

艾塞那肽与西格列汀治疗 2 型糖尿病疗效比较

冯诗婷¹, 吴月平², 任少琳¹

(海南医学院第一附属医院药剂科¹、内分泌科², 海南 海口 570102)

【摘要】 目的 比较二甲双胍分别联合艾塞那肽或磷酸西格列汀治疗二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病(T2DM)患者的近期疗效和安全性。方法 选取 2013 年 12 月至 2015 年 11 月海南医学院第一附属医院收治的 140 例二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者,按随机数表法分为艾塞那肽组和西格列汀组,每组 70 例,其中艾塞那肽组接受二甲双胍联合艾塞那肽治疗,西格列汀组接受二甲双胍联合磷酸西格列汀治疗,疗程均 2 个月。比较分析两组患者的临床疗效及安全性。结果 经治疗后,两组患者的收缩压、舒张压、体质量(BMI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、纤维蛋白原(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)均较治疗前明显下降,而艾塞那肽组患者的下降幅度明显高于西格列汀组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);艾塞那肽组患者经治疗后血糖达标时间为(8.4±1.6) d,明显短于西格列汀组的(13.2±2.8) d,血糖达标率为 100%,明显高于西格列汀组的 87.1%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。艾塞那肽组患者的主要不良反应为胃肠道反应,发生率为 8.57%,其中恶心 3 例、呕吐 2 例和腹泻 1 例;西格列汀组的主要不良反应为咳嗽 2 例、腹泻 1 例和鼻塞 1 例,发生率为 5.71%,差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组患者均无严重低血糖发生。结论 二甲双胍分别与艾塞那肽和西格列汀联合应用于 2 型糖尿病的治疗均能有效控制 T2DM 患者血糖和降低 HbA1c 水平,安全性均较高,但艾塞那肽的疗效更显著。

【关键词】 艾塞那肽;西格列汀;2 型糖尿病;临床疗效;安全性

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1003-6350(2017)18-3034-03

糖尿病是一组以高血糖为主要临床特征的代谢性疾病,可分为 1 型和 2 型两种^[1]。2 型糖尿病(T2DM)又名成人发病型糖尿病,主要是由于胰岛素分泌相对不足或者存在胰岛素抵抗所致^[2]。高胰岛素血症是由胰岛素抵抗引起,为 T2DM 患者早期代谢出现异常的表现之一^[3]。随着社会经济的发展和人们生活水平的不断改善, T2DM 的发病率在世界范围内的发病呈逐年上升趋势,而我国的增长率尤为明显^[4]。目前临床上对 T2DM 的治疗主要为应用二甲双胍等药物,然而研究显示长期应用此类药物无法将血糖水平控制在满意水平,降糖达标率仅占总数的 40%,同时增加了低血糖风险^[5]。为探索二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者的合理治疗方案,笔者就二甲双胍分别联合艾塞那肽与西格列汀的治疗效果及安全性进行对比分析,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 12 月至 2015 年 11 月海南医学院第一附属医院收治的 140 例二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者,所有患者均符合 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断标准,且明确诊断为 T2DM 合并高胰岛素血症^[5]。排除标准:1 型糖尿病、妊娠糖尿病和其他特殊类型的糖尿病;存在感染、发热等应激因素;合并心脑血管疾病和严重肝肾功能不全;存在神经精神疾病。将入选的所有患者按随机数表法随机分为艾塞那肽组和西格列汀组,每组 70 例。

艾塞那肽组中男性 40 例,女性 30 例;年龄 45~75 岁,平均(58.2±3.6)岁;病程 1~8 年,平均(4.5±1.4)年。西格列汀组中男性 38 例,女性 22 例;年龄 43~74 岁,平均(57.4±3.2)岁;病程 1~7 年,平均(4.2±0.8)年。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 两组患者入组后均按照相同要求进行治疗,整个治疗期间不使用影响血糖的药物。导入期治疗中,两组患者首先均仅接受口服二甲双胍(华润双鹤药业股份有限公司, H11020541, 0.5 g/次, 3 次/d)治疗,进入为期 2 个月的二甲双胍导入期治疗。二甲双胍剂量在前 1 个月逐渐增至 1 500~2 000 mg/d 或实试者最大耐受剂量,然后维持该剂量 1 个月。导入期结束后,艾塞那肽组患者分别于早餐和晚餐前接受皮下注射艾塞那肽(美国 Eli Lilly Nederland B.V., H20090382, 5 μg/次, 2 次/d),西格列汀组患者则每日晨起口服西格列汀(意大利 Merck Sharp, J20120058, 100 mg/次, 1 次/d)。两组患者均持续治疗 4 个月。

1.3 观察指标 观察患者的体质量指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FPGe)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、白胆固醇(LDL-C)。安全性指标为不良事件和低血糖事件,不能自行处理定义为严重低血糖,患者能够自行处理且测量血浆葡萄糖浓度

通讯作者:吴月平。E-mail:fengshiting321@163.com

≤3.9 mmol/L的低血糖事件为轻度低血糖。

1.4 检测方法 直接测量治疗前后两组患者的BMI、SBP及DBP。所有患者血糖测量均于清晨空腹状态下抽取静脉血2 mL,离心制备血清,于2 h内使用全自动生化分析仪以葡萄糖氧化酶法测定FPG和2 hPG。目标血糖值控制:年龄≤70岁:FPG<6.1 mmol/L,6.0 mmol/L<2 hPG<8.0 mmol/L;年龄>70岁:6.0 mmol/L<FPG<8.0 mmol/L,8.0 mmol/L<2 hPG<10.0 mmol/L。应用EDTA-2K管常规采集患者的静脉血,提取红细胞后采取酶比色法检测糖化血红蛋白(HbA1c),正常范围为3%~6%^[6]。TC、TG、HDL-C和LDL-C的含量测定采用试剂盒,试剂盒购自南京建成生物有限公司。

1.5 统计学方法 应用SAS9.0统计软件包进行

数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 艾塞那肽组患者经治疗后血糖达标时间为(8.4±1.6) d,明显短于西格列汀组的(13.2±2.8) d,血糖达标率为100%,明显高于西格列汀组的87.1%,差异均有统计学意义($t=3.76, \chi^2=9.62, P<0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后实验室指标比较 治疗后两组患者的收缩压、舒张压、HbA1c、FBG、2 hPG均较治疗前明显下降,而艾塞那肽组的下降幅度明显高于西格列汀组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗前后实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BMI (kg/m ²)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
西格列汀组	70										
治疗前		24.76±2.32	133.54±15.82	76.35±6.48	10.57±2.32	14.27±2.86	8.64±1.46	1.82±0.45	4.84±1.17	1.16±0.27	2.89±0.52
治疗后		24.53±2.10	126.35±14.27	73.22±5.84	6.28±1.22	9.72±1.36	6.35±0.62	1.93±0.52	4.68±0.94	1.22±0.34	2.74±0.46
t 值		0.61	2.82	3.00	13.96	12.03	12.15	1.34	0.89	1.16	1.81
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
艾塞那肽组	70										
治疗前		24.85±2.26	134.83±15.24	77.14±6.36	10.42±2.58	14.38±2.74	8.58±1.24	1.80±0.37	4.90±1.22	1.18±0.24	2.94±0.59
治疗后		23.14±1.88	120.25±14.16 ^a	70.10±5.25 ^a	5.57±1.14 ^a	7.10±1.08 ^a	4.36±0.48 ^a	1.85±0.34	4.75±0.72	1.21±0.30	2.85±0.48
t 值		4.86	5.86	7.14	14.38	45.80	26.55	0.83	0.88	0.65	0.99
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与西格列汀组治疗后比较,^a $P<0.05$ 。1 mmHg=0.133 kPa。

2.3 两组患者不良反应比较 艾塞那肽组的主要不良反应为胃肠道反应,发生率为8.57%,其中恶心3例、呕吐2例和腹泻1例;西格列汀组的主要不良反应为咳嗽2例、腹泻1例和鼻塞1例,发生率为5.71%,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者均无严重低血糖发生。

3 讨论

胰岛素分泌相对不足和胰岛素抵抗(IR)是造成2型糖尿病的主要致病原因,两者共同导致患者出现高血糖^[7]。高血糖的长期存在,又会导致胰岛 β 细胞的损害和凋亡,从而削弱了胰岛 β 细胞对葡萄糖刺激的胰岛素分泌的敏感性^[8]。在高血糖环境下,患者易出现多种并发症,如糖尿病足和糖尿病眼病、肾病等。因此,尽早对糖尿病进行诊断,并采取相应治疗措施具有重要的临床意义^[9]。

二甲双胍属于双胍类口服降血糖药,其主要通过促进肌肉等周围的组织细胞,利用葡萄糖、抑制肝糖原异生、抑制肠壁细胞摄取葡萄糖,起到降血糖的作用。其主要适应于单纯控制饮食达不到满意效果的T2DM患者和磺酰脲类降糖药治疗效果较差的患者^[10]。二甲

双胍的不良不良反应主要包括头痛、头晕及消化系统症状如恶心、呕吐、腹泻等,在临床上应用较为广泛。当单用二甲双胍无法控制血糖时,需要与其他降糖药物联合使用。磷酸西格列汀是首个在国内获得批准应用于T2DM治疗的二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂,其通过对肠促胰素GLP-1活性的抑制,促进胰岛素的分泌,同时该药还能抑制胰高血糖素的分泌^[11]。临床研究表明,T2DM患者接受静脉或皮下注射磷酸西格列汀可以明显改善其葡萄糖耐量^[12]。李玲等^[13]的研究显示,对T2DM患者的降糖效果而言,磷酸西格列汀联合二甲双胍比单用磷酸西格列汀要更明显。艾塞那肽是人工合成的一种类似于高血糖素样肽-1(GLP-1)的药物,研究显示该药能促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、抑制胃排空速度、减少食物摄入等^[14]。聂芙蓉^[15]研究分析了二甲双胍联合艾塞那肽治疗T2DM患者的临床疗效,结果显示两药联用能有效降低患者得血糖,同时也能降低患者的体质量,减少低血糖发生风险。

本研究比较分析了二甲双胍分别联合艾塞那肽与西格列汀的疗效及安全性,结果显示,在降低收缩

压、舒张压、BMI、HbA1c、FBG、2 hPG 方面,二甲双胍联合艾塞那肽比二甲双胍联合西格列汀效果更显著,这可能是由于艾塞那肽通过补充外源性 GLP-1,增加患者体内的 GLP-1 水平,进而提升其生物学效用。西格列汀的生物学效应取决于患者的内源性 GLP-1 水平,但往往 T2DM 患者体内的 GLP-1 水平较低,导致无法充分发挥西格列汀的生物学效应^[16]。此外, GLP-1 还可改善 T2DM 患者血压,这可能是由于 GLP-1 抑制了肾脏对钠离子的重吸,并促进其排泄而发挥利尿作用,增强 NO 对血管扩张的依赖而发挥降压作用^[17],因此对于伴有高血压的 T2DM 患者,选择艾塞那肽可能更好。体质量的降低提示肥胖的 T2DM 患者更合适使用艾塞那肽。两组患者的血脂水平在治疗前后无明显改变,这可能是治疗时间较短,无法观察到明显改变。与西格列汀组相比,艾塞那肽组患者的治疗情况则更好,血糖达标时间明显缩短,达标率明显升高;而两组患者不良反应发生率均较低,且无严重低血糖发生,提示两药具有较高的安全性。

综上所述,二甲双胍分别与艾塞那肽和西格列汀联合应用治疗 2 型糖尿病均能有效控制 T2DM 患者血糖,并降低 HbA1c 水平,具有较高的安全性,但艾塞那肽疗效更显著,更有利于患者血压和体质量的控制。

参考文献

- [1] Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, et al. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents [J]. *Pediatric Diabetes*, 2014, 15(suppl 20): 4-17.
- [2] Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Ekoé JM, Punthakee Z, et al. Screening for type 1 and type 2 diabetes [J]. *Can J Diabetes*, 2013, 37 Suppl 1: S12-15.
- [3] Nessa A, Aziz QH, Thomas AM, et al. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism due to autosomal dominant mutations in ABC8 [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(18): 5142-5153.
- [4] 彭时辉. 城市社区 2 型糖尿病流行现状、影响因素及其饮食干预等效果的流行病学探索[D]. 南昌: 南昌大学, 2009.
- [5] 郝亚荣, 韩其蔚, 袁武堂, 等. 吡格列酮对老年 2 型糖尿病患者的作用 [J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2006, 27(1): 104-107.
- [6] Houle J, Beaulieu MD, Chiasson JL, et al. Glycaemic control and self-management behaviours in Type 2 diabetes: results from a 1-year longitudinal cohort study [J]. *Diabet Med*, 2015, 32(9): 1247-1254.
- [7] Becker S, Mitchell A. Hypertonie und Diabetes [J]. *Cardiovasc*, 2014, 14(2): 37-40.
- [8] 王宣春, 胡仁明. 高血糖损伤胰岛 β 细胞的分子机理[J]. *国外医学: 内分泌学手册*, 2002, 22(4): 240-242.
- [9] 赵小玲. 老年糖尿病并发症的临床分析[J]. *大家健康旬刊*, 2013, 7(5): 59-60.
- [10] 韦俊杰. 二甲双胍改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗的临床研究[J]. *中外医学研究*, 2014, 12(9): 28-29.
- [11] Drucker DJ. Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12(1): 87-100.
- [12] 应霞. 老年 2 型糖尿病应用磷酸西格列汀治疗的效果分析[J]. *文摘版: 医药卫生*, 2015, 13(8): 273.
- [13] 李玲, 韩萍. 磷酸西格列汀对 2 型糖尿病降糖效果及对胰岛功能的保护作用[J]. *实用药物与临床*, 2013, 16(6): 496-498.
- [14] 郑玉卿, 于永波, 李要京, 等. 二甲双胍分别联合艾塞那肽及沙格列汀治疗 2 型糖尿病的疗效及 HbA1c 达标率比较[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(28): 36-37.
- [15] 聂芙蓉. 艾塞那肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效观察[J]. *中外医学研究*, 2014, 12(22): 10-12.
- [16] Yu Z, Jin T. New insights into the role of cAMP in the production and function of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1) [J]. *Cell Signal*, 2010, 22(1): 1-8.
- [17] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6) [J]. *Lancet*, 2009, 374(9683): 39-47.

(收稿日期: 2017-04-05)