

应性皮炎诊疗共识(2017版)(J). 中华皮肤科杂志, 2017, 50(11): 784-789.

(6) 张媛, 王慧从, 颜敏. 儿童特应性皮炎严重程度与血清 25-羟维生素 D 和血清总 IgE 水平的相关性 (J). 中国麻风皮肤病杂志, 2019, 35(2): 86-88.

(7) 许文, 夏云昆, 王蓓, 等. 氟芬那酸丁酯软膏对特应性皮炎患儿免疫功能指标及生存质量的影响 (J). 贵州医药, 2017, 41(7): 724-727.

(8) 卢静静, 郑源泉, 付桂莉. 他克莫司软膏联合润肤剂治疗儿童特应性皮炎疗效观察 (J). 临床皮肤科杂志, 2018, 47(4): 249-251.

(9) 路坦, 王红兵, 焦磊, 等. 一种含青刺果油等提取物的润肤剂改善儿童特应性皮炎缓解期临床症状的多中心、随机、平行对照临床研究 (J). 中华皮肤科杂志, 2019, 52(8): 537-541.

(10) 张永宁, 刘乐. 他克莫司联合薇诺娜保湿霜治疗小儿特应性皮炎疗效观察 (J). 临床军医杂志, 2015, 43(10): 1087-1088.

(11) 杨素莲, 谢阳, 朱国兴, 等. 儿童特应性皮炎血清特异性 IgE 和斑贴试验结果的临床分析 (J). 中国免疫学杂志, 2021, 37(1): 78-82.

(12) 胡一梅. 马齿苋提取物治疗急性湿疹的药效研究及作用机理实验研究 (D). 成都: 成都中医药大学, 2013.

(13) 路坦, 申春平, 田晶, 等. 保湿润肤剂在儿童中重度特应性皮炎治疗中的辅助作用 (J). 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(7): 757-760.

[文章编号] 1007-0893(2022)06-0079-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.06.024

瑞格列奈联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者血糖控制的影响

刘艺萍 林毅辉

(福建医科大学附属泉州第一医院, 福建 泉州 362000)

[摘要] **目的:** 探讨瑞格列奈联合二甲双胍对 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的治疗效果。**方法:** 选取 2020 年 3 月至 2021 年 3 月福建医科大学附属泉州第一医院收治的 57 例 T2DM 患者, 依照随机数字表法分为对照组和观察组。对照组 28 例, 接受二甲双胍治疗; 观察组 29 例, 接受瑞格列奈联合二甲双胍治疗。比较两组治疗效果。**结果:** 经过治疗后, 两组患者的空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2h PG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、日平均血糖波动幅度 (MAGE) 水平均低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者血清氧化应激水平均优于治疗前, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且观察组超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX)、6-酮-前列腺素 F-1a (6-Keto-PGF-1a) 高于对照组, 8-异前列腺素 2a (8-iso-PGF2a)、丙二醛 (MDA) 低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者的总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者的不良反应发生情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 瑞格列奈联合二甲双胍治疗 T2DM 的效果较好, 能有效控制患者血糖水平, 调节氧化应激反应, 且安全性高。

[关键词] 2 型糖尿病; 二甲双胍; 瑞格列奈

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** B

Effect of Repaglinide Combined with Metformin on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

LIU Yi-ping, LIN Yi-hui

(Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fujian Quanzhou 362000)

[Abstract] **Objective** To investigate the therapeutic effect of repaglinide combined with metformin on type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 57 T2DM patients admitted to Quanzhou First Hospital affiliated to Fujian Medical University from March 2020 to March 2021 were randomly divided into a control group and an observation group according to random number table method. Control group 28 patients received metformin treatment; Observation group 29 patients received

[收稿日期] 2022-01-26

[作者简介] 刘艺萍, 女, 主管药师, 主要研究方向是药学。

repaglinide combined with metformin treatment. The therapeutic effects of the two groups were compared. **Results** After treatment, fasting blood glucose (FPG), 2h postprandial blood glucose (2h PG), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and mean amplitude of plasma glucose excursions (MAGE) levels in the two groups were lower than before, and the observation group was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum oxidative stress in patients of the two groups were better than those before treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), and the levels of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-PX), 6-keto-prolandin F-1A (6-Keto-PGF-1a) in the observation group were higher than those in the control group. The levels of 8-isoprostanes2a (8-iso-PGF2a) and malondialdehyde (MDA) were lower than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the occurrence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Repaglinide combined with metformin in the treatment of T2DM has a better effect, which can effectively control patients' blood glucose level and regulate the oxidative stress response, with high safety.

〔**Keywords**〕 Type 2 diabetes mellitus; Metformin; Repaglinide

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 在临床中主要表现为多饮、多尿、多食而消瘦疲乏, 中老年人为其好发群体。近年, 随着人口老龄化发展、居民饮食结构改变、疾病趋于年轻化, T2DM 患者逐渐增多, 发病率呈升高趋势发展, 严重威胁人类身心健康。临床目前尚未发现特效治疗药物, 以控制血糖为主, 并给予调血压、血脂、控制体质量等干预。二甲双胍为常用治疗药物, 通过促进机体组织吸收葡萄糖, 能抑制肝糖原增生等, 从而发挥调控血糖的作用, 但其治疗效果、不良反应受个体差异影响较大^[1-2]。瑞格列奈为促胰岛素分泌药物, 主要通过刺激胰岛素释放来控制血糖, 具有起效快等优势^[3-4]。本研究选取福建医科大学附属泉州第一医院收治的 57 例 T2DM 患者, 以探讨瑞格列奈与二甲双胍对 T2DM 患者的治疗效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 3 月至 2021 年 3 月福建医科大学附属泉州第一医院收治的 57 例 T2DM 患者, 依照随机数字表法分为对照组和观察组。对照组 28 例, 女 12 例, 男 16 例; 年龄 45~72 岁, 平均 (58.94 ± 6.11) 岁; 病程 1~9 年, 平均 (5.27 ± 1.63) 年; 基础疾病: 高血脂 8 例、高血压 12 例、冠心病 9 例。观察组 29 例, 女 14 例, 男 15 例; 年龄 45~72 岁, 平均 (60.08 ± 5.71) 岁; 病程 1~9 年, 平均 (5.41 ± 1.58) 年; 基础疾病: 高血脂 9 例、高血压 11 例、冠心病 11 例。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1) 均符合 T2DM 相关诊断标准^[5]; (2) 甲状腺功能正常; (3) 知情同意本研究; (4) 血液系统功能正常; (5) 无用药禁忌证; (6) 精神、认知功能正常。

1.1.2 排除标准 (1) 其他类型糖尿病; (2) 近 1 个月内接受激素治疗; (3) 肝肾功能异常; (4) 严重心脑血管疾病; (5) 糖尿病继发证; (6) 免疫系统疾病; (7) 全身感染; (8) 慢性缺氧性疾病; (9) 不能配合研究。

1.2 方法

1.2.1 对照组 口服二甲双胍缓释片 (天方药业有限公司, 国药准字 H20031225), $0.5 \text{ g} \cdot \text{次}^{-1}$, $2 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

1.2.2 观察组 接受瑞格列奈片 (北京福元医药, H20133037) 联合二甲双胍缓释片治疗, 二甲双胍缓释片同对照组, 口服瑞格列奈 $1 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$, $3 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

两组均接受常规治疗, 包括控制体质量、改善饮食习惯、适当运动等。两组均持续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效 显效: 临床症状、体征改善 $> 85\%$, 血糖降至正常; 有效: 临床症状、体征缓解 $75\% \sim 85\%$, 空腹血糖 (fasting blood glucose, FPG) 控制在 $7.1 \sim 8.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 餐后 2 h 血糖 (2-hour postprandial glucose, 2h PG) 控制在 $11.1 \sim 12.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 无效: 未达以上标准。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 血糖水平 治疗前后患者 FPG、2h PG、糖化血红蛋白 (hemoglobin, HbA1c)、日平均血糖波动幅度 (mean amplitude of plasma glucose excursions, MAGE) 水平。

1.3.3 氧化应激水平 治疗前后患者超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-PX)、6-酮-前列腺素 F-1a (6-keto-prolandin F-1A, 6-Keto-PGF-1a)、8-异前列腺素 2a (8-isoprostanes2a, 8-iso-PGF2a)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平。

1.3.4 不良反应 统计两组患者恶心、腹泻、呕吐、低血糖发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的疗效比较

经过治疗后，观察组患者的总有效率高于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 1。

表 1 两组患者的疗效比较 (n(%))

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	28	7(25.00)	13(46.43)	8(28.57)	20(71.43)
观察组	29	19(65.52)	9(31.03)	1(3.45)	28(96.55) ^a

注：与对照组比较，^a*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后血糖水平比较

经过治疗后，两组患者的 FPG、2h PG、HbA1c、MAGE 水平均低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	FPG/mmol · L ⁻¹	2h PG/mmol · L ⁻¹	HbA1c/%	MAGE/mmol · L ⁻¹
对照组	28	治疗前	10.28 ± 1.29	11.14 ± 1.37	9.35 ± 1.56	5.82 ± 0.76
		治疗后	8.17 ± 1.03 ^b	9.15 ± 1.36 ^b	8.79 ± 1.23 ^b	4.49 ± 0.56 ^b
观察组	29	治疗前	10.45 ± 1.56	11.58 ± 1.69	9.42 ± 1.70	5.87 ± 0.79
		治疗后	6.50 ± 0.92 ^{bc}	7.80 ± 1.12 ^{bc}	7.18 ± 1.16 ^{bc}	3.14 ± 0.50 ^{bc}

注：FPG 一空腹血糖；2h PG 一餐后 2 h 血糖；HbA1c 一糖化血红蛋白；MAGE 一日平均血糖波动幅度。与同组治疗前比较，^b*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^c*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后血清氧化应激水平比较

经过治疗后，两组患者血清氧化应激水平均优于治疗前，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，且观察组 SOD、

GSH-PX、6-Keto-PGF-1a 高于对照组，8-iso-PGF2a、MDA 低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清氧化应激水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	SOD/U · L ⁻¹	GSH-PX/pg · mL ⁻¹	6-Keto-PGF-1a/ng · L ⁻¹	8-iso-PGF2a/ng · mL ⁻¹	MDA/mmol · L ⁻¹
对照组	28	治疗前	72.19 ± 3.18	71.25 ± 4.30	53.47 ± 7.01	17.99 ± 1.56	5.54 ± 0.31
		治疗后	83.05 ± 4.12 ^d	90.76 ± 7.33 ^d	70.24 ± 6.92 ^d	14.67 ± 0.92 ^d	3.76 ± 0.28 ^d
观察组	29	治疗前	73.28 ± 3.64	70.49 ± 3.88	52.98 ± 6.49	18.67 ± 1.49	5.57 ± 0.38
		治疗后	98.12 ± 4.66 ^{de}	107.95 ± 7.12 ^{de}	77.32 ± 7.55 ^{de}	10.21 ± 0.73 ^{de}	2.99 ± 0.24 ^{de}

注：SOD 一超氧化物歧化酶；GSH-PX 一谷胱甘肽过氧化物酶；6-Keto-PGF-1a 一 6-酮-前列腺素 F-1a；8-iso-PGF2a 一 8-异前列腺素 2a；MDA 一丙二醛。

与同组治疗前比较，^d*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^e*P* < 0.05。

2.4 两组患者的不良反应发生情况比较

两组患者的不良反应发生情况比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 4。

表 4 两组患者的不良反应发生情况比较 (n(%))

组别	n	恶心	腹泻	呕吐	低血糖
对照组	28	2(7.14)	1(3.57)	1(3.57)	2(7.14)
观察组	29	1(3.45)	0(0.00)	1(3.45)	1(3.45)

3 讨论

T2DM 发病机制复杂，可受环境、遗传等因素影响，其产生受胰岛 β 细胞功能障碍、胰岛素抵抗双重影响^[6]。在病理状态下，胰岛 β 细胞内堆积过量游离脂肪酸，可导致一氧化氮合酶大量产生，引起细胞损伤，从而降低胰岛 β 细胞代偿能力，发生胰岛素分泌异常，进而造成肝源性葡萄糖分解受阻，出现 T2DM。机体长期处于高

糖状态，可引起应激反应，增加脂毒素、糖毒素等产生，进一步加重胰岛 β 细胞损伤，促使病情进展。T2DM 不仅会影响患者生理健康，还可对其心理造成影响。因此，积极探讨临床有效的治疗手段具有重要意义^[7-8]。

作为口服类降糖药，二甲双胍能促进机体周围组织分解、利用糖分，减少肝糖原异生，增强胰岛素降糖能力，还能减少肠壁细胞摄取葡萄糖，从而控制机体血糖水平^[9]。但近年有学者发现，T2DM 患者单一使用二甲双胍治疗，临床效果较为不理想，需联合其他药物降糖^[10-11]。作为非磺脲类短效胰岛素分泌剂，瑞格列奈通过与 β 细胞受体结合，诱发钙离子通道内流，能减少胰岛素抵抗，并诱使机体在餐后 30 min 内分泌胰岛素，从而降低血糖水平。本研究将其与二甲双胍联合使用，结果发现，观察组总有效率较对照组高，且治疗后，两组患者 FPG、2h PG、HbA1c、MAGE 水平均降低，且观察组

低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。与孙巧巧等^[12] 研究结果类似, 可见瑞格列奈与二甲双胍治疗 T2DM, 效果显著, 能有效控制患者血糖水平。分析原因在于: 两药联合使用, 能发挥协同作用, 可通过 2 种不同药物作用机制来控制血糖水平。其中, 二甲双胍能增强机体肠道耗糖能力, 瑞格列奈可刺激胰岛素分泌、促进胰岛素 β 细胞功能恢复^[13]。同时, 本研究中两组恶心、腹泻、呕吐、低血糖发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。表明, 瑞格列奈与二甲双胍治疗 T2DM, 不会明显增加患者不良反应, 具有安全性。

另外, 机体长期处于高糖状态, 可导致线粒体大量传导电子, 增加活性氧释放, 引起脱氧核苷酸受损, 随即出现脱氧核苷酸修复酶发挥修复作用, 导致辅酶 I (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD^+) 大量消耗, 抑制相关酶活性, 进而导致糖代谢受阻, 活性氧释放, 最终导致细胞处于应激状态, 致使细胞功能受损。此外, 氧化应激状态在机体内镜多种途径可参与血管内皮功能障碍, 其也是糖尿病患者发生血管并发症的基础。因此, 积极了解 T2DM 患者应激指标水平具有重要作用。SOD 为脂质过氧化物, 可反映机体脂质过氧化程度; GSH-PX 能特异地催化还原型谷胱甘肽对过氧化氢的还原反映, 保护细胞膜结构及其完整性; MDA 能清除超氧阴离子, 保护细胞组织, 在机体氧化-抗氧化平衡机制中具有重要作用, 其表达水平能反映机体自由基清除能力^[14-15]; 8-iso-PGF2a 水平升高, 可表明机体内氧化应激、脂质过氧化反应水平提升。本研究还发现, 治疗后, 两组患者血清氧化应激水平均得到改善, 且观察组 SOD、GSH-PX、6-Keto-PGF-1a 较对照组高, 8-iso-PGF2a、MDA 较对照组低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明, 瑞格列奈与二甲双胍治疗 T2DM, 还能调节患者氧化应激反应。其主要原因可能为瑞格列奈通过促进胰岛素分泌, 能纠正脂质过氧化程度、抗氧化酶浓度, 抑制氧化应激反应。

综上, 瑞格列奈与二甲双胍治疗 T2DM, 效果显著, 能有效控制患者血糖水平, 调节氧化应激反应, 且安全性高。

[参考文献]

- (1) 邵珠林, 杨杭妹, 徐向进, 等. 沙格列汀与二甲双胍单药治疗对初发 2 型糖尿病患者骨代谢及体脂分布的影响 (J). 中华糖尿病杂志, 2019, 11(2): 114-119.
- (2) 张旭. 脉管复康胶囊治疗 2 型糖尿病下肢病变的临床效果以及对患者微循环障碍和氧化应激损伤指标水平的影响 (J). 中国医药, 2020, 15(3): 397-400.
- (3) 殷丽丽, 段利忠, 刘航宇, 等. 阿卡波糖和瑞格列奈治疗 2 型糖尿病的药物经济学评价 (J). 山西医科大学学报, 2018, 49(2): 152-156.
- (4) 刘娇, 胡菓, 向腾霄, 等. 格列齐特缓释片和瑞格列奈治疗 2 型糖尿病的临床疗效 (J). 检验医学与临床, 2018, 15(22): 3405-3407.
- (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). 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- (6) 赵艳云, 王锦锦. 瑞格列奈联合二甲双胍及阿卡波糖对 2 型糖尿病患者糖脂代谢的影响 (J). 实用糖尿病杂志, 2020, 16(3): 50-51.
- (7) 袁扬, 梁军, 刘艳梅, 等. 米格列奈比较阿卡波糖治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的多中心、开放、随机对照临床研究 (J). 中国糖尿病杂志, 2018, 26(3): 221-226.
- (8) 翟小趣, 李启亮. 二甲双胍联合利拉鲁肽对糖尿病患者糖脂代谢、胰岛素抵抗及血清炎症因子的影响 (J). 中国医药科学, 2020, 10(3): 77-80.
- (10) 刘慧莹, 程刚. 西格列汀、格列美脲分别联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病有效性与安全性 Meta 分析 (J). 临床军医杂志, 2020, 48(2): 185-188.
- (11) 王金梅, 郭俊杰. 生津健脾胶囊联合盐酸二甲双胍治疗 2 型糖尿病临床观察 (J). 世界中西医结合杂志, 2019, 14(2): 271-274.
- (12) 孙巧巧, 段利忠, 殷丽丽, 等. 不同口服给药方案治疗 2 型糖尿病的回顾性药物经济学研究 (J). 中国医药导刊, 2017, 19(8): 820-824.
- (13) 王智勇. 瑞格列奈与二甲双胍治疗 2 型糖尿病的效果研究 (J). 当代医学, 2018, 24(28): 144-145.
- (14) 周国荣, 湛妙玲. 瑞格列奈联合胰岛素治疗 2 型糖尿病在基层医院的推广应用 (J). 海峡药学, 2018, 30(8): 157-158.
- (15) 穆艳修. 瑞格列奈与二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床效果分析 (J). 吉林医学, 2019, 40(11): 2593-2594.