

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.24.025

沙格列汀联合二甲双胍治疗初发老年2型糖尿病临床观察*

徐正龙¹, 丁润民², 孙驿哲³, 谈玖婷¹, 刘婧¹, 沈德峰¹, 周佩华¹, 倪小英¹, 戚宝和¹, 傅聿明¹

(1. 江苏省兴化市人民医院, 江苏 泰州 225700; 2. 南通大学, 江苏 南通 226001; 3. 苏州大学, 江苏 苏州 215000)

摘要:目的 探讨沙格列汀联合二甲双胍治疗初发老年2型糖尿病的临床疗效。方法 选取医院2019年9月至2020年3月收治的初发老年2型糖尿病患者106例,随机分为试验组(54例)和对照组(52例)。两组患者均接受健康宣教、饮食控制、运动疗法指导,并予盐酸二甲双胍片口服;对照组患者加服格列齐特缓释片,试验组患者加服沙格列汀片;两组均治疗24周。结果 与对照组比较,试验组患者治疗后的餐后2h血糖、体质量指数、低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油、总胆固醇、同型半胱氨酸、C反应蛋白水平及低血糖发生率均显著降低($P < 0.05$)。结论 沙格列汀联合二甲双胍治疗初发老年2型糖尿病,可降低患者的体质量指数及血糖、血脂水平。

关键词:老年2型糖尿病;初发;沙格列汀;二甲双胍;临床疗效

中图分类号:R969.4;R+977.1+5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)24-0093-03

Clinical Observation of Saxagliptin Combined with Metformin in the Treatment of Elderly Patients with New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus

XU Zhenglong¹, DING Runmin², SUN Yizhe³, TAN Jiuting¹, LIU Jing¹, SHEN Defeng¹, ZHOU Peihua¹, NI Xiaoying¹, QI Baohe¹, FU Yuming¹

(1. People's Hospital of Xinghua City, Taizhou, Jiangsu, China 225700; 2. Nantong University, Nantong, Jiangsu, China 226001; 3. Soochow University, Suzhou, Jiangsu, China 215000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of saxagliptin combined with metformin in the treatment of elderly patients with new-onset type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 106 elderly patients with new-onset T2DM admitted to the hospital from September 2019 to March 2020 were selected and randomly divided into the experimental group (54 cases) and the control group (52 cases). The patients in the two groups received health education, diet control and exercise therapy, and they were given Metformin Hydrochloride Tablets. On this basis, the patients in the control group were treated with Gliclazide Sustained-Release Tablets, while the

*基金项目:江苏省药学会-奥赛康临床药学基金科研项目[A201940]。

第一作者:徐正龙,男,大学本科,副主任中药师,研究方向为临床药学及中药学,(电子信箱)5519930@qq.com。

- Chemosen-sitization Effect[J]. Front Pharmacol, 2017,8:105.
- [4] ZHAI B, ZENG Y, ZENG Z, et al. Drug delivery systems for elemene, its main active ingredient β -elemene, and its derivatives in cancer therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2018,13:6279-6296.
- [5] LOUIS DN, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary[J]. Acta Neuropathol, 2016,131(6):803-820.
- [6] WEN PY, MACDONALD DR, REARDON DA, et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group[J]. J Clin Oncol, 2010,28(11):1963-1972.
- [7] CHEN AP, SETSER A, ANADKAT MJ, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0[J]. J Am Acad Dermatol, 2012,67(5):1025-1039.
- [8] STUPP R, TAILLIBERT S, KANNER A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients with Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2017,318(23):2306-2316.
- [9] ZHAI B, ZHANG N, HAN X, et al. Molecular targets of β -elemene, a herbal extract used in traditional Chinese medicine, and its potential role in cancer therapy: A review[J]. Biomed Pharmacother, 2019,114:108812.
- [10] ZHU Y, HU J, SHEN F, et al. The cytotoxic effect of β -elemene against malignant glioma is enhanced by base-excision repair inhibitor methoxyamine[J]. J Neurooncol, 2013,113(3):375-384.
- [11] FENG HB, WANG J, JIANG HR, et al. β -Elemene Selectively Inhibits the Proliferation of Glioma Stem-Like Cells Through the Downregulation of Notch 1[J]. Stem Cells Transl Med, 2017,6(3):830-839.
- [12] LIU S, ZHOU L, ZHAO Y, et al. β -elemene enhances both radiosensitivity and chemosensitivity of glioblastoma cells through the inhibition of the ATM signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2015,34(2):943-951.
- [13] MA C, ZHOU W, YAN Z, et al. β -Elemene treatment of glioblastoma: a single-center retrospective study[J]. Onco Targets Ther, 2016,9:7521-7526.
- [14] 杨群英, 沈冬, 赛克, 等. 初诊恶性脑胶质瘤患者综合治疗的生存情况分析[J]. 中华医学杂志, 2013,93(1):8-10.
- [15] 张改英, 崔发平, 刘永兰, 等. 榄香烯注射液不良反应及其防治[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019,19(53):206-207.

(收稿日期:2021-03-23;修回日期:2021-06-21)

patients in the experimental group were treated with Saxagliptin Tablets. Both groups were treated for 24 weeks. **Results** The 2 h postprandial blood glucose(2hPG), body mass index(BMI), low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C), triglyceride(TG), total cholesterol(TC), homocysteine(HCY), C-reactive protein(CRP), and the incidence of hypoglycemia in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Saxagliptin combined with metformin group in the treatment of elderly patients with new-onset T2DM can reduce the BMI, blood glucose and blood lipid level.

Key words: elderly patients with type 2 diabetes mellitus; new-onset; saxagliptin; metformin; clinical efficacy

老年2型糖尿病(T2DM)的发病特点、诊治管理等有其特殊性^[1]。老年人常患多种慢性疾病,且老年T2DM患者合并高血压和(或)血脂异常的比例高达79%^[2],导致老年患者同时服用多种药物,影响依从性;同时,老年患者的低血糖生理反应不断减弱,常表现为胰高血糖素、肾上腺素等分泌量相对不足,低血糖代偿能力不断下降,需尽早积极治疗。本研究中探讨了沙格列汀联合二甲双胍治疗老年初发T2DM的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国2型糖尿病防治指南(2020版)》^[3]中相关诊断标准,且为初次诊断;年龄60~85岁;7.0%≤糖化血红蛋白(HbA_{1c})≤11.0%。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:1型糖尿病、特殊类型糖尿病;合并严重的急慢性并发症或需胰岛素治疗;重要器官器质性疾病;对本研究拟用药物不耐受或过敏。

病例选择与分组:选取医院2019年9月至2020年3月收治的初发老年T2DM患者106例,随机分为试验组(54例)和对照组(52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。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s$)

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups($\bar{X} \pm s$)

项目	试验组($n=54$)	对照组($n=52$)	P
性别(男/女,例)	24/30	25/27	>0.05
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	67.3±6.4	68.1±5.9	>0.05
病程($\bar{X} \pm s$,月)	3.5±1.2	3.3±1.4	>0.05
体质指数($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	25.1±1.8	24.9±1.6	>0.05
收缩压($\bar{X} \pm s$,mmHg)	132±14	84±10	>0.05
舒张压($\bar{X} \pm s$,mmHg)	128±12	82±12	>0.05

注:1 mmHg = 0.133 kPa。

Note: 1 mmHg = 0.133 kPa.

1.2 方法

两组患者均接受健康宣教、饮食控制、运动疗法指导,并予盐酸二甲双胍片(深圳市中联制药有限公司,国药准字H44024853,规格为每片0.25 g)口服,初始剂量为每次0.25 g,每日2~3次,根据疗效逐渐增加剂量,最大量为每日1.0~1.5 g;对照组患者加用格列齐特缓

释片(施维雅<天津>制药有限公司,国药准字H20044694,规格为每片30 mg),晨服,每次30 mg,根据疗效逐渐增加剂量,最大量为每日60~120 mg;试验组加用沙格列汀片(江苏奥赛康药业有限公司,国药准字H20093008,规格为每片5 mg),晨服,每次5 mg,根据疗效逐渐增加剂量,最大量为每日10~15 mg。两组均治疗24周。

1.3 观察指标

抽取患者治疗前后的空腹静脉血,离心,分离得血清,测定血清生化指标水平,包括空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、同型半胱氨酸(HCY)、C反应蛋白(CRP)。观察治疗期间患者的低血糖反应、皮肤系统反应(如皮疹)、消化系统反应等不良反应发生情况,统计治疗前后患者体质量指数。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0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。试验组低血糖发生率明显低于对照组(3.70%比11.54%),均在减量后症状消失,对照组中1例发生严重低血糖反应,静脉注射50%葡萄糖注

表2 两组患者血清生化指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum biochemical indexes between the two groups($\bar{X} \pm s$)

指标	试验组($n=54$)		对照组($n=52$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
空腹血糖(mmol/L)	9.2±1.0	6.4±1.0**	9.0±1.1	6.6±0.9**
餐后2 h血糖(mmol/L)	12.1±2.3	8.1±1.9**	12.5±2.1	9.8±2.0**
糖化血红蛋白(%)	7.8±0.9	6.4±0.9**	8.1±0.8	7.8±0.9**
三酰甘油(mmol/L)	2.6±1.0	2.2±0.6**	2.5±1.1	2.5±0.9
总胆固醇(mmol/L)	6.6±1.4	5.6±1.1**	6.5±1.5	6.4±1.2
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	3.8±1.3	3.0±0.8**	3.7±1.4	3.5±1.1
同型半胱氨酸(μmol/L)	18.9±1.6	12.1±1.3**	19.4±1.5	18.8±1.4
C反应蛋白(mg/dL)	3.8±1.5	2.6±1.0**	2.9±1.6	3.0±0.9

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;** $P < 0.01$;与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those before treatment,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$; compared with those in the control group,* $P < 0.05$.

射液后症状缓解。两组患者治疗前后,肾功能、肝功能、心电图等均无异常,无腹痛,亦无皮疹、瘙痒等过敏反应。治疗后,试验组患者的体质量指数为 $(21.8 \pm 1.3) \text{ kg/m}^2$,明显低于对照组的 $(25.5 \pm 1.4) \text{ kg/m}^2$ ($P < 0.05$)。

3 讨论

T2DM 患病率与年龄呈正相关,在老年人群中发病率高。老年患者在血糖管理手段、药物选择、目标制订等多个方面均有其特殊性。本研究结果显示,试验组患者治疗后的 2 hPG 水平明显低于对照组。沙格列汀与二甲双胍联用降糖的原理是基于胰岛素分泌和胰岛素抵抗的改变,产生互补作用。二甲双胍降血糖的主要机制是减少葡萄糖在肝脏的输出及改善对外周胰岛素抵抗;沙格列汀属二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂,可减慢胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的失活速率,从而升高内源性 GLP-1 水平^[4]。此外,二甲双胍也可抑制 DPP-4 的活性,促进胰岛素分泌^[5-6],故二甲双胍与 DPP-4 抑制剂联用可升高血清中 GLP-1 水平。

试验组患者治疗后的 HCY 水平明显优于对照组,老年 T2DM 患者主要存在肝糖原过度分解、B 细胞功能障碍及胰岛素抵抗状态,且机体还持续存在炎症状态^[7]。研究发现,心脑血管疾病的独立危险因素也包括高 HCY 血症,高 HCY 还具有激活凝血因子、诱导内皮细胞产生的作用,抑制血栓调节素的表达及硫酸肝素的合成,影响蛋白质表达,促进血小板聚集,从而加速血栓的形成^[8]。同时,糖尿病神经病变的发生与血清 HCY 水平密切相关,其作用机制可能是通过损伤血管和神经,从而加速糖尿病神经病变的发生、发展,故高 HCY 被认定为糖尿病神经病变的重要危险因素^[9]。

试验组患者治疗后的 CRP 明显低于对照组。有研究显示,加重胰岛素抵抗、导致胰岛 B 细胞凋亡等促进 T2DM 的发生、发展,可能与 CRP 炎症因子的基因多态性、CRP 介导白细胞介素 6(IL-6)的产生、抑制胰岛素受体酪氨酸激酶活性、促进肿瘤坏死因子- α (TNF- α)释放、内皮功能紊乱、致脂肪细胞产生过多游离脂肪酸、触发氧化应激等途径有关^[10]。而沙格列汀在改善肠道菌群失调方面亦有效,进而降低炎症因子水平^[11]。

试验组患者治疗后体质量指数、血脂水平均明显下降。血脂异常是老年 T2DM 患者常见合并症,T2DM 患者心血管疾病的风险相对较高,是非糖尿病患者的 2 倍以上^[12]。老年 T2DM 患者肾上腺素、胰高血糖素等分泌水平相对不足,低血糖代偿能力降低,是由于其对低血糖的生理反应减弱导致。两组治疗后均有低血糖发生,但试验组发生率较低,与文献[13-14]的报道一致,且无须干预,减量后症状消失。对照组出现 1 例严重低血糖,需重视。

综上所述,沙格列汀联合二甲双胍治疗初发老年 2 型

糖尿病,可降低患者的体质量指数及血糖、血脂水平。

参考文献

- [1] 国家老年医学中心,中华医学会老年医学分会,中国老年保健协会尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(1):14-46.
- [2] VON SCHOLTEN BJ, PERSSON F, ROSEN LUND S, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes and albuminuria: a sub-analysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(6): 901-905.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398.
- [4] CROPANO C, SANTORO N, GROOP L, et al. The rs7903146 variant in the TCF7L2 gene increases the risk of prediabetes/type 2 diabetes in obese adolescents by impairing β -cell function and hepatic insulin sensitivity[J]. Diabetes Care, 2017, 40(8): 1082-1089.
- [5] MISRA-HEBERT AD, PANTALONE KM. Patient characteristics associated with severe hypoglycemia in a type 2 diabetes cohort in a large, integrated health care system from 2006 to 2015[J]. Diabetes Care, 2018, 41(6): 1164-1171.
- [6] 李慧琼, 马圣军, 杨晓丽. 沙格列汀联合二甲双胍治疗 T2DM 临床观察[J]. 解放军医学杂志, 2018, 30(1): 74-77.
- [7] 邢春燕, 孔祥, 夏礼斌, 等. 沙格列汀片联合二甲双胍片治疗 T2DM 合并动脉粥样硬化的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(2): 102-104.
- [8] MIN JY, GRIFFIN MR, HUNG AM, et al. Comparative Effectiveness of Insulin versus Combination Sulfonylurea and Insulin: a Cohort Study of Veterans with Type 2 Diabetes: How to Escalate Therapy for Patients who Fail Sulfonylureas[J]. Journal of General Internal Medicine, 2016, 31(6): 638-646.
- [9] 钱程, 王丽云, 王翔, 等. 沙格列汀联合预混胰岛素治疗对超重 2 型糖尿病患者血脂水平的影响[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(4): 570-572.
- [10] 郝兆伟, 陈斌. 达格列净联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效达格列净联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效[J]. 医学综述, 2018, 24(23): 4763-4767.
- [11] 陆菊明. 沙格列汀和二甲双胍缓释片治疗 T2DM 的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(1): 91-94.
- [12] LIODAKI E, ANDROULAKIS ES, WHYTE M, et al. The effect of sodium glucose synergistic transporter 2(SGLT-2) inhibitors on cardio-metabolic profile: beyond the hypoglycaemic action[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2017, 31(2): 215-225.
- [13] 王卫庆. 早期应用二甲双胍联合沙格列汀治疗改善 T2DM 的管理[J]. 中华内分泌杂志, 2016, 32(4): 346-348.
- [14] 高雅, 潘天荣. 二甲双胍血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者联合应用沙格列汀或吡格列酮疗效观察[J]. 安徽医学, 2017, 38(9): 1133-1135.

(收稿日期: 2021-07-30)