

达格列净联合比格列酮治疗 2 型糖尿病的临床研究

李明政, 吕凌波

深圳市第二人民医院 内分泌科, 广东 深圳 518000

摘要: **目的** 探讨达格列净片联合吡格列酮片治疗 2 型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月深圳市第二人民医院收治的 86 例 2 型糖尿病患者纳入本研究, 根据用药方案之间的差异将患者分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组于早饭前口服吡格列酮片, 2 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上于早晨口服给予达格列净片, 0.5 片/次, 1 次/d。两组患者均治疗 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血糖指标、氧化应激指标水平。**结果** 治疗后, 对照组、治疗组总有效率分别为 72.1%、90.7%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹胰岛素 (FINS) 水平均显著降低, 胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血糖指标均明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX)、超氧化物歧化酶 (SOD)、总抗氧化能力 (T-Aoc) 水平均显著升高, 丙二醛 (MDA) 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组氧化应激指标均明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 达格列净片联合吡格列酮片治疗 2 型糖尿病具有较好的临床疗效, 可改善患者血糖水平, 缓解氧化应激状态, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 达格列净片; 吡格列酮片; 2 型糖尿病; 血糖指标; 氧化应激指标

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)07-2160-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.050

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

LI Ming-zhen, LÜ Ling-bo

Department of Endocrinology, Shenzhen No.2 People's Hospital, Shenzhen 51800, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of Dapagliflozin Tablets combined with Pioglitazone Tablets in treatment of type 2 diabetes. **Methods** Patients (86 cases) with type 2 diabetes in Shenzhen No.2 People's Hospital from January 2018 to January 2019 were divided into control and treatment groups according to differences between regimens, and each group had 43 cases. Patients in the control group were *po* administered with Pioglitazone Tablets before breakfast, 2 tablets/ time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Dapagliflozin Tablets at morning on the basis of the control group, 0.5 tablet/ time, once daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and levels of blood glucose indexes and oxidative stress indicators before and after treatment in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 72.1%, which was significantly lower than 90.7% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FBG, 2 h PG, HbA1c, and FINS in two groups were significantly decreased, but GLP-1 levels were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the levels of blood glucose indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of GSH-PX, SOD, and T-Aoc in two groups were significantly increased, but MDA levels were significantly decreased ($P < 0.05$). And the levels of oxidative stress indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin Tablets combined with Pioglitazone Tablets has a good effect in the treatment of type 2 diabetes, can improve blood sugar level and alleviate oxidative stress, which has a certain clinical application value.

Key words: Dapagliflozin Tablets; Pioglitazone Tablets; type 2 diabetes; blood glucose index; oxidative stress indicator

收稿日期: 2019-04-28

作者简介: 李明政 (1975—), 男, 主治医师, 本科, 研究方向为妊娠期相关内分泌疾病。E-mail: litxs@163.com

2型糖尿病是临床发病率最高的内分泌系统疾病之一,以慢性持续性高血糖状态为主要临床特征,并伴有胰岛 β 细胞功能降低和胰岛素抵抗,若未得到有效治疗可引起糖尿病足、糖尿病肾病、糖尿病末梢神经病变、高血糖性昏迷、酮酸症中毒、糖尿病眼病等并发症。随着我国社会的不断发展,国民生活水平日益得到提高,我国糖尿病的患病人数也在逐年增高,且还具有逐渐年轻化的趋势,对人民的生命健康造成严重影响^[1-2]。达格列净是一种临床常用的钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂,临床上用于治疗2型糖尿病等内分泌系统疾病^[3]。吡格列酮可有效抑制肝脏的糖生成作用,减少胰岛素抵抗性,临床多用于2型糖尿病的治疗^[4]。为此,本研究选取深圳市第二人民医院收治的86例2型糖尿病患者纳入本研究,采用达格列净片联合吡格列酮片进行治疗,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月—2019年1月深圳市第二人民医院收治的86例2型糖尿病患者纳入本研究,其中男性44例,女性42例,年龄27~60岁,平均 (45.68 ± 4.62) 岁,病程4.15~10.08年,平均病程 (9.32 ± 1.02) 年;体质量指数(BMI) $22.35 \sim 26.72 \text{ kg/m}^2$,平均BMI $(25.61 \pm 3.24) \text{ kg/m}^2$ 。

入组标准:(1)根据《中国2型糖尿病防治指南》中标准^[5],诊断2型糖尿病的患者;(2)年龄18~60岁,且病程至少3年的患者;(3)病情稳定,未出现严重并发症的患者;(4)医院伦理委员会批准,本人签订知情同意书。

排除标准:(1)同时患严重心、肝、肾功能异常的患者;(2)孕妇、哺乳期或有怀孕需求的妇女;(3)伴有糖尿病肾病、糖尿病末梢神经病变、高血糖性昏迷、酮酸症中毒等严重并发症的患者;(4)同时患有严重感染、恶性肿瘤、严重精神分裂、严重抑郁症等疾病的患者。

1.2 药物

达格列净片,阿斯利康制药公司生产,规格10 mg/片,产品批号98110924、98092411、97108931;吡格列酮片,石药集团远大制药有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号98110924、98092411、97108931。

1.3 分组和治疗方法

根据用药方案之间的差异将患者分为对照组

和治疗组,每组各43例。对照组中男性21例,女性22例,年龄27~58岁,平均 (45.13 ± 4.53) 岁,病程4.27~10.01年,平均 (9.28 ± 1.01) 年;BMI $22.73 \sim 26.47 \text{ kg/m}^2$,平均 $(25.34 \pm 3.17) \text{ kg/m}^2$ 。治疗组中男性24例,女性40例,年龄27~60岁,平均 (45.84 ± 4.79) 岁,病程4.15~10.08年,平均 (9.41 ± 1.06) 年;BMI $22.35 \sim 26.72 \text{ kg/m}^2$,平均 $(25.98 \pm 3.32) \text{ kg/m}^2$ 。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义,具有临床可比性。

两组均进行降血糖常规治疗,包括健康教育、给予适当的运动、给予饮食控制、自我管理。对照组于早饭前口服吡格列酮片,2片/次,1次/d。治疗组在对照组的基础上于早晨口服给予达格列净片,0.5片/次,1次/d。两组患者均治疗3个月。

1.4 疗效判断标准^[6]

理想控制为治疗后空腹血糖(FBG) $<6.1 \text{ mmol/L}$,餐后2 h血糖(2 h PG) $<7.2 \text{ mmol/L}$,24 h尿糖总量 $<5 \text{ g}$;较好控制为治疗后FBG $<7.2 \text{ mmol/L}$,2 h PG $<8.3 \text{ mmol/L}$,24 h尿糖总量 $<10 \text{ g}$;一般控制为治疗后FBG $<8.3 \text{ mmol/L}$,2 h PG $<10 \text{ mmol/L}$,24 h尿糖总量 $<15 \text{ g}$;控制差为血糖达不到上述标准。

总有效率=(理想控制+较好控制+一般控制)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血糖指标 治疗前后,采用己糖激酶法检测两组FBG、2 h PG水平,采用化学发光法检测两组胰高血糖素样肽1(GLP-1)水平,采用高效液相色谱法检测两组糖化血红蛋白(HbA1c)水平,采用酶联免疫法检测两组空腹胰岛素(FINS)水平。

1.5.2 氧化应激指标 治疗前后,采用酶联免疫法检测两组外周血中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、超氧化物歧化酶(SOD)水平,采用化学发光法检测两组外周血中总抗氧化能力(T-Aoc)、丙二醛(MDA)水平。

1.6 不良反应观察

观察两组患者药物不良反应发生情况。

1.7 统计学处理

根据SPSS 22.0进行数据分析,以百分数表示计数资料,采用 χ^2 检验;以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组理想控制16例,较好控制11

例,一般控制4例,总有效率为72.1%;治疗组理想控制21例,较好控制10例,一般控制8例,总有效率为90.7%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者血糖指标比较

治疗后,两组FBG、2 h PG、HbA1c、FINS水平均显著降低,GLP-1水平显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后

治疗组血糖指标均明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者氧化应激指标比较

治疗后,两组GSH-PX、SOD、T-Aoc水平均显著升高,MDA水平显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组氧化应激指标均明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	理想控制/例	较好控制/例	一般控制/例	控制差/例	总有效率/%
对照	43	16	11	4	12	72.1
治疗	43	21	10	8	4	90.7*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组患者血糖指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

Table 2 Comparison on blood glucose index between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

组别	观察时间	FBG/(mmol·L ⁻¹)	2 h PG/(mmol·L ⁻¹)	GLP-1/(ng·mL ⁻¹)	HbA1c/%	FINS/(μU·mL ⁻¹)
对照	治疗前	9.67±1.01	11.21±1.24	3.31±0.34	9.45±0.98	13.13±1.26
	治疗后	7.12±0.75*	8.78±0.87*	4.36±0.46*	7.11±0.76*	9.43±0.05*
治疗	治疗前	9.78±1.04	11.26±1.25	3.37±0.35	9.56±0.96	13.57±1.31
	治疗后	5.87±0.57*▲	6.51±0.65*▲	4.93±0.51*▲	6.36±0.64*▲	7.26±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3 两组患者氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

Table 3 Comparison on oxidative stress index between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

组别	观察时间	GSH-PX/(ng·L ⁻¹)	SOD/(U·L ⁻¹)	MDA/(mg·mL ⁻¹)	T-Aoc/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	155.23±15.66	28.94±2.85	4.94±0.51	19.89±1.92
	治疗后	185.90±18.64*	34.56±3.87*	3.82±0.39*	24.68±2.37*
治疗	治疗前	156.83±15.94	29.12±2.90	4.85±0.48	19.28±1.93
	治疗后	211.90±22.64*▲	41.05±4.48*▲	3.14±0.31*▲	31.45±3.36*▲

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 两组患者不良反应比较

治疗期间,两组均未出现明显的不良反应。

3 讨论

2型糖尿病是内分泌科最常见的代谢性疾病之一,尽管目前临床对于该疾病的具体致病因素仍未研究清楚,但多数学者认为2型糖尿病的发生与环境因素、饮食因素、遗传因素密切相关,且长期代谢紊乱、持续高血糖等病变可造成全身组织器官,尤其是神经系统、心血管系统、肝肾系统功能障碍,

严重威胁患者健康^[7]。近年来,随着我国社会经济的发展,2型糖尿病的发病率呈逐年增高的趋势,已发展成为继心脑血管病及恶性肿瘤之后死亡率最高的非传染性疾病^[8]。如何对2型糖尿病展开有效的治疗是临床迫切需要解决的一大课题。

达格列净是临床常用的降血糖药物,能够通过抑制钠-葡萄糖转运蛋白2来降低肾脏滤过葡萄糖的重吸收作用,并降低葡萄糖的肾阈值,可有效促进循环系统中多余的葡萄糖通过尿液被排除体外,

最终达到在不增加胰岛素分泌的前提下控制血糖的目的^[9]。吡格列酮是临床常用的噻唑烷二酮类抗糖尿病药物,可降低肝脏、外周组织的胰岛素抵抗作用,从而增加依赖胰岛素的葡萄糖分解,并减少肝糖原的输出,临床常用于治疗2型糖尿病^[10]。因此,本研究对2型糖尿病患者采用达格列净联合吡格列酮进行治疗。结果表明,治疗后,治疗组有效率显著高于对照组($P<0.05$),FBG、2 h PG、GLP-1、HbA1c 及 FINS 等血糖指标的改善程度明显优于对照组 ($P<0.05$),提示达格列净联合吡格列酮可有效提高2型糖尿病的疗效,改善患者血糖水平。

大量研究结果证实,GSH-PX 是生物体内存在的一种抗氧化酶,将过氧化物还原为不具有毒性的水合羟基化合物,以免它们形成强氧化活性的自由基重新对其他不饱和脂肪酸分子产生过氧化作用;SOD 是需氧生物的内生性氧自由基清除剂之一,对机体维持氧化与抗氧化平衡起到重要作用;MDA 是脂质过氧化物产物,可使蛋白质核酸脂类发生交联,使细胞突变、衰老、生物膜变性或死亡。2型糖尿病患者 T-Aoc 明显减弱,说明机体中防御体系被破坏,引起自由基无法被清除而大量堆积,提高了对胰岛 β 细胞的破坏作用^[11-13]。由此可见,GSH-PX、SOD、MDA、T-Aoc 均是机体最常见的氧化因子,对上述指标进行检测可有效反映人体的氧化应激水平。本研究中,治疗后,治疗组 GSH-PX、SOD、MDA、T-Aoc 等氧化应激指标的改善程度显著优于对照组 ($P<0.05$),提示达格列净联合吡格列酮可缓解疾病所致氧化应激损伤。

综上所述,达格列净片联合吡格列酮片治疗2型糖尿病具有较好的临床疗效,可改善患者血糖水

平,缓解氧化应激状态,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 杨维娜,李冬民,曹三成,等. 2型糖尿病各并发症及影响因素的临床分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(8): 573-575.
- [2] 徐瑜,毕宇芳,王卫庆,等. 中国成人糖尿病流行与控制现状-2010 年中国慢病监测暨糖尿病专题调查报告解读 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(3): 184-186.
- [3] 朱路,李华荣. 达格列净:中国的首个 SGLT2 抑制剂 [J]. 实用药物与临床, 2017, 20(11): 1344-1347.
- [4] 方 玲. 新的胰岛素增敏剂—吡格列酮 [J]. 中国临床药理学杂志, 2002, 19(4): 284-287.
- [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]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [6] 吴少祯. 常见疾病的诊断及疗效判断标准 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 274-275.
- [7] 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.
- [8] 郑丽,徐涛. 糖尿病研究进展 [J]. 生命科学, 2012, 24(7): 606-610.
- [9] 倪 倩,封宇飞,裴艺芳,等. 达格列净的药理及临床研究概述 [J]. 中国药师, 2014, 17(11): 1947-1949.
- [10] 程书权,李本全,马红甫. 吡格列酮治疗糖尿病应用进展 [J]. 世界临床药物, 2001, 22(2): 108-109.
- [11] 陈蕴清,张卫平. 糖尿病患者血清 SOD 和 MDA 的检测及临床意义 [J]. 河北医学, 2000, 6(5): 427-429.
- [12] 辛 琪,周菊明. 糖尿病患者血清中 GSH-PX 活性测定和分析 [J]. 东南大学学报: 医学版, 1994, 13(2): 105.
- [13] 郑小丽,王凤玲,范 洪,等. 检测 II 型糖尿病患者总抗氧化能力的临床意义 [J]. 现代诊断与治疗, 1999, 10(3): 144-145.