中图分类号：R969.4；R587　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2023)06－0093－03
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2023.06.023

司美格鲁肽联合格列齐特治疗2型糖尿病并慢性心力衰竭临床评价*

黄　玲，倪　冲，彭涵智，汪　英△，施亚男

（南通大学附属启东医院，江苏 启东　226200）

摘要：目的　探讨司美格鲁肽联合格列齐特治疗2型糖尿病(T2DM)并慢性心力衰竭(CHF)的临床疗效。**方法**　选取医院2021年5月至2022年1月收治的T2DM并CHF患者152例，按随机抽签法分为对照组和观察组，各76例。两组患者均口服格列齐特缓释片，观察组患者加予司美格鲁肽注射液皮下注射，两组患者均连续治疗12周。**结果**　观察组总有效率为92.11%，显著高于对照组的77.63%($P<0.05$)。治疗后，观察组患者的空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数均显著低于对照组($P<0.05$)，左室舒张早期/晚期峰值速率比值、心脏每搏输出量及左室射血分数均显著大于对照组($P<0.05$)。观察组不良反应发生率与对照组相当(17.11%比11.84%，$P>0.05$)。**结论**　司美格鲁肽联合格列齐特能有效调节T2DM并CHF患者的血糖水平，改善胰岛素抵抗和心功能指标。

关键词：司美格鲁肽；格列齐特；2型糖尿病；慢性心力衰竭；血糖；胰岛素抵抗；心功能；临床疗效

Clinical Evaluation of Semaglutide Combined with Gliclazide in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with Chronic Heart Failure

HUANG Ling, NI Chong, PENG Hanzhi, WANG Ying, SHI Yanan

(Qidong Hospital Affiliated to Nantong University, Qidong, Jiangsu, China　226200)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy of semaglutide combined with gliclazide in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) with chronic heart failure (CHF). **Methods**　A total of 152 patients with T2DM and CHF admitted to the hospital from May 2021 to January 2022 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, with 76 cases in each group. The patients in the two groups were given Gliclazide Sustained－Release Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were given Semaglutide Injection subcutaneously. Both groups were treated continuously for 12 weeks. **Results**　The total effective rate in the observation group was 92.11%, which was significantly higher than 77.63% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 hPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), fasting insulin (FINS) and homeostasis model assessment－insulin resistance (HOMA－IR) index in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The early diastolic peak velocity/late peak velocity (E/A), stroke output volume (SV) and left ventricular ejection fraction (LVEF) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (17.11% *vs.* 11.84%, $P>0.05$). **Conclusion**　Semaglutide combined with gliclazide can effectively regulate the blood glucose level in patients with T2DM and CHF, and improve insulin resistance and cardiac function indicators.

Key words: semaglutide; gliclazide; type 2 diabetes mellitus; chronic heart failure; blood glucose; fasting insulin; cardiac function; clinical efficacy

2型糖尿病(T2DM)患者长期的高血糖状态会导致代谢紊乱症候群，甚至引起心脏、肾脏等器官损害或功能障碍[1]，心力衰竭是其常见并发症[2]。因此，临床治疗糖尿病不仅需控制血糖、纠正代谢紊乱，还需考虑药物安全性，以改善心血管功能。格列齐特为磺脲类降糖药，通过作用于胰岛β细胞，促进胰岛素释放，从而发挥降血糖作用。然而，糖尿病发生机制复杂，部分患者需联合用药[3]。司美格鲁肽能促进胰岛素释放及控制胰高血糖素水平[4]，其于2021年4月在国内获批上市，用于并心血管疾病糖尿病的治疗，但目前临床报道较少。本研究中观察了司美格鲁肽联合格列齐特治疗T2DM并慢性心力衰竭(CHF)的临床疗效。现报道如下。

*基金项目：江苏省科技项目[BE2020427]。

第一作者：黄玲，女，大学本科，副主任药师，研究方向为糖尿病的药物治疗，(电子信箱)uzlx809ah@163.com。

△通信作者：汪英，女，大学本科，副主任药师，研究方向为糖尿病的药物治疗，(电子信箱)369752965@qq.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合T2DM[5]及CHF[6]的诊断标准；年龄18～65岁；病历资料完整，依从性良好。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：近期服用过减肥药或激素类药物；急慢性感染、心血管畸形、恶性肿瘤；其他内分泌疾病或糖尿病相关并发症；肝肾等重要器官功能严重不全；精神异常，认知或沟通障碍；对本研究拟用药物严重过敏；不积极配合治疗；临床资料缺失。

病例选择与分组：选取医院2021年5月至2022年1月收治的T2DM并CHF患者152例，按随机抽签法分为观察组和对照组，各76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（$n=76$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n=76$)

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\bar{X}\pm s$，岁）	体质量指数（$\bar{X}\pm s$，kg/m²）	T2DM病程（$\bar{X}\pm s$，年）	心功能分级（例）		
					Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
观察组	42/34	42.38±11.35	24.72±2.59	4.39±1.82	7	42	27
对照组	39/37	41.46±12.05	24.28±2.67	4.16±1.91	11	40	25
χ^2/t值	0.238	0.443	1.082	1.011	1.015		
P值	0.626	0.658	0.281	0.314	0.602		

1.2 方法

两组患者均在控制饮食、加强锻炼基础上予格列齐特缓释片（宜昌人福药业有限责任公司，国药准字H20103045，规格为每片30 mg）口服，每次2片，每日1次。观察组患者加用司美格鲁肽注射液［Novo Nordisk Pharma AG，国药准字SJ20210014，规格为每支1.5 mL（1.34 mg/mL）］皮下注射，起始剂量为每次0.25 mg，每周1次；4周后增至每次0.5 mg，每周1次。两组患者均连续治疗12周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标：血糖指标，以全自动生化分析仪测定患者空腹血糖（FBG）、餐后2 h血糖（2 hPG）及糖化血红蛋白（HbA_{1C}）浓度；胰岛素指标，采用化学发光法检测患者空腹胰岛素（FINS）浓度，计算胰岛素抵抗指数（HOMA－IR），HOMA－IR＝FBG×FINS/22.5；心功能指标，采用多普勒超声诊断仪检测患者左室舒张早期/晚期峰值速率比值（E/A）、心脏每搏输出量（SV）及左室射血分数（LVEF）。

疗效判定[7]：显效，FBG＜6.1 mmol/L、2 hPG＜7.8 mmol/L；有效，FBG为6.1～＜7.8 mmol/L、2 hPG为7.8～＜11.1 mmol/L；无效，FBG、2 hPG未达以上标准。总有效＝显效＋有效。

安全性：统计两组患者治疗期间皮疹、胃肠道反应（恶心、腹泻、便秘）、低血糖等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0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至表6。

表2 两组患者临床疗效比较［例（%），$n=76$］

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups ［case（%），$n=76$］

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	49（64.47）	21（27.63）	6（7.89）	70（92.11）
对照组	35（46.05）	24（31.58）	17（22.37）	59（77.63）
χ^2值				6.199
P值				0.013

表3 两组患者血糖指标比较（$\bar{X}\pm s$，$n=76$）

Tab. 3 Comparison of blood glucose indexes between the two groups ($\bar{X}\pm s$, $n=76$)

组别	FBG（mmol/L）		2 hPG（mmol/L）		HbA_{1C}（%）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	8.91±1.01	5.71±0.61#	12.98±2.69	7.82±1.94#	9.23±1.14	5.65±0.69#
对照组	8.83±1.04	6.58±0.75#	13.29±2.54	10.29±2.31#	9.32±1.25	6.39±0.71#
t值	0.537	5.144	0.976	7.216	0.639	6.614
P值	0.592	0.000	0.330	0.000	0.524	0.000

注：与本组治疗前比较，#$P<0.05$。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment, #$P<0.05$ (for Tab. 3-5).

表4 两组患者胰岛素指标比较（$\bar{X}\pm s$，$n=76$）

Tab. 4 Comparison of insulin indexes between the two groups ($\bar{X}\pm s$, $n=76$)

组别	FINS（mU/L）		HOMA－IR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	10.12±2.49	7.59±1.22#	3.99±0.79	1.92±0.35#
对照组	10.04±2.41	9.25±1.14#	3.84±0.73	2.58±0.41#
t值	0.230	8.681	0.850	10.687
P值	0.818	0.000	0.397	0.000

表5 两组患者心功能指标比较（$\bar{X}\pm s$，$n=76$）

Tab. 5 Comparison of cardiac function indexes between the two groups ($\bar{X}\pm s$, $n=76$)

组别	E/A		SV（mL）		LVEF（%）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	0.84±0.19	1.52±0.31#	67.73±6.85	80.92±7.25#	54.69±6.82	66.08±7.98#
对照组	0.86±0.21	1.24±0.27#	68.52±7.12	75.01±7.06#	55.67±6.59	60.13±6.35#
t值	0.898	5.775	0.699	5.103	0.868	5.228
P值	0.371	0.000	0.485	0.000	0.687	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),$n=76$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case(%), $n=76$]

组别	恶心	腹泻	便秘	皮疹	低血糖	合计
观察组	7(9.21)	5(6.58)	0(0)	1(1.32)	0(0)	13(17.11)
对照组	4(5.26)	2(2.63)	1(1.32)	1(1.32)	1(1.32)	9(11.84)
χ^2值						0.850
P值						0.356

3 讨论

格列齐特为磺脲类降糖药，能刺激胰岛β细胞上相应受体释放胰岛素，其还能抑制肝糖原分解，加快体内葡萄糖的利用速度[8]。司美格鲁肽属胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物，主要用于治疗二甲双胍等药物控制欠佳的T2DM，其能调节胰岛素和胰高血糖素释放，介导葡萄糖代谢[9]。有研究显示，司美格鲁肽能增加饱腹感，延长胃排空时间，促进能量消耗，控制体质量，从而降低血糖水平，一旦血糖降低，该药则不再抑制胰高血糖素合成，在一定程度上避免了低血糖的发生，可维持血糖稳定[10-11]。本研究中，观察组患者治疗后的FBG，2 hPG和HbA_{1C}均显著低于对照组，提示格列齐特基础上加用司美格鲁肽治疗有更好的降糖效果，能有效控制血糖稳定。观察组治疗后的FINS和HOMA-IR均显著低于对照组，提示加用司美格鲁肽能更好地促进胰岛β细胞生成并抑制其凋亡，从而降低胰岛素水平，改善胰岛素抵抗。

糖尿病患者由于长期代谢紊乱，血管内皮损伤和微血管病变加剧，造成血液循环障碍，心脏负荷加大，从而影响其心脏功能[12-14]。T2DM患者长期高血糖会导致心脏结构蛋白改变，加速心室重构，心肌收缩和舒张功能下降，继而诱发CHF，故临床治疗T2DM并CHF时需在控制血糖基础上保护心功能。糖尿病并心血管不仅增加了临床治疗难度，还会影响预后[15]。E/A，SV，LVEF是评估心功能状况的重要指标，可反映左心舒张功能。本研究中，观察组患者治疗后的E/A，SV，LVEF均显著高于对照组，提示加用司美格鲁肽能更有效改善患者的心脏功能，促进心肌收缩/舒张功能恢复。分析原因，司美格鲁肽能激活GLP-1受体，降低血糖并维持稳定，调节体内糖脂代谢水平，抵抗动脉粥样硬化，改善心血管功能；还能减弱氧化应激反应，抑制心肌细胞凋亡，保护血管内皮功能，从而提高心脏功能，但其具体作用机制仍需进一步深入研究。本研究中，两组不良反应发生率相当，提示加用司美格鲁肽不会明显增加不良反应，尤其对于合并心肌损伤患者，司美格鲁肽可改善其心功能。但本研究受时间所限，未对纳入病例进行远期跟踪随访，后期需继续收集资料，进一步验证治疗方案的有效性和安全性。

综上所述，司美格鲁肽联合格列齐特治疗T2DM并CHF，能降低患者的血糖水平，改善胰岛素抵抗和心功能指标。

参考文献

[1] 邱俊霖，罗说明，周智广. 糖尿病性心脏病研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志，2020，28(8)：679-687.
[2] 于秀清，尹春风. 卡维地洛治疗糖尿病性心肌病效果及对糖脂代谢的影响[J]. 中华保健医学杂志，2021，23(6)：654-655.
[3] MIZAR SMM，KOZMAN MR，ABO-SAIF AA，et al. Combination of Captopril with Gliclazide Decreases Vascular and Renal Complications and Improves Glycemic Control in Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets，2021，21(6)：1096-1106.
[4] FRÍAS JP，DAVIES MJ，ROSENSTOCK J，et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes [J]. N Engl J Med，2021，385(6)：503-515.
[5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志，2021，37(4)：311-398.
[6] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组，中国医师协会心力衰竭专业委员会，中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志，2018，46(10)：760-789.
[7] 蒙绪标，刘婷婷，符兰芳，等. 参芪降糖颗粒联合利拉鲁肽用于二甲双胍治疗失效的2型糖尿病患者的应用价值[J]. 实用医学杂志，2021，37(11)：1489-1493.
[8] 潘文强，王书凡，丁伯平，等. 格列齐特对糖尿病大鼠心肌的保护作用及其机制[J]. 中国应用生理学杂志，2020，36(5)：402-407.
[9] 郭艳琼，彭 晶，李庆德，等. 基于OpenFDA数据挖掘和分析司美格鲁肽的不良事件报告信号[J]. 中国药师，2022，25(3)：475-478.
[10] WILDING JPH，BATTERHAM RL，CALANNA S，et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity [J]. N Engl J Med，2021，384(11)：989-1002.
[11] FRIEDRICHSEN M，BREITSCHAFT A，TADAYON S，et al. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake，appetite，control of eating，and gastric emptying in adults with obesity [J]. Diabetes Obes Metab，2021，23(3)：754-762.
[12] 张喜君，田新桥，周楠茜，等. 诊断级低强度超声联合微泡对糖尿病心肌病心肌微循环的改善作用[J]. 中华超声影像学杂志，2020，29(12)：1083-1088.
[13] 王庆庆，马雯妍，夏纪筑，等. 超声心动图评价2型糖尿病患者的左心室重构和功能损害[J]. 中国超声医学杂志，2020，36(2)：122-124.
[14] 李亚琼，田新桥. 心肌超声造影评价糖尿病心肌病微循环障碍的应用进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志，2020，34(4)：423-425.
[15] 叶加虎，孙 虹，朱 平. 糖尿病心肌病的药物治疗进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志，2020，22(5)：551-552.

(收稿日期：2022-06-14；修回日期：2022-08-30)