

格列齐特联合厄贝沙坦治疗 T2DM 合并 早期 CAS 患者的疗效评价

马露¹, 余勤², 郭向阳³, 付士玲¹

(1. 信阳职业技术学院附属医院 内分泌科, 河南 信阳 464000; 2. 郑州大学第一附属医院 内分泌科, 河南 郑州 450000; 3. 信阳市中心医院 内分泌科, 河南 信阳 464000)

摘要: 目的 观察格列齐特联合厄贝沙坦治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 合并早期颈动脉粥样硬化 (CAS) 患者的疗效。方法 随机将信阳职业技术学院附属医院 2020 年 4 月至 2022 年 11 月接收的 164 例 T2DM 合并早期 CAS 患者分为对照组 (82 例)、联合组 (82 例)。对照组予以厄贝沙坦治疗, 联合组予以格列齐特联合厄贝沙坦治疗。比较两组疗效、不良反应总发生率、病情相关指标 [胰岛细胞分泌功能指数 (HOMA- β)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、粥样硬化斑块面积、颈动脉中层内膜厚度 (CIMT)]、糖脂代谢 [血脂 (TG)、总胆固醇 (TC)、餐后 2 h 血糖 (2 hPG)、空腹血糖 (FPG)] 及炎症相关指标 [胱抑素 C (CysC)、白介素-6 (IL-6)、同型半胱氨酸 (Hcy)、干扰素- γ (IFN- γ)] 水平。结果 联合组总有效率 (95.12%) 高于对照组 (81.71%) ($P < 0.05$); 治疗后联合组 HOMA- β 、HOMA-IR、粥样硬化斑块面积、CIMT 低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后联合组 TG、TC、2 hPG、FPG 均低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后联合组 CysC、IL-6、Hcy、IFN- γ 水平均低于对照组 ($P < 0.05$); 联合组不良反应总发生率 (6.10%) 与对照组 (7.32%) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 格列齐特与厄贝沙坦联合治疗 T2DM 合并早期 CAS 疗效显著, 能改善糖脂代谢, 抑制炎症, 促进胰岛 β 细胞功能及 CAS 恢复, 利于病情转归, 且较安全可靠。

关键词: 2 型糖尿病; 厄贝沙坦; 颈动脉粥样硬化; 格列齐特; 疗效

中图分类号: R587.1

2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 是心血管疾病发生、进展危险因素, 而颈动脉粥样硬化 (carotid atherosclerosis, CAS) 是 T2DM 患者致残致死首要原因, 有研究数据显示, T2DM 患者死于心脑血管并发症数量高达 85%^[1]。因此, 对其治疗需采取降糖并兼顾心血管危险因素的综合措施, 及早预防患者并发症发生, 利于预后。厄贝沙坦为血管紧张素 II 受体拮抗剂, 有医学循证其在减轻胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、抑制 CAS 均有一定作用^[2-3]。但由于个体差异或病情迁移, 增加治疗难度, 临床治疗需考虑联合用药方案。格列齐特为第 2 代磺脲类降糖药, 能增加胰岛素分泌量, 实现改善糖代谢紊乱目的, 且小剂量用药即能维持长时间药效, 减少用药频次, 保证用药安全性^[4]。目前临床对于格列齐特联合厄贝沙坦治疗的研究较少, 本研究选取 164 例 T2DM 合并早期 CAS 患者采用两药联合治疗, 以分析其应用价值与安全性, 为临床治疗方案提供更多参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经院伦理委员会审批。随机将信阳职业技术学院附属医院 2020 年 4 月至 2022 年 11 月接收的 164 例 T2DM 合并早期 CAS 患者分为对照组 (82 例)、联合组 (82 例)。对照组女 40 例, 男 42 例; 年龄 45~78 岁, 平均 (64.75 \pm 3.95) 岁; 病程 0.6~12.0 年, 平均 (5.98 \pm 2.01) 年; CAS 斑块: 有 47 例, 无 35 例; 吸烟史: 有 38 例, 无 44 例。联合组女 39 例, 男 43 例; 年龄 46~77 岁, 平均 (63.89 \pm 3.68) 岁; 病程 0.5~13.5 年, 平均 (6.11 \pm 2.24) 年; CAS 斑块: 有 45 例, 无 37 例; 吸烟史: 有 39 例, 无 43 例。且两组性别、吸烟史、CAS 斑块、病程、年龄等资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: 知情本研究并签署同意书; 符合 T2DM 合并 CAS 诊断共识^[5]; 经颈动脉超声检查

确诊为早期 CAS；颈动脉中层内膜厚度（CIMT）>0.9 mm；临床治疗真实完整，依从性高，能坚持完成治疗者。

排除标准：对格列齐特、厄贝沙坦存在禁忌证者；T1DM；合并低血糖昏迷、酮症酸中度等 DM 急性并发症；存在原发性高血压或感染者；伴有急性心肌梗死、心源性脑栓塞、脑出血等严重心脑血管病变者；血液及免疫系统、肝肾功能及精神障碍者；哺乳、妊娠期女性。

1.3 方法

两组均行健康宣教，戒烟戒酒、规范饮食、控制血糖、适度运动等。

1.3.1 对照组 予以厄贝沙坦（国药准字 H20100164，扬子江药业）治疗，150 mg/次，口服，1 次/d。

1.3.2 联合组 对照组基础上加用格列齐特（国药准字 H20055129，成都恒瑞制药）治疗，80~320 mg/次，口服，1 次/d。两组均治疗 3 个月。

1.4 疗效评估标准

治疗后空腹血糖（FPG）、IR、CIMT、粥样硬化斑块面积等指标均明显改善为显效；治疗后 FPG、IR、CIMT、粥样硬化斑块面积等指标有所改善为有效；未达上述 2 类标准为无效。1—无效率=总有效率。

1.5 观察指标

1.5.1 病情相关指标 于治疗前后用彩色多普勒超声仪（飞利浦，型号 iuElite）测定两组粥样硬化斑块面积、CIMT；测量两组空腹胰岛素（FINS）水平，胰岛细胞分泌功能指数（HOMA-β）=20 × FINS/（FPG-3.5）；胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）= FPG × FINS/22.5。

1.5.2 糖脂代谢 于治疗前后取两组晨起空腹静

脉血 5 mL。用全自动生化分析仪（日本日立，型号 7600-020）测定两组血脂（TG）、总胆固醇（TC）、餐后 2 h 血糖（2 hPG）、FPG。

1.5.3 炎症相关指标 于治疗前后取上述两组静脉血，离心处理得血清。以酶联免疫吸附法测定干扰素-γ（IFN-γ）；以抗原抗体比浊法测定胱抑素 C（CysC）；以放射免疫分析法测定白介素-6（IL-6）；以循环酶法测定同型半胱氨酸（Hcy）。

1.5.4 不良反应总发生率 于治疗期间记录两组便秘、腹泻、头痛、恶心呕吐等不良反应发生情况，计算总发生率。

1.6 统计学方法

用 SPSS 22.0 软件分析数据。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，用 *t* 检验；计数资料以百分率 (%) 表示，用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

联合组总有效率（95.12%）高于对照组（81.71%），差异有统计学意义（ $\chi^2=7.203$ ，*P*=0.007）。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [n=82, n(%)]

| 组别 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 联合组 | 45(54.88) | 33(40.24) | 4(4.88) | 78(95.12) |
| 对照组 | 35(42.68) | 32(39.02) | 15(18.29) | 67(81.71) |

2.2 两组患者治疗前后病情相关指标比较

与对照组比较，治疗后联合组 HOMA-β、HOMA-IR、粥样硬化斑块面积、CIMT 降低幅度较明显，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后病情相关指标比较 (n=82, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | HOMA-β/% | | HOMA-IR | | 粥样硬化斑块面积/mm ² | | CIMT/mm | |
|----------|-----------|------------------------|-----------|------------------------|--------------------------|------------------------|-----------|------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 联合组 | 2.16±0.79 | 1.19±0.28 [†] | 6.32±1.52 | 4.70±1.05 [†] | 6.29±0.25 | 4.19±0.47 [†] | 1.51±0.26 | 0.80±0.19 [†] |
| 对照组 | 2.17±0.76 | 1.75±0.32 [†] | 6.41±1.59 | 5.62±2.32 [†] | 6.32±0.31 | 5.51±0.54 [†] | 1.49±0.28 | 1.21±0.20 [†] |
| <i>t</i> | 0.083 | 11.926 | 0.345 | 3.272 | 0.682 | 16.697 | 0.474 | 13.459 |
| <i>P</i> | 0.934 | <0.001 | 0.731 | 0.001 | 0.496 | <0.001 | 0.636 | <0.001 |

注：†与同组治疗前比较，*P*<0.05。

2.3 两组患者治疗前后糖脂代谢比较

治疗后两组 TG、TC、2 hPG、FPG 均低于治疗前，联合组均低于对照组，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后炎症相关指标比较

治疗后联合组 CysC、IL-6、Hcy、IFN-γ 水平均低于对照组，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表 4。

表 3 两组患者治疗前后糖脂代谢比较 (n=82, $\bar{x} \pm s$, mmol/L)

| 组别 | TG | | TC | | 2 hPG | | FPG | |
|-----|-----------|------------------------|-----------|------------------------|------------|-------------------------|-----------|------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 联合组 | 2.64±0.52 | 1.58±0.40 [†] | 5.45±1.15 | 3.75±0.98 [†] | 12.75±5.86 | 8.95±1.32 [†] | 8.85±1.35 | 5.34±0.52 [†] |
| 对照组 | 2.59±0.49 | 1.79±0.65 [†] | 5.50±1.22 | 4.15±1.21 [†] | 13.01±5.69 | 10.12±1.15 [†] | 8.79±1.28 | 6.85±1.16 [†] |
| t | 0.634 | 2.492 | 0.270 | 2.326 | 0.288 | 6.052 | 0.292 | 10.756 |
| P | 0.527 | 0.014 | 0.788 | 0.021 | 0.774 | <0.001 | 0.771 | <0.001 |

注: †与同组治疗前比较, P<0.05。

表 4 两组患者治疗前后炎症相关指标比较 (n=82, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | CysC/(mg/L) | | IL-6/(pg/mL) | | Hcy/(mmol/L) | | IFN- γ /(ng/L) | |
|-----|-------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 联合组 | 2.16±0.79 | 1.19±0.28 [†] | 2.05±0.24 | 0.96±0.09 [†] | 14.79±1.55 | 10.20±1.57 [†] | 19.74±3.25 | 11.21±1.59 [†] |
| 对照组 | 2.17±0.76 | 1.75±0.32 [†] | 2.11±0.20 | 1.69±0.22 [†] | 14.83±1.56 | 13.01±1.34 [†] | 19.70±3.20 | 15.68±2.08 [†] |
| t | 0.083 | 11.926 | 1.739 | 27.810 | 0.165 | 12.328 | 0.079 | 15.461 |
| P | 0.934 | <0.001 | 0.084 | <0.001 | 0.869 | <0.001 | 0.937 | <0.001 |

注: †与同组治疗前比较, P<0.05。

2.5 两组患者不良反应比较

联合组 (6.10%) 与对照组 (7.32%) 不良反应总发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.097$, P=0.755)。见表 5。

表 5 两组不良反应比较 [n=82, n(%)]

| 组别 | 便秘 | 腹泻 | 头痛 | 恶心呕吐 | 总发生率 |
|-----|---------|---------|---------|---------|---------|
| 联合组 | 1(1.22) | 1(1.22) | 1(1.22) | 2(2.44) | 5(6.10) |
| 对照组 | 3(3.66) | 0(0.00) | 1(1.22) | 2(2.44) | 6(7.32) |

3 讨论

目前临床对于 T2DM 合并早期 CAS 的发病机制尚未明确, 认为多与 IR、高胰岛素血症等因素有关, 长期高血糖状态可促使内皮细胞损伤, 增加血管通透性, 抑制纤维蛋白、细胞外基质降解, 导致血管基底膜增厚, 引发 CAS^[6]。因此, 治疗应以改善患者血糖水平, 减少血管病变, 预防并发症为主要目的。

本研究采用格列齐特与厄贝沙坦联合治疗后, 结果显示, 联合组总有效率 (95.12%) 高于对照组 (81.71%), HOMA- β 、HOMA-IR、粥样硬化斑块面积、CIMT、TG、TC、2 hPG、FPG 低于对照组, 表明两药联合治疗能降低血糖, 改善 IR, 促进血脂代谢, 减小粥样硬化斑块及 CIMT。因厄贝沙坦可减弱肾素-血管紧张素系统反应, 降低 IR, 同时能保护内皮功能, 阻滞氧自由基释放, 降解、灭活一氧化氮, 减少血管损伤, 利于病情恢复^[3]。但其单独使用有一定局限性, 而格列齐特可直接

作用在胰岛 β 细胞, 提高胰岛素分泌量, 进食葡萄糖后促进胰岛素释放, 同时增加靶组织胰岛素受体含量, 提高外周组织对胰岛素敏感性, 阻止血小板聚集, 减弱血小板黏附力, 抑制纤维蛋白沉积, 预防 DM 微血管病变, 此外, 长期使用可减少冠状动脉损伤, 从而减少 DM 心脑血管并发症发生^[7-8]。两药合用药效协同作用可降低机体 IR, 提高蛋白酶活性, 从而减缓新生脂肪形成, 调节脂代谢紊乱, 改善血脂水平。

研究表明, T2DM 与 CAS 都为微炎症性疾病, 长期高血糖状态, 糖基化终产物增多可激活巨噬细胞, 诱导内氧化应激发生, 上调 IL-6、IFN- γ 水平, 增加反应蛋白水平, 促进细胞凋亡, 促进 DM 并发症发展^[9-10]。赖杰等^[11]、黄大祥等^[12] 研究显示, IL-6、IFN- γ 在 T2DM 合并 CAS 患者血清内均呈高表达状态, 且与 CIMT 呈正相关。研究发现 Hcy 代谢产物可促进血管内皮细胞死亡, 损伤血管内皮诱发 DM 大血管病变^[13]。范纯艺等^[14] 研究发现 CysC 与 T2DM 的 CIMT 呈正相关, 随着其水平升高斑块数目增多, 其可作为 DM 患者 CAS 预测因子。本研究中, 治疗后联合组 CysC、IL-6、Hcy、IFN- γ 水平均低于对照组, 表明格列齐特与厄贝沙坦联合治疗能减轻炎症, 减少血管病变, 防止 T2DM 合并 CAS 病情进展。另外, 本研究发现两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义 (P>0.05), 说明两药联用较安全可靠。可能由于格列齐特亲水性好, 释放性强, 作用时间长, 可减少药物残留, 在提高疗效的基础上不增加低血糖

风险, 使用药更安全^[15]。

综上所述, T2DM 合并早期 CAS 采用格列齐特与厄贝沙坦联合治疗能提高治疗效果, 促进脂质代谢, 抑制 IR, 减轻炎症反应, 改善 CAS, 且安全性较高。

参 考 文 献

[1] 杨芸艺, 沙雯君, 侯可可, 等. 2 型糖尿病患者单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(12): 892-896.

[2] ZHU ML, SUN RL, ZHANG HY, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers prevent aortic arterial stiffness in elderly patients with hypertension[J]. Clin Exp Hypertens, 2019, 41(7): 657-661.

[3] 赵旭敏, 刘霞, 王艺臻. 依那普利联合厄贝沙坦对糖尿病合并高血压患者的有效性及对血管内皮功能的影响[J]. 中国医药导刊, 2022, 24(12): 1199-1203.

[4] 张欣荣, 薛有平, 张凤强, 等. 恩格列净联合格列齐特治疗 2 型糖尿病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(7): 1565-1569.

[5] 洪天配, 母义明, 纪立农, 等. 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病患者降糖药物应用专家共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(6): 481-492.

[6] 钟玉梅, 钟雪玉, 周卫平, 等. 2 型糖尿病颈动脉粥样硬化患者血清二肽基肽酶 4 和氧化低密度脂蛋白水平改变[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(2): 111-115.

[7] 马常娥, 于沛, 赵小云, 等. 格列齐特通过抑制 mTOR 信号通路

对高糖诱导的足细胞损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(11): 1759-1760.

[8] NASR M, ALMAWASH S, SAQR AA, et al. Bioavailability and antidiabetic activity of gliclazide-loaded cubosomal nanoparticles [J]. Pharmaceuticals, 2021, 14(8): 786.

[9] 张薇, 朱冬梅, 唐敏, 等. IL-6 和 IL-19 浓度预测糖尿病肾病患者动脉粥样硬化效果分析[J]. 西部医学, 2021, 33(2): 258-261.

[10] 张虹, 李俊焯, 于雅勤, 等. 二甲双胍对 2 型糖尿病伴甲型流感患者外周血调节性 T 细胞/Th17 细胞及相关细胞因子水平的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2023, 46(4): 327-331.

[11] 赖杰, 张琦, 王佳, 等. 2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者外周血 T 淋巴细胞和相关细胞因子的变化及研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(6): 545-549.

[12] 黄大祥, 汪四虎, 吴方来, 等. 达格列净对 2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者颈动脉内膜中层厚度、白介素 6 及高敏 C 反应蛋白影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(4): 251-255.

[13] 刘慧, 梁婧, 谷学兰, 等. 2 型糖尿病合并高血压患者血清同型半胱氨酸水平与肾功能和颈动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(4): 766-769, 790.

[14] 范纯艺, 孙小婷, 钱春花, 等. 社区 2 型糖尿病患者胱抑素 C 水平与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 同济大学学报(医学版), 2021, 42(2): 243-247.

[15] CORDINER RLM, MARI A, TURA A, et al. The impact of low-dose gliclazide on the incretin effect and indices of beta-cell function[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(7): 2036-2046.

(张咏 编辑)