

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.33.018

文章编号: 1005-8982 (2018) 33-0103-04

非诺贝特联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效分析

张云娜, 付冬霞, 郭宁宁, 赵乃蕊, 许金秀, 王光亚

(河北省沧州市中心医院 内分泌二科, 河北 沧州 061001)

摘要: 目的 探讨非诺贝特联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 的疗效。**方法** 选取 2014 年 6 月—2016 年 6 月沧州市中心医院治疗的 112 例 T2DM 患者,按随机数字表法将其分为对照组和研究组,每组 56 例。对照组予以二甲双胍治疗,口服二甲双胍 0.5 g, 2 次/d;研究组基于对照组结合非诺贝特治疗,口服非诺贝特 0.2 g, 1 次/d。两组均持续用药 3 个月。观察并比较两组临床疗效、治疗后血清 Nesfatin-1、视黄醇结合蛋白 4 (RBP4)、脂联素 (APN) 水平及安全性。**结果** 研究组总有效率高于对照组 (87.50% vs 69.64%) ($P < 0.05$);研究组治疗后血清 Nesfatin-1、APN 水平高于对照组,而 RBP4 低于对照组 ($P < 0.05$);两组不良反应情况比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 非诺贝特联合二甲双胍治疗 T2DM 能有效改善血糖,其机制可能与有效控制血清 Nesfatin-1、RBP4 及 APN 水平有关。

关键词: 2 型糖尿病;非诺贝特;二甲双胍;Nesfatin-1;视黄醇结合蛋白 4;脂联素

中图分类号: R969.4

文献标识码: A

Effect of Fenofibrate combined with Metformin on type 2 diabetes mellitus

Yun-na Zhang, Dong-xia Fu, Ning-ning Guo, Nai-rui Zhao, Jin-xiu Xu, Guang-ya Wang

(Department of the Second Endocrinology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061001, China)

Abstract: Objective To explore the effect of Fenofibrate combined with Metformin on type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 112 cases of Type 2 diabetes from June 2014 to June 2016 were divided into control group (56 cases) and research group (56 cases) according to the table of random number. The control group was treated with Metformin (0.5 g Bid), the research group was based on control group combined with Fenofibrate (2 g Qd), both groups were treated for 3 months. Clinical outcomes, levels of serum Nesfatin-1, retinol binding protein-4 (RBP4) and adiponectin (APN) and safety were observed and compared between the groups. **Results** Total effective rate of the research group was (87.50%) higher than the control group (69.64%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, levels of Nesfatin-1 and serum APN in research group were higher than the control group, while level of RBP4 was lower in research group than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The adverse reaction of the two groups was not different ($P > 0.05$). **Conclusions** Fenofibrate combined with Metformin in patients with type 2 diabetes can effectively improve blood glucose and control serum levels of Nesfatin-1, RBP4 and APN.

Keywords: type 2 diabetes; Fenofibrate; Metformin; Nesfatin-1; retinol binding protein-4; adiponectin

收稿日期: 2017-08-22

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种内分泌代谢性疾病, 可引起多种典型症状、对患者生活质量造成影响^[1]。其发病机制尚未完全明确, 可能与多种细胞因子有关。其中 Nesfatin-1 能起到降糖、摄食等作用, 同时视黄醇结合蛋白 4 (retinol binding protein-4, RBP4) 及脂联素 (adiponectin, APN) 等炎症因子能调节胰岛素抵抗, 通过测定其水平变化可辅助疗效的判断^[2]。血糖控制是其重要手段, 二甲双胍能加强组织胰岛素的利用率。相关研究证实, 血糖控制基础上加以调脂药物能提高临床效果。非诺贝特是常用血脂调节剂, 临床鲜有关于两者联合治疗的报道^[3]。本研究旨在观察非诺贝特联合二甲双胍治疗 T2DM 患者 Nesfatin-1、RBP4 及 APN 水平变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性、对照性及单盲研究, 选取 2014 年 6 月-2016 年 6 月沧州市中心医院治疗的 112 例 T2DM 患者。纳入标准: 纳入符合《中国 T2DM 防治指南》中关于 T2DM 诊断标准^[4]: ①伴体重降低、多尿及多食等典型症状; ②餐后 2 h 血糖 (2 h PG) ≥ 11.1 mmol/L 或空腹血糖 (FBG) ≥ 7.0 mmol/L, 糖化血红蛋白 (HbA1c) 7% ~ 10%; ③无糖尿病肾病等严重合并症; ④重要脏器功能无不全; ⑤非过敏性体质; ⑥年龄 34 ~ 67 岁, 病程 2 ~ 4 年, 体重指数 (BMI) 20 ~ 23 kg/m²; ⑦非哺乳或者妊娠阶段。排除标准: ①继发性糖尿病; ②合并血液、免疫系统疾病; ③急性感染、创伤; ④半年内伴严重手术及创伤史。本研究通过医院伦理会批准, 患者及其家属签署知情同意书。

1.2 药品与仪器

1.2.1 药品 非诺贝特 (规格: 0.1 g/片, 国药准字: H13022766, 批号: 140511, 湖南康普药业股份有限公司), 二甲双胍 (规格: 0.5 g/片, 国药准字: H20060942, 批号: 140421, 中美上海施贵宝制药有限公司), Nesfatin-1 试剂盒 (上海盖宁生物科技有限公司), RBP4 试剂盒 (北京冬歌博业生物科技有限公

司), APN 试剂盒 (深圳市赛尔生物技术有限公司)。

1.2.2 仪器 GFX105 血清管型分离机 (辽阳友联制药机械有限公司), YZK2 全自动生化分析仪 (南京颐兰贝生物科技有限责任公司)。

1.3 分组与治疗方法

112 例 T2DM 患者按随机数字表法将其分为对照组与研究组, 每组各 56 例。对照组接受二甲双胍治疗, 口服 0.5 g 二甲双胍, 2 次/d; 研究组基于对照组结合非诺贝特治疗, 口服 0.2 g 非诺贝特, 1 次/d。两组均持续用药 3 个月, 用药期间均实施健康教育, 并配合适量运动, 严格控制饮食。用药结束时评估疗效, 并观察用药期间的不良反应情况。

1.4 疗效评价与观察指标

临床疗效按中国 T2DM 防治指南^[4]进行, 其分为显效、好转及无效 3 个级别。显效: 症状基本缓解, FPG ≤ 7.2 mmol/L、2 h PG ≤ 8.3 mmol/L; 好转: 症状减轻, FPG ≤ 8.3 mmol/L、2 h PG ≤ 10 mmol/L; 无效: 症状未见缓解、血糖水平无改善即无效。总有效率 = 显效率 + 好转率^[5]。

1.5 指标测定

用药前及结束时采集 2 ml 晨起静脉血和饭后 2 h 静脉血, 将其进行常规分离后保留。Nesfatin-1、RBP4 及 APN 采用酶联免疫吸附法测定, 血糖指标采用葡萄糖氧化酶法进行。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用配对 *t* 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 比较行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 ($n = 56$)

组别	男/女/例	疾病程度 (中/重度)/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
对照组	32/24	41/15	51.52 \pm 7.86	3.10 \pm 0.42	22.08 \pm 1.61
研究组	30/26	43/13	52.07 \pm 6.60	3.13 \pm 0.34	21.51 \pm 1.43
χ^2/t 值	0.145	0.191	0.401	0.416	1.981
<i>P</i> 值	0.704	0.663	0.689	0.679	0.050

2.2 两组疗效比较

两组总有效率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 研究组治疗总有效率高于对照组。见表 2。

2.3 两组治疗前后血清 Nesfatin-1、RBP4 及 APN 水平比较

两组治疗前血清 Nesfatin-1、RBP4 及 APN 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后 Nesfatin-1、RBP4 及 APN 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 研究组血清 Nesfatin-1 及 APN 水平高于对照组, 而血清 RBP4 水平低于对照组。见表 3。

2.4 两组治疗前后 HbA1c、2 h PG 及 FBG 比较

两组治疗前 HbA1c、2 h PG 及 FBG 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后 HbA1c、2 h PG 及 FBG 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组 HbA1c、2 h PG 及 FBG 均有下降, 研究组 HbA1c、

表 2 两组疗效比较 [n=56, 例 (%)]

组别	显效	好转	无效	总有效率
对照组	10 (17.86)	29 (51.79)	17 (30.36)	39 (69.64)
研究组	16 (28.57)	33 (58.93)	7 (12.50)	49 (87.50)
χ^2 值				5.303
P 值				0.021

2 h PG 及 FBG 低于对照组。见表 4。

2.5 两组不良反应情况比较

对照组用药期间胃肠道反应 2 例, 神经系统症状 1 例; 研究组用药期间胃肠道反应 2 例, 神经系统症状 2 例, 腹胀 1 例。两组不良反应情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 两组治疗前后血清 Nesfatin-1、RBP4 及 APN 水平比较 ($n=56, \bar{x} \pm s$)

组别	Nesfatin-1/ ($\mu\text{g/L}$)		RBP4/ (mg/L)		APN/ (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	0.62 \pm 0.07	0.70 \pm 0.09	30.56 \pm 3.38	27.90 \pm 3.46	3.58 \pm 0.44	6.01 \pm 0.78
研究组	0.61 \pm 0.05	0.92 \pm 0.12	30.12 \pm 3.69	24.25 \pm 2.92	3.61 \pm 0.34	6.87 \pm 0.67
t 值	0.87	10.976	0.658	6.033	0.404	6.259
P 值	0.386	0.000	0.512	0.000	0.687	0.000

表 4 两组治疗前后 HbA1c、2 h PG 及 FBG 比较 ($n=56, \bar{x} \pm s$)

组别	HbA1c/%		2 h PG/ (mmol/L)		FBG/ (mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	8.35 \pm 0.97	6.82 \pm 0.67	14.08 \pm 1.81	10.34 \pm 1.16	9.50 \pm 1.00	6.88 \pm 0.97
研究组	8.32 \pm 0.88	5.98 \pm 0.82	13.79 \pm 1.91	8.25 \pm 0.84	9.43 \pm 1.05	6.09 \pm 0.80
t 值	0.171	5.936	0.825	10.920	0.361	4.702
P 值	0.846	0.000	0.411	0.000	0.719	0.000

3 讨论

T2DM 是糖尿病的主要类型。近年来研究表明, 约有 50% 的 T2DM 患者于 55 岁后发病, 目前我国糖尿病的发病率逐渐上升^[5]。胰岛素增敏剂是治疗关键, 胰岛素抵抗可使葡萄糖的利用率降低, 引起机体产生代偿性胰岛素, 达到控制血糖的目的^[6]。二甲双胍作为胰岛素增敏剂, 能提高其对葡萄糖的利用, 使胰岛素抵抗状态得到缓解^[7]。但其对肾脏等有一定影响, 会降低患者临床效果。研究发现, T2DM 患者治疗期

间辅以血脂调节药可提高疗效。非诺贝特属调脂药物, 能经氧化途径从而对脂肪酸的摄入与分解产生影响, 并可降低脂肪组织敏感性, 使胰岛素的敏感性增强, 提高血糖控制效果^[8]。本研究显示, 联合非诺贝特总有效率高于二甲双胍, 说明两者联合治疗有利于疗效的提高。

动物研究实验显示, 大鼠体内注射适量 Nesfatin-1 能降低食欲, 使其 BMI 下降, 且可降低血糖, 推测其与机体糖脂代谢及胰岛素抵抗有良好的相关性^[9]。RBP4 多于脂肪及肝脏分泌, 可使肝脏及骨骼肌对葡萄糖的

利用受到影响。APN 能诱导蛋白激酶的激活, 参与血糖调节。本研究显示, 两组治疗后血清 Nesfatin-1、APN 水平均有上升, RBP-4 相应降低, 且联合非诺贝特变化更为明显, 进一步说明两者联合治疗有效控制相关细胞因子水平, 从而改善血糖, 提高临床效果。且不良反应较少, 提示其安全性高。

综上所述, 非诺贝特联合二甲双胍对 T2DM 的治疗效果肯定, 更有利于改善血糖, 其机制可能与有效控制血清 Nesfatin-1、RBP4 及 APN 水平有关。

参 考 文 献:

- [1] DALLIO M, MASARONE M, CAPRIO G G, et al. Endocan serum levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without type 2 diabetes mellitus: a pilot study[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2017, 26(3): 261-268.
- [2] 王光亚, 王霖霞, 赵乃蕊, 等. 2 型糖尿病患者脂联素水平的变化及意义 [J]. *河北医科大学学报*, 2015, 36(9): 1055-1058.
- [3] ONG K L, O'CONNELL R, JANUSZEWSKI A S, et al. Baseline circulating FGF21 concentrations and increase after fenofibrate treatment predict more rapid glycemic progression in type 2 diabetes: results from the field study[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(7): 1261-1270.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (基层版) [J]. *中华全科医师杂志*, 2013, 12(8): 1227-1245.
- [5] 陈显英, 符茂雄. 老年 2 型糖尿病患者动态血糖监测的应用进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(2): 491-493.
- [6] 蒙光义, 彭评志, 庞家莲, 等. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病临床疗效和安全性评估 [J]. *医学综述*, 2015, 21(17): 3223-3226.
- [7] ELAM M B, GINSBERG H N, LOVATO L C, et al. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(4): 370-380.
- [8] SHINNAKASU A, YAMAMOTO K, KURANO M, et al. The combination therapy of fenofibrate and ezetimibe improved lipid profile and vascular function compared with statins in patients with type 2 diabetes[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(7): 735-748.
- [9] 徐海波, 闫晓光, 钟威. 新诊断 2 型糖尿病患者血清 Nesfatin-1、肿瘤坏死因子- α 水平与胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(1): 45-48.

(唐勇 编辑)