该病发病人数的逐年增加,其并发症给患者带来的伤害令人堪忧,如何有效的控制血糖及并发症,减少死亡率和致残率已成为需要解决的重大健康情况^[12]。现代医学认为该病的发生发展与遗传、环境、生活方式、免疫等因素密切相联,其炎症机制在患者胰岛素功能异常和肥胖、慢性疾病发病中发挥的作用越来越相关^[13]。另有研究指出,肥胖患者常常伴有血脂异常和胰岛素抵抗的情况发生,肥胖患者身体处于炎性状态,是其导致 2 型糖尿病的重要危险因素^[14]。卡格列净药物可促使肾脏对滤过葡萄糖的重吸收减少,降低肾糖阈,促进尿糖排出,从而达到降低血糖的目的,且效果显著^[15]。吡格列酮能够有效激活过氧化物酶,发挥增殖体激活受体的作用,使得患者胰岛素发生抵抗降低,从而达到控制空腹血糖的目的^[16]。

本研究表明,治疗组出现的多饮、消瘦、多尿、乏力等症状缓解时间均低于对照组。说明吡格列酮与卡格列净联合治疗,能极大发挥两种药物的药性,血糖降低效果较好。本研究结果显示,治疗组治疗后餐前 FBG、2 h PBG、HbA1c 水平均低于对照组;治疗组治疗后的血清因子 IL-6、INF- γ 、TNF- α 、CRP 水平均低于对照组。说明吡格列酮与卡格列净联合治疗,均优于单一用药,可抑制机体炎症因子的分泌,从而减轻机体组织的胰岛素抵抗,并进一步控制机体血糖升高^[17]。其中 IL-6 是多功能炎性细胞因子,参与机体免疫反应和炎症反应,它们的作用与组织中的含量有关^[18]。INF- γ 是介导糖尿病的必然因素,通过上调主要组织相容性抗原复合物,及抗病毒宿主防御反应激活细胞毒性 T 淋巴细胞的增殖。TNF- α 在长期高血糖下,引起的血小板功能异常和循环障碍,产生凝血酶和钙离子等促进 TNF- α 分泌,促进该病加重^[19]。

综上所述,卡格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病,能明显控制患者血糖水平,有效改善炎症反应,症状有效缓解,值得临床借鉴和推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] 范丽凤. 我国糖尿病教育的现状及存在的问题 [J]. 实用护理杂志, 2002, 18(5): 55-56.
- [3] 潘长玉, 金文胜. 2 型糖尿病流行病学 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(5): 491-495.
- [4] 嵇加佳, 刘林, 楼青青, 等. 2 型糖尿病患者自我管理行为及血糖控制现状的研究 [J]. 中华护理杂志, 2014, 49(5): 617-620.
- [5] 吴巧娟. 卡格列净治疗 2 型糖尿病的疗效和安全性临床研究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(45): 9018-9019.
- [6] 傅晓莹, 邓海鸥, 杨华章. 盐酸吡格列酮治疗 2 型糖尿病患者的有效性和安全性研究 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(3): 451-453.
- [7] 许曼音. 糖尿病学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 537-543.
- [8] 关子安. 现代糖尿病学 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2000: 315-322.
- [9] 汪会琴, 胡如英, 武海滨, 等. 2 型糖尿病报告发病率研究进展 [J]. 浙江预防医学, 2016, 28(1): 37-39.
- [10] 杨文英. 2 型糖尿病伴血脂异常的可能机制 [J]. 国外医学: 内分泌学分册, 2004, 24(3): 218-220.
- [11] 陈兴宝, 唐玲, 陈慧云, 等. 2 型糖尿病并发症对患者治疗费用的影响评估 [J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(4): 238-241.
- [12] 杨小平, 李翔, 许樟荣, 等. 2 型糖尿病患者饮食治疗依从性与代谢控制关系的调查研究 [J]. 中华护理杂志, 2010, 45(7): 624-626.
- [13] 唐玲, 陈兴宝, 陈慧云, 等. 中国城市 2 型糖尿病及其并发症的经济负担 [J]. 中国卫生经济, 2003, 22(12): 21-23.
- [14] 朱大龙. 炎症与 2 型糖尿病 [J]. 中国糖尿病杂志, 2006, 14(1): 73-74.
- [15] 褚加成, 孙明谨, 白弘波, 等. 卡格列净治疗 2 型糖尿病疗效和安全性的系统评价与 Meta 分析 [J]. 湖北医药学院学报, 2015, 34(4): 377-384.
- [16] 徐茂锦, 邹大进, 叶江洪. 吡格列酮对 2 型糖尿病患者血清血管细胞粘附分子 1 水平的影响 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(5): 372-373.
- [17] 潘长玉, 高妍, 高鑫, 等. 盐酸吡格列酮治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性的多中心临床研究 [J]. 中华内科杂志, 2002, 41(6): 388-392.
- [18] 张蕊, 郑岚, 施毕旻. 2 型糖尿病患者体内 IL-6、IFN- γ 的变化 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(15): 58-59.
- [19] 杨浩, 姜涛, 宋秀霞. CRP、IL-6 和 TNF- α 与糖尿病肾病关系的研究 [J]. 北京医学, 2011, 33(4): 289-291.

[责任编辑 金玉洁]