

利格列汀联合胰激肽酶原治疗2型糖尿病 对动态血糖的影响

李卉

(四川省绵阳市人民医院内分泌科, 四川 绵阳 621000)

摘要:目的 观察利格列汀联合胰激肽酶原治疗2型糖尿病的效果及对患者动态血糖水平的影响。方法 选取医院2015年12月至2017年2月收治的2型糖尿病患者120例,按随机数字表法分为对照组和研究组,各60例。两组患者均行常规治疗,对照组加用利格列汀,研究组在对照组治疗基础上联合胰激肽酶原治疗。结果 治疗后,两组患者空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、餐后2h血糖(2hPG)及体质指数(BMI)均明显降低,且研究组降低幅度更大($P < 0.05$);研究组患者血糖控制情况及动态血糖改善情况均明显优于对照组($P < 0.05$);研究组不良反应发生率为10.00%,明显低于对照组的26.67%($P < 0.05$)。结论 利格列汀联合胰激肽酶原治疗2型糖尿病可有效改善患者的动态血糖,实现血糖控制标准,提高治疗安全性,值得推广。

关键词:利格列汀;胰激肽酶原;2型糖尿病;疗效;动态血糖

中图分类号:R969.4;R977.1+5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)12-0074-03

Clinical Effect of Legliptin Combined with Trypsin Proplasinogen in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Effect on Dynamic Blood Glucose

Li Hui

(Department of Endocrinology, Mianyang People's Hospital, Mianyang, Sichuan, China 621000)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of legliptin combined with trypsin proplasinogen in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its effect on dynamic blood glucose. **Methods** Totally 120 patients with T2DM admitted to our hospital from December 2015 to February 2017 were selected and divided into the control group and the study group according to the random number table method, 60 cases in each group. The two groups were treated with conventional therapy, on this basis, the control group was treated with linagliptin, while the study group was treated with linagliptin combined with trypsin proplasinogen. **Results** After treatment, the FBG, HbA_{1c}, 2 h PG and BMI of the two groups were significantly decreased, and the decrease in the study group was more significant ($P < 0.05$). The control of blood glucose and the improvement of dynamic blood glucose in the study group were significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the study group was 10.00%, which was significantly lower than 26.67% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Legliptin combined with trypsin proplasinogen in the treatment of T2DM can effectively improve the dynamic blood glucose, achieve the control standard of blood sugar, improve the safety of treatment, which is worthy of promotion.

Key words: legliptin; trypsin proplasinogen; type 2 diabetes mellitus; curative effect; dynamic blood glucose

严格控制血糖,使糖化血红蛋白(HbA_{1c})控制在7%以下,可减少2型糖尿病患者出现微血管或大血管的并发症^[1]。目前,临床最常见的方法是注射胰岛素和口服降血糖药,降血糖药物种类多,缺乏统一的选择标准^[2]。单用胰岛素治疗2型糖尿病效果并不明显,需联用胰岛素促泌剂或二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂(如利格列汀)等。本研究中联用利格列汀及胰激肽酶原治疗2型糖尿病,观察其疗效及对动态血糖水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:世界卫生组织关于2型糖尿病的诊断标准^[3]。

纳入标准:首次系统治疗糖尿病;肝、肾、心等器官功能无异常;患者对研究内容知情并签署知情同意书,能自觉配合治疗;本研究经医院医学伦理委员会批准。

排除标准:1型糖尿病;肝、肾功能异常;严重心、肺疾病;严重胃肠道慢性疾病;治疗前6个月内伴有心肌梗死;妊娠及哺乳期妇女。

病例选择与分组:选取我院2015年12月至2017年2月收治的2型糖尿病患者120例,按随机数字表法分为对照组和研究组,各60例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均进行常规治疗:对患者进行关于糖尿病知识的宣传,让其了解疾病的危害,总结经验,从而能积

表1 两组患者一般资料比较($n=60$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,月)	体质量指数 (kg/m^2)
对照组	38/22	47.6 ± 3.9	4.0 ± 1.8	25.31 ± 4.35
研究组	35/25	48.3 ± 3.7	5.3 ± 2.4	26.40 ± 4.31
χ^2/t 值	1.704/1.853	2.612	4.586	1.461
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

极配合治疗,以便有效控制血糖;运动和饮食治疗,嘱患者通过锻炼保持身体舒适、肌肉紧张及降低血糖、血脂水平,帮助患者增强药物敏感性,饮食中禁食增强血糖和血脂水平的食物,控制体质量^[4]。

对照组患者在此基础上服用降血糖药物利格列汀片(上海柏林格格翰药业公司,进口药品注册证号H20130865,批号为20120715,规格为每片5mg),每次5mg,每天1次,饭后服用,治疗3个月^[5]。研究组患者在对照组患者治疗基础上联合胰激肽原酶肠溶片(常州生化千红制药公司,国药准字H19993089,规格为每片120U)口服,每天1片,饭前服用,连服3个月^[6]。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、餐后2h血糖(2hPG)及体质量指数(BMI)。采集患者空腹静脉血8mL,以4000 r/min的速率离心10min,分离后的血清在-80℃保存,采用酶联免疫吸附试验法检测FPG与2hPG^[7];使用全自动生化分析仪(爱科来国际贸易有限公司),采用高效液相色谱法检测 HbA_{1c} 。

血糖控制情况:2hPG<8.1mmol/L,FBG<6.1mmol/L, HbA_{1c} <6%为控制理想;2hPG<10.0mmol/L,FBG<7.0mmol/L, HbA_{1c} <8%为控制良好;上述指标较治疗前无任何改善为控制不良^[8]。总有效=控制理想+控制良好。

动态血糖:采用雷兰血糖监测系统监测,主要指标包括平均血糖水平(MBG)及其标准差、日内平均血糖波动幅度(MODD)及日间血糖平均差(MAGE)^[9]。

不良反应:包括低血糖、头晕、耳鸣、上呼吸道感染。

1.4 统计学处理

应用SPSS 18.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

2型糖尿病为代谢异常性疾病,主要表现为餐前及

表2 两组患者血糖及BMI变化比较($\bar{X} \pm s$, $n=60$)

组别	时间	FBG (mmol/L)	HbA_{1c} (%)	2hPG (mmol/L)	BMI (kg/m^2)
对照组	治疗前	9.36 ± 1.21	7.03 ± 1.03	10.57 ± 0.87	25.31 ± 4.35
	治疗后	7.28 ± 0.95 ^a	6.65 ± 0.71 ^a	8.32 ± 0.73 ^a	25.17 ± 3.96 ^a
研究组	治疗前	9.37 ± 1.17	7.02 ± 0.98	10.49 ± 0.79	26.40 ± 4.31
	治疗后	6.52 ± 0.89 ^{ab}	6.03 ± 0.56 ^{ab}	7.25 ± 0.71 ^{ab}	24.26 ± 3.84 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

表3 两组患者血糖控制情况比较[例(%), $n=60$]

组别	控制理想	控制良好	控制不良	总有效
对照组	24(40.00)	25(41.67)	11(18.33)	49(81.67)
研究组	32(53.33)	26(43.33)	2(3.33)	58(96.67)
χ^2 值	7.148	1.250	6.972	5.819
P	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

表4 两组患者动态血糖情况比较($\bar{X} \pm s$, mmol/L, $n=60$)

组别	MBG	MBG标准差	MODD	MAGE
对照组	11.84 ± 0.09	2.71 ± 0.08	2.14 ± 0.09	6.24 ± 0.25
研究组	10.76 ± 0.06	2.45 ± 0.07	1.89 ± 0.07	5.76 ± 0.23
t 值	9.160	11.742	10.905	13.659
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=60$]

组别	低血糖	头晕	耳鸣	上呼吸道感染	合计
对照组	8(13.33)	3(5.00)	2(3.33)	3(5.00)	16(26.67)
研究组	4(6.67)	1(1.67)	0(0)	1(1.67)	6(10.00)
χ^2 值	4.279	3.836	3.761	3.905	4.632
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

餐后血糖升高,常见并发症包括有眼底病变、末梢神经炎、心脑血管疾病及肾功能出现异常等^[10]。目前对其最常见的2种治疗方法为注射胰岛素及口服降血糖药物。胰岛素需每天注射2~3次,给患者的生活带来很大影响,并且每天的注射量需要依据患者当日活动量进行调节,饮食要规律且清淡,作息时间要规律^[11]。食欲不振或运动量较小时,要减少胰岛素的注射剂量,以防止出现头晕、乏力及低血糖等症状^[12]。长期注射胰岛素还会伤害皮下组织,且药物本身价格较高,给患者及其家属带来极大的经济负担。2型糖尿病患者需要长期治疗,因此口服降糖药物是较好的治疗方法^[13]。本研究中,研究组患者治疗后FBG, HbA_{1c} ,2hPG及BMI明显低于对照组($P<0.05$),表明利格列汀联合胰激肽酶原降糖药可降低患者的血糖水平,且效果更好。

DPP-4抑制剂会抑制胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的失活,可抑制 β 细胞的衰亡,实现对 β 细胞的保护,加强胰岛素的分泌,抑制分泌胰高血糖素,从而达到降低血糖的效果^[14]。本研究中所用利格列汀即为

DPP-4 抑制剂,可抑制胰高血糖素,主要通过葡萄糖依赖的方法来促进胰岛素分泌,降低胰高血糖素水平,同时还可以抑制食欲、激活下丘脑饱中枢、限制胃排空以及调节血糖等。糖尿病肾病是2型糖尿病常见的并发症,本研究中使用的胰激肽酶原为组织激肽的释放酶,参与构成激肽系统和激肽释放酶。其中激肽释放酶可裂解低分子量的激肽原而生成激肽,主要通过扩张肾内小动脉,增加肾脏血流量,从而抑制球旁细胞分泌肾素,改善肾循环系统;同时可减少尿蛋白,保护患者的肾功能;此外,胰激肽酶原也是一种活化类因子,可激活纤溶酶原,从而提高纤溶系统活性,并且降低血黏度及减少血小板聚集,对于改善肾功能及降低血糖有积极意义^[15]。本研究结果显示,治疗后,研究组患者血糖控制总有效率明显高于对照组患者($P < 0.05$),表明利格列汀和胰激肽酶原联用可有效控制2型糖尿病患者的血糖,还可减少并发症的发生。

血糖监测对治疗2型糖尿病具有非常重要的作用,但常规血糖监测只能反映静态或某一时间的血糖值,而不能为患者提供血糖24 h的动态变化或血糖信息等。本研究中采用雷兰血糖监测系统对患者的动态血糖进行监测,可以持续多日对患者的血糖水平进行监测和记录,最大的优势是可以发现很多时候不易被发现的低血糖^[16]。相关研究显示,在2型糖尿病患者的治疗中,最常见的是夜间的无症状低血糖,反复出现高血糖-低血糖的恶性循环会促使胰岛功能发生衰竭,且还会加快微血管和大血管病变的进程,需加以重视。动态血糖监测可有效显示患者血糖控制情况,并为治疗提供相关依据^[17]。本研究结果显示,研究组患者治疗后的MBG及其标准差、MODD及MAGE改善情况优于对照组($P < 0.05$),不良反应发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。表明降血糖药利格列汀和胰激肽酶原虽然均会对患者的动态血糖产生一定影响,但联用更加安全有效。

综上所述,利格列汀联合胰激肽酶原治疗2型糖尿病,可明显改善患者的血糖水平,提高对血糖的控制水平,减少不良反应发生,且可对动态血糖产生积极影响。

参考文献:

- [1] 李雨鹏,王应娜. 利格列汀联合银杏叶提取物对早期二甲双胍单药治疗不佳的2型糖尿病患者肺功能的影响[J]. 实用药物与临床,2017,20(6):634-639.
- [2] 李玉捷,崔洪臣,孙承军. 新诊断2型糖尿病患者利格列汀联合口服药降糖的疗效及对胰岛 β 细胞功能改善的临床观察[J]. 中国糖尿病杂志,2015,23(12):1073-1076.
- [3] 高 杨. 浅析沙格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病的疗效观察[J]. 心理医生,2016,22(12):64-65.
- [4] Forst T, Lübken G, Hohnberg C, et al. Influence of glucose control and improvement of insulin resistance on microvascular blood flow and endothelial function in patients with diabetes mellitus type 2[J]. Microcirculation, 2015, 12(7):543-550.
- [5] 章 婧,谢 洁,王 慧. 利格列汀对二甲双胍联合吡格列酮控制不佳的2型糖尿病治疗效果[J]. 检验医学与临床, 2016,13(18):2636-2638.
- [6] Ali SM, Khalifa H, Mostafa DK, et al. Suppression of connective tissue growth factor mediates the renoprotective effect of Sitagliptin rather than Pioglitazone in type 2 diabetes mellitus[J]. Life Sciences, 2016, 153:180-187.
- [7] 薛灏颖,洪霞飞,王 苏,等. 2型糖尿病患者血清 betatrophin 水平与尿白蛋白肌酐比的相关性研究[J]. 医学研究生学报, 2017,30(4):389-393.
- [8] 荣秀花. 沙格列汀治疗新诊断2型糖尿病的有效性和安全性观察[J]. 现代诊断与治疗,2017,28(10):1832-1833.
- [9] 杨 松,谷媛媛,李兆亮,等. 沙格列汀或格列美脲联合甘精胰岛素对2型糖尿病患者血糖波动影响的观察[J]. 中国糖尿病杂志,2015,23(3):69-82.
- [10] 席建军,贾海玉,张 勇,等. 老年人餐后高血糖和颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中国医药,2016,11(4):540-543.
- [11] 熊 艳,滕云杰,殷小红,等. 利格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国新药与临床杂志,2015,34(3):190-196.
- [12] Murakami T, Nambu T, Kato T, et al. Add-on treatment with mitiglinide improves residual postprandial hyperglycemia in type 2 diabetic patients receiving the combination therapy with insulin glargine and sitagliptin[J]. Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2015, 235(4):255-260.
- [13] 来 艳. 门冬胰岛素30注射液联合西格列汀治疗2型糖尿病患者临床观察[J]. 中国药物与临床,2015,15(7):1022-1024.
- [14] Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical evaluation of the alogliptin plus pioglitazone combination for type 2 diabetes[J]. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2015, 11(6):1005-1020.
- [15] 陈金逸,符茂雄. 西格列汀联合预混胰岛素治疗2型糖尿病的效果及其对血糖波动的影响[J]. 重庆医学,2016,45(35):4989-4991.
- [16] Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Drugs, 2015, 75(1):33-39.
- [17] 冯 健,董兴刚,俞志满. 瑞舒伐他汀对老年2型糖尿病合并颈动脉斑块患者同型半胱氨酸与高敏C反应蛋白及血脂的影响[J]. 中国医药,2015,10(5):649-651.

(收稿日期:2017-12-09;修回日期:2017-12-29)