

•糖尿病研究专题

恩格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病的效果及安全性研究

侯眼亮

(澧县第三人民医院内二科, 湖南 常德 415500)

【摘要】目的 探讨恩格列净联合吡格列酮治疗对 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能、血糖波动情况的影响, 并对其临床疗效及安全性进行评估。**方法** 选取澧县第三人民医院 2021 年 1 月至 2023 年 7 月收治的 80 例 2 型糖尿病患者, 以随机数字表法分组。对照组 (40 例) 采取吡格列酮治疗, 观察组 (40 例) 在对照组基础上加用恩格列净治疗, 两组患者均持续治疗 3 个月。比较两组患者临床疗效, 治疗前后胰岛 β 细胞功能、血糖波动情况, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组患者临床总有效率较对照组高, 但临床疗效等级资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后两组患者胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 较治疗前均降低, 且与对照组比, 观察组更低, 两组患者胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA- β) 较治疗前均升高, 且与对照组比, 观察组更高; 治疗后两组患者最大血糖波动幅度 (LAGE)、平均血糖波动幅度 (MAGE)、血糖标准差 (SDBG) 较治疗前均降低, 且观察组较对照组均更低 (均 $P<0.05$); 观察组不良反应总发生率低于对照组, 但经比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 恩格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病临床疗效确切, 可有效调节胰岛 β 细胞功能, 降低血糖波动幅度, 且不良反应较少, 安全性较高。

【关键词】 恩格列净; 吡格列酮; 2 型糖尿病; 疗效; 胰岛素抵抗; 血糖波动; 安全性

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.08.0004.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.08.002

2 型糖尿病作为糖尿病的最常见类型, 与体内胰岛 β 细胞功能缺陷、胰岛素抵抗有关, 患者体内血糖可异常升高, 胰岛 β 细胞分泌的胰岛素又无法使血糖降低, 最终导致血糖进一步升高, 并形成恶性循环, 从而对患者身体健康造成严重影响。吡格列酮作为噻唑烷二酮类降糖药, 可有效减少外周组织与肝脏的胰岛素抵抗, 增强胰岛素对葡萄糖的敏感性, 进而减少肝糖分泌, 有效控制血糖^[1]。但有研究发现, 吡格列酮等噻唑烷二酮类降糖药物与心力衰竭、体质量上升及水肿等风险的发生密切相关, 可导致患者耐受性与依从性降低, 难以维持后续治疗, 且单一药物作用并不理想^[2]。恩格列净属于钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂, 可抑制肾脏重吸收葡萄糖, 使肾糖阈值下调, 促进葡萄糖从尿液中排出, 从而有效减少患者体内多余葡萄糖, 降低血糖波动, 同时还可缩短治疗周期, 对提高该病的临床治疗效果有积极作用^[3]。基于此, 本研究旨在探讨恩格列净联合吡格列酮治疗对 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能、血糖波动情况的影响, 并对其临床疗效及安全性进行评估, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 7 月澧县第三人民医院收治的 2 型糖尿病患者 80 例, 以随机数字

表法分组, 各 40 例。对照组患者年龄 34~68 岁, 平均 (49.11 \pm 11.03) 岁; 病程 1~4 年, 平均 (1.66 \pm 0.33) 年; 男性 24 例, 女性 16 例。观察组患者年龄 32~69 岁, 平均 (48.62 \pm 10.62) 岁; 病程 1~3 年, 平均 (1.56 \pm 0.23) 年; 男性 25 例, 女性 15 例。比较两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 可比。诊断标准: 参照《2 型糖尿病基层诊疗指南 (实践版·2019)》^[4] 中的相关诊断标准。纳入标准: (1)符合上述诊断标准; (2)空腹血糖 \geq 7.0 mmol/L, 随机血糖 \geq 11.1 mmol/L; (3)糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 6.5%~9.5%; (4)近 3 个月未接受过糖皮质激素类治疗或激素代替治疗; (5)病程 \geq 6 个月。排除标准: (1)合并其他影响血糖、胰岛功能、血管内皮功能的疾病; (2)肝、肾功能不全; (3)对本研究所用药物过敏或吸收障碍; (4)存在酮症酸中毒病史; (5)认知功能障碍; (6)妊娠或哺乳期妇女。本研究经澧县第三人民医院医学伦理委员会批准, 且患者均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 均给予两组患者健康宣教、饮食控制、运动疗法等对症治疗。对照组患者以 1 次/d 的频率餐前口服盐酸吡格列酮片 [上海朝晖药业有限公司, 国药准字 H20070060, 规格: 15 mg/片 (按吡格列酮计)], 30 mg/次。观察组患者在对照组治疗基础上以 1 次/d 的频率口服恩格列净片 (四川科伦药业股份有限公司, 国药

作者简介: 侯眼亮, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 内分泌及代谢病学。

准字 H20203411, 规格: 10 mg/ 片), 10 mg/ 次。两组均治疗 3 个月。

1.3 观察指标 (1)临床疗效。于治疗 3 个月后评估临床疗效, 显效:HbA_{1c} 下降≥30%, 治疗后空腹血糖、餐后 2 h 血糖下降至正常范围(空腹血糖 3.8~6.2 mmol/L, 餐后 2 h 血糖≤7.8 mmol/L); 有效:HbA_{1c} 下降≥10% 但不足 30%, 治疗后空腹血糖、餐后 2 h 血糖有所下降但未恢复至正常范围; 无效:HbA_{1c} 下降<10%, 治疗后空腹血糖、餐后 2 h 血糖无变化^[5]。总有效率=[(显效+有效)例数/总例数]×100%。(2)胰岛 β 细胞功能。于治疗前后对两组患者胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)进行评估,HOMA-β=(20×空腹胰岛素)/(空腹血糖-3.5), HOMA-IR=(空腹胰岛素×空腹血糖)/22.5。(3)血糖波动情况。于治疗前后使用持续葡萄糖监测系统(Medtronic MiniMed, 型号:MMT-7715)对两组患者 72 h 血糖水平进行监测, 比较平均血糖波动幅度(MAGE)、最大血糖波动幅度(LAGE)、血糖标准差(SDBG)。(4)不良反应。记录两组患者治疗期间不良反应(头晕、水肿、心悸)发生情况。不良反应总发生率等于各不良反应发生率之和。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计学软件分析数据, 计数资料以[例(%)]表示, 采用 χ^2 检验, 等级资料比较采用秩和检验; 计量资料经 S-W 法检验证实符合正态分布, 以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 治疗前后比较采用配对 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者总有效率比较 观察组患者总有效率较对照组高, 但临床疗效等级资料比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05), 见表 1。

表 1 两组患者总有效率比较 [例 (%)]					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	18(45.00)	12(30.00)	10(25.00)	30(75.00)
观察组	40	24(60.00)	13(32.50)	3(7.50)	37(92.50)
<i>Z</i> 值			1.774		
<i>P</i> 值			>0.05		

表 3 两组患者血糖波动情况比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	LAGE		MAGE		SDBG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	11.84±2.13	8.71±2.25*	5.22±1.37	4.21±1.22*	3.05±0.58	2.32±0.43*
观察组	40	12.12±2.32	6.84±2.09*	5.39±1.45	3.35±1.03*	3.16±0.67	1.84±0.38*
<i>t</i> 值		0.562	3.851	0.539	3.407	0.785	5.290
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, **P*<0.05。LAGE: 最大血糖波动幅度; MAGE: 平均血糖波动幅度; SDBG: 血糖标准差。

2.2 两组患者胰岛 β 细胞功能比较 治疗后两组患者 HOMA-IR 较治疗前均降低, 且观察组较对照组更低, 两组患者 HOMA-β 较治疗前均升高, 且观察组较对照组更高, 差异均有统计学意义(均 *P*<0.05), 见表 2。

表 2 两组患者胰岛 β 细胞功能比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	HOMA-IR		HOMA-β	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	3.12±0.29	2.11±0.71*	19.45±3.73	37.14±9.98*
观察组	40	3.08±0.35	1.58±0.57*	19.38±3.64	43.21±10.14*
<i>t</i> 值		0.557	3.682	0.085	2.698
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, **P*<0.05。HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; HOMA-β: 胰岛 β 细胞功能指数。

2.3 两组患者血糖波动情况比较 治疗后两组患者 LAGE、MAGE、SDBG 较治疗前均降低, 且观察组较对照组更低, 差异均有统计学意义(均 *P*<0.05), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生率比较 观察组患者不良反应总发生率低于对照组, 但经比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05), 见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生率比较 [例 (%)]					
组别	例数	头晕	水肿	心悸	总发生
对照组	40	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	4(10.00)
观察组	40	1(2.50)	0(0.00)	1(2.50)	2(5.00)
χ^2 值					0.180
<i>P</i> 值					>0.05

3 讨论

2 型糖尿病属于终身代谢性疾病, 发病原因尚未完全明确, 与遗传、环境等因素引起的胰岛素分泌障碍及胰岛功能受损密切相关, 可导致体内血糖异常升高, 对患者日常生活与身体健康造成威胁。随着疾病的发生发展, 多数 2 型糖尿病患者的胰岛 β 细胞功能会逐渐减退, 自身调节血糖能力也会逐渐降低, 机体血糖可出现较大波动, 并可通过氧化应激、炎症反应等多种途径导致多种慢性并发症, 如糖尿病肾病、糖尿病酮症酸中毒等, 严重时可威胁到患者的生命安全^[6]。因此, 寻找一种有效

的治疗方案以控制血糖水平并减少机体血糖波动尤为重要。

吡格列酮属于传统降糖药物,也是过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ) 激动药,可有效促进脂肪细胞分泌脂联素,并可通过抑制脂肪分解、降低游离脂肪酸水平来减轻胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性^[7]。但因 2 型糖尿病患者病程一般较长,单独用药难以发挥良好的血糖控制效果,且长期服用不良反应较多,会增加患者水肿、体质量增加的发生风险,患者依从性会随着病程进展逐渐降低,导致治疗具有一定的局限性。恩格列净为钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂,可抑制肾小管重吸收尿糖,促进葡萄糖随尿液排出,从而降低机体血糖浓度,其作用机制不依赖胰岛 β 细胞功能,且在降低患者体质量、控制血压、改善水肿方面有一定益处,与其他降糖药物联合使用对 2 型糖尿病患者而言是一种新的治疗途径^[8]。本研究中,观察组患者临床总有效率较对照组高,但临床疗效等级资料比较,差异无统计学意义,这提示恩格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病临床疗效确切。

糖尿病人群中, HOMA- β 指数会随着疾病的发生发展而偏离正常值, HOMA-IR 反映机体对胰岛素的抵抗程度,因此 HOMA- β 和 HOMA-IR 可用于评价机体的胰岛 β 细胞功能。本研究中,治疗后两组患者 HOMA-IR 均较治疗前降低,且与对照组比,观察组更低, HOMA- β 均较治疗前升高,且与对照组比,观察组更高,这提示恩格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病可有效调节胰岛 β 细胞功能,减轻机体胰岛素抵抗。吡格列酮可激活 PPAR- γ ,从而加速外周组织葡萄糖的代谢,保护胰岛 β 细胞;另一方面,吡格列酮还可通过 PPAR- γ 相关机制来减轻机体炎症因子的释放,从而缓解其对胰岛 β 细胞造成的损伤,避免胰岛 β 细胞凋亡,改善其功能^[9]。恩格列净降糖机制不依赖于胰岛 β 细胞,但其可快速降低机体血糖水平,控制血糖浓度相对稳定,从而可减少胰岛 β 细胞对胰岛素的分泌^[10]。在 2 型糖尿病患者中,血糖波动对患者的影响不亚于持续高血糖,本研究中,治疗后两组患者 LAGE、MAGE、SDBG 较治疗前均降低,且与对照组比,观察组均更低,这提示恩格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病可降低血糖波动幅度,维持机体血糖处于较为稳定的状态。吡格列酮可提高肝脏与外周对胰岛素敏感性,减轻机体对胰岛素的抵抗,从而控制机体血糖水平,改善糖脂代谢紊乱,进而稳定血糖浓度。恩格列净作为一种高选择性钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂,可抑制近端小管中钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 介导的葡萄糖重吸收,促进葡萄糖随尿液排出体外,从而降低机体血糖水平,为胰岛素降低血糖提供更多的时间,其与吡格列酮提高胰岛素敏感性的作用机制相结合,可有效减

轻机体血糖波动,维持血糖稳定^[11]。另外,本研究中,观察组不良反应总发生率低于对照组,这提示恩格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病不良反应较少,安全性较高。恩格列净通过抑制肾脏重吸收葡萄糖的方式降低血糖,因此可减轻机体肾损伤,并改善机体糖脂代谢紊乱,在降低机体体质量、降低血压、改善心功能方面也有较好的效果,因此应优先选择联合用药,该方案对 2 型糖尿病患者而言安全性更高^[12]。

综上,恩格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病临床疗效确切,可有效调节胰岛 β 细胞功能,降低血糖波动幅度,且不良反应较少,安全性较高,可为临床治疗 2 型糖尿病提供参考。

参考文献

- [1] 孙凌,杭玮,邓国忠.二甲双胍联合吡格列酮治疗非酒精性脂肪性肝病合并 2 型糖尿病患者疗效研究[J].实用肝脏病杂志,2022,25(6): 804-807.
- [2] 田江坤,吴晓雪.达格列净片联合吡格列酮片治疗 2 型糖尿病疗效及对糖脂代谢指标的影响[J].贵州医药,2023,47(8): 1272-1273.
- [3] 王璐,魏安华,曾露,等.恩格列净治疗 2 型糖尿病有效性安全性和经济性的快速卫生技术评估[J].医药导报,2023,42(12): 1841-1849.
- [4] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.2 型糖尿病基层诊疗指南(实践版·2019)[J].中华全科医师杂志,2019,18(9): 810-818.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会,中华医学会内分泌学分会.中国成人 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略专家共识[J].中华糖尿病杂志,2020,12(1): 1-12.
- [6] 祁亚郁,赵敏素.吡格列酮二甲双胍联合胰岛素治疗单用胰岛素控制不佳的 2 型糖尿病的效果观察[J].中国实用医刊,2023,50(14): 105-108.
- [7] 苏江波.吡格列酮联合阿卡波糖治疗老年 2 型糖尿病合并高血压的临床效果[J].临床合理用药杂志,2021,14(20): 86-87.
- [8] 蒋莹,李华.恩格列净联合德谷胰岛素治疗 2 型糖尿病的疗效及安全性观察[J].贵州医药,2023,47(4): 565-566.
- [9] 轩兴铁,刘涛.利格列汀联合吡格列酮治疗二甲双胍无效糖尿病患者的临床疗效[J].医学理论与实践,2023,36(24): 4185-4187.
- [10] 杨素,陈晓正,陈曦,等.恩格列净联合德谷胰岛素治疗 2 型糖尿病的疗效及患者对糖脂代谢和胰岛素抵抗的影响[J].海南医学,2022,33(20): 2603-2606.
- [11] 阮丹丹,林勇,王寅.恩格列净联合吡格列酮二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床效果[J].中国医药,2022,17(3): 407-410.
- [12] 孙晓菲,范慧洁,田勇.恩格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(10): 2006-2010.