



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.019

## · 临床诊治经验与教训 ·

## 吡咯列酮二甲双胍片改善 2 型糖尿病患者颈动脉斑块的临床研究

段苗 高明松

[关键词] 吡咯列酮二甲双胍; 胰岛素抵抗; 颈动脉内膜中层厚度

近年来,糖尿病的发病率逐年升高,世界卫生组织预测,至 2040 年全世界将有 6.42 亿糖尿病患者,而我国的糖尿病患者数量也将达到 1.51 亿,位居世界第一<sup>[1]</sup>。随着糖尿病病程的进展,患者会出现多种并发症,包括周围血管病变(颈部及下肢动脉粥样斑块)、微血管病变(糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变)、神经病变及糖尿病足,导致心脑血管意外、失明、肾衰竭、截肢等,严重影响患者的身体健康及生活质量。糖尿病的发病机制涉及多方面,其中贯穿始终的核心机制为进行性胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭、胰岛素抵抗及肝糖原生成增加。因此,在糖尿病降糖治疗中往往需要多种药物联合应用,针对糖尿病不同的发病机制进行治疗。卡双平为二甲双胍和吡咯列酮的复方制剂,通过改善胰岛素抵抗、抑制肝糖原输出发挥降糖作用,具有良好的降糖效果<sup>[2]</sup>。同时有研究结果显示,应用二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者 2 年可使其全因死亡相对风险下降 24%<sup>[3]</sup>。而吡咯列酮可明显改善糖尿病患者的血脂异常、延缓颈动脉内膜中层厚度(IMT)增加和动脉粥样硬化进展<sup>[4]</sup>。我们 2 型糖尿病患者应用卡双平治疗 6 个月后的体重、腰围、血糖、血脂、颈动脉斑块变化进行分析探讨,现报道如下。

## 对象与方法

1. 对象:选取 2016 年 6 月~2018 年 6 月在我科住院的 2 型糖尿病患者 100 例,均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,糖尿病病程 5~10 年。纳入标准:(1)超声检查结果提示存在颈动脉粥样斑块病变;(2)血糖控制欠佳,糖化血红蛋白(HbA1c)为 7%~10%。排除标准:1 型糖尿病、妊娠、肝肾功能异常、糖尿病酮症酸中毒等急性并发症、有膀胱癌病史或存在不明原因血尿、急性心脑血管事件、感染及有应激状态者。将 100 例患者随机分为治疗组 50 例和对照组 50 例,其中治疗组男 23 例,女 27 例,平均年龄( $55.71 \pm 1.32$ )岁,平均病程( $7.10 \pm 2.14$ )年,平均 BMI( $25.64 \pm 0.76$ ) $\text{kg/m}^2$ ;对照组男 30 例,女 20 例,平均年龄( $54.34 \pm 0.99$ )岁,平均病程( $6.68 \pm 2.07$ )年,平均 BMI( $24.71 \pm 0.58$ ) $\text{kg/m}^2$ ;两组患者年龄、性别构成、糖尿病病程及 BMI 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 2. 方法

(1) 治疗方法:在一般降糖治疗的基础上,治疗组患者使用

卡双平 15mg 早、晚餐后口服,对照组不使用卡双平治疗。一般降糖治疗方案采用其他类型降糖药物[如磺脲类、格列奈类、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、二肽激酶 IV(DPP-IV)抑制剂等]或胰岛素,均未使用胰高血糖素样肽 1(GLP-1)受体激动剂、钠-葡萄糖同向转运体 2(SGLT-2)等药物。其他治疗包括调脂(均使用阿托伐他汀钙 20 mg 每晚 1 次)、抗血小板聚集(排除禁忌证后使用阿司匹林 100 mg 每日 1 次或硫酸氢氯吡格雷片 50 mg 每日 1 次)、降压、健康教育和生活方式干预。治疗 6 个月复查 HbA1c,剔除 HbA1c  $> 7\%$  的血糖控制不佳患者后进行下一步比较研究以避免高血糖对观察指标的影响。

(2) 观察指标:收集所有患者的 BMI 和腰围,检测 HbA1c 和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,并行颈部血管超声检查。腰围测量方法:受试者直立位,两脚分开 30~40 cm,用一根没有弹性、最小刻度为 1 mm 的软尺,在双侧腋中线髂骨上缘与第十二肋骨下缘连线的中点水平方向绕腹部 1 周,紧贴而不压迫皮肤组织,在受试者正常呼气末测量腰围,读数精确至 1 mm。颈部血管超声检查:受试者去枕仰卧,充分暴露颈部,头偏向检查对侧,取颈动脉长轴切面,自颈动脉起始纵向及横向扫描,距颈动脉球部膨大 10 mm 处依次测量颈总动脉、颈内动脉和颈外动脉起始端管腔内膜交界面至内膜、外膜交界处的垂直距离,即颈动脉 IMT,连续测量 3 个心动周期取平均值。IMT  $< 1.0$  mm 为正常,1.0 mm  $\leq$  IMT  $< 1.2$  mm 为 IMT 增厚,IMT  $\geq 1.2$  mm 时诊断为硬化斑块形成。参照华盛顿大学颈动脉斑块的超声分级标准<sup>[5-6]</sup>,颈动脉粥样斑块采用半定量的方法预测其范围与严重程度:无斑块记为 0 分;仅 1 处粥样斑块且厚度  $\leq 2$  mm 记为 1 分;2 处粥样斑块但厚度  $\leq 2$  mm 或 1 处粥样斑块厚度  $> 2$  mm 记为 2 分;2 处粥样斑块且至少 1 处斑块厚度  $> 2$  mm 记为 3 分;2 处以上粥样斑块且厚度均  $> 2$  mm 记为 4 分。

3. 统计学处理:应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

1. 两组患者一般资料及基础用药情况比较:共剔除血糖控制不佳患者 22 例,最终纳入治疗组 41 例及对照组 37 例。纳入比较的两组患者性别、年龄、糖尿病病程、BMI 及其他基础用药情况比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1、2。

表 2 两组患者基础用药情况比较[例,(%)]

组别	例数	磺脲类	格列奈类	α 糖苷酶抑制剂	DPP-IV 抑制剂	GLP-1 受体激动剂	SGLT-2 抑制剂	胰岛素	调脂药物	抗血小板聚集药物
对照组	37	22(59.5)	10(27.0)	36(97.3)	22(59.5)	0(0)	0(0)	20(54.1)	37(100.0)	37(100.0)
治疗组	41	25(61.0)	8(19.5)	40(97.6)	21(51.2)	0(0)	0(0)	21(51.2)	41(100.0)	41(100.0)

表 3 两组患者治疗前后临床资料及颈动脉 IMT 和斑块积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别		例数	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	腰围 (cm)	LDL-C (mmol/L)	颈动脉 IMT (mm)	斑块积分 (分)
对照组	治疗前	37	25.35 ± 0.59	88.61 ± 0.31	2.96 ± 0.29	1.32 ± 0.35	2.79 ± 0.38
	治疗后	37	24.19 ± 0.71	88.24 ± 0.92	2.97 ± 0.33	1.31 ± 0.31	2.71 ± 0.29
治疗组	治疗前	41	25.57 ± 0.32	88.36 ± 0.82	2.93 ± 0.41	1.33 ± 0.48	2.64 ± 0.53
	治疗后	41	23.97 ± 0.48	86.25 ± 0.71	2.71 ± 0.30 <sup>ab</sup>	1.21 ± 0.32 <sup>ab</sup>	2.39 ± 0.41 <sup>ab</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与治疗前比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

表 1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	糖尿病病程(年)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )
对照组	37	18/19	55.91 ± 3.24	7.68 ± 3.14	25.35 ± 0.59
治疗组	41	16/25	57.60 ± 2.59	7.97 ± 1.99	25.57 ± 0.32

2. 两组患者治疗前后临床资料及颈动脉 IMT、斑块积分比较:两组患者治疗前 BMI、腰围、LDL-C 水平、颈动脉 IMT 和斑块积分比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗组患者治疗后 LDL-C 水平、IMT 及斑块积分较治疗前明显降低,且较对照组明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );而对照组治疗前后 LDL-C 水平、IMT 及斑块积分比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

## 讨 论

在 2 型糖尿病的发生发展过程中,胰岛素抵抗是贯穿始终的重要因素。除了引起糖尿病,胰岛素抵抗与高血压、冠心病、血脂紊乱、肥胖和高尿酸血症等相关。长期的高血糖和高胰岛素血症可引发机体的氧化应激性炎症反应,引起动脉粥样硬化,从而导致糖尿病血管并发症的发生和进展。因此,在治疗糖尿病的各类药物中,具有改善胰岛素抵抗、增强胰岛素敏感性的二甲双胍和噻唑烷二酮类药物有重要的药理学意义和广泛的临床应用。二甲双胍能提升糖尿病患者外周组织对糖分的摄入和利用,降低肝糖生成,减轻患者体重,恢复细胞膜中葡萄糖的转运。噻唑烷二酮类药物(如吡咯列酮)是一种高选择性过氧化物酶体增殖激活受体  $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ ) 激动剂,通过与 PPAR- $\gamma$  结合激活脂肪、骨骼、肝脏等胰岛素作用组织的 PPAR- $\gamma$ ,增加多种蛋白质合成,调节胰岛素应答基因转录,控制血糖生成、转运和利用,同时可改善胰岛素敏感性和胰岛  $\beta$  细胞功能,降低血糖。卡双平是二甲双胍与吡咯列酮的复合制剂,不仅具备这两种药物的作用,在临床上还可起到协同互补的疗效,发挥良好的控制血糖作用,同时消减吡咯列酮对体重的不良影响,增加患者的用药依从性。本研究中,治疗组加用卡双平后 82%(41/50) 的患者血糖控制理想,且 BMI、腰围与对照组比较并无明显增加,提示卡双平可以较好控制血糖,同时对体重无显著不良影响。

近年来糖尿病的综合治疗观点逐渐被临床医师所认同和实践。糖尿病的治疗不仅强调血糖达标,更需要对不同患病人群制定个体化降糖目标,兼顾血糖、血压、血脂、体重等代谢指

标及心血管疾病危险因素,预防糖尿病所致大血管及微血管病变,降低死亡风险。因此在降糖药物的选择上,除了应关注其疗效和安全性,也要考虑药物带来的心血管获益,能够对血管起保护作用的药物更适用于糖尿病患者。二甲双胍可改善胰岛素抵抗、提高胰岛素敏感性、调节血脂、促进肥胖症患者体重减轻,同时还可降低纤溶酶原激活剂抑制剂-1(PAI-1)、纤维蛋白原水平和抗血小板聚集,减少粘附因子,从而降低颈动脉 IMT,减少心肌梗死发生率<sup>[7]</sup>。有研究结果显示,吡咯列酮除了可改善胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能,还可调节血脂,降低甘油三酯和 LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平,同时可显著延缓颈动脉 IMT 增加和动脉粥样硬化进展<sup>[4]</sup>,降低心血管事件发生风险。卡双平作为两种药物的复合制剂,通过不同机制改善胰岛素抵抗,使降糖和调脂作用叠加,对体重的不良影响减弱,共同起到延缓颈动脉 IMT 增加、减少心血管并发症的作用<sup>[8]</sup>。本研究结果显示,经卡双平治疗 6 个月后,治疗组患者 LDL-C 水平较对照组明显降低,同时颈动脉 IMT 和斑块积分也明显下降,提示卡双平对 2 型糖尿病患者血管病变及血脂水平的改善作用较好。

综上所述,吡咯列酮二甲双胍片作为一种复合制剂,能够明显改善 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗,降低血脂,延缓颈动脉 IMT 增加,降低远期心血管事件风险。对于临床中符合适应证的患者可考虑使用此类药物。

## 参 考 文 献

- [1] 潘晓晖,童南伟. 中外糖尿病防治指南对新诊断 2 型糖尿病降糖治疗的几个困惑问题[J]. 临床内科杂志,2018,35(4):286-288.
- [2] 高娟. 二甲双胍与吡咯列酮联合治疗糖尿病的临床价值分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(67):95-96.
- [3] Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Metformin Use and Mortality Among Patients With Diabetes and Atherothrombosis[J]. Arch Intern Med,2010,170(21):1892-1899.
- [4] Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial[J]. JAMA,2006,296(21):2572-2581.
- [5] Tapashetti RP, Guvva S, Patil SR, et al. C-reactive protein as predict of increase carotid intima-media thickness in patients with chronic periodontitis[J]. J Int Oral Health,2014,6(4):47-52.
- [6] 董崇周,谢莉萍,章结楼,等. 二甲双胍对初诊 2 型糖尿病患者纤溶酶原激活物抑制物 1 水平的影响[J]. 中国医药,2018,13(1):70-72.
- [7] Clifford J Bailey. The Metabolic Syndrome[M]. Vienna: Springer, 2013. 99-116.
- [8] 朱大龙,母义明,翁建平,等. 吡咯列酮二甲双胍复方制剂临床应用专家建议[J]. 中国糖尿病杂志,2017,25(11):1052-1058.

(收稿日期:2019-07-08)

(本文编辑:张一冰)