

# 达格列净联合沙格列汀治疗 2 型糖尿病的临床观察

石瑾 张丹

(湖北省直属机关医院综合内科 武汉 430071)

**摘要 目的:**观察达格列净联合沙格列汀治疗 2 型糖尿病,对患者血糖、血脂水平的影响。**方法:**120 例初治 2 型糖尿病患者随机分为研究组和对照组。在控制饮食及运动基础上,研究组给予达格列净片联合沙格列汀治疗,对照组单纯给予沙格列汀片治疗。治疗 4 个月后,比较两组患者治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c),以及三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等血脂水平和体重指数(BMI)的变化情况,观察两组药品不良反应发生情况。**结果:**治疗后,两组 FPG、2hPG、HbA1c 水平均较治疗前明显降低( $P<0.05$ ),且研究组均显著低于对照组( $P<0.05$ );研究组 TG 水平较治疗前明显降低,且明显低于对照组( $P<0.05$ );其他血脂指标无明显变化( $P>0.05$ )。研究组体重和 BMI 均较前明显下降,且均明显低于对照组( $P<0.05$ )。两组均未发生尿路感染和低血糖不良反应,药品不良反应总发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**达格列净联合沙格列汀治疗 T2DM 患者,能进一步提高血糖控制效果,调节血脂水平,减轻体重,且安全性高,是治疗 T2DM 安全有效的方法。

**关键词** 2 型糖尿病;达格列净;沙格列汀;血糖;三酰甘油;体重指数;药品不良反应

**中图分类号:**R977.1<sup>+</sup>5 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2022)03-0159-04

**DOI:**10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.03.003

## Clinical Observation of Dapagliflozin Combined with Saxagliptin in the Treatment of Type 2 Diabetes

Shi Jin, Zhang Dan

Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Hubei Province, Wuhan 430071, China

**ABSTRACT Objective:** To observe the effect of dapagliflozin combined with saxagliptin in the treatment of type 2 diabetes on blood glucose and lipid levels. **Methods:** 120 newly treated patients with type 2 diabetes were randomly divided into study group and control group. On the basis of controlling diet and exercise, the study group was treated with dapagliflozin combined with saxagliptin, while the control group was treated with saxagliptin alone. After 4 months of treatment, the changes of fasting blood glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2hPG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c), and triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and body mass index (BMI) between the two groups before and after treatment were compared, and the occurrence of adverse drug reactions in the two groups were observed. **Results:** After treatment, the levels of FPG, 2hPG and HbA1c in both groups were significantly lower than those before treatment ( $P<0.05$ ), and those in the study group were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). The level of TG in the study group was significantly lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). There were no significant changes in other lipid indexes ( $P>0.05$ ). The body weight and BMI of the study group were significantly lower than before, and also lower than those of the control group ( $P<0.05$ ). There was no adverse reaction of urinary tract infection and hypoglycemia in two groups, and there was no statistical significance in the total incidence of adverse drug reactions ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Dapagliflozin combined with saxagliptin can further improve the effect of blood glucose control, regulate the level of blood lipids and reduce body weight in T2DM patients with high safety, which is a safe and effective method for T2DM treatment.

**KEY WORDS** Type 2 diabetes; Dapagliflozin; Saxagliptin; Blood glucose; Triacylglycerol; Body mass index; Adverse drug reactions

近年来,我国新诊断 2 型糖尿病(T2DM)患者发病率迅速增加,平均每年新发病例数约 680 万~740 万<sup>[1]</sup>。然而由于治疗率低以及降糖药物选择不当,我

国 T2DM 患者血糖控制达标率仅为 39.7%<sup>[2]</sup>。T2DM 是一种进展性疾病,在其自然病程中,胰岛  $\beta$  细胞功能随着病程延长而逐渐下降,胰岛素抵抗的程度变化

不大<sup>[3]</sup>。近年来,中华医学会糖尿病学分会(CDS)、美国糖尿病协会(ADA)以及美国内分泌临床医师协会(AACE)等国内外多个权威机构发布的治疗指南中,均在对T2DM患者治疗推荐中提出了新的治疗策略,强调在控制血糖的同时将体重增加的风险最小化<sup>[3-5]</sup>,故临床更加重视采选兼备减重、心血管保护等多重获益的降糖方案。

二肽基肽酶4(DPP-4)抑制药沙格列汀为治疗T2DM的常用药物,可促进胰岛 $\beta$ 细胞分泌胰岛素,且单独使用时不增加发生低血糖的风险,对体重的作用为中性<sup>[3]</sup>。钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)抑制药达格列净也是治疗T2DM的常用药物,是目前糖尿病治疗领域的研究热点。SGLT-2抑制药可减少滤过葡萄糖的重吸收,降低葡萄糖的肾阈值,从而增加尿糖排泄,进而降低血糖<sup>[6]</sup>。多项研究显示,SGLT-2抑制药在有效降糖同时,还有一定的减轻体重效果。SGLT2抑制药单药治疗能降低糖化血红蛋白(HbA1c)0.5%~1.2%,可使体重下降0.6~3.0 kg<sup>[3]</sup>。DPP4抑制药与SGLT-2抑制药的二联用药符合指南新的治疗策略,目前相关研究的文献报道逐渐增多,但样本量不大,特别对于新诊断的2型糖尿病患者,其疗效与安全性仍待进一步探索。本文观察达格列净联合沙格列汀治疗,对初治T2DM患者血糖、血脂、体重指数(BMI)的影响,及临床安全性,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年4月~2021年1月在湖北省直属机关医院内科就诊的T2DM患者120例,所有患者均为初次接受治疗,均对本研究知情同意。纳入标准:符合1999年WHO糖尿病诊断标准:典型糖尿病症状(包括烦渴多饮、多尿、多食、不明原因体重下降),随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或空腹血糖(FPG) $\geq 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或餐后2h血糖(2hPG) $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,HbA1c $\geq 6.5\%$ <sup>[3]</sup>。排除标准:1型糖尿病、糖尿病急性病发作、难以控制的高血压、严重感染及泌尿道感染、肿瘤、原发性肝脏疾病及非糖尿病肾病患者;2个月内出现心脑血管事件(急性冠脉综合征、不稳定性心绞痛、急性心肌梗死、急性脑卒中或短暂性脑缺血事件)患者;妊娠、肿瘤、手术后及精神疾病史患者。

采用计算机生成随机数,将入选患者随机分为对照组和研究组各60例。对照组女24例,男26

例;年龄43~75(58.21 $\pm$ 6.45)岁;病程2~18(7.86 $\pm$ 2.65)年;合并症:高血压病15例,高脂血症10例。研究组女23例,男27例;年龄42~73(57.43 $\pm$ 6.42)岁;病程3~18(7.41 $\pm$ 2.23)年;合并症:高血压病16例,高脂血症9例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 治疗方法

对照组患者给予沙格列汀片[商品名:安立泽,阿斯利康药业(中国)有限公司,规格:5 mg/片,批号:HP2597]5 mg,po,qd。研究组在对照组治疗基础上加用达格列净片[商品名:安达唐,阿斯利康药业(中国)有限公司,规格:10 mg/片,批号:JJ2074]10 mg,po,qd。两组均连续治疗4个月,期间监测患者血糖水平,每周电话随访1次,每4周来院复查或访视1次。

### 1.3 观察指标

分别于治疗前后,采用Au680全自动生化分析仪检测两组患者的FPG、2hPG,采用D-10糖化血红蛋白仪检测两组HbA1c水平。

分别于治疗前后,采用Au680全自动生化分析仪检测两组患者的血脂水平,包括三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);同时分别测量两组患者的体重,计算BMI值。

治疗期间,观察并记录两组患者药品不良反应的发生情况。以血糖 $\leq 3.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 作为低血糖标准<sup>[3]</sup>。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后血糖指标变化比较

两组患者均顺利完成治疗,无病例脱落。治疗前,两组患者的FPG、2hPG和HbA1c水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组FPG、2hPG、HbA1c水平均较治疗前明显降低( $P<0.05$ ),且研究组均低于对照组( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组患者治疗前后血脂水平变化比较

治疗前,两组患者的TG、TC、LDL-C、HDL-C水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,研究组患者TG水平较治疗前明显降低,且明显低于对照组( $P<0.05$ );其他血脂指标有所改善,但差异

**表 1 两组患者治疗前后的 FPG、2hPG 与 HbA1c 水平变化比较 ( $\bar{x}\pm s, n=60$ )**

组别	时间点	FPG (mmol·L <sup>-1</sup> )	2hPG (mmol·L <sup>-1</sup> )	HbA1c(%)
研究组	治疗前	9.23±1.22	13.25±2.29	9.01±0.87
	治疗后	6.02±0.76 <sup>ab</sup>	8.09±1.31 <sup>ab</sup>	6.85±0.71 <sup>ab</sup>
对照组	治疗前	9.11±1.06	13.12±2.20	8.98±0.81
	治疗后	6.92±0.83 <sup>a</sup>	9.01±1.38 <sup>a</sup>	7.81±0.80 <sup>a</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

**表 2 两组患者治疗前后血脂水平变化比较 ( $\bar{x}\pm s, \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}, n=60$ )**

组别	时间点	TC	TG	LDL-C	HDL-C
研究组	治疗前	5.02±1.08	2.38±1.08	2.67±0.77	0.99±0.14
	治疗后	4.64±0.97	1.91±0.68 <sup>ab</sup>	2.36±0.83	1.02±0.13
对照组	治疗前	4.98±1.12	2.40±1.12	2.62±0.86	0.96±0.13
	治疗后	4.76±0.77	2.24±0.73	2.32±0.81	1.00±0.14

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

**表 3 两组患者治疗前后体重和 BMI 值变化比较 ( $\bar{x}\pm s, n=60$ )**

组别	时间点	体重(kg)	BMI(kg·m <sup>-2</sup> )
研究组	治疗前	72.36±11.06	24.41±0.63
	治疗后	69.87±10.09 <sup>ab</sup>	23.47±0.60 <sup>ab</sup>
对照组	治疗前	72.55±10.72	24.76±0.69
	治疗后	71.85±10.23	24.58±0.70

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.4 两组药品不良反应发生情况比较

治疗期间,研究组发生恶心/呕吐 4 例,腹泻 1 例,皮肤瘙痒 1 例;不良反应总发生率为 10.00%;对照组发生恶心/呕吐 3 例,腹泻 1 例,皮肤瘙痒 1 例;不良反应总发生率为 8.33%。两组发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。上述不良反应经对症处理后均缓解,未影响治疗。两组均未报告发热、尿频、尿急、尿痛等尿路感染不良反应,尿酮体均为阴性。两组均无低血糖以及夜间低血糖反应发生。

## 3 讨论

沙格列汀能选择性、竞争性与 DPP-4 结合,抑制其活性,降低其对胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的水解作用,从而提高胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素的能力,降低胰高血糖素浓度,增强体内胰岛素作用效果,发挥降低血糖作用<sup>[7]</sup>。沙格列汀同时还能调节内源性 GLP-1 及葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽(GIP)<sup>[8]</sup>,沙格列汀是一种基于多机制的降糖药物,能明显且平稳降低餐前及餐后血糖<sup>[9]</sup>,具有胰岛  $\alpha/\beta$  细胞双向调节的作用特点,低血糖风险低,不增加体重,且不良事件发生率低<sup>[3,10]</sup>。

达格列净为 SGLT-2 抑制药,SGLT-2 是负责肾

无统计学意义( $P>0.05$ )。对照组患者的血脂指标治疗前后无明显变化( $P>0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组患者治疗前后体重与 BMI 变化比较

治疗前,两组患者的体重和 BMI 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,研究组患者的体重和 BMI 均较治疗前明显下降,且均明显低于对照组( $P<0.05$ )。对照组患者的体重和 BMI 在治疗前后无明显变化( $P>0.05$ )。见表 3。

小管滤过葡萄糖重吸收的主要转运体,介导 90% 左右葡萄糖的重吸收,达格列净片可通过抑制 SGLT-2 活性,减少葡萄糖的重吸收,从而降低 T2DM 患者血糖水平,且不依赖内源性胰岛素分泌,为  $\beta$  细胞功能较差、病程长的 T2DM 患者提供新治疗选择<sup>[11]</sup>。体内及体外研究显示,SGLT-2 抑制药除能有效降低血糖和 HbA1c 水平外,对体重、血压、血脂、内脏脂肪、高胰岛素血症、动脉硬化、尿蛋白及氧化应激均有保护性调节作用<sup>[12]</sup>。

本文结果显示,接受达格列净联合沙格列汀治疗的患者,FPG、2hPG、HbA1c 水平均较治疗前明显降低,且明显低于单纯接受沙格列汀的对照组患者( $P<0.05$ ),说明两药联用降糖效果明显。而且达格列净联合沙格列汀治疗还能显著降低 TG 水平( $P<0.05$ ),但对 TC、LDL-C 和 HDL-C 水平无明显影响( $P>0.05$ )。TG 水平下降能减少动脉硬化、冠心病、脑血管疾病的发病率。此外,达格列净联合沙格列汀治疗还可明显降低患者的体重和 BMI;治疗期间未见严重不良反应发生,安全性较高。两种药物都是一天一次给药,患者治疗依从性高,基于糖尿病综合管理治疗策略,在治疗过程中可同时兼顾降糖及减重效果,因此沙格列汀、达格列净二联口服降糖方案是 T2DM 患者较为理想的选择。

T2DM 患者常伴有高血压病、高脂血症、胰岛素抵抗,增加了并发症发生率,严重影响患者生活,这些疾病又进一步加重糖尿病<sup>[13,14]</sup>。沙格列汀优势较多,临床应用广泛,本文结果提示,达格列净联合沙格列汀治疗 T2DM,较单用沙格列汀,更能进一步

(下转第 210 页)

pharmacovigilance/post-authorisation-safety-studies-pass-0

11 MHRA. Guidance note on the exceptions and modifications to the EU guidance on good vigilance practices [EB/OL]. (2020-12-31) [2021-07-01]. <https://www.gov.uk/government/publications/exceptions-and-modifications-to-the-eu-guidance-on-good-pharmacovigilance-practices-that-will-apply-to-uk-mahs-and-the-mhra>

12 PMDA. Procedures for Developing Post-marketing Study Plan [EB/OL]. (2019-03-14) [2021-08-11]. <https://www.pmda.go.jp/files/000226080.pdf>

13 PMDA. Guidelines for the Conduct of Pharmacoepidemiological Studies in Drug Safety Assessment with Medical Information Databases. [EB/OL]. (2014-03-31) [2021-08-10]. <https://www.pmda.go.jp/files/000240951.pdf>

14 JPMA. Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan [EB/OL]. (2017-10-09) [2021-07-01]. [http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2018\\_contents.pdf](http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2018_contents.pdf)

15 TGA. Joint TGA-Medicines Australia guidelines for the de-

sign and conduct of company-sponsored post-marketing surveillance studies. [EB/OL]. (2019-09-18) [2021-07-01] <https://www.tga.gov.au/publication/joint-tga-medicines-australia-guidelines-design-and-conduct-company-sponsored-post-marketing-surveillance-studies>

16 FDA. International Conference on Harmonisation (ICH) Guideline E9: Statistical Principles for Clinical Trials [EB/OL]. (1998-02-05) [2021-05-17]. [http://www.intern. uni-klinikum-saarland.de/fileadmin/UKS/Einrichtungen/Fachrichtungen\\_Theor\\_und\\_Klin\\_Medizin/IMBEL/docs/pdf/E9\\_Guideline.pdf](http://www.intern. uni-klinikum-saarland.de/fileadmin/UKS/Einrichtungen/Fachrichtungen_Theor_und_Klin_Medizin/IMBEL/docs/pdf/E9_Guideline.pdf)

17 金晨, 周子晔, 马骏, 等. 药物流行病学研究的统计学分析技术规范 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(6): 363-368

18 Yuan I, Topjian AA, Kurth CD, et al. Guide to the statistical analysis plan [J]. Paediatr Anaesth, 2019, 29(3): 237-242

(2021-09-09 收稿 2021-11-10 修回)

(上接第 161 页)

降低血糖和 HbA1c 水平, 此外还可改善血脂 (TG 水平) 和减轻体重, 且不良反应少, 低血糖风险低, 安全性高, 是治疗 T2DM 的安全且有效的方法, 值得临床应用。当然, 本研究还存在样本量不够大, 研究时间较短等局限性, 未来还需要更多研究周期长、样本量大的前瞻性随机对照试验结果加以验证。

### 参 考 文 献

1 中华医学会糖尿病学分会. 新诊断 2 型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93(20): 1524-1526

2 Xu Y, Wang LM, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-958

3 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版). 中华糖尿病杂志 2021, 13(4): 335-337, 360

4 Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2018 executive summary [J]. Endocr Pract, 2018, 24(1): 91-120

5 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42(Suppl 1): S1-S193

6 高婷婷, 达格列净治疗 2 型糖尿病的疗效及对体质指数的影响 [J]. 中国药物及临床, 2018, 18(10): 176-178

7 李桂兰, 张云林, 周翔, 等. 基础胰岛素联合 DPP-4 抑制剂

治疗 2 型糖尿病患者的临床观察 [J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(4): 274-275, 288

8 黄汉伟, 黎健南, 蔡雪, 等. DPP-4 抑制剂对胰岛素治疗继发失效的 2 型糖尿病的疗效观察 [J]. 黑龙江医学, 2018, 31(1): 83-85

9 谢婧, 纪立龙. 老年 2 型糖尿病患者使用二肽基肽酶 4 抑制剂的疗效和安全性评价 [J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(2): 173-176

10 Mulvihill EE. Dipeptidyl peptidase inhibitor therapy in type 2 diabetes: Control of incretin axis and regulation of postprandial glucose and lipid metabolism [J]. Peptides, 2018, 100(11): 158-164

11 张波, 杨文英. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT-2i) 在治疗 2 型糖尿病中的有效性和安全性 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(2): 171-176

12 Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin [J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 16(2): 159-169

13 贾伟平. 阿卡波糖与二甲双胍对新诊断 2 型糖尿病患者初始治疗的疗效对比——一项开放性、非劣效的随机研究 [J]. 中华内科杂志, 2014, 53(1): 62

14 赵建宇, 杨杰, 刘学亮, 等. 2 型糖尿病合并肥胖症患者胰岛素抵抗与血清肝酶及胆汁酸的关系 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(8): 1356-1357

(2021-09-10 收稿 2021-12-17 修回)