

# 安立泽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效及安全性观察

黄恋川, 林 垦, 王 言, 叶晓平

**【摘要】 目的** 观察单用二甲双胍控制血糖未达标的新诊断 2 型糖尿病患者, 加用安立泽(沙格列汀片)降血糖的疗效及安全性。**方法** 二甲双胍控制血糖未达标的新诊断 2 型糖尿病患者 60 例, 随机分为 2 组。治疗组, 安立泽联合二甲双胍( $n=30$ ); 对照组, 格列美脲联合二甲双胍( $n=30$ )。治疗 12 周后观察两组空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、糖化血红蛋白达标率、体质量指数(body mass index, BMI)、低血糖发生率、肝功能、肾功能及其他不良事件。**结果** 安立泽联合二甲双胍与格列美脲联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病均可有效降低血糖, 两组空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白治疗后均明显下降, 两组间比较无统计学意义( $P>0.05$ ), 两组间 HbA1c 达标率差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 安立泽组未观测到低血糖事件, 格列美脲组观察到 11 次低血糖事件, 组间比较有统计学差异( $P<0.05$ ); 安立泽组治疗后 BMI 稍有下降, 格列美脲组治疗后 BMI 稍升高, 但两组间 BMI 变化无统计学意义( $P>0.05$ ); 两组均未观察到肝功能、肾功能损害及胰腺炎等不良事件。**结论** 安立泽联合二甲双胍治疗新诊断的 2 型糖尿病患者, 降糖效果好, 不增加体质量, 未观察到不良事件, 患者医从性良好, 是治疗 2 型糖尿病的一种理想选择。

**【关键词】** 安立泽; 格列美脲; 二甲双胍; 2 型糖尿病

**【中图分类号】** R 587.1

**【文献标识码】** A

doi: 10.3969/j.issn.1009-2595.2014.10.013

## Efficacy and Safety of Onglyza Combined with Metformin in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients

HUANG Lian-chuan, Lin Ken, Wan Yan, YE Xiao-ping, Department of Endocrinology, The First People's Hospital of Chengdu, Chengdu Sichuan 610016, China

**【Abstract】 Objective** To assess the efficacy and safety of Onglyza combined with metformin in newly diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) whose glycemic control were inadequate on metformin alone. **Methods** A total of 60 newly diagnosed T2DM patients having inadequately control on merformin monotherapy for 12 weeks were randomly divided into treatment group accepting Onglyza/metformin combination therapy ( $n=30$ ) and control group accepting glicemipride/metformin combination therapy ( $n=30$ ). The change of fasting glucose, 2-hour postprandial blood glucose, HbA1c, the targeting rate of HbA1c, body mass index (BMI), incidence of hypoglycemia, liver function, kidney function, and other adverse events were observed after treatment of 12 weeks. **Results** Both Onglyza/metformin and glicemipride/metformin treatment can effectively lower blood sugar and the fasting glucose, 2-hour postprandial blood glucose, HbA1c were significantly decreased after treatment, which were not significantly different between the two groups ( $P>0.05$ ). The targeting rate of HbA1c between the two groups showed no significant difference ( $P>0.05$ ). The hypoglycemic events were not observed in Onglyza group, and 11 hypoglycemic events were observed in control group which was significantly different between two groups ( $P<0.01$ ). BMI decreased in Onglyza group and slightly elevated in control group after treatment, which was not significantly different between the two groups ( $P>0.05$ ). Liver function, renal dysfunction and pancreatitis and other adverse events were not observed in the two groups. **Conclusions** The combination of Onglyza with metformin is effective for newly diagnosed T2DM patients, and no adverse events were observed, and the patients have good compliance. It is a good choice for treatment of T2DM.

**【Key words】** Onglyza; Glicemipride; Metformin; Type 2 diabetes

随着糖尿病发病率的升高以及总体寿命的延长, 糖尿病慢性并发症如糖尿病视网膜病变<sup>[2]</sup>、糖尿病肾病<sup>[3]</sup>、糖尿病足<sup>[4]</sup>越来越多见, 而有效控制血糖可以明显减少其慢性并发症的发生。格列美脲<sup>[5-6]</sup>能促进胰

岛  $\beta$  细胞的胰岛素分泌, 在新诊断的 2 型糖尿病患者, 单用二甲双胍治疗血糖不能达标的患者, 联合格列美脲治疗, 往往有很好的疗效, 能更好的控制全天血糖, 是目前临床中有效的治疗 2 型糖尿病的方案之一, 但在临床中观察到该方案有一定的低血糖及增加体质量的风险。安立泽<sup>[7]</sup>作为一种新型二肽基-肽酶 IV 竞争性抑制剂, 可降低胰升糖素样肽-1 (glucagon like pep-

tide-1, GLP-1) 的失活速率, 增高其血液浓度, 从而以葡萄糖依赖性方式降低糖尿病患者的餐后血糖及空腹血糖, 其低血糖发生率低, 服药方便, 增加患者的依从性, 利于更好的控制血糖。本研究基于此, 观察二肽基-肽酶 IV 抑制剂-安立泽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的有效性及其安全性。

# 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

选取 2013-01~05 月成都市第一人民医院内分泌科门诊新诊断 2 型糖尿病患者, 经二甲双胍治疗 12 周血糖控制未达标的病例 60 例, 年龄 40~60 ( $50.9 \pm 6.9$ ) 岁, 无急性或慢性并发症, 无严重的其他疾病, 无

肝、肾功能不全; 糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c)  $> 7.0$  mmol/L、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)  $> 8.0$  mmol/L、餐后 2 h 血糖 (2-hour postprandial blood glucose, 2hPBG)  $> 10.0$  mmol/L。随机分为安立泽组 ( $n = 30$ ) 及格列美脲组 ( $n = 30$ ), 入组当天早晨抽静脉血查 FBG、HbA1c、2hPBG、血常规、肝功能、肾功能、总胆固醇、甘油三酯, 并测量身高、体质量、体质量指数 (body mass index, BMI)、血压, 治疗前两组患者在性别、年龄、血压、BMI、FBG、HbA1c、2hPBG、总胆固醇、甘油三酯方面的差异无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。同时治疗前两组患者血常规、肝功能、肾功能均正常。两组一般资料情况无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组患者基本资料比较

Table 1 Basic information comparison between the two groups of patients

组别	男	女	年龄 (岁)	收缩压/舒张压 (mmHg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	HbA1c (%)	FBG (mmol/L)	2hPBG (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)
安立泽组 ( $n = 30$ )	15	15	$51.2 \pm 6.9$	$111 \pm 16/81 \pm 10$	$25.9 \pm 3.1$	$7.9 \pm 0.4$	$8.7 \pm 1.5$	$14.9 \pm 3.8$	$4.8 \pm 0.6$	$1.8 \pm 0.40$
格列美脲组 ( $n = 30$ )	14	16	$50.6 \pm 7.4$	$109 \pm 15/79 \pm 12$	$25.3 \pm 3.7$	$8.2 \pm 0.5$	$8.9 \pm 1.8$	$15.4 \pm 4.6$	$4.7 \pm 0.9$	$1.8 \pm 0.52$

## 1.2 给药方法

安立泽组: 二甲双胍 850 mg 2/日早、晚餐后口服、安立泽 100 mg 1/d 口服; 格列美脲组二甲双胍 850 mg 2/d 早、晚餐后口服、早餐前口服格列美脲 1 mg。观察期间安立泽组剂量不变, 格列美脲组如血糖控制未达标, 每 2 周增加格列美脲 1 mg/d, 直至 4 mg/d。

## 1.3 观察指标(增加 HbA1c 达标率的相应评定标准)

入组前 1 天隔夜禁食 8~12 h, 治疗 12 周后复查上述指标。血糖控制目标参考文献<sup>[1]</sup>: FBG 为 3.9~7.2 mmol/L、2hPBG  $< 10$  mmol/L, 将 HbA1c  $< 7.0\%$  设为达标值, 计算 HbA1c 达标率, 将血糖  $< 3.9$  mmol/L 定义为低血糖。治疗期间常规每 3 天用血糖仪监测 FBG、2hPBG, 若有心慌、出汗等不适及时监测当时血糖; 治疗期间需观察低血糖事件; 有报道二肽基-肽酶 IV 抑制剂西格列汀至急性胰腺炎<sup>[8]</sup>, 本研究将观察有无胰腺炎发生及其他不良事件。

## 1.4 统计学处理

使用 SPSS 13.0 统计软件进行分析, 正态分布变量用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 基线及治疗后组之间数据比较用  $t$  检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

# 2 结果

两组治疗 12 周后 FBG、2hPBG、HbA1c 较治疗前

均有明显下降, 两组之间比较无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组 HbA1c 达标率相当, 组间比较无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 经过 12 周的治疗, 安立泽组 BMI 有轻度下降, 治疗前后无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 格列美脲组 BMI 有轻度增加, 治疗前后无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组间 BMI 变化无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组治疗 12 周后胆固醇、甘油三酯均有轻度下降, 治疗前后及两组间比较均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组治疗 12 周后均未观察到有血常规异常、肝功能损害、肾功能损害发生, 未观察到胰腺炎事件发生; 安立泽组无低血糖发生, 格列美脲组发生低血糖 11 例, 组间比较发生率有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.63, P < 0.05$ )。见表 2。

# 3 讨论

2 型糖尿病<sup>[9]</sup> 的病理生理机制主要是胰岛素抵抗及胰岛  $\beta$  细胞功能受损不能分泌足够的胰岛素, 所以在临床中选择药物改善胰岛素抵抗, 增加  $\beta$  细胞的胰岛素分泌, 往往能很好的控制血糖。二甲双胍有改善胰岛素抵抗作用, 有降糖效果好、低血糖风险小、减轻体质量等优点, 已经成为 2 型糖尿病的首选用药<sup>[10]</sup>。

随着对胰岛  $\alpha$  细胞及其分泌的胰升糖素的不断研究, 目前认识到胰升糖素及其信号途径对糖尿病的发生同样起着重要的作用<sup>[11]</sup>。这样在 2 型糖尿病的发病

表 2 两组治疗 12 周后参数指标统计结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Parameter index statistics after 12 weeks treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	HbA1c (%, $\bar{x} \pm s$ )	FBG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2hPBG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HbA1c 达标率 n(%)	低血糖 发生次数 n(%)
安立泽组 治疗前	25.9±3.1	7.9±0.4	8.7±1.5	14.9±3.8	4.8±0.6	1.8±0.4	—	—
治疗 12 周后	25.7±3.6	6.6±0.6	6.3±1.1	8.0±2.1	4.6±0.5	1.7±0.3	17(56.7)	0(0)
格列美脲组 治疗前	25.3±3.7	8.2±0.5	8.9±1.8	15.4±4.6	4.7±0.9	1.8±0.5	—	—
治疗 12 周后	25.5±3.9	6.4±0.8	5.9±1.6	7.6±2.8	4.6±0.7	1.7±0.3	18(60.0)	11(36.7)

机制中有胰岛素及胰升糖素的异常,表现为胰岛素分泌障碍、抵抗及胰升糖素分泌增多,是双激素的缺陷。肠道分泌的肠促胰岛素表达 GLP-1 与胰岛  $\beta$  细胞及  $\alpha$  细胞相应受体结合,促进  $\beta$  细胞分泌胰岛素,同时抑制  $\alpha$  细胞释放胰升糖素,同时改善失衡的胰升糖素及胰岛素分泌,从而增加肌肉脂肪组织的糖摄取,减少肝脏糖输出,起到降血糖的作用<sup>[12]</sup>,但是 GLP-1 在体内迅速被 DPP-4 酶降解,数分钟即失活,而 DPP-4 抑制剂安立泽 24 h 抑制 DPP-4 酶的活性,维持 GLP-1 的高活性,起到葡萄糖依赖性的降血糖作用,并且在强效降糖同时不会发生低血糖。针对 2 型糖尿病中胰岛  $\beta$  细胞及胰岛  $\alpha$  细胞的功能异常,安立泽<sup>[13-14]</sup> 不仅能增加胰岛  $\beta$  细胞胰岛素的分泌,同时能减少胰岛  $\alpha$  细胞的胰升糖素分泌,能改善 2 型糖尿病中的双激素缺陷,是一种新型的降糖药。在新诊断的单用二甲双胍治疗血糖不能达标的 2 型糖尿病患者,联合安立泽治疗,能更好的针对 2 型糖尿病的病理生理机制,兼顾胰岛  $\alpha$  细胞、 $\beta$  细胞功能异常及胰岛素抵抗,对空腹、餐后血糖的降低起到了协同增效的作用。在本研究中观察到安立泽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病,可以有效的控制全天血糖,有良好的 HbA1c 达标率,并且可以减少体质量,没有观察到低血糖发生,没有观察到胰腺炎发生,没有观察到其他不良事件,有良好的医从性,将成为治疗 2 型糖尿病的理想方案之一。

参 考 文 献

[1] 中国 2 型糖尿病防治指南[C]. 中华医学会糖尿病学分会苏州会

(上接第 981 页)

[10] Das M, Tomar N, Sreenivas V, *et al.* Effect of vitamin D supplementation on cathelicidin, IFN- $\gamma$ , IL-4 and Th1/Th2 transcription factors in young healthy females[J]. Euro J Clin Nutri, 2014, 68(3):338-343

[11] 吴怡玲, 邵 洁. 哮喘儿童血清 25 羟维生素 D 及其免疫相关因素分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(12):917-920

[12] 李 凤, 张绍坤, 董丽萍, 等. 支气管哮喘患者维生素 D 水平检测

议, 2010

[2] 陈 晓, 宋艳萍, 金中秋, 等. 高速双线性玻璃体切割手术系统治疗增殖型糖尿病视网膜病变[J]. 华南国防医学杂志, 2010, 24(1):27-29

[3] 赵林双, 向光大, 乐 岭, 等. 糖尿病肾病患者血清抗 AT1 和  $\alpha 1$  受体抗体与肾小球滤过率的关系[J]. 华南国防医学杂志, 2012, 26(5):448-451

[4] 唐继全, 甘平达, 罗 平, 等. 带腓浅神经外踝上皮瓣修复糖尿病足创面[J]. 华南国防医学杂志, 2011, 25(1):84-85

[5] 汪 敏, 高 方, 薛耀明, 等. 格列美脲联合二甲双胍短期内强化治疗对初诊 2 型糖尿病疗效的观察[J]. 南方医科大学学报, 2011, 26(3):186-188

[6] 付廷雄. 格列美脲联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的成本-效果分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 37(10):39-40

[7] 吕春风, 于 珮, 周赛君, 等. 沙格列汀联合二甲双胍治疗新诊断的 2 型糖尿病患者疗效及安全性研究[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2013, 33(3):145-149

[8] 赵培西, 王婧雯, 常 瑛, 等. 西格列汀致急性胰腺炎 1 例报道, 2013 年中国药学会大会暨第十三届中国药师周论文集[C]. 2013, 2744-2748

[9] 汪 艳, 李会芳, 宋滇平. 糖尿病易感基因的研究进展[J]. 中华临床医师杂志, 2012, 24(23):261-264

[10] 黄建权, 王观春. 二肽基酶 IV 抑制剂与二甲双胍联用的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2012, 31(23):57-71

[11] Cryer PE. Mnireview: Glucagon in the pathogenesis of hypoglycemia and hyperglycemia in diabetes[J]. Endocrinology, 2012, 153(12):1039-1048

[12] Unger RH, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover[J]. Clin Invest, 2012, 122(8):4-12

[13] 陆菊明. 2 型糖尿病治疗新药沙格列汀的药理及临床评价[J]. 中国新药杂志, 2011, 18(21):13-17

[14] 凌雪梅, 杨春霞. 沙格列汀改善 2 型糖尿病患者细胞功能的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 22(4):69-73

(2013-12-26 收稿 2014-02-08 修回)

与肺功能相关性的临床研究[J]. 现代预防医学, 2013, 40(18):3525-3527

[13] 刘雪婷, 任立红. 补充维生素 D 对佝偻病大鼠 Th1/Th2 细胞平衡的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(19):1485-1487

[14] Herr C, Greulich T, Koczulla RA, *et al.* The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer[J]. Respir Res, 2011, 12(1):31

(2014-05-06 收稿)