

恩格列净联合门冬胰岛素治疗单用胰岛素控制不佳的2型糖尿病患者的临床研究[△]

赵贵石^{1*}, 戴跃龙², 黄自冲^{1#} (1. 中国人民警察大学医院药剂科, 河北 廊坊 065000; 2. 中国人民警察大学医院内科, 河北 廊坊 065000)

中图分类号 R977.1+5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)04-0457-03

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.04.016

摘要 目的: 探讨恩格列净联合门冬胰岛素治疗单用胰岛素控制不佳的2型糖尿病患者的临床疗效。方法: 选取2018年1月至2020年10月该院收治的单用胰岛素控制不佳的2型糖尿病患者180例为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组90例。对照组患者单用门冬胰岛素治疗, 观察组患者在对照组的基础上加用恩格列净治疗。观察两组患者治疗前后血糖、血脂、血压和日均胰岛素用量等指标变化情况, 记录不良反应发生情况。结果: 观察组患者治疗后的血糖指标(糖化血红蛋白、餐后2h血糖及空腹血糖)水平明显低于对照组; 血脂指标三酰甘油水平明显低于对照组, 高密度脂蛋白胆固醇水平明显高于对照组; 血压指标收缩压、舒张压水平明显低于对照组; 且胰岛素用量明显少于对照组, 上述差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的不良反应发生率为8.9%(8/90), 明显低于对照组的13.3%(12/90), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 恩格列净联合门冬胰岛素对单用胰岛素血糖控制不佳的2型糖尿病患者具有更好的血糖控制效果, 可有效控制患者血压, 减少胰岛素用量。

关键词 恩格列净; 门冬胰岛素; 2型糖尿病; 疗效比较

Clinical Study of Empagliflozin Combined with Insulin Aspart in the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Poorly Controlled by Insulin Alone[△]

ZHAO Guishi¹, DAI Yuelong², HUANG Zichong¹ (1. Dept. of Pharmacy, Hospital of China People's Police University, Hebei Langfang 065000, China; 2. Dept. of Medicine, Hospital of China People's Police University, Hebei Langfang 065000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of empagliflozin combined with insulin aspart in the treatment of type 2 diabetes poorly controlled by insulin alone. **METHODS:** A total of 180 patients with type 2 diabetes poorly controlled by insulin alone admitted into the hospital from Jan. 2018 to Oct. 2020 were selected as research subjects, which were selected and divided into the control group and the observation group via random number table, with 90 cases in each group. The control group was treated with insulin aspart alone, while the observation group was given empagliflozin on the basis of control group. The changes of blood glucose, blood lipid, blood pressure, average daily insulin dosage and other indicators were compared between two groups before and after treatment. **RESULTS:** The indicators of blood glucose (glycosylated hemoglobin, 2 h postprandial blood glucose and fasting blood glucose) in the observation groups after treatment were significantly lower than those of the control group; in terms of blood lipid indicators, the triglycerides was significantly lower than that in the control group, while the high density lipoprotein cholesterol was significantly higher than that in the control group; in terms of blood pressure indicators, the systolic blood pressure and diastolic blood pressure were significantly lower than those in the control group; and the insulin dosage was significantly less than that in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was 8.9% (8/90), significantly lower than 13.3% (12/90) in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS:** Empagliflozin combined with insulin aspart has better blood glucose control effect on type 2 diabetic patients with poorly controlled by insulin alone, which can effectively control patients' blood pressure and reduce insulin dosage.

KEYWORDS Empagliflozin; Insulin aspart; Type 2 diabetes; Efficacy comparison

△ 基金项目: 中国人民警察大学中青年教师科研创新计划资助课题 (No. ZQN2018005; No. ZQN202226)

* 主管药师。研究方向: 临床药理学与药物化学。E-mail: guishi126998@163.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 中医学。E-mail: 984022743@qq.com

2型糖尿病的发病率逐年升高, 并且难治性糖尿病患者越来越多, 很多2型糖尿病患者单纯口服降糖药或单用胰岛素治疗, 血糖水平控制并不理想^[1]。对于难治性糖尿病患者, 如何更好地联合应用抗糖尿病药, 达到安全有效降糖的目的, 已成为临床面临的难题^[2]。门冬胰岛素属于超短效胰岛素类似物, 可显著降低餐后血糖^[3]。但其不宜长期应用, 易引起胰岛

素抵抗,增加胰岛素用量,从而影响降糖效果,对于单用胰岛素控制不佳的2型糖尿病患者,常常需要联合应用口服降糖药^[4]。恩格列净属于钠-葡萄糖转运体(SGLT)2抑制剂,在我国上市时间不长,临产应用范围有限,其通过减少肾小管对葡萄糖的重吸收,使葡萄糖从泌尿道排出,从而发挥降糖作用,对机体糖代谢过程影响很小。有研究表明,恩格列净在发挥降糖作用的同时,还具有较好的临床心血管获益^[5-6]。本研究就恩格列净联合门冬胰岛素治疗单用胰岛素控制不佳的2型糖尿病患者的临床疗效进行分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2018年1月至2020年10月于我院接受治疗的单用胰岛素控制不佳的2型糖尿病患者180例为研究对象。纳入标准:符合2型糖尿病诊断标准^[7]。排除标准:年龄>75岁者;1型糖尿病者;心、肺、肝及肾等重要器官功能不全者;合并脑卒中等急性脑血管病变者;妊娠期及哺乳期妇女;对本研究用药过敏者;患有恶性肿瘤等影响免疫系统功能的疾病者。采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组90例。本研究经过医院伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。两组患者的一般资料相似,具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between two groups

组别	年龄/ ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(男性/ 女性)/例	病程/ ($\bar{x}\pm s$,年)	体重指数/ ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)
观察组(n=90)	53.15±3.47	50/40	1.27±0.64	24.04±2.21
对照组(n=90)	52.81±3.25	46/44	1.32±0.59	23.59±2.33

1.2 方法

所有患者入院后均予以饮食及运动干预,并密切监测血糖水平。对照组患者采用门冬胰岛素30注射液[规格:100 U/mL,3 mL/支(笔芯)]治疗,起始剂量为早餐前6 U,晚餐前6 U,并进行血糖监测,适时调整胰岛素用量,最大日剂量

为30 U。观察组患者在对照组的基础上联合恩格列净片(规格:10 mg)治疗,口服,1次10 mg,1日1次,早晨空腹给药。两组患者均连续用药12周。

1.3 观察指标

(1)血糖:两组患者治疗前后,于空腹、餐后2 h采集指尖血,检测空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hBG)水平;抽取静脉血3 mL,采用色谱法测定糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平。(2)血脂:两组患者治疗前后,早晨空腹采集肘静脉血,检测三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。(3)血压:治疗前后,测量静息状态下的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。(4)日均胰岛素用量:统计每日胰岛素用量,求平均值。(5)不良反应:统计用药过程中不良反应发生情况,计算不良反应发生率。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行处理和分析,血糖、血脂指标等计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;不良反应等计数资料用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖指标变化情况

治疗前,两组患者FBG、2 hBG和HbA_{1c}等血糖指标水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的血糖指标水平较治疗前明显降低,且观察组患者FBG、2 hBG和HbA_{1c}水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 血脂指标变化情况

治疗前,两组患者LDL-C、TC、TG和HDL-C等血脂指标水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比,观察组患者治疗后TG水平明显更低,HDL-C水平明显更高,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者治疗后的TC、LDL-C水平略高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表2 两组患者治疗前后血糖指标变化比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

Tab 2 Comparison of blood glucose indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	2 hBG/(mmol/L)		HbA _{1c} /%		FBG/(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=90)	12.44±1.29	8.21±0.68	10.91±1.21	7.32±0.92	8.99±0.81	6.32±0.25
对照组(n=90)	12.25±1.27	9.23±0.89	10.72±1.25	8.70±0.87	9.04±0.74	7.22±0.36
t	1.984	8.809	0.709	10.040	0.432	17.532
P	>0.05	<0.001	0.479	<0.001	0.666	<0.001

表3 两组患者治疗前后脂代谢指标变化比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

Tab 3 Comparison of changes of lipid metabolism indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	TG		TC		LDL-C		HDL-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=90)	2.88±0.28	1.78±0.21	6.27±1.30	4.81±0.75	4.51±0.64	3.74±0.43	1.12±0.07	1.58±0.16
对照组(n=90)	2.92±0.32	2.33±0.22	6.34±1.29	4.77±0.62	4.45±0.75	3.61±0.57	1.11±0.12	1.27±0.15
t	0.892	17.780	0.363	0.585	0.577	1.727	0.758	13.409
P	0.373	<0.001	0.717	0.559	0.565	0.086	0.473	<0.001

2.3 血压变化情况

治疗前,两组患者SBP、DBP等血压指标水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的SBP、DBP水平低于同期对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.4 日均胰岛素用量

观察组患者的日均胰岛素用量为(17±3) U,对照组为

(21±4) U,观察组患者日均胰岛素用量明显低于对照组,差异有统计学意义($t=11.925$, $P<0.001$)。

2.5 不良反应

患者的不良反应主要有低血糖、水肿等。对照组患者的不良反应发生率为13.3%(12/90),观察组患者的不良反应发生率为8.9%(8/90),观察组患者不良反应发生率明显低于对照

组, 差异有统计学意义($\chi^2=1.400, P<0.05$), 见表5。

表4 两组患者治疗前后血压变化比较($\bar{x}\pm s, \text{mm Hg}$)

Tab 4 Comparison of changes of blood pressure between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, \text{mm Hg}$)

组别	SBP		DBP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=90$)	143.39 \pm 4.31	130.36 \pm 4.11	96.32 \pm 4.58	83.25 \pm 4.29
对照组($n=90$)	143.42 \pm 4.23	139.53 \pm 4.53	96.29 \pm 4.79	90.27 \pm 3.26
<i>t</i>	0.828	14.223	0.588	15.705
<i>P</i>	0.603	<0.001	0.559	<0.001

注: 1 mm Hg=0.133 kPa

Note: 1 mm Hg=0.133 kPa

表5 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较

Tab 5 Comparison of incidences of adverse drug reactions between two groups during treatment

组别	低血糖/例	水肿/例	视觉异常/例	泌尿生殖道感染/例	合计/例(%)
观察组($n=90$)	1	2	1	4	8(8.9)
对照组($n=90$)	5	3	4	0	12(13.3)

3 讨论

门冬胰岛素分子可与人体肌肉、脂肪细胞上的胰岛素受体结合, 加速人体细胞对葡萄糖的吸收、利用, 并可抑制肝脏转化葡萄糖, 减少肝脏对葡萄糖的输出^[8]。门冬胰岛素30注射液经皮下注射后, 起效迅速, 1~4 h内出现最强作用效果, 作用持续时间可达24 h, 可显著降低餐后血糖水平^[9]。但长时间应用胰岛素会引起并加重胰岛素抵抗, 使胰岛素用量增加, 降糖效果降低, 并且长时间应用胰岛素有增加体重的风险, 进一步影响患者的治疗效果^[10]。

恩格列净是在我国上市不久的新型口服降糖药^[11]。SGLT使肾小管内的葡萄糖重吸收到血液循环^[12]。恩格列净可以抑制SGLT2的作用, 从而使肾小管内的葡萄糖重吸收减少, 肾糖阈降低, 尿中葡萄糖的排泄增加, 从而达到降低血糖的作用^[13]。研究表明, 恩格列净降糖疗效显著, 几乎无低血糖风险^[14-15]; 还具有减轻体重、降低血压的疗效^[16]; 并具有明确的心血管获益^[17-18]。在胰岛素强化治疗的基础上, 通过联合应用恩格列净, 能够更好地控制患者的血糖水平, 并可降低日均胰岛素用量, 从而有效预防因胰岛素应用剂量过大引起的低血糖等不良反应发生, 提高患者治疗的有效性和安全性^[19-20]。

本研究结果显示, 治疗后, 两组患者的血糖指标(FBG、2 hBG和HbA_{1c})水平均较治疗前显著降低, 且观察组患者的血糖指标水平均低于对照组; 治疗后, 观察组患者的TG水平低于对照组, HDL-C水平高于对照组, TC、LDL-C水平高于对照组; 治疗后, 观察组患者的血压(SBP、DBP)低于同期对照组; 观察组患者日均胰岛素用量低于对照组, 不良反应发生率低于对照组; 观察组患者总体不良反应发生率降低, 但是泌尿生殖道感染概率增加。说明恩格列净联合门冬胰岛素具有更好的血糖控制效果, 并且在减少日均胰岛素用量、降低血压和减少不良反应方面具有明显优势, 治疗安全性较高, 具有较好的心血管临床获益; 但是, 恩格列净联合门冬胰岛素治疗的患者血脂水平有升高的风险, 提示糖尿病合并高脂血症患者慎用恩格列净, 且恩格列净会增加泌尿生殖道感染概率。

综上所述, 恩格列净联合门冬胰岛素治疗单用胰岛素控制

不佳的2型糖尿病效果明显, 可显著降低患者胰岛素用量, 有效控制血糖及血压水平, 提高治疗安全性, 但糖尿病合并高脂血症及患有泌尿生殖道感染的患者慎用。

参考文献

- [1] 戴慧雪. 恩格列净治疗难治性2型糖尿病患者的疗效观察[J]. 现代实用医学, 2020, 32(5): 577-579.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会内分泌学分会. 中国成人2型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(6): 369-381.
- [3] 冉兴无. 中国胰岛素泵治疗指南2014[C]//中华医学会第十三次全国内分泌学学术会议论文集, 2014:68.
- [4] 聂燕, 丁洪成, 朱名洁, 等. 达格列净对门冬胰岛素30治疗血糖控制不达标的超重或肥胖2型糖尿病患者的疗效和安全性研究[J]. 慢性病学杂志, 2021, 22(2): 182-186.
- [5] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂临床合理应用中国专家建议[J]. 糖尿病天地(临床), 2016, 10(12): 544-548.
- [6] 冯聪, 李玲. SGLT-2抑制剂治疗2型糖尿病的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(7): 673-676.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [8] 胥东, 郑皓宇, 张慕玲. 门冬胰岛素注射液治疗妊娠期糖尿病患者的效果及其机制[J]. 中国医药导报, 2020, 17(33): 118-121.
- [9] 喻红玲, 刘辉, 李佳琦, 等. 采用正葡萄糖钳夹技术评价联邦制药生产的门冬胰岛素药代动力学、药效动力学及生物等效性[J]. 四川大学学报(医学版), 2020, 51(3): 397-402.
- [10] 赵维纲. 从国内外指南探析速效胰岛素类似物: 胰岛素泵优化应用之选[J]. 药品评价, 2020, 17(9): 1-3, 29.
- [11] 李钰哲, 王丽晖. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂的研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(9): 112-116.
- [12] 刘璟瑜. 从心血管结局看钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂——糖尿病药物治疗的新机制、新选择[J]. 现代临床医学, 2019, 45(4): 313-316.
- [13] 包丽雯, 李勇. SGLT2抑制剂恩格列净心血管保护作用及研究——EMPA-HEART Cardioliink 6研究简评[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(7): 557-560.
- [14] 王静, 胡天晓, 许瑶. 糖尿病患者的新守护者——浅谈钠葡萄糖共转运蛋白2抑制剂[J]. 浙江医学, 2020, 42(15): 1569-1573, 1578.
- [15] 张厚静, 纪立伟. 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂致不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(5): 478-482.
- [16] 胡利敏. SGLT-2抑制剂联合门冬胰岛素30注射液对新诊断2型糖尿病患者血糖控制及BMI的影响[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(6): 797-798.
- [17] 杨金凤, 贾辛未, 苏伟, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂对心血管保护作用机制的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(2): 107-110.
- [18] 张可心, 李玉子. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂相关心血管获益的潜在机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(10): 2212-2216.
- [19] 李艳玲. 达格列净对胰岛素治疗后血糖控制不佳的2型糖尿病患者血糖、血脂水平的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(9): 13-15.
- [20] 王蕾. 卡格列净辅助胰岛素治疗对超重2型糖尿病患者疗效、并发症及糖化血红蛋白表达的影响[J]. 中国社区医师, 2021, 37(10): 43-44.

(收稿日期:2021-03-02 修回日期:2021-08-27)