- (4):375-378.
- [4] 吴辉,常静,丁家望,等. 从不同国际高血压治疗指南看老年及老老年高血压的治疗策略[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15(3):334-336.
- [5] 俞蔚,严静,章一丰,等. 浙江三市社区老年人高血压前期和高血压患病及心血管病危险因素调查[J]. 中华老年医学杂志,2014,33(6):668-671.
- [6] 郭芳,赵颖馨,曹春林,等. 老年隐性高血压患者家庭自测血压变异性与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15(9):937-940.
- [7] 何永辉,赵建祥,邓新桃,等. 高血压左心室肥厚影响因素分析[J]. 现代仪器与医疗,2015,21(1):88-89.
- [8] HULLEMAN JD, BROWN SJ, ROSEN H, et al. A high-throughput cell-based gaussia luciferase reporter assay for identifying modulators of fibulin-3 secretion [J]. JBS, 2013,18(6):647-658.
- [9] 李春雷,张峰. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液治疗脑梗死的疗效及对血清中 Fibulin-5、vWF 和 P-选择素的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,9(9):2406-2408.
- [10] 赵辉,徐广会,秦新月,等. 急性期脑梗死患者血清 fibulin-5 水平及其与病情的关系[J]. 中国全科医学,2013,16(33):3920-3922.
- [11] 黄蔡华,彭绍蓉. 高血压患者血清胱抑素 C 与心室重构的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15(9):979-980.
- [12] 袁侨英,肖利,李学军,等. 老年高血压患者并发症及特征分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15(3):239-240.
- [13] 林星池,丁彦春. 炎症介质在高血压左心室重构中的作用[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2014,7(7):1319-1324.
- [14] 赵宇,杨莉莉,吕英慧,等. 老年高血压患者社区治疗和管理的效果观察[J]. 中华老年医学杂志,2013,32(5):490-492.
- [15] 贾韵平,胡松,魏华,等. 乙醛脱氢酶 2 基因多态性与老年 H 型高血压的相关性研究[J]. 中华老年医学杂志,2015,34(3):234-237.

(收稿日期:2016-07-13)

· 论著 ·

西格列汀与格列齐特缓释片联用甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病的疗效与安全性评价

张丹丹^a, 李会英^a, 毛玉山^b, 吴伦^a, 黄静^a

(宁波大学医学院附属医院, a 药剂科, b 内分泌科, 宁波 315020)

[摘要] 目的 对西格列汀与格列齐特缓释片联合甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 的疗效和安全性进行比较。**方法** 以 83 例 T2DM 患者为研究对象,按照随机数字表法分为观察组与对照组。观察组使用西格列汀联合甘精胰岛素的用药方案,对照组使用格列齐特缓释片联合甘精胰岛素的用药方案。均治疗 16 周,监测治疗前后空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2hPG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、空腹胰岛素水平 (FIns)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、体质指数 (BMI) 等指标以及胰岛素用量、不良反应的发生情况。**结果** 治疗后两组的血糖控制均改善,FPG、2hPG、HbA_{1c}、HOMA-IR 水平较治疗前均明显下降,FIns 均明显升高 ($P < 0.05$)。治疗后水平比较,对照组 FPG 降低较观察组明显 ($P < 0.05$),但是观察组 2hPG 降低更明显 ($P < 0.05$);HbA_{1c} 达标率、HOMA-IR 两组间前后差值比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组的 BMI 水平较对照组下降了 6.25%,胰岛素用量减少了 12.92%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。安全性方面,观察组低血糖的发生率 (2.38%),与对照组 (9.76%) 比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 西格列汀联用甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病使血糖控制良好,安全性高。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 格列齐特; 二肽基肽酶 IV 抑制剂

中图分类号: R587.1 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.01.021

Comparison of the efficacy and safety of the sitagliptin plus glargine insulin or the gliclazide plus glargine insulin in patients with type 2 diabetes Zhang Dandan*, Li Huiying, Mao Yushan, Wu Lun, Huang Jing (* Department of

基金项目: 宁波大学校级科研项目 (XY16048)

作者简介: 张丹丹, 主管药师, Email: dannizdd@163.com

Pharmacy, the Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315020, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of the sitagliptin plus glargine insulin or the gli-clazide plus glargine insulin in patients with type 2 diabetes. **Methods** Eighty-three patients with type 2 diabetes were randomly assigned to 2 group. The observation group was treated with sitagliptin plus glargine insulin, and control group was treated with gli-clazide plus glargine insulin. The duration of treatment was 16 weeks. FPG, 2hPG, HbA_{1c}, FIns, HOMA-IR, BMI, insulin dosage and adverse events were recorded. **Results** Glycemic control was improved in both groups. FPG, 2hPG, HbA_{1c}, HOMA-IR were significantly decreased compared to pretreatment, FIns were significantly increased ($P < 0.05$), FPG in control group were lower than those in observation group ($P < 0.05$), but 2hPG in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$); HbA_{1c} targeting rate, HOMA-IR between the two groups had no significant difference. But the BMI level in observation group down by 6.25% compared with control group, also the insulin dose was reduced by 12.92%, the difference was statistically significant. There was significant difference between observation group (2.38%) and control group (9.76%) in the proportion of hypoglycemia too. **Conclusion** Sitagliptin combined with glargine had better effect safety in the treatment of type 2 diabetes.

[Key words] Diabetes mellitus, type 2; Gli-clazide; Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors

近年来,2型糖尿病(T2DM)的患病率正逐年提高。西格列汀是二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂,是治疗T2DM的一种新型药物,通过选择性抑制二肽基肽酶-4的活性,增加内源性胰升血糖素样肽-1和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽水平,调节血糖水平。磺脲类药物是最早和应用最广泛的口服降糖药,格列齐特缓释片是其中的最有代表性的药物之一,具有良好的降糖效果。本研究旨在以格列齐特缓释片联合甘精胰岛素为对照,评价西格列汀联合甘精胰岛素的疗效和安全性,为患者筛选更好的治疗方案提供实验依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2015年9月至2016年6月在我院就诊的T2DM患者83例。男45例,女38例;平均年龄(62.1 ± 4.1)岁;平均病程(5.5 ± 1.5)年;纳入标准:①饮食控制与口服2种口服降糖药(OAD)治疗1年以上,且近期血糖控制不理想,未使用胰岛素及DPP-4抑制剂治疗者;② $7\% \leq$ 糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $\leq 10\%$, $8.0 \text{ mmol/L} \leq$ 空腹血糖(FPG) $\leq 13.0 \text{ mmol/L}$ 者。排除标准:①1型糖尿病;②伴有严重心、肝、肺肾疾病及胰腺炎病史者和慢性肠道功能紊乱;③糖尿病急性并发症;④外伤、感染等应激状态及手术者。

1.2 方法 将受试者经过常规健康教育后,再进行强化个体化饮食、运动治疗,指导用药。在调脂、降压的基础上,掌握血糖自我监测常识和方法。按随机数字表法分成两组,42例使用DPP-4抑制剂西格列汀(杭州默沙东制药有限公司生产)联合甘精胰岛素(赛诺菲安万特公司生产)(观察组),41例使

用格列齐特缓释片(天津施维雅制药有限公司生产)联合甘精胰岛素进行治疗,均为期16周。两组按照年龄、病程、血压、血脂等一般情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

两组均采用甘精胰岛素每晚睡前皮下注射,起始剂量为 $0.1 \sim 0.2 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,目标血糖 $4.4 \text{ mmol/L} \leq \text{FPG} \leq 7.0 \text{ mmol/L}$,餐后2h血糖(2hPG) $< 9.0 \text{ mmol/L}$,每3天监测1次,依据空腹末梢血糖水平随时调整治疗剂量;观察组给予西格列汀100 mg,1次/天;对照组每日早餐时服用格列齐特缓释片60 mg,根据2hPG每3天调整剂量1次,最大量为每餐120 mg。治疗16周,治疗前后监测两组体质量指数(BMI)、FPG、2hPG、HbA_{1c}、空腹胰岛素(FIns),观察记录胰岛素用量、低血糖等不良反应。根据《中国2型糖尿病防治指南》将HbA_{1c} $< 7\%$ 设为达标值;安全性的评估指标主要是低血糖事件,定义为:血糖 $\leq 2.8 \text{ mmol/L}$,出现中枢神经系统症状,不能自行处理的低血糖事件定义为严重低血糖;以血糖 $\leq 3.9 \text{ mmol/L}$,有低血糖症状,能自行处理为轻度低血糖,并记录发生的时间、严重程度等。所有患者均签署知情同意书,研究方案经我院医院伦理委员会批准。

1.3 统计学处理 采用SPSS21.0软件分析数据,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血糖相关指标比较 治疗前FPG、2hPG、HbA_{1c}、FIns、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗16周后,观察组和对照组

FPG、2hPG、HbA_{1c}、HOMA-IR 均显著下降,FI_{ns} 均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组 FPG 降低较观察组明显,但是观察组 2hPG 降低更明显,HbA_{1c} 达标率 (HbA_{1c} < 7%) 观察组为 92.9% (39/42),对照组为 90.2% (37/41)。两组间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组间 HOMA-IR 治疗前后差值比较,差异无统计学意义。见表 1。

2.2 两组治疗前后 BMI、甘精胰岛素用量和安全性比较 16 周后,观察组的 BMI 水平较对照组下降了 6.25%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在两组的血糖指标达标相近的情况下,观察组甘精胰岛素的用量比对照组减少了 12.92%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗中两组均出现过低血糖的患者,均发生在餐前,进餐后缓解。观察组发生 1 例 (2.38%),对照组发生 4 例 (9.76%),两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。临床表现为大汗、黑蒙、饥饿感,其中对照组中 1 例出现意识不清的严重低血糖症状。观察组有 2 例患者曾出现腹痛、腹泻、恶心,经观察 3~5 d 后自行消失。见表 2。

3 讨论

糖尿病治疗的最终目标是减少并发症发生及改善预后。糖尿病并发症的发生不仅与血糖控制不佳有关,且与血糖波动、体质量增加等因素密切相关^[1]。DPP-4 抑制剂西格列汀是美国临床内分泌医师协会推荐的治疗 2 型糖尿病的一线药物,可通过抑制二肽基肽酶 IV 的活性增加胰高血糖素样肽 1

(GLP-1) 水平,促进胰岛素释放,有着无明显诱发低血糖、增加体质量、心脑血管相关疾病的优势^[2]。有报道称其在亚洲患者中应用降糖效果显著^[3]。

在 2 型糖尿病的自然病程中,患者 B 细胞功能呈进行性减退,长期口服降糖药治疗常常出现继发性失效,并且随着 HbA_{1c} 逐渐升高,此时加用基础胰岛素治疗可延缓病情发展。《中国糖尿病防治指南》^[4]指出,强化血糖治疗可显著降低 2 型糖尿病患者微血管和神经并发症。甘精胰岛素是通过 DNA 重组技术合成的一种长效人胰岛素类似物,在胰岛素的 A 链 21 位的门冬氨酸被甘氨酸取代,B 链 30a 和 30b 位各增加了一个精氨酸,从而提高了胰岛素的等位点 (pH 值 5.4 升至 6.4),注射到皮下 (pH 值约 7.4) 后形成细小的胰岛素微沉淀,在较长的时间能持续稳定地释放胰岛素单位,1 d 只需注射 1 次,作用时间可长达 24 h,作用平稳,无峰值,能模拟生理性胰岛素的分泌,在良好的血糖控制的同时可减少低血糖的发生,是 2 型糖尿病患者理想的基础胰岛素选择^[5]。本研究采用甘精胰岛素分别与西格列汀和格列齐特联用“一针一剂”方案,对多种口服抗糖尿病药物控制不佳的患者进行治疗。结果显示,两组治疗后 FPG、2hPG、HbA_{1c} 均较治疗前下降,血糖控制改善,血糖下降幅度相近,降糖力度相当,在血糖控制的有效性上具有可比性。

《中国 2 型糖尿病防治指南》强调血糖控制要个体化,避免发生低血糖,因低血糖反应不利于血糖控制,严重低血糖甚至可诱发或加重心脑血管病变。

表 1 两组治疗前后血糖相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HbA _{1c} (%)		FPG(mmol/L)		2hFG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	8.51 ± 1.05	6.47 ± 0.91	10.12 ± 1.43	6.01 ± 0.87	13.54 ± 3.30	9.01 ± 1.45
观察组	42	8.42 ± 0.96	6.58 ± 0.86 ^a	10.06 ± 1.32	6.21 ± 0.93 ^{ab}	13.24 ± 2.86	8.87 ± 1.31 ^{ab}

组别	例数	FI _{ns} (Mu/L)		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	6.48 ± 0.43	9.99 ± 1.67	3.01 ± 0.45	2.66 ± 0.19
观察组	42	6.56 ± 0.56	9.94 ± 1.65 ^a	3.05 ± 0.34	2.74 ± 0.25 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

表 2 两组治疗前后 BMI、甘精胰岛素用量和安全性比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI(kg/m ²)		甘精胰岛素用量(iu/d)		低血糖率(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	24.61 ± 3.1	25.27 ± 2.4	-	29.18 ± 4.32	-	9.76
观察组	42	24.81 ± 3.2	23.69 ± 1.9 ^{ab}	-	25.41 ± 3.53 ^b	-	2.38 ^b

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

所以,降糖方案的选择要尽可能减少 T2DM 患者低血糖的发生。因此,观察新型降糖药治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性很有必要。西格列汀可通过抑制二肽基肽酶Ⅳ的活性而增加活性肠促胰岛素的水平,促进胰岛素释放,这与磺酰脲类的作用机制不同,其有血糖依赖性,一般不会出现低血糖。当体内血糖浓度正常或升高时,肠促胰岛素,包括 GLP-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(GIP),可通过环磷腺苷的信号途径增加胰腺 P 细胞合成及释放胰岛素。而当血糖浓度降低时,GLP-1 不会促进胰岛素释放,也不会损伤机体对低血糖的正常胰高糖素释放^[6]。结果显示,观察组更少出现低血糖反应,与相关报道^[7-8]一致。

体质量的增加会成为糖尿病、心血管等事件的潜在风险因素,西格列汀恰恰有减轻体质量的作用,其作用机制与 DPP-4 抑制剂增加 GLP-1 水平有关,因为 GLP-1 有抑制食欲,延缓胃排空,会产生一定的饱腹感,并有增加能量消耗的作用^[9]。本研究中,观察组 BMI 基线水平较对照组下降,可能与对照组餐后血糖相对偏低,导致患者食欲增强及胰岛素注射量相对较大致使体质量增加有关。结果显示,两组在治疗后 BMI 比较,差异有统计学意义。

观察组与对照组在降低总体血糖水平的作用相似,但在降低 FPG、2hPG 方面各有差异,对照组 FPG 降低较观察组明显,但是 2hPG 降低观察组更明显,可能与两药的作用机制不同有关。据报道,肠促胰岛素产生的促胰岛素分泌效应约占餐后胰岛素分泌总量的 60%^[10],西格列汀通过抑制 DPP-4 而延缓肠促胰岛素的失活时间,促进营养物质介导的胰岛素释放,减少餐后血糖胰高血糖素分泌,进而控制餐后血糖。格列齐特为第二代磺脲类口服降糖药,通过促进 Ca²⁺ 向胰岛 B 细胞的转运而刺激胰岛素的分泌。不仅可以恢复对葡萄糖刺激时第一相胰岛素分泌高峰,而且增加第二相胰岛素分泌,同时能提高周围组织对葡萄糖的代谢作用,从而有效降低空腹血糖。

长期良好的血糖控制效果与胰岛素抵抗水平密切相关。本研究结果证实,两组患者 HOMA-IR 均明显下降,均有改善胰岛 B 细胞功能、改善胰岛素抵抗作用。格列齐特能刺激胰岛素分泌,改善胰岛 B 细胞的功能。西格列汀也能保护胰岛 B 细胞的功能,改善胰岛素抵抗^[11]。HOMA-IR 两组间前后差值比较,差异无统计学意义,说明在短期治疗中西格列观察组胰岛 B 细胞功能的改善情况并不明显优于治疗组。

综上所述,西格列汀作为治疗 2 型糖尿病的一种新型口服降糖药,由于其独特的作用机制,是 2 型糖尿病治疗方案中一个不错的选择。本研究中联用甘精胰岛素的治疗方案使血糖控制良好,安全性高,胰岛素用量更少,患者顺应性更好,有其特殊优势,值得临床推广应用。格列齐特联用甘精胰岛素更适合于 FPG 高的患者,但是有增加体质量、胰岛素用量增加,并有发生低血糖的风险。

参考文献

- [1] XU Y, WANG L, HE J, et al. Prevalence and Control of Diabetes in Chinese Adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-958.
- [2] MONAMI M, IACOMELLI I, MARCHIONNI N, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2010, 20(4): 224-235.
- [3] NONAKAKI, KAKKAWA T, SATO A, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, 79(31): 291-298.
- [4] 中华医学会糖尿病分会, 中国糖尿病防治指南(2013年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.
- [5] 刘文浩, 张树风, 程丽霞. 甘精胰岛素联合拜糖平对老年 2 型糖尿病氧自由基代谢的影响 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(1): 71-74.
- [6] 周玥, 何梅, 杨明, 等. GLP-1 受体激动剂与 DPP-4 抑制剂比较治疗 2 型糖尿病效果的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(12): 1459-1466.
- [7] MUSCELLI E, CASOLARO A, CASLDELLI A, et al. Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(8): 2818-2826.
- [8] 万里燕, 张策, 郭伟宏, 等. 西格列汀治疗 2 型糖尿病疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15(6): 306-313.
- [9] TONG J, SANDOVAL DA. Is the GLP-1 system a viable therapeutic target for weight reduction [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2011, 12(3): 187-195.
- [10] CLAWLA S, KAUSHIK N, SINGH NP, et al. Effect of addition of either sitagliptin or pioglitazone in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus on metformin: A randomized controlled trial [J]. J Pharmacol Pharmacother, 2013, 4(1): 27-32.
- [11] 李玲, 韩萍. 磷酸西格列汀对 2 型糖尿病降糖效果及对胰岛功能的保护作用 [J]. 实用药物与临床, 2013, 16(6): 496-498.

(收稿日期: 2016-09-19)