中图分类号：R969.4；R587.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0085－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.019

达格列净联合二甲双胍治疗初诊2型糖尿病临床观察*

张丽萍，袁伟芳，代丽丽△

（安徽省阜阳市阜南县人民医院，安徽 阜阳　236300）

摘要：目的　探讨达格列净联合二甲双胍治疗初诊2型糖尿病(T2DM)的临床疗效。**方法**　选取医院2021年9月至2022年7月收治的初诊T2DM患者110例，按治疗方案的不同分为对照组和观察组，各55例。两组患者均予盐酸二甲双胍片口服，观察组患者加服达格列净片。两组均治疗6个月。**结果**　观察组总有效率为90.91%，显著高于对照组的74.55%($P<0.05$)。与对照组比较，观察组患者治疗后的空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白水平及胰岛素抵抗指数均显著降低，空腹胰岛素水平及胰岛素敏感指数(ISI)均显著升高；血清血管性血友病因子、内皮素水平均显著降低；超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶水平均显著升高，丙二醛水平显著降低；健康调查简表(SF－36)评分显著升高($P<0.05$)。两组不良反应发生率无显著差异($P>0.05$)。**结论**　达格列净联合二甲双胍治疗初诊T2DM，能有效提高患者的ISI，降低其血管内皮因子和氧化应激水平。

关键词：达格列净；初诊；2型糖尿病；胰岛素敏感指数；血管内皮功能；氧化应激；临床疗效

Clinical Observation of Dapagliflozin Combined with Metformin in the Treatment of Newly－Diagnosed Diabetes Mellitus Type 2

ZHANG Liping, YUAN Weifang, DAI Lili

(Funan County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China　236300)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy of dapagliflozin combined with metformin in the treatment of newly－diagnosed diabetes mellitus type 2 (T2DM). **Methods**　A total of 110 patients with newly－diagnosed T2DM admitted to the hospital from September 2021 to July 2022 were selected and divided into the control group and the observation group based on different treatment regimens, with 55 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Metformin Hydrochloride Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were treated with Dapagliflozin Tablets. Both groups were treated for six months. **Results**　The total effective rate in the observation group was 90.91%, which was significantly higher than 74.55% in the control group ($P<0.05$). Compared with those in the control group, the fasting blood glucose (FBG), 2－hour postprandial blood glucose (2 hPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA－IR) in the observation group significantly decreased after treatment, the fasting insulin (FINS) level and insulin sensitivity index (ISI) significantly increased; the serum von Willebrand Factor (vWF) and endothelin (ET) levels significantly decreased; the superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH－Px) levels significantly increased, the malondialdehyde (MDA) level significantly decreased; the 36－item Short－Form (SF－36) score significantly increased ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**　Dapagliflozin combined with metformin can effectively improve the ISI, decrease the vascular endothelial factor and oxidative stress levels of patients with newly－diagnosed T2DM.

Key words: dapagliflozin; newly diagnosis; diabetes mellitus type 2; insulin sensitivity index; vascular endothelial function; oxidative stress; clinical efficacy

2型糖尿病(T2DM)为最常见的糖尿病类型，常需口服降血糖药物治疗[1－2]。达格列净作为新型口服降血糖药物，可通过选择性抑制钠葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制机体对葡萄糖的重吸收[3－4]。但目前关于达格列净治疗初诊T2DM的研究较少，尤其是其对患者胰岛素敏感性、血管内皮功能及氧化应激的影响仍存在较多疑惑。为此，本研究中探讨了达格列净联合二甲双胍治疗初诊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(2017年版)》[5]诊断标准；年龄不小于18岁；精神状态正常；临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件编号：BN2021－06005)。

*基金项目：安徽省高校自然科学研究项目[KJ2021A0855]。

第一作者：张丽萍，女，大学本科，主治医师，研究方向为糖尿病的诊治，(电子信箱)zliping202212@163.com。

△通信作者：代丽丽，女，硕士，副主任医师，研究方向为糖尿病的诊治，(电子信箱)dailili19880418@163.com。

排除标准：合并其他心血管疾病、其他严重肝肾疾病或重度高血压；恶性肿瘤。

病例选择与分组：选取医院2021年9月至2022年7月收治的初诊T2DM患者110例，按治疗方案的不同分为对照组和观察组，各55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（$n = 55$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups（$n = 55$）

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\overline{X} \pm s$，岁）	病程（$\overline{X} \pm s$，月）
对照组	32/23	51.42±11.65	7.52±0.15
观察组	31/24	50.98±12.13	7.56±0.23
χ^2/t值	0.037	0.194	1.080
P值	0.847	0.847	0.282

1.2 方法

两组患者均接受常规治疗，包括控制饮食和运动指导等，并予盐酸二甲双胍片（中美上海施贵宝制药有限公司，国药准字H20023370，规格为每片0.5 g）口服，每日3次，每次0.5 g；观察组患者加服达格列净片（AstraZeneca Pharmaceuticals LP，国药准字J20170040，规格为每片10 mg），每日1次，每次1片。两组患者均治疗6个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标：1）生活质量评分。采用健康调查简表（SF-36）[6]评估患者的健康状况及生活质量，满分100分，分数越高表明生活质量越好。2）生化指标水平。采集患者清晨空腹静脉血5 mL，3 000 r/min离心5 min，取上清液。采用全自动生化分析仪检测空腹血糖（FBG）、餐后2 h血糖（2 hPG）、糖化血红蛋白（HbA_{1C}）、空腹胰岛素水平（FINS）等血糖指标，并检测超氧化物歧化酶（SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）、丙二醛（MDA）等氧化应激指标水平。采用酶联免疫吸附试验法检测血管性血友病因子（vWF）、内皮素（ET）水平。并计算胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）、胰岛素敏感指数（ISI），HOMA-IR = FBG × FINS / 22.5，ISI = 1 /（FINS × FBG）。

疗效判定[7]：显效，血糖和血压等指标均恢复正常，临床症状完全缓解；有效，血糖血压等指标明显改善，临床症状明显好转；无效，血糖血压等指标无明显改善，甚至加重。总有效 = 显效 + 有效。

安全性：观察并记录患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X} \pm s$表示，组内比较行配对t检验，组间比较行成组t检验；计数资料以率（%）表示，行χ^2检验或秩和检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表7。

表2 两组患者临床疗效比较[例（%），$n = 55$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case（%），$n = 55$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	19（34.55）	22（40.00）	14（25.45）	41（74.55）
观察组	33（60.00）	17（30.91）	5（9.09）	50（90.91）
χ^2值				5.153
P值				0.023

表3 两组患者血清血糖指标比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 55$）

Tab. 3 Comparison of serum blood glucose - related indexes between the two groups（$\overline{X} \pm s$，$n = 55$）

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
对照组	9.81±1.32	7.93±1.87*	13.25±2.68	9.09±1.58*	8.11±0.96	7.12±0.58*
观察组	9.87±1.29	6.32±1.56*	13.69±2.31	7.63±1.13*	8.16±0.89	6.37±0.41*
t值	0.241	4.903	0.922	5.574	0.283	7.831
P值	0.811	<0.001	0.365	<0.001	0.779	<0.001

注：与本组治疗前比较，*$P < 0.05$。表4至表6同。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$ (for Tab. 3 - 6).

表4 两组患者血清胰岛素指标比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 55$）

Tab. 4 Comparison of serum insulin - related indexes between the two groups（$\overline{X} \pm s$，$n = 55$）

组别	FINS（mU/L）		HOMA-IR		ISI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	7.27±1.23	9.03±1.82*	3.58±1.12	3.11±0.38*	3.52±0.35	4.01±0.38*
观察组	7.28±1.33	11.89±2.01*	3.67±1.05	2.86±0.47*	3.47±0.32	4.42±0.41*
t值	0.041	7.822	0.435	3.068	0.782	5.439
P值	0.968	<0.001	0.667	0.005	0.441	<0.001

表5 两组患者内皮功能指标及SF-36评分比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 55$）

Tab. 5 Comparison of endothelial function - related indexes and SF - 36 score between the two groups（$\overline{X} \pm s$，$n = 55$）

组别	vWF（%）		ET（pg/L）		SF-36评分（分）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	94.18±12.36	65.72±8.36*	75.13±9.12	61.04±8.09*	54.88±14.79	59.64±13.86*
观察组	94.03±12.64	53.45±7.78*	75.06±9.27	55.89±7.14*	53.42±15.01	65.57±16.25*
t值	0.063	7.968	0.040	3.540	0.514	2.059
P值	0.950	<0.001	0.968	0.001	0.611	0.049

3 讨论

初诊T2DM患者肾脏对葡萄糖的重吸收高于正常水平，是导致其高血糖的重要因素。SGLT2为存在于肾小管中的蛋白质，可促进尿液中葡萄糖的重吸收。达格列净可通过抑制SGLT2而降低肾小管对葡萄糖的重吸收，从而促使多余的葡萄糖通过尿液排出体外，降低血糖水平[8]。

表6 两组患者血清氧化应激指标比较($\overline{X} \pm s$, $n = 55$)

Tab. 6 Comparison of serum oxidative stress - related indexes between the two groups ($\overline{X} \pm s$, $n = 55$)

组别	SOD(U/mL)		GSH-Px(U/mL)		MDA(μmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	79.63±7.56	85.93±9.64*	80.75±7.69	100.89±10.36*	5.48±0.59	3.78±0.35*
观察组	71.75±7.34	87.98±9.45*	69.57±7.41	108.67±10.23*	5.49±0.58	3.21±0.31*
t值	0.522	5.546	0.621	7.764	0.090	9.041
P值	0.606	<0.001	0.539	<0.001	0.929	<0.001

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 55$]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 55$]

组别	胃肠道反应	低血糖	合计
对照组	4(7.27)	2(3.64)	6(10.91)
观察组	2(3.64)	1(1.82)	3(5.45)
χ^2值	0.176	0.000	0.346
P值	0.675	1.000	0.517

血清FBG, 2 hPG, HbA_{1C}均为反映患者体内血糖水平的指标。本研究中,观察组患者治疗后的上述指标水平均明显低于对照组。表明达格列净对患者葡萄糖重吸收的抑制有效降低了其体内的血糖水平,这与田珍珍等[9]的研究结论一致。

胰岛素敏感性作为评价机体糖代谢状态的重要指标,与初诊T2DM的发病和发展密切相关[10]。血管内皮功能受损多见于糖尿病患者,会进一步加剧心血管并发症的发生风险[11]。本研究中,观察组患者治疗后的血清FINS水平及ISI均明显高于对照组,HOMA-IR明显低于对照组。考虑到达格列净主要作用为抑制葡萄糖的重吸收而并非对胰岛素的直接作用,推测胰岛素指标的改善可能与联用二甲双胍后提升了二甲双胍的疗效有关。达格列净能通过抑制葡萄糖的重吸收稳定血糖水平,可能是二甲双胍提高细胞胰岛素敏感性和胰岛素分泌水平的效果[12]。

vWF可通过与血小板表面的受体(如血小板膜糖蛋白Ibα)结合,促使血小板在受伤部位聚集和黏附,从而启动血液凝固反应。而ET能刺激平滑肌细胞的收缩,导致血管收缩,增加血管阻力,从而影响血流动力学。同时还有可能刺激炎性细胞的激活和黏附,并促进胶原沉积,导致血管内膜损伤和纤维化[13-14]。因此在初诊T2DM患者体内,vWF及ET水平的异常升高被认为是血管内皮细胞功能障碍和血栓形成的重要标志。本研究中观察组患者治疗后的血清vWF及ET水平均明显低于对照组。

SOD为抗氧化酶,能催化超氧自由基转化为较稳定的氧和过氧化氢。GSH-Px也能将过氧化氢和有机过氧化物等有害氧化物质转化为相对无害的水和醇。血清SOD及GSH-Px水平的升高通常反映机体清除氧化物质的能力加强。MDA是脂质过氧化反应产物的代表性物质,血清中MDA水平升高通常暗示着氧化应激状态的加剧[15-16]。而氧化应激的加剧则可能导致细胞损伤和炎性反应的发展,进一步影响糖尿病患者的全身健康状况[17]。本研究中,观察组患者治疗后的SOD和GSH-Px水平均明显高于对照组,MDA水平明显低于对照组。

综上所述,达格列净联合二甲双胍治疗初诊T2DM,能有效提高患者的ISI,降低其血管内皮因子和氧化应激水平,且安全性良好。

参考文献

[1] 金娜娜,陈晓薇,顾叶青,等. 天津市成年人血清免疫球蛋白浓度与2型糖尿病发病风险的前瞻性队列研究[J]. 中华预防医学杂志,2023,57(8):1186-1193.

[2] 白云瑞,苗鑫蕾,唐桂敏,等. 健康体检队列人群γ-谷氨酰转移酶发展轨迹与新发2型糖尿病的相关性研究[J]. 中华糖尿病杂志,2023,15(6):533-539.

[3] 谢有鑫,朱美飞,王晓霞,等. 生脉活血汤联合达格列净治疗冠心病合并2型糖尿病的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊,2024,42(2):221-224.

[4] 吴立华,黄 达,冯青春. 利拉鲁肽联合达格列净治疗血糖控制不佳的老年2型糖尿病的疗效[J]. 中国老年学杂志,2023,43(11):2588-2592.

[5] 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.

[6] 李 鲁,王红妹,沈 毅. SF-36健康调查量表中文版的研制及其性能测试[J]. 中华预防医学杂志,2002,36(2):38-42.

[7] 程 芳,李艳林,高 山. 甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗2型糖尿病的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(4):486-487.

[8] 杜婉笛,杨晓蕾,刘玉萍,等. 达格列净联合用药治疗糖尿病的临床研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(19):2026-2030.

[9] 田珍珍,张朝普,苗曼悌,等. SGLT2抑制剂对2型糖尿病患者血糖,血尿酸水平及心脏功能的影响[J]. 现代生物医学进展,2021,21(15):2978-2981.

[10] 谭巧灵,赵昕怡,陈彦蓉,等. 钠-葡萄糖共同转运体2抑制剂对2型糖尿病患者胰岛素敏感性及血清GPC-4的影响[J]. 重庆医科大学学报,2021,46(9):1100-1105.

[11] 周小莉,路晰媗,梁海艳,等. 达格列净通过改善线粒体功能减轻2型糖尿病小鼠及高糖诱导的血管内皮细胞损伤[J]. 中国病理生理杂志,2023,39(3):425-433.

[12] WHANG A, NAGPAL R, YADAV H. Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics[J]. EBioMedicine, 2019,39:591-602.

[13] WU QL, ZHENG T, LI SZ, et al. Effects of dapagliflozin in the