

卡格列净联合那格列奈治疗 2 型糖尿病的临床研究

郝翠翠¹, 张青^{2*}, 李文静¹, 于珊¹, 叶继锋¹

1. 聊城市第二人民医院 内分泌科, 山东 聊城 252600

2. 聊城市第二人民医院 心内科, 山东 聊城 252600

摘要: **目的** 探讨卡格列净联合那格列奈治疗 2 型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取 2022 年 4 月—2023 年 6 月聊城市第二人民医院收治的 96 例 2 型糖尿病患者, 依据用药差异分为对照组 (48 例) 和治疗组 (48 例)。对照组餐前口服那格列奈片, 120 mg/次, 3 次/d。在对照组的基础上, 治疗组口服卡格列净片, 100 mg/次, 1 次/d; 两组患者连续用药 12 周。观察两组患者的临床疗效, 比较治疗前后两组患者血糖代谢指标: 空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (PBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 和空腹胰岛素 (FINS), 2 型糖尿病患者生活质量量表评分 (DMQLS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 及血清单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 95.83%, 明显高于对照组的 83.33% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 FBG、PBG、HbA1c、FINS、MCP-1、IL-6、TNF- α 水平和 HOMA-IR 指数均明显降低, 而 GLP-1 水平和 DMQLS 评分明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组这些指标均明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 卡格列净与那格列奈协同治疗时, 能极大纠正升高的血糖, 患者胰岛素分泌得以改善, 生活质量提升明显, 机体炎症因子含量减弱。

关键词: 卡格列净片; 那格列奈片; 2 型糖尿病; 餐后 2 h 血糖; 胰岛素抵抗指数; 单核细胞趋化蛋白-1; 胰高血糖素样肽-1

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)07-1819-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.023

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

HAO Cuicui¹, ZHANG Qing², LI Wenjing¹, YU Shan¹, YE Jifeng¹

1. Department of Endocrinology, the Second People's Hospital of Liaocheng, Liaocheng 252600, China

2. Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Liaocheng, Liaocheng 252600, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of canagliflozin combined with nateglinide in treatment of type 2 diabetes. **Methods** Patients (96 cases) with type 2 diabetes in the Second People's Hospital of Liaocheng from April 2022 to June 2023 were divided into control (48 cases) and treatment (48 cases) group based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Nateglinide Tablets, 120 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Canagliflozin Tablets on the basis of the control group, 100 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the blood glucose metabolism indicators FBG, PBG, HbA1c and FINS, DMQLS scores and HOMA-IR indexes, and the levels of MCP-1, IL-6, TNF- α and GLP-1 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 95.83%, which was significantly higher than that of the control group (83.33%, $P < 0.05$). After treatment, the levels of FBG, PBG, HbA1c, FINS, MCP-1, IL-6, TNF- α and HOMA-IR index were significantly decreased, while GLP-1 level and DMQLS score were significantly increased in two groups ($P < 0.05$), and the indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of categlinide and nateglinide can greatly correct the elevated blood sugar, improve the insulin secretion, improve the quality of life and decrease the content of inflammatory factors.

Key words: Canagliflozin Tablets; Nateglinide Tablets; type 2 diabetes; PBG; HOMA-IR; MCP-1; GLP-1

收稿日期: 2023-12-18

基金项目: 山东省科学技术成果评价项目 (鲁科成评字 2022-187)

作者简介: 郝翠翠, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为内分泌及代谢病学。E-mail: hcuicui2008@sina.com

*通信作者: 张青, 副主任医师, 研究方向为心血管疾病。E-mail: qz1878@126.com

糖尿病是由多种病因引起胰岛素分泌减少,及效应降低或两者兼有,导致机体内分泌调节紊乱,以持续高血糖为特征的全身代谢性疾病^[1]。以老年患者居多,表现为各种组织器官功能障碍甚至衰竭,主要以多尿、多饮、多食和消瘦症状为主,糖尿病中又以 2 型糖尿病最为常见^[2]。由于其发病机制的复杂,并且随着疾病病程进展及患者身体机能衰退,老年 2 型糖尿病患者常出现一系列的共病^[3]。近年来,随着社会经济、科学技术的高速发展,患者的生活环境、生活条件、饮食结构都与过去完全不同,特别是饮食结构的改变,给患者和家庭带来一定的困扰,也给临床治疗和护理带来巨大挑战^[4]。卡格列净通过抑制钠-葡萄糖共转运蛋白 2,使肾脏近曲小管葡萄糖重吸收减少,还可抑制钠-葡萄糖共转运体 1,延缓肠道葡萄糖的吸收,同时升高胰岛 β 细胞体积及数量,增加胰岛素分泌,从而达到降低餐后血糖的目的^[5]。那格列奈是餐时血糖调节剂,抑制钾离子从 β 细胞外流,导致细胞膜去极化,触发钙通道开放,钙离子内流增加,同时促进胰岛素分泌,从而降低血糖^[6]。为此,本研究使用卡格列净联合那格列奈治疗 2 型糖尿病,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2022 年 4 月—2023 年 6 月聊城市第二人民医院收治的 96 例患者进行回顾性分析,其男 47 例,女 49 例;年龄 51~76 岁,平均年龄 (65.29 ± 10.16) 岁;病程 6.3~15.4 年,平均病程 (10.61 ± 3.22) 年;身体质量指数 $20.3 \sim 31.4 \text{ kg/m}^2$,平均 $(26.42 \pm 8.19) \text{ kg/m}^2$ 。本研究经过聊城市第二人民医院医学伦理委员会批准[2022 医伦审第 (L-6)]。

纳入标准:(1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[7]诊断标准;(2)糖尿病典型症状确诊为 T2DM;(3)患者同意签订知情书。

排除标准:(1)有严重其他系统原发疾病或精神疾患者;(2)对本研究药物或其中成份过敏者;(3)目前正在参加或拟加入其他临床实验的患者;(4)患有免疫性疾病者;(5)近 1 个月内合并严重感染者。

1.2 药物

那格列奈片由北京诺华制药有限公司生产,规格 60 mg/片,产品批号 202201025、202304018。卡格列净片由 Janssen-Cilag S.p.A.生产,规格 100 mg/片,产品批号 202203011、202305029。

1.3 分组及治疗方法

依据用药情况将患者分为对照组和治疗组,每组各 48 例。其中对照组男性 25 例,女性 23 例;年龄 51~72 岁,平均年龄 (65.43 ± 9.16) 岁;病程 6.3~13.7 年,平均病程 (10.49 ± 3.34) 年;身体质量指数 $20.3 \sim 30.1 \text{ kg/m}^2$,平均 $(26.57 \pm 7.48) \text{ kg/m}^2$ 。治疗组男性 22 例,女性 26 例;年龄 54~76 岁,平均年龄 (65.33 ± 8.40) 岁;病程 8.4~15.4 年,平均病程 (10.57 ± 2.60) 年;身体质量指数 $21.7 \sim 31.4 \text{ kg/m}^2$,平均 $(26.15 \pm 6.89) \text{ kg/m}^2$ 。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者餐前口服那格列奈片,120 mg/次,3 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服卡格列净片,100 mg/次,1 次/d。两组患者用药 12 周。

1.4 评价疗效标准^[8]

显效:患者血糖代谢指标恢复正常,胰岛素抵抗指数改善显著,患者生活质量接近正常。有效:糖尿病患者血糖代谢水平有所好转,胰岛素抵抗指数稍有好转。无效:患者血糖相关指标均未改变,患者病情加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血糖代谢测定 患者清晨时分,抽取静脉血 3 mL,同时应用德国德萨卡 7600 型全自动血液分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、餐后 2 h 血糖(PBG)指标,并严格按照试剂标准操作。

1.5.2 患者生活质量测定 药物干预前后,对糖尿病患者的生活质量进行评估,采用 2 型糖尿病患者生活质量量表评分(DMQLS)评价心理、疾病、生理、社会、满意度,评分 0~195 分,评分指数越高表示患者生活质量越优^[9]。

1.5.3 胰岛细胞功能测定 入院时,嘱患者测体重数值,并同时测得糖耐量,在治疗前后嘱患者口服 75 g 葡萄糖进行糖耐量试验;对空腹胰岛素(FINS)指标测定,同时采用稳态模式评估法测得胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

$\text{HOMA-IR} = \text{空腹胰岛素(FINS)} \times \text{空腹血糖(FBG)} / 22.5$

1.5.4 血清学测定 患者清晨空腹采集静脉血 5 mL,使用离心机分离,转速为 3 000 r/min,采用酶联免疫吸附法检测血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、白细胞介素-6(IL-6)水平进行测定,按照试剂

盒标准执行。

1.6 不良反应观察

药物治疗中，比较两组患者头晕、呕吐、消化不良、皮疹等不良反应症状。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件数据处理，有效率及不良反应发生率计数资料以例（百分比）表示；用 χ^2 检验，FBG、PBG、HbA1c、FINS、DMQLS 评分、HOMA-IR 指数、MCP-1、IL-6、TNF- α 、GLP-1 水平等计量资料符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示，治疗组和对照组比较用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组临床总有效率为 95.83%，明显高于对照组（83.33%， $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组血糖代谢比较

治疗后，两组患者 FBG、PBG、HbA1c、FINS 均明显降低（ $P < 0.05$ ），且治疗后治疗组 FBG、PBG、

HbA1c、FINS 指标均明显低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组 DMQLS 评分和 HOMA-IR 指数比较

治疗后，两组患者 DMQLS 评分明显升高，而 HOMA-IR 指数明显降低（ $P < 0.05$ ），且治疗后治疗组的 DMQLS 评分高于对照组，HOMA-IR 指数低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组血清学比较

治疗后，两组血清 MCP-1、IL-6、TNF- α 明显降低，而 GLP-1 水平明显升高（ $P < 0.05$ ），且治疗后治疗组 MCP-1、IL-6、TNF- α 和 GLP-1 水平好于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗后，对照组出现头晕 1 例，呕吐 1 例，消化不良 2 例，皮疹 1 例，不良反应发生率为 10.42%；治疗组头晕 1 例，消化不良 1 例，皮疹 1 例，不良反应发生率为 6.25%，两组比较差异无统计学意义，见表 5。

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	48	27	13	8	83.33
治疗	48	39	7	2	95.83*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组血糖代谢比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on blood glucose metabolism between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FBG/(mmol·L ⁻¹)	PBG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%	FINS/(mU·L ⁻¹)
对照	48	治疗前	8.63 ± 2.72	11.49 ± 3.28	8.69 ± 2.38	13.71 ± 2.32
		治疗后	7.74 ± 1.25*	10.32 ± 2.16*	7.62 ± 0.48*	11.07 ± 1.74*
治疗	48	治疗前	8.54 ± 2.83	11.56 ± 3.13	8.67 ± 2.29	13.64 ± 2.53
		治疗后	6.08 ± 1.07*▲	9.03 ± 1.14*▲	6.15 ± 1.51*▲	10.16 ± 1.42*▲

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 两组的 DMQLS 评分和 HOMA-IR 指数比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on DMQLS scores and HOMA-IR between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	DMQLS 评分		HOMA-IR 指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	98.43 ± 19.51	113.25 ± 12.62*	3.24 ± 0.63	2.69 ± 0.59*
治疗	48	98.35 ± 18.42	136.54 ± 14.21*▲	3.17 ± 0.71	2.11 ± 0.43*▲

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 两组血清学水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	MCP-1/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	GLP-1/(pmol·L ⁻¹)
对照	48	治疗前	313.24 $\pm$ 41.29	46.78 $\pm$ 11.38	47.15 $\pm$ 13.07	18.84 $\pm$ 2.14
		治疗后	270.34 $\pm$ 35.19*	31.25 $\pm$ 9.82*	36.72 $\pm$ 11.64*	24.61 $\pm$ 3.35*
治疗	48	治疗前	313.16 $\pm$ 40.71	46.69 $\pm$ 12.55	47.24 $\pm$ 13.11	18.75 $\pm$ 2.06
		治疗后	238.45 $\pm$ 17.46* [▲]	23.94 $\pm$ 5.19* [▲]	23.19 $\pm$ 7.09* [▲]	26.39 $\pm$ 3.84* [▲]

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.

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头晕/例	呕吐/例	消化不良/例	皮疹/例	发生率/%
对照	48	1	1	2	1	10.42
治疗	48	1	0	1	1	6.25

3 讨论

糖尿病本身只是血糖增高的代谢性疾病, 并不会威胁到患者的生命安全^[10], 但其所引起的并发症治疗时间长且难以治愈, 给患者造成长期的影响, 降低了患者的生活质量, 影响工作学习生活^[11]。2 型糖尿病起病缓慢, 多数患者三多一少症状不明显, 待确诊时已产生了并发症(心血管病变、下肢损伤、眼部病变等), 造成了不可逆的损伤^[12]。2 型糖尿病患者早期的胰岛素抵抗, 可以通过 β 细胞代偿性分泌增加, 而不表现出血糖异常的情况, 但胰岛素分泌无法代偿时将会发展为糖尿病^[13]。有研究证实, 在发病过程中, 炎性因子充当媒介, 2 型糖尿病可能是细胞因子介导的炎症反应, 而炎症反应造成了 2 型糖尿病胰岛素分泌功能异常^[14]。另有研究表明, 糖代谢异常释放的炎性介质, 能诱导胰岛素抵抗, 从而促进 2 型糖尿病发展; 且并发症与免疫炎症造成的血管损伤和动脉粥样硬化密切相关^[15]。卡格列净是选择性钠-葡萄糖转运体 2 抑制药, 通过促进尿糖排泄, 降低血浆葡萄糖水平^[16]。那格列奈是氨基酸衍生物, 属非磺脲类短效胰岛素分泌促进剂, 可产生级联反应打开 β 细胞膜上的钙离子通道, 使得钙内流而刺激胰岛素分泌, 达到降血糖的目的^[17]。

本研究结果显示, 与对照组比较, 治疗后治疗组 FBG、PBG、HbA1c、FINS 指标均明显较低, DMQLS 评分升高, HOMA-IR 指数降低。说明同时应用两种药物那格列奈与卡格列净治疗, 糖尿病患者相关症状好转显著, 机体血糖代谢稳步缓解, 患

者整体机能得到极大的恢复。本研究结果显示, 与对照组比较, 治疗组干预后的 MCP-1、IL-6、TNF- α 水平均较低; 干预后治疗组 GLP-1 水平高于对照组。说明应用那格列奈与卡格列净联合治疗, 二者能快速促进机体内第一相胰岛素分泌, 并发挥协同降血糖的能力, 促使患者全身机能得以快速纠正, 并保持血糖持续平稳。MCP-1 是炎症趋化因子, 其水平升高能使各种炎性反应细胞向病变部位聚集, 使病情加重。IL-6 是促炎性因子, 水平升高可对胰岛细胞产生直接的细胞毒作用, 从而加快糖尿病的发生^[18]。TNF- α 是重要的促炎因子, 其水平升高可增加胰岛素抵抗, 在 2 型糖尿病的发生和进展中起到重要作用。GLP-1 是肠道促胰岛素因子, 其水平含量降低可使机体细胞对于胰岛素的敏感性减弱, 促使产生胰岛素的 β 细胞受损和凋亡^[19]。

综上所述, 卡格列净与那格列奈协同治疗, 能明显降低血糖水平, 患者胰岛素分泌得以改善, 生活质量提升明显, 机体炎性因子含量减弱, 且安全有效, 值得借鉴与应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 胡传峰, 李立明. 2 型糖尿病体质因素流行病学研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2001, 9(1): 52-54.
- [2] 潘长玉, 陆菊明, 田慧, 等. 2 型糖尿病患者初诊时血管并发症患病率的调查分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 1997, 13(4): 201-205.
- [3] 傅祖植, 王佑民. 第六讲: 2 型糖尿病的综合治疗 [J].

- 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16(6): 389.
- [4] 许玲, 王德全, 任建民, 等. 2 型糖尿病患者抑郁的患病率及其危险因素 [J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(1): 46-50.
- [5] 应纪祥, 钟莉, 张婷, 等. 卡格列净治疗 2 型糖尿病的疗效观察 [J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(4): 153-157.
- [6] 李桃荣, 宁尚侠. 那格列奈治疗 2 型糖尿病的临床观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(9): 865-866.
- [7] 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.
- [8] 关子安. 现代糖尿病学 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2000.
- [9] 付陈超, 张传芳, 杨静, 等. 2 型糖尿病患者生活质量量表的修订与考评 [J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(1): 60-65.
- [10] 李建生, 余学庆. 老年 2 型糖尿病患者生存质量及其影响因素分析 [J]. 中国老年学杂志, 2003, 23(10): 659-661.
- [11] 陆菊明, 纪立农, 郭晓蕙, 等. 中国 2 型糖尿病患者人胰岛素治疗状况调查的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(9): 803-806.
- [12] White W B, Cannon C P, Heller S R, *et al.* Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1327-1335.
- [13] 李光伟. 胰岛素抵抗和 β 细胞功能不良在 2 型糖尿病发病上的作用 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(3): 250-254.
- [14] Dunstan D W, Daly R M, Owen N, *et al.* High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(10): 1729-1736.
- [15] 朱大龙. 炎症与 2 型糖尿病 [J]. 中国糖尿病杂志, 2006, 14(1): 73-74.
- [16] 夏芳, 阿荣, 叶立英, 等. 卡格列净联合甘精胰岛素对首诊 2 型糖尿病患者的疗效 [J]. 浙江实用医学, 2019, 24(4): 260-262.
- [17] 周剑, 孙海燕, 何勇, 等. 那格列奈治疗 2 型糖尿病的临床观察 [J]. 安徽医科大学学报, 2003, 38(6): 458-460.
- [18] 曹洋. 2 型糖尿病患者血脂水平变化及其临床研究 [J]. 检验医学与临床, 2007, 4(10): 1017.
- [19] 张晓平, 刘冬妍. 2 型糖尿病血管并发症 TNF- α 、t-PA/PAI-1 变化 [J]. 中国医科大学学报, 2006, 35(4): 438-439.

[责任编辑 金玉洁]