

2

刘璇¹, 陈珍珍²(西安市人民医院/西安市第四医院内分泌科¹, 老年病科², 陕西 西安 710004)

摘要:目的 探讨达格列净联合盐酸二甲双胍在2型糖尿病患者中的临床疗效。方法 收集2021年5月–2022年5月在西安市人民医院内分泌科就诊的160例2型糖尿病患者作为研究对象,按照随机数字表法将其分为对照组(80例)和治疗组(80例)。对照组给予盐酸二甲双胍治疗,治疗组采用达格列净联合二甲双胍治疗,比较两组糖脂代谢水平、胰岛功能指标及不良反应发生率。结果 两组治疗后血糖水平均下降,且治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后血脂水平(TG、TC、LDL-C)均下降,且治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后空腹胰岛素(FINS)、餐后2h胰岛素(2h INS)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)均升高,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均降低,且治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组不良反应发生率(11.25%)与对照组(17.50%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病患者,能有效改善血糖、胰岛功能,且不良反应的发生率低。

关键词:2型糖尿病;达格列净;盐酸二甲双胍;血糖水平;血脂水平;胰岛功能

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2025.02.021

文章编号:1006-1959(2025)02-0116-04

Clinical Efficacy of Dapagliflozin Combined with Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

LIU Xuan¹, CHEN Zhenzhen²(Department of Endocrinology¹, Department of Geriatrics², Xi'an People's Hospital/Xi'an Fourth Hospital,
Xi'an 710004, Shaanxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of dapagliflozin combined with metformin hydrochloride in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 160 patients with type 2 diabetes mellitus who were treated in the Department of Endocrinology of Xi'an People's Hospital from May 2021 to May 2022 were collected as subjects. They were divided into control group (80 patients) and treatment group (80 patients) according to the random number table method. The control group was treated with metformin hydrochloride, and the treatment group was treated with dapagliflozin combined with metformin. The levels of glucose and lipid metabolism, islet function indexes and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The blood glucose levels of the two groups decreased after treatment, and those of the treatment group were better than those of the control group, the difference were statistically significant ($P<0.05$). The blood lipid levels (TG, TC, LDL-C) of the two groups decreased after treatment, and those of the treatment group were better than those of the control group, the difference were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, fasting insulin (FINS), 2 h postprandial insulin (2 h INS), islet β cell function index (HOMA- β) in the two groups increased, and insulin resistance index (HOMA-IR) decreased, and those in the treatment group were better than the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the treatment group (11.25%) and the control group (17.50%) ($P>0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin combined with metformin can effectively improve the blood glucose and islet function of patients with type 2 diabetes mellitus, and the incidence of adverse reactions is low.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Dapagliflozin; Metformin hydrochloride; Blood glucose level; Blood lipid level; Islet function

随着国民生活水平的不断提高,我国糖尿病患者的发病率日益增高。超过95%的成人糖尿病患者患有2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM),到2040年可能会增加到6.42亿人^[1],预计到2045年将增至6.93亿^[2],糖尿病的防治成为人们关注的重点。单用口服药物降糖或在口服用药基础

上联合外源性胰岛素,虽然在糖尿病的血糖控制方面起到了积极作用,但仍存在一些不足,如不良反应多、用药依从性差等问题。近年来,新型糖尿病药物如钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT-2)抑制剂(代表药物如达格列净)已成为实现和保持血糖平稳控制的基石,特别是在合并糖尿病慢性并发症的患者中。钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)表达于肾小球近端小管中,是负责肾小管滤过的葡萄糖重吸收的主要转运体,而SGLT-2抑制剂,通过抑制SGLT-2,减少滤过葡萄糖的重吸收,降低葡萄糖的肾糖阈,增

作者简介:刘璇(1991.5-),女,甘肃天水人,硕士,主治医师,主要从事内分泌代谢常见疾病诊疗工作

通讯作者:陈珍珍(1991.2-),女,陕西宝鸡人,硕士,主治医师,主要从事内科常见疾病的诊疗工作

加尿糖排出,从而降低血糖。这类药物对于达到并保持血糖控制至关重要,特别是对于患有合并症的患者^[3,4],且具有较低的低血糖风险和其他有益的心血管效应。本研究旨在深入探讨达格列净在 2 型糖尿病治疗中的临床疗效,为临床治疗提供更为明确和科学的指导,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 5 月-2022 年 5 月在西安市人民医院内分泌科就诊的 160 例 2 型糖尿病患者作为研究对象。按照随机数字表法将其分为对照组和治疗组,每组 80 例。对照组男 42 例,女 38 例;年龄 41~68 岁,平均年龄(52.08±5.03)岁;病程 1~15 年,平均病程(6.61±2.10)年。治疗组男 41 例,女 39 例;年龄 40~65 岁,平均年龄(51.32±4.92)岁;病程 2~15 年,平均病程(6.74±1.96)年。两组性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会审批通过,患者及家属均签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 版)》^[5]中关于 2 型糖尿病的诊断标准(典型糖尿病症状,加随机血糖或口服糖耐量试验餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$);②患者意识清楚且临床资料完整。排除标准:①糖尿病酮症酸中毒或高渗高血糖昏迷或严重感染或合并肿瘤者;②妊娠或哺乳期妇女;③严重肝肾功能不全者;④药物过敏者;⑤精神异常者。

1.3 方法 对照组采用盐酸二甲双胍片(上海信宜天平药业有限公司,国药准字 H31020246,规格:0.25 g),0.5 g/次,3 次/d。治疗组在盐酸二甲双胍片的基础上联合达格列净(阿斯利康制药有限公司,国药准字 HJ20170119,规格:10 mg)治疗,10 mg/次,1 次/d。两组均持续治疗 3 个月后分析各项指标的变化。

1.4 观察指标

1.4.1 血糖水平 分别采集治疗前、后患者空腹及餐

后 2 h 静脉血,记录空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)和糖化血红蛋白值(HbA1c)并进行比较。

1.4.2 血脂水平 分别采集治疗前、后患者的空腹静脉血,记录血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)并进行比较。

1.4.3 胰岛功能 分别采集治疗前、后患者空腹及餐后 2 h 静脉血,记录空腹胰岛素(FINS),餐后 2 h 胰岛素(2 h INS),并计算胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-\beta=20 \times FINS/(FBG-3.5)$, $HOMA-IR=空腹血糖 \times FINS/22.5$ 。

1.4.4 不良反应发生率 记录两组使用药物后低血糖、恶心呕吐、头晕的发生情况,并进行比较。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理和分析。若计量资料符合正态分布,则采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;若计量资料符合非正态分布,则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用非参数检验。计数资料采用[n(%)]表示,行 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血糖水平比较 两组治疗后 FPG、2 h PG 及 HbA1c 低于治疗前,且治疗组 FPG、2 h PG 及 HbA1c 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组血脂水平比较 两组治疗后 TC、TG 及 LDL-C 均低于治疗前,且治疗组 TC、TG 及 LDL-C 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组胰岛功能比较 两组治疗后 FINS、2 h INS、HOMA- β 高于治疗前,HOMA-IR 低于治疗前,治疗组 FINS、2 h INS、HOMA- β 高于对照组,HOMA-IR 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应发生率比较 治疗组不良反应发生率略低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 1 两组血糖水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG(mmol/L)		2 h PG(mmol/L)		HbA1c(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	8.02±0.83	7.09±0.61	10.97±1.33	9.38±0.65	8.21±0.59	7.50±0.63
治疗组	80	8.82±1.37	6.28±0.73	11.51±2.05	8.32±0.85	8.85±1.01	6.81±0.70
t		1.583	-2.699	0.694	-3.123	1.733	-2.322
P		0.131	0.015	0.496	0.006	0.104	0.032

表 2 两组血脂水平比较($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	n	TC		TG		LDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	8.02±0.83	7.09±0.61	10.97±1.33	9.38±0.65	8.21±0.59	7.50±0.63
治疗组	80	8.82±1.37	6.28±0.73	11.51±2.05	8.32±0.85	8.85±1.01	6.81±0.70
t		1.583	-2.699	0.694	-3.123	1.733	-2.322
P		0.131	0.015	0.496	0.006	0.104	0.032

表 3 两组胰岛功能比较($\bar{x}\pm s$, M(P_{25} , P_{75}))

组别	n	FINS(μ U/L)		2 h INS(μ U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	10.30±6.34	11.92±6.61	31.02±10.61	34.08±4.49
治疗组	80	11.96±8.86	18.52±8.42	39.54±15.01	46.25±6.78
统计值		t=1.135	t=2.195	t=1.466	t=4.728
P		0.256	0.028	0.16	0.000

组别	HOMA-IR		HOMA- β	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	3.60(2.89, 8.62)	3.10(2.31, 7.03)	34.07(26.06, 48.82)	42.05(32.20, 56.91)
治疗组	3.60(2.82, 4.78)	2.19(1.58, 2.73)	51.94(35.26, 109.65)	71.22(47.66, 92.19)
统计值	Z=-0.492	Z=-2.080	Z=1.512	Z=2.570
P	0.623	0.038	0.131	0.009

表 4 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	低血糖	恶心呕吐	头晕	发生率
对照组	80	6(7.50)	3(3.75)	5(6.25)	14(17.50)
治疗组	80	5(6.25)	2(2.50)	2(2.50)	9(11.25)
χ^2		0.098	0.208	1.387	1.269
P		0.755	0.648	0.239	0.260

3 讨论

糖尿病病因多样,近年来在全球范围内发病率逐年增高。据统计^[1],2019 年全世界患有糖尿病的成年人数量为 4.63 亿,是 1980 年的 2.49 倍,其中 95% 为 2 型糖尿病。糖尿病患者常伴有脂肪、蛋白质代谢异常,长期高血糖可引起多种器官,尤其是眼、心、血管、肾、神经损害或器官功能不全或衰竭,严重时可导致残疾或者过早死亡。虽然我国成人糖尿病患者数量居世界首位,但糖尿病的知晓率(36.5%)、治疗率(32.2%)、控制率(49.2%)仍处于低位。对糖尿病早期有效的治疗,有助于改善糖尿病患者的预后。虽然二甲双胍、阿卡波糖和吡格列酮药物分别降低糖尿病发病率 77%、88% 和 54%^[7-9],但上述药物用于糖尿病治疗的长期有效性和安全性尚待进一步验证。探索更优的降糖方案,有利于糖尿病患者的长期治疗受益。

本研究中,两组治疗后 FPG、2 h PG 及 HbA1c

低于治疗前,且治疗组低于对照组($P<0.05$)。二甲双胍是常用一线降糖药物,主要作用于肝脏,从而抑制糖异生,减少肝糖输出;还会作用于外周组织,增加胰岛素敏感性,提高葡萄糖的摄取和利用,促进肌糖原合成,降低游离脂肪酸;且二甲双胍可作用于肠道,抑制肠壁细胞摄取葡萄糖,促进葡萄糖向肠道排泄,提高 GLP1 水平从而起到降低血糖的作用^[10,11],其虽能良好的控制血糖,改善高血糖状态,但长期单一用药可能造成患者耐药性增加,且在控制糖尿病相关并发症上有一定局限性。高血糖是 2 型糖尿病肾病的驱动诱因,控制血糖是延缓疾病进展的关键环节。SGLT-2 是低亲和力、高容量的转运载体,在肾小管近曲小管细胞刷状缘近 S1 段特异性表达,近曲小管 SGLT-2 重吸收葡萄糖增加,会导致机体持续处于高血糖状态^[12]。而达格列净作为 SGLT-2 抑制剂,能抑制肾小管对葡萄糖的重吸收,增加尿糖排泄,达到控制血糖的目的。达格列净和二甲双胍两种药物的不同作用机制相结合,不仅可以通过减少肝糖输出、提高葡萄糖的摄取和利用、促进葡萄糖向肠道排泄降低血糖,还可以通过尿液排泄控制血糖,故能达到更好的降糖效果。

我国肥胖人口众多,因肥胖可引起各种代谢疾病,其中以中心性肥胖的影响最大^[13]。过多的脂肪沉

积在内脏表面,就会引发糖尿病、心血管疾病。据报道^[14],达格列净可使高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度增加 1.8%~4.4%,并使甘油三酯浓度降低 2.4%~6.2%。这可能是由于达格列净能减弱糖毒性、增强胰岛素的敏感性,从而降低由于胰岛素抵抗所致的肝脏 TG 合成,增加脂蛋白酶活性,加快 TG 代谢,使 TG 水平降低^[15]。而脂代谢的改善,又能够降低血脂紊乱对糖代谢造成的不良影响,对于提升血糖控制也具有积极作用。本研究中,治疗组 TG、TC、LDL-C 水平均有所下降,并且在降低幅度上优于对照组($P<0.05$),表明二甲双胍联合达格列净有助于调节血脂。慢性高血糖会因糖毒性而导致胰岛素产生缺陷,达格列净降低血糖被认为可以减少糖毒性并改善胰岛素分泌^[16]。同时达格列净阻挡葡萄糖在肾脏的吸收,使葡萄糖从尿液中排泄,从而能在降糖的同时减轻胰岛 β 细胞的糖毒性,保护机体胰岛 β 细胞功能,进一步提高降糖效果^[17-19]。在本研究中,两组治疗后 FINS、2 h INS、HOMA- β 高于治疗前, HOMA-IR 低于治疗前,治疗组 FINS、2 hINS、HOMA- β 高于对照组, HOMA-IR 低于对照组($P<0.05$),表明在二甲双胍的基础上加用达格列净可以更有效地改善胰岛功能。本研究中,治疗组不良反应发生率为 11.25%,略低于对照组的 17.50%,但差异无统计学意义($P>0.05$),表明达格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的不良不良反应发生率低,安全性较高。但本研究仍有不足之处:本次研究的数量和样本有限,统计的精准性可能存在一定的局限,临床试验的信息可能存在偏差,进而可能影响结果,后续仍需加大样本量和观察指标进行进一步的深化研究。

综上所述,达格列净与盐酸二甲双胍的联合使用在血糖控制、血脂调节和胰岛功能恢复方面均展现出其优势,且安全性好。

参考文献:

- [1]Unnikrishnan R,Anjana RM,Mohan V.Diabetes mellitus and its complications in India [J].Nat Rev Endocrinol,2016,12 (6): 357-370.
- [2]Xiang G,Huang X,Wang T,et al.The impact of sitagliptin on macrophage polarity and angiogenesis in the osteointegration of titanium implants in type 2 diabetes [J].Biomed Pharmacother, 2020,126:110078.
- [3]Packer M,Anker SD,Butler J,et al.Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure[J].N Engl J Med, 2020,383(15):1413-1424.
- [4]Varzideh F,Kansakar U,Santulli G.SGLT2 inhibitors in cardiovascular medicine [J].Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2021,7(4):e67-e68.
- [5]中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [6]Ali MK,Pearson-Stuttard J,Selvin E,et al.Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality [J].Diabetologia,2022,65(1):3-13.
- [7]Knowler WC,Barrett-Connor E,Fowler SE,et al.Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin[J].N Engl J Med,2002,346(6):393-403.
- [8]Diabetes Prevention Program Research Group,Crandall J, Schade D,et al.The influence of age on the effects of lifestyle modification and metformin in prevention of diabetes [J].J Gerontol A Biol Sci Med Sci,2006,61(10):1075-1081.
- [9]Chiaasson JL,Josse RG,Gomis R,et al.Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial[J].Lancet,2002,359(9323):2072-2077.
- [10]Forslund K,Hildebrand F,Nielsen T,et al.Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota[J].Nature,2015,528(7581):262-266.
- [11]Morita Y,Nogami M,Sakaguchi K,et al.Enhanced Release of Glucose Into the Intraluminal Space of the Intestine Associated With Metformin Treatment as Revealed by Fluorodeoxyglucose PET-MRI[J].Diabetes Care,2020,43(8):1796-1802.
- [12]刘金瑞,张靖华,吴秋杰,等.钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂达格列净对 2 型糖尿病肾病肾移植患者血糖及肾功能的影响[J].临床内科杂志,2022,39(2):97-100.
- [13]翟屹,房红芸,于文涛,等.2010-2012 年中国成年人腰围水平与中心型肥胖流行特征[J].中华预防医学杂志,2017,51(6): 506-512.
- [14]Jayawardene D,Ward GM,O'Neal DN,et al.New treatments for type 2 diabetes: cardiovascular protection beyond glucose lowering?[J].Heart Lung Circ,2014,23(11):997-1008.
- [15]李晶,蒯丽媛,潘娟,等.钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂对 2 型糖尿病合并冠心病患者血清趋化素、血脂水平及胰岛素用量的影响[J].中国医师杂志,2022,24(4):527-530,537.
- [16]Scheen AJ,Paquot N.Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of the clinical evidence [J].Diabetes Metab,2014,40(6 Suppl 1):S4-S11.
- [17]付强,刘丽秋,杨沿浪,等.达格列净对早期 2 型糖尿病肾病足细胞损伤及氧化应激的影响[J].实用药物与临床,2021,24(2): 146-149.
- [18]李金生,张一平,任苗苗.达格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病肾病的临床疗效研究[J].黑龙江医学,2020,44(7):948-950.
- [19]马文莉.雷公藤多苷片联合 ACE 抑制剂、SGLT2 抑制剂对糖尿病肾病 IV 期患者肾功能和蛋白尿水平的影响[J].中国实用医刊,2022,49(16):120-123.

收稿日期:2023-12-12;修回日期:2024-01-02

编辑/王萌