

达格列净联合二甲双胍对新诊断成人2型糖尿病患者的临床观察

徐娟^{1,2a}, 邱春娟^{2b}, 宫雯雯^{2a}, 李欣¹, 张予阳^{1*}

(1. 沈阳药科大学 生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016; 2. 中国人民解放军总医院第七医学中心 a. 药理科; b. 内分泌科, 北京 100700)

【摘要】目的: 比较钠-葡萄糖协同转运蛋白受体2 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2) 抑制剂达格列净联合二甲双胍在新诊断成人2型糖尿病患者中的临床效果。**方法:** 选取中国人民解放军总医院第七医学中心2017年10月至2018年12月收治的新诊断的成人2型糖尿病患者80例为研究对象, 随机分为2组, 每组40例, 对照组给予二甲双胍单药治疗, 观察组给予达格列净联合二甲双胍治疗, 2组均治疗16周。观察治疗前、治疗后患者的体质指数 (body mass index, BMI)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h 血糖 (2h postprandial blood glucose, 2hPG)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA_{1c})、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、血脂 [总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)]、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素6 (interleukin-6, IL-6) 的含量变化情况, 并对比2组治疗期间不良反应的发生情况。**结果:** 治疗后观察组的FBG、HbA_{1c}、BMI、2hPG、SBP、DBP、TC、TG、LDL-C、CRP、TNF- α 、IL-6水平低于对照组 ($t = -4.057$ 、 $t = -5.398$ 、 $t = -4.245$ 、 $t = -2.166$ 、 $t = -2.502$ 、 $t = -2.631$ 、 $t = -2.260$ 、 $t = -2.350$ 、 $t = -2.131$ 、 $t = -2.298$ 、 $t = -2.217$ 、 $t = -2.179$, $P < 0.05$); HDL-C水平与对照组比较, 差异无统计学意义 ($t = 0.604$, $P = 0.548$)。观察组的不良反应为胃肠道反应 (2例)、轻度泌尿系感染 (1例), 对照组的不良反应为胃肠道反应 (2例), 观察组和对照组不良反应总发生率分别为7.5%和5.0%, 差异无统计学意义 ($P = 1.000$)。**结论:** 达格列净联合二甲双胍可有效降低新诊断成人2型糖尿病患者的血糖、BMI、血压和血脂, 并改善患者部分炎症指标。

【关键词】 2型糖尿病; 达格列净; 二甲双胍

【中图分类号】 R977.15; R587.1

【文献标志码】 A **【文章编号】** 1672-3384(2019)07-0066-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.07.016

Clinical observation of dapagliflozin combined with metformin in the treatment of newly diagnosed adult type 2 diabetes mellitus patients

XU Juan^{1,2a}, QIU Chun-juan^{2b}, GONG Wen-wen^{2a}, LI Xin¹, ZHANG Yu-yang^{1*}

(1. School of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. a. Department of Pharmacology; b. Department of Endocrinology, the Seventh Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100700, China)

【Abstract】 Objective: To compare the clinical effects of sodium-dependent glucose transporters 2 (SGLT2) inhibitor dapagliflozin combined with metformin in the treatment of newly diagnosed adult type 2 diabetic patients. **Methods:** Eighty patients with newly diagnosed adult type 2 diabetes admitted in the Seventh Medical Center of PLA General Hospital from October 2017 to December 2018 were selected. They were randomly divided into two groups, with 40 patients in each group. The control group was given metformin, and the observation group was given dapagliflozin combined with metformin. Both of the patients were treated for 16 weeks. The body mass index (BMI), fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose

[收稿日期] 2019-03-29

[作者简介] 徐娟, 女, 大学本科, 主管药师; 研究方向: 临床药理; Tel: (010)66721842; E-mail: keyymen@163.com

[通信作者] *张予阳, 女, 博士, 教授; 研究方向: 药理学及临床药学; Tel: (024)23986303; E-mail: 501907879@qq.com

(2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and the adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the levels of FBG, HbA_{1c}, BMI, 2hPG, SBP, DBP, TC, TG, LDL-C, CRP, TNF- α , IL-6 in the observation group were lower than those in the control group ($t = -4.057, t = -5.398, t = -4.245, t = -2.166, t = -2.502, t = -2.631, t = -2.260, t = -2.350, t = -2.131, t = -2.298, t = -2.217, t = -2.179, P < 0.05$). The level of HDL-C was lower than that of the control group, and there was no significant difference ($t = 0.604, P = 0.548$). Two cases of gastrointestinal reaction and one case of urinary tract infection was occurred in the observation group, and two cases of gastrointestinal reaction were occurred in the control group. The total incidence rate of adverse reactions in the observation and the control groups was 7.5% and 5.0%, respectively, and there was no statistic difference in the two groups ($P = 1.000$). **Conclusion:** The combination of dapagliflozin and metformin could effectively reduce the blood glucose level, body mass index, blood pressure, and the blood lipid level, as well as improve the partial inflammation index of patients in the newly diagnosed adult type 2 diabetes patients.

【Key words】 type 2 diabetes; dapagliflozin; metformin

糖尿病是严重威胁人类健康的慢性疾病之一, 是一种以血糖增高为特征的代谢性疾病。患者在高血糖的同时, 往往还伴有肥胖、高血压、血脂异常等^[1-2]。长期高血糖状态也可诱导机体发生氧化应激反应, 最终导致大血管与微血管的不可逆损伤, 继而导致机体重要脏器损害^[3-6]。这不仅会严重危害人类的健康, 也给糖尿病患者的生活带来极大的负担, 导致其生活质量下降。本研究旨在探索达格列净联合二甲双胍的疗效以及对其体质指数、血脂、血压、炎症反应的影响。

1 资料与方法

1.1 资料

选择 2017 年 10 月至 2018 年 12 月于中国人民解放军总医院第七医学中心内分泌科新诊断成人 2 型糖尿病患者 80 例为研究对象, 随机分为对照组和观察组, 各 40 例。纳入标准: ①新诊断 2 型糖尿病患者, 诊断及分型标准依据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 1999 年标准; ②年龄 18 ~ 75 岁; ③体重指数 (body mass index, BMI) $\geq 24 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$; ④能够理解本研究的程序和方法。排除标准: ①对二甲双胍不耐受, 对达格列净成分过敏者; ②半年内发生酮症酸中毒、反复发生泌尿生殖感染者; ③妊娠及哺乳期妇女; ④正在接受肠外营养、甲亢、血液疾病者; ⑤既往恶性肿瘤、胰腺炎病史; ⑥既往酗酒、吸毒史; ⑦肝肾功能严重受损者; ⑧某些自身免疫性疾病, 且正在服用激素治疗者; ⑨甘油三酯 (triglyceride, TG) $> 5.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($500 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$); ⑩丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransaminase, ALT) > 3 倍正常

值上限, 或天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) > 3 倍正常值上限; 肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。本研究获得医院伦理委员会批准, 所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 所有纳入患者按照数字表法随机分为对照组与观察组, 每组各 40 例。

1.2.2 治疗方法 对照组给予盐酸二甲双胍片 (生产厂家: 中美上海施贵宝制药有限公司, 批准文号: 国药准字 H20023370, 规格: 0.5 g) 每次 500 mg, 每日 3 次, 三餐前服用; 观察组给予盐酸二甲双胍片每次 500 mg, 每日 3 次, 三餐前服用, 达格列净片 (生产厂家: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 批准文号: 国药准字 J20170040, 规格: 10 mg), 每次 1 片, 每日 1 次, 早餐前服用。2 组均连续治疗 16 周。治疗期间对 2 组患者同时给予糖尿病健康生活方式宣教, 指导其饮食及运动, 以血糖 $\leq 3.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 为低血糖判定标准, 指导患者服药, 并对重点患者进行用药监护。

1.2.3 观察指标 测量并记录患者治疗前后 BMI、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、餐后 2 h 血糖 (2h postprandial blood glucose, 2hPG)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA_{1c})、血压 (blood pressure, BP)、血脂 [总胆固醇 (total cholesterol, TC)、TG、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)]、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、

白细胞介素6 (interleukin 6, IL-6) 的含量。安全性评价指标包括低血糖、服药后不良反应。测量患者身高与体质量, 计算 BMI; 血压采用 HEM-7200 型欧姆龙血压计测量; HbA_{1c} 采用高效液相色谱法, 以伯乐 D-10 糖化血红蛋白分析仪及配套试剂测定; FBG 及 2hPG 采用己糖激酶法, TG 采用比色法, TC、LDL-C、HDL-C 采用酶比色法, 均以罗氏 Cobas c702 及配套试剂测定; TNF- α 和 IL-6 采用 ELISA 法, 以日本博乐公司生产的 BIORAO550 型酶标仪测定, 试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供, 分别由美国 Abcam 和 Abazyme 公司生产。

1.3 统计分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料用百分率 (%) 表示, 采用 *F* 精确概率法检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

观察组男性 22 例, 女性 18 例, 年龄 20 ~ 67 岁, 平均年龄 (42.8 \pm 11.2) 岁; 对照组男性 18 例, 女性 22 例, 年龄 22 ~ 69 岁, 平均年龄 (43.2 \pm 10.5) 岁。2 组患者在性别、年龄等方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组患者在年龄、性别, 以及 BMI、FBG、2hPG、HbA_{1c}、SBP、DBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C、CRP、TNF- α 、IL-6 水平等方面比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 治疗后 2 组患者各项指标情况

治疗后观察组的 FBG、HbA_{1c}、BMI、2hPG、SBP、DBP、TC、TG、LDL-C、CRP、TNF- α 、IL-6 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($t = -4.057$ 、 $t = -5.398$ 、 $t = -4.245$ 、 $t = -2.166$ 、 $t = -2.502$ 、 $t = -2.631$ 、 $t = -2.260$ 、 $t = -2.350$ 、 $t = -2.131$ 、 $t = -2.298$ 、 $t = -2.217$ 、 $t = -2.179$, $P < 0.05$); HDL-C 水平与对照组比较, 差异无统计学意义 ($t = 0.604$, $P = 0.548$), 见表 2。

2.3 不良反应发生情况

随访期间, 对照组发生胃肠道反应 2 例, 观察组发生胃肠道反应 2 例、轻度泌尿系感染 1 例, 经治疗后均好转; 2 组患者在试验期间均未发生低血

糖反应、酮症和酮症酸中毒。观察组和对照组患者不良反应总发生率分别为 7.5% 和 5.0%, 差异无统计学意义 ($P = 1.000$)。

表 1 2 组患者基本情况 ($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组 (n=40)	对照组 (n=40)	t 值	P 值
年龄(岁)	42.80 \pm 11.20	43.20 \pm 10.50	-0.165	0.869
BMI(kg \cdot m ⁻²)	26.70 \pm 2.70	27.10 \pm 3.60	-0.562	0.576
FBG(mmol \cdot L ⁻¹)	8.91 \pm 2.30	9.04 \pm 2.21	-0.258	0.797
2hPG(mmol \cdot L ⁻¹)	13.12 \pm 4.41	12.51 \pm 3.83	0.661	0.511
HbA _{1c} (%)	8.89 \pm 1.61	8.88 \pm 1.27	0.031	0.975
SBP(mmHg)	135.00 \pm 17.00	138.00 \pm 16.00	-0.813	0.419
DBP(mmHg)	83.00 \pm 7.00	82.00 \pm 8.00	0.595	0.554
TC(mmol \cdot L ⁻¹)	5.51 \pm 1.68	5.45 \pm 1.67	0.160	0.873
TG(mmol \cdot L ⁻¹)	3.19 \pm 1.34	3.23 \pm 1.51	-0.125	0.901
HDL-C(mmol \cdot L ⁻¹)	1.35 \pm 0.38	1.31 \pm 0.27	0.543	0.589
LDL-C(mmol \cdot L ⁻¹)	2.81 \pm 0.83	2.77 \pm 0.79	0.221	0.826
CRP(mg \cdot L ⁻¹)	2.89 \pm 1.18	2.82 \pm 1.14	0.270	0.788
TNF- α (ng \cdot mL ⁻¹)	6.89 \pm 2.40	6.91 \pm 2.34	-0.038	0.970
IL-6(ng \cdot mL ⁻¹)	2.87 \pm 1.72	2.92 \pm 1.56	-0.136	0.892

表 2 治疗后 2 组患者各项指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组 (n=40)	对照组 (n=40)	t 值	P 值
BMI(kg \cdot m ⁻²)	23.20 \pm 2.12 ^{**}	25.10 \pm 2.50	-4.245	<0.001
FBG(mmol \cdot L ⁻¹)	6.91 \pm 1.28 ^{**}	7.84 \pm 1.21	-4.057	<0.001
2hPG(mmol \cdot L ⁻¹)	9.12 \pm 2.98 [*]	10.62 \pm 3.21	-2.166	0.033
HbA _{1c} (%)	6.61 \pm 0.93 ^{**}	7.82 \pm 1.07	-5.398	<0.001
SBP(mmHg)	122.00 \pm 12.00 [*]	136.00 \pm 13.00	-2.502	0.014
DBP(mmHg)	76.00 \pm 4.00 [*]	82.00 \pm 6.00	-2.631	0.010
TC(mmol \cdot L ⁻¹)	4.81 \pm 1.41 [*]	5.39 \pm 1.36	-2.260	0.027
TG(mmol \cdot L ⁻¹)	1.96 \pm 1.30 [*]	3.12 \pm 1.43	-2.350	0.021
HDL-C(mmol \cdot L ⁻¹)	1.36 \pm 0.46	1.31 \pm 0.25	0.604	0.548
LDL-C(mmol \cdot L ⁻¹)	2.16 \pm 0.54 [*]	2.78 \pm 0.67	-2.131	0.036
CRP(mg \cdot L ⁻¹)	2.12 \pm 0.98 [*]	2.65 \pm 1.08	-2.298	0.024
TNF- α (ng \cdot mL ⁻¹)	6.21 \pm 2.12 [*]	6.87 \pm 2.55	-2.217	0.030
IL-6(ng \cdot mL ⁻¹)	2.43 \pm 1.01 [*]	2.90 \pm 1.46	-2.179	0.032

注:与对照组比较^{*} $P < 0.05$;与对照组比较^{**} $P < 0.01$

3 讨论

达格列净为钠-葡萄糖协同转运蛋白受体 2 (sodium-glucose cotransporter receptor 2, SGLT2) 抑制剂, 是一种新型降糖药。近年来研究发现, 达格列净和二甲双胍合用, 能更好地降低患者的血糖、体

质指数^[7-9]。本研究结果显示,2组患者经治疗后,观察组的FPG、2hPG、HbA_{1c}水平和BMI均低于对照组,且无低血糖事件的发生。SGLT2是分布于肾小管近曲小管S1段的一种低亲和力、高容量的葡萄糖特异性转运载体,介导了近90%葡萄糖的重吸收。达格列净可特异性地抑制SGLT2,通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,促进尿糖排泄而达到降低血糖的作用^[10-12]。同时,由于达格列净在促进大量葡萄糖从尿液中排出的同时,增加了泌尿生殖道局部的葡萄糖浓度,从而导致细菌和霉菌感染的机会增加,但多数为轻到中度感染,常规抗感染治疗有效。因此,使用该药物期间,需嘱咐患者注意个人卫生,多喝水^[13]。本研究结果还显示,观察组中有1例患者在治疗期间出现了轻度泌尿系统感染,治疗后好转,这也与SGLT2抑制剂的其他临床研究结果^[14]基本一致。因此,达格列净在新诊断血糖控制不佳的2型糖尿病患者中可以显著降低患者的血糖与体质量,且安全性良好。

目前,关于达格列净有效降低2型糖尿病患者炎症因子水平的研究报道尚较少,本研究结果显示,2组患者治疗后CRP、TNF- α 、IL-6水平均降低,且观察组效果更加显著。由于慢性炎症因子在2型糖尿病发病机制中起到重要作用,其中IL-6通过促进B细胞活化,分泌大量的IgG,介导B细胞凋亡;在血管内皮细胞表面广泛分布的TNF- α 会导致血管通透性增加,发生糖尿病大血管病变;CRP作为炎症反应相关指标,其水平与动脉粥样硬化形成有关,因此CRP水平的升高预示着糖尿病患者出现心血管事件的风险升高^[15]。达格列净通过有效降低患者炎症反应,进而降低糖尿病患者发生大血管病变的风险。因此,达格列净能显著降低新诊断血糖控制不佳的2型糖尿病患者的炎症反应因子水平。此外,本研究进一步显示,患者服用达格列净后血脂和血压也出现了显著下降。

综上,达格列净在降糖、降低炎症反应的同时,也使患者的血脂、血压获益,可作为糖尿病患者更加有效、便捷、安全的降糖选择,达格列净联合二甲双胍的降糖方案,开辟了联合降糖的新路径,值得临床推广和应用。

【参考文献】

- [1] 吕秋菊,钟怡,张晋,等.口服降糖药钠葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂的研 究进展[J].华西药 学杂志,2017,32(3):326-329.
- [2] 刘冬,梁亚平,陈锦嫦,等.达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病临床观察[J].湖北科技学院学报(医学版),2018,32(3):202-204.
- [3] Lovegrove J A, Givens D I. Dairy food products: good or bad for cardiometabolic disease[J]. Nutr Res Rev, 2016, 29(2): 249-267.
- [4] Hu Y, Zhou X, Guo D H, et al. Effect of JYTK on antioxidant status and inflammation in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial[J]. Int J Endocrinol Metab, 2016, 4(1): e34400.
- [5] 徐瑾,陈士金,周卫平,等.肿瘤坏死因子 α 、白介素-6基因对高血糖“代谢记忆”调控作用的研究[J].中国糖尿病杂志,2015,23(10):927-930.
- [6] Haluzm M. Long-acting insulins in the treatment of type 2 diabetes and their position in the current treatment algorithm[J]. Vnitr Lek, 2017, 63(2): 87-92.
- [7] Choi C I. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors from natural products: discovery of next-generation antihyperglycemic agents[J]. Molecules, 2016, 21(9): 1136.
- [8] Qaseem A, Barry M J, Humphrey L L, et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the American college of physicians[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(4): 279-290.
- [9] Aschner P. New IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 132(10): 169-170.
- [10] 戴筱君,高斯,克新.地特胰岛素联合盐酸二甲双胍片治疗2型糖尿病疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(1):75-77.
- [11] 张存志,吕庆彪,赵建强.简述新型降糖药钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂[J].实用糖尿病杂志,2017,13(2):63-64.
- [12] 章丹,曾婷婷,徐海燕,等.达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病疗效观察[J].药物流行病学杂志,2018,27(10):637-639.
- [13] 黎风,何梅,刘福. SGLT2抑制剂治疗2型糖尿病伴肾损害患者的安全性和有效性的Meta分析[J].中国新药与临床杂志,2017,36(9):545-551.
- [14] 纪立农,郭立新,郭晓蕙,等.钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂临床合理应用中国专家建议[J].糖尿病天地临床,2016,10(12):544-548.
- [15] 付红军,谷晓岚,罗兰,等.甘精胰岛素联合磷酸西格列汀治疗老年2型糖尿病疗效及其对患者血清RBP4、Nesfatin-1表达的影响[J].疑难病杂志,2018,17(11):1221-1224.

(本文编辑:许媛媛)