

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.008

❖ 临床研究 ❖

卡格列净联合门冬胰岛素治疗血糖控制不佳老年 2 型糖尿病的临床研究

林静¹, 贝筝², 黄佳琪³

(海南省老年病医院, 1. 安宁疗护病区; 2. 康复医学科, 海南海口 571199; 3. 海南医学院第二附属医院老年病科, 海南海口 570311)

【摘要】目的: 探讨卡格列净联合胰岛素治疗血糖控制不佳 2 型糖尿病 (T2DM) 老年患者的疗效及安全性。**方法:** 选取 116 例 T2DM 老年患者为研究对象, 按照治疗方案不同将患者分为对照组与治疗组, 每组各 58 例。对照组予以胰岛素治疗; 治疗组在胰岛素治疗基础上予以卡格列净片口服治疗, 连续治疗两周。比较两组疗效、血糖、胰岛 β 细胞功能 [胰岛素 β 细胞抵抗指数 (HOMA-IR)、胰岛素 β 细胞分泌功能指数 (HOMA- β)] 和炎症因子 [超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素 6 (IL-6)] 水平及不良反应发生率。**结果:** 治疗组总有效率为 93.10%, 高于对照组的 79.31% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖 (2hPG)、糖化血红蛋白均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组均低于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者 HOMA-IR 均降低 ($P < 0.05$), HOMA- β 均增高 ($P < 0.05$), 且治疗组 HOMA-IR 低于对照组 ($P < 0.05$), HOMA- β 高于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者 hs-CRP 和 IL-6 水平均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$); 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 卡格列净联合胰岛素治疗血糖控制不佳 T2DM 老年患者能够更有效控制血糖水平, 改善胰岛 β 细胞功能, 减轻炎症反应。

【关键词】 2 型糖尿病; 胰岛素; 卡格列净; 胰岛 β 细胞功能; 炎症

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A

Clinical study of kangkagliflozin combined with insulin aspart in the treatment of elderly type 2 diabetes mellitus with poor blood glucose control

LIN Jing¹, BEI Zheng², HUANG Jia-qi³

(1. Hospice Care Ward; 2. Department of Rehabilitation Medicine, Geriatric Hospital of Hainan, Haikou 571199; 3. Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, Hainan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy and safety of canagliflozin combined with insulin in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with poor glycemic control. **Methods:** A total of 116 elderly patients with T2DM were divided into control group and treatment group according to the different treatment plans, with 58 cases in each group. The control group was treated with insulin, and the treatment group was treated with oral canagliflozin tablets on the basis of insulin therapy for 2 weeks. The efficacy, blood glucose, blood lipid, islet β cell function [insulin β cell resistance index (HOMA-IR), insulin β cell secretion function index (HOMA- β)] and inflammatory factors [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6)], and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate was 93.10% in the treatment group, which was higher than 79.31% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose and glycosylated hemoglobin in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the treatment group was lower than the control group ($P < 0.05$). HOMA-IR decreased and HOMA- β increased in the two groups ($P < 0.05$), and HOMA-IR in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), HOMA- β in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of hs-CRP and IL-6 decreased in both groups, and the treatment group was lower than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Canagliflozin combined with insulin in the treatment of elderly patients with T2DM with poor glycemic control can more effectively control blood glucose levels, improve islet β cell function, and reduce inflammatory response.

【Key words】 Type 2 diabetes; Insulin; Canagliflozin; Islet β cell function; Inflammation

近年来,我国糖尿病发病率呈逐年递增趋势,其中约 90% 属于 2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM)^[1]。高血糖状态的持续存在不仅可引起胰岛 β 细胞功能损伤,还会诱发急慢性并发症^[2],故血糖的控制尤为重要。胰岛素强化治疗有助于减轻 β 细胞损伤,迅速缓解高血糖毒性^[3]。门冬胰岛素是一种双时相胰岛素类似物,对 T2DM 有较好疗效,但无法修复胰岛 β 细胞损伤^[4]。近年来,钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2) 抑制剂在控制血糖上的独特作用受到关注^[5]。卡格列净是一种 SGLT2 药物,能够通过抑制肾小管 SGLT2 表达,减少肾脏对葡萄糖的重吸收,使更多的葡萄糖经尿液排泄,从而发挥降糖作用^[6]。目前,关于血糖控制不佳的 T2DM 患者行胰岛素强化治疗基础上联合使用卡格列净的临床研究尚少,尤其是针对老年患者的研究缺乏,其疗效和安全性仍不明确。本研究拟探讨卡格列净联合胰岛素治疗血糖控制不佳的 T2DM 老年患者的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月在海南省老年病医院收治的 116 例 T2DM 老年患者为研究对象。纳入标准:(1)参照《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》中有关诊断标准^[7]诊断为 T2DM;(2)血糖控制不佳,即口服降糖药物服用时间 ≥ 3 个月,糖化血红蛋白 (HbA1c) 仍 $> 7.0\%$;(3)未使用过 SGLT2 抑制剂;(4)年龄 ≥ 60 岁。排除标准:(1)合并严重脏器(如心、肝、肾等)功能不全者;(2)伴糖尿病急慢性并发症者;(3)伴有严重全身感染性疾病者;(4)伴重度高血压者;(5)孕妇或处于哺乳期女性;(6)恶性肿瘤患者;(7)合并严重精神异常或认知障碍者。按照治疗方案不同,将入组对象分为对照组与治疗组,每组各 58 例。对照组中,男性 24 例,女性 34 例;年龄 (68.12 ± 5.38) 岁;体质指数 (BMI) (24.92 ± 3.89) kg/m^2 ;病程 (4.72 ± 1.62) 年;合并疾病:高血压 25 例,高脂血症 24 例,高尿酸血症 22 例。治疗组中,男性 26 例,女性 32 例;年龄 (68.69 ± 5.12) 岁;BMI (24.56 ± 3.67) kg/m^2 ;病程 (4.58 ± 1.45) 年;合并疾病:高血压 27 例,高脂血症 23 例,高尿酸血症 20 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会批准,且与入组对象签署知情同意书。

1.2 方法

对照组予以胰岛素降糖治疗,采用便携式胰岛素泵 (Medtronic) 实施胰岛素皮下治疗,胰岛素采用

门冬胰岛素注射液 (诺和诺德公司),总剂量为 $0.4 \sim 0.5 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,基础剂量占 50%,余下 50% 平均分配至三餐前注射。血糖控制目标为空腹血糖 (FPG) $4.4 \sim 6.1 \text{ mmol/L}$,餐后 2 h 血糖 (2hPG) 为 $5.0 \sim 10.0 \text{ mmol/L}$,在血糖达标后,仍维持治疗达到两周。在对照组基础上,治疗组予以卡格列净片 (美国 Janssen Ortho. LLC 公司), $100 \text{ mg}/\text{次}$, $1 \text{ 次}/\text{d}$,于晨起时服用,连续服用两周。两组均进行生活方式干预,包括饮食干预和运动指导等,期间不使用其他降糖药物。

1.3 观察指标

1.3.1 血糖指标 抽取患者空腹肘静脉血 5 mL,离心 ($3000 \text{ r}/\text{min}$,离心半径为 13.5 cm) 10 min,留取上层血清,用于 FPG、HbA1c 的检测,其中 FPG 检测采用葡萄糖氧化酶法,HbA1c 的检测采用高效液相色谱法;并于餐后 2 h 抽取静脉血,用于 2hPG 的检测,采用葡萄糖氧化酶法。

1.3.2 胰岛功能 包括稳态胰岛素 β 细胞抵抗指数 (HOMA-IR) 和胰岛素 β 细胞分泌功能指数 (HOMA- β)。根据 FPG、空腹胰岛素 (采用化学发光法进行检测) 来计算 HOMA-IR 和 HOMA- β ,其中 $\text{HOMA-IR} = \text{空腹胰岛素} \times \text{FPG} / 22.5$, $\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{空腹胰岛素} / (\text{FPG} - 3.5)$ 。

1.3.3 炎症因子 采集患者空腹静脉血 4 mL, $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 条件下离心 ($3000 \text{ r}/\text{min}$,离心半径为 13.5 cm) 10 min,得到血清标本,采用放射免疫比浊法进行 hs-CRP 的测定,采用酶联免疫吸附法进行 IL-6 的测定。

1.4 疗效评价

疗效标准参照文献^[8]拟定。经治疗两周后,显效:患者血糖各项指标恢复至正常水平,或者 FPG、2hPG 下降 $> 40\%$,HbA1c 下降 $> 30\%$;有效:患者 FPG、2hPG 下降 $20\% \sim 40\%$,HbA1c 下降 $10\% \sim 30\%$,但尚未达到正常水平;无效:未达到以上标准。计算总有效率 = (显效 + 有效) 例数 / 每组总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 28.0 软件进行数据分析。计量资料 (血糖、血脂指标等均满足正态分布) 用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验;计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较用独立样本 χ^2 检验或采用 Fisher 精确概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者临床疗效比较,治疗组总有效率为

93.10%, 高于对照组 79.31% ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者血糖指标比较

治疗前, 两组 FBG、2hPG 和 HbA1c 等指标比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗两周后, 两组 FBG、2hPG 和 HbA1c 均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
治疗组 ($n=58$)	29(50.00)	25(43.10)	4(6.90)	54(93.10)
对照组 ($n=58$)	22(37.93)	24(41.38)	12(20.69)	46(79.31)
χ^2 值				4.640
P 值				0.031

表 2 两组患者血糖指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol/L)		2hPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
	治疗前	治疗两周后	治疗前	治疗两周后	治疗前	治疗两周后
治疗组 ($n=58$)	9.67 \pm 1.71	5.58 \pm 0.55 *	11.29 \pm 1.16	7.45 \pm 0.84 *	9.15 \pm 0.84	6.42 \pm 0.71 *
对照组 ($n=58$)	9.84 \pm 1.63	5.82 \pm 0.43 *	11.37 \pm 1.32	7.89 \pm 0.91 *	9.31 \pm 0.91	6.83 \pm 0.75 *
t 值	0.557	2.679	0.350	2.739	0.996	3.063
P 值	0.579	0.008	0.727	0.007	0.321	0.003

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 两组患者胰岛功能指标比较

治疗前, 两组 HOMA-IR 水平和 HOMA- β 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗两周后, 两组 HOMA-IR 均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组; HOMA- β 均增高 ($P < 0.05$), 且治疗组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者胰岛功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HOMA-IR		HOMA- β	
	治疗前	治疗两周后	治疗前	治疗两周后
治疗组 ($n=58$)	3.51 \pm 0.54	2.36 \pm 0.41 *	45.39 \pm 11.26	70.21 \pm 10.51 *
对照组 ($n=58$)	3.47 \pm 0.49	2.85 \pm 0.37 *	44.16 \pm 10.21	61.78 \pm 12.45 *
t 值	0.425	6.757	0.616	3.940
P 值	0.671	<0.001	0.539	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.4 两组患者血清炎症指标比较

治疗前, 两组患者血清 hs-CRP 和 IL-6 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗两周后, 两组患者 hs-CRP 和 IL-6 水平均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血清 hs-CRP、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP (mg/L)		IL-6 (ng/L)	
	治疗前	治疗两周后	治疗前	治疗两周后
治疗组 ($n=58$)	5.76 \pm 1.53	3.25 \pm 0.91 *	33.45 \pm 5.14	18.11 \pm 3.45 *
对照组 ($n=58$)	5.61 \pm 1.68	4.37 \pm 1.22 *	32.89 \pm 5.89	20.56 \pm 3.33 *
t 值	0.503	5.604	0.546	3.891
P 值	0.616	<0.001	0.586	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.5 两组患者不良反应发生率比较

两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

组别	腹泻	便秘	低血糖	合计
治疗组 ($n=58$)	1(1.72)	1(1.72)	1(1.72)	3(5.17)
对照组 ($n=58$)	1(1.72)	0(0.00)	3(5.17)	4(6.90)
χ^2 值				-
P 值				1.000

“-”为 Fisher 确切概率法。

3 讨论

对于口服降糖药物后血糖控制不佳的 T2DM 患者而言, 短期胰岛素强化治疗是临床重要干预策略, 能够迅速控制血糖, 减轻胰岛 β 细胞损伤, 缓解高糖毒性以及改善 IR^[9]。卡格列净是近年备受关注的新型降糖药物, 研究^[10]显示, 使用卡格列净治疗 T2DM, 能够有效降低血糖, 改善 IR。但目前关于卡格列净联合胰岛素强化治疗老年血糖控制不佳的 T2DM 患者的应用研究尚少。本研究表明, 卡格列净联合胰岛素强化治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者可获得较好疗效。

本研究对血糖控制不佳的 T2DM 患者予以卡格列净联合门冬胰岛素治疗。结果显示, 相比于对照组, 治疗组总有效率提高, 治疗后 FBG、2hPG 和 HbA1c 降低, 这表明卡格列净联合胰岛素治疗能够发挥更好降糖效果, 促进血糖达标。卡格列净能够通过阻滞肾小管 SGLT2 的功能, 抑制肾小管对葡萄糖的重吸收, 促进葡萄糖从尿液排出, 从而发挥降糖作用^[11]。且对肠道 SGLT1 也有一定抑制作用, 有效控制餐后高血糖, 从而可产生平稳降糖的效果^[12]。白晶等^[13]关于 84 例 T2DM 患者的研究表明, 予以卡格列净服用 6 周, 患者 FPG 和 HbA1c 得到了改善, 验证了卡格列净的疗效和安全性。卡格列净的降糖作用不依赖于胰岛素功能^[14], 对于病程

延长后使用常规降糖药物控制血糖不佳的 T2DM 患者很有益处。门冬胰岛素是一种双时相胰岛素类似物,对初诊 T2DM 及血糖控制不佳的 T2DM 均有效,但其不足之处在于无法修复胰岛 β 细胞功能损伤,不利于血糖的长期控制^[15]。本研究显示,治疗两周后,治疗组 HOMA-IR 低于对照组,HOMA- β 高于对照组,表明卡格列净联合胰岛素能够减轻患者 IR,改善胰岛 β 细胞功能。IR 是 T2DM 的主要病理机制已得到认可^[16]。随着近年对胰岛功能和病理机制的深入研究,胰岛 β 细胞在 T2DM 发生发展中的作用也越来越受到关注^[17]。胰岛 β 细胞是机体血糖的重要调控者,可通过对葡萄糖的感知能力而调控胰岛素分泌,不仅可促进外周组织对葡萄糖的摄取,还能够抑制内源性葡萄糖的产生,进而维持机体血糖稳态。在 T2DM 发生发展过程中,随着 IR 加重和糖脂代谢失衡,胰岛 β 细胞功能不断减退,导致病情加重^[18]。因此,减轻 IR 和胰岛 β 细胞功能对于 T2DM 的治疗尤为重要。先前研究^[19]显示,SGLT2 抑制剂能够通过调节肠道菌群而改善 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能。

本研究显示,治疗两周后,治疗组血清 hs-CRP、IL-6 水平低于对照组,表明卡格列净联合胰岛素治疗能够降低患者炎症水平。本研究还显示,两组不良反应发生率无统计学差异,说明卡格列净联合胰岛素治疗不会增加不良反应,安全性良好。慢性炎症是引起 IR 以及胰岛 β 细胞功能降低的重要机制,是 T2DM 患者病情进展的核心环节^[20]。高血糖状态可激活炎症反应通路,使得炎症因子释放增多,这些炎症因子经血循环进入胰岛,引起胰岛 β 细胞功能损伤,加重 IR。研究^[21]发现,胰岛素治疗不仅可通过改善糖脂代谢而减轻炎症,还具有独立于降糖作用的抗炎效应。SGLT2 抑制剂能够通过促进抗炎脂肪因子的分泌,抑制炎症反应^[22]。

综上,对于血糖控制不佳的老年 T2DM 患者,卡格列净联合胰岛素治疗能够提高血糖控制效果,改善胰岛 β 细胞功能,减轻炎症反应,且不会增加不良反应,值得临床推广。

参考文献

[1] Khan MAB, Hashim MJ, King JK, et al. Epidemiology of type 2 diabetes - global burden of disease and forecasted trends [J]. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 2020, 10(1): 107 - 111.
[2] 高晶晶, 高艳虹. 早发 2 型糖尿病流行病学、临床特征及病因机制的研究进展 [J]. *内科理论与实践*, 2022, 17(4): 344 - 348.
[3] Dong S, Lau H, Chavarria C, et al. Effects of periodic intensive insulin therapy: an updated review [J]. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*, 2019, 90: 61 - 67.
[4] 孙静, 王冬, 马立云, 等. 门冬胰岛素 30 注射液联合利拉鲁肽

皮下注射治疗 2 型糖尿病效果观察 [J]. *山东医药*, 2022, 62(23): 85 - 88.
[5] 李晨曦, 杨帆, 孟然, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗 2 型糖尿病心血管获益及安全性的系统综述和 Meta 分析 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(9): 756 - 760.
[6] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2019, 380(24): 2295 - 2306.
[7] 贾伟平, 陆菊明. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) 编写说明 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 2 - 3.
[8] 中华医学会糖尿病学会. 中国 2 型糖尿病防治指南: 2010 年版 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 165 - 173.
[9] 杜娟, 王若梅, 陈婧, 等. 超短期胰岛素强化治疗对住院 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(10): 84 - 88.
[10] Johnston R, Uthman O, Cummins E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation [J]. *Health Technology Assessment*, 2017, 21(2): 1 - 218.
[11] Yang X, Liu Q, Li Y, et al. The diabetes medication canagliflozin promotes mitochondrial remodelling of adipocyte via the AMPK-Sirt1-Pgc-1 α signalling pathway [J]. *Adipocyte*, 2020, 9(1): 484 - 494.
[12] Ohgaki R, Wei L, Yamada K, et al. Interaction of the sodium/glucose cotransporter (SGLT) 2 inhibitor canagliflozin with SGLT1 and SGLT2 [J]. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2016, 358(1): 94 - 102.
[13] 白晶, 陆朋, 董瑞鸿. 卡格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(5): 1052 - 1055.
[14] Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(5): 717 - 725.
[15] 刘心苑, 刘尚全, 叶启宝, 等. 门冬胰岛素 30 联合二甲双胍血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者加用利拉鲁肽的临床疗效观察 [J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(1): 53 - 56, 78.
[16] 王海军, 徐杰, 杨琼, 等. 2 型糖尿病患者肾糖阈升高与胰岛素抵抗相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(7): 481 - 485.
[17] 吕承安, 王若然, 孟卓贤. 2 型糖尿病进程中胰岛 β 细胞功能变化的分子机制 [J]. *遗传*, 2022, 44(10): 840 - 852.
[18] 巴涛, 常向云, 朱余蓉, 等. 2 型糖尿病大鼠 rno_circRNA_0003340 表达与胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(5): 358 - 363.
[19] 王绘, 张琳琳, 高玮, 等. 达格列净对初诊 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能及肠道菌群的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(4): 337 - 344.
[20] Keane KN, Calton EK, Carlessi R, et al. The bioenergetics of inflammation: insights into obesity and type 2 diabetes [J]. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2017, 71(7): 904 - 912.
[21] 黄春燕, 吴铿, 梁伟钧. SGLT-2i 在心血管系统疾病中抗炎作用的研究进展 [J]. *中国医学创新*, 2021, 18(34): 184 - 188.
[22] Christensen RH, von Scholten BJ, Lehrskov LL, et al. Epicardial adipose tissue: an emerging biomarker of cardiovascular complications in type 2 diabetes? [J]. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 2020, 11: 2042018820928824.

(收稿日期: 2023 - 03 - 02 修回日期: 2023 - 05 - 08)