

# 阿司匹林联合格列美脲对磺脲类药物继发性失效的2型糖尿病患者相关指标的影响

曾誌復\*, 丁 莉(丽水市人民医院内分泌科, 浙江 丽水 323000)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)12-1614-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.12.11

**摘要** 目的:观察阿司匹林联合格列美脲对磺脲类药物继发性失效的2型糖尿病患者相关指标的影响。方法:将112例对磺脲类药物继发性失效的2型糖尿病患者随机均分为对照组和观察组。对照组患者给予格列美脲片2 mg,口服,每日3次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予阿司匹林肠溶片50 mg,口服,每日2次。两组患者疗程均为2个月。观察两组患者治疗前后糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 h PG)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素6(IL-6)、餐后2 h C肽(2 h CP)、胰岛素分泌指数(Homa- $\beta$ )、胰岛素抵抗指数(Homa-IR)及不良反应发生情况。结果:治疗后两组患者HbA<sub>1c</sub>、FPG、2 h PG、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、Homa-IR均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组;2 h CP、Homa- $\beta$ 均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:阿司匹林联合格列美脲较单用格列美脲可显著降低磺脲类药物继发性失效的2型糖尿病患者的炎症细胞因子水平,提高胰岛 $\beta$ 细胞功能,有效控制血糖,且安全性亦较好。

**关键词** 阿司匹林;格列美脲;磺脲类药物继发性失效;2型糖尿病;炎症细胞因子;胰岛 $\beta$ 细胞功能

## Effect of Aspirin Combined with Glimepiride on Related Indexes of Sulfonylureas Secondary Failure Patients with Type 2 Diabetes

ZENG Zhi-fu, DING Li (Dept. of Endocrinology, Lishui People's Hospital, Zhejiang Lishui 323000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe the effects of aspirin combined with glimepiride on related indexes of sulfonylureas secondary failure patients with type 2 diabetes. **METHODS:** Totally 112 sulfonylureas secondary failure patients with type 2 diabetes were randomly divided into treatment group and control group. Patients in control group were orally given glimepiride tablets 2 mg, 3 times a day. Patients in treatment group were orally given aspirin enteric coated tablets 50 mg based on the treatment of control group, twice a day. The course of both was 2 months. The clinic data was observed, including glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), fasting plasma glucose (FPG), 2 h plasma glucose (2 h PG), C-reaction protein (CRP), TNF- $\alpha$ , interleukin-6 (IL-6), postprandial 2 h C peptide (2 h CP), Homa- $\beta$  index, Homa-IR index and adverse reaction incidence. **RESULTS:** After treatment, HbA<sub>1c</sub>, FPG, 2 h PG, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 and Homa-IR in 2 groups were significantly lower than before and observation group was lower than control group; 2 h CP and Homa- $\beta$  were significantly higher than before and treatment group was higher than control group, with significant differences ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Aspirin combined with glimepiride can significantly reduce the level of inflammatory cells factors of sulfonylureas secondary failure patients with type 2 diabetes than only glimepiride. It can improve the function of pancreatic  $\beta$ -cell and effectively control the level of blood glucose with good safety.

**KEYWORDS** Aspirin; Glimepiride; Sulfonylureas secondary failure; Type 2 diabetes; Inflammatory cells factor; Function of pancreatic  $\beta$ -cell

[7] 王朝能.莫西沙星治疗肝硬化并自发性细菌性腹膜炎31例疗效观察[J].中国社区医师:医学专业,2011,13(7):65.

[8] 赵刚.左氧氟沙星治疗肺炎100例[J].中国中医药现代远程教育,2012,10(11):153.

[9] 李智,周全胜,樊和斌,等.肝硬化并发自发性腹膜炎病原菌及药物敏感性分析[J].现代中西医结合杂志,2011,20(3):289.

[10] 肖登奎.肝硬化并自发性腹膜炎的抗生素应用[J].医药导

报,2000,19(4):384.

[11] 郑临,杨益大,孔海深,等.肝硬化患者自发性腹膜炎细菌学及耐药性的变迁[J].中华传染病杂志,2001,19(3):181.

[12] 占国清,谭华炳,李芳,等.肝硬化发生自发性细菌性腹膜炎的危险因素分析[J].实用肝脏病杂志,2011,14(5):349.

(收稿日期:2014-12-23 修回日期:2015-02-26)

(编辑:陈宏)

\* 主治医师。研究方向:糖尿病的治疗。电话:0578-2780009

磺脲类降糖药是《中国2型糖尿病治疗指南》(2013年版)指定的治疗2型糖尿病的一线药物,该类药能刺激胰岛β细胞分泌胰岛素,降低血糖<sup>[1]</sup>。但长期使用磺脲类药物可因部分糖尿病患者胰岛β细胞功能的衰减,从而出现继发性失效,表现为应用足量药物后仍不能有效降低血糖水平,影响其治疗效果。对于磺脲类药物继发性失效的2型糖尿病患者,临床常采用皮下注射胰岛素治疗<sup>[2]</sup>,但由于治疗步骤烦琐、不良反应较多,临床应用存在诸多局限。因此,寻求行之有效的解决磺脲类降糖药物继发性失效问题是当前临床研究的重点。现代研究证实,低度炎症与糖尿病的发生、发展密切相关,炎症细胞因子可通过多种不同途径诱导胰岛素抵抗,从而影响胰岛β细胞功能<sup>[3]</sup>。格列美脲为常规治疗2型糖尿病药物,不仅能有效降低血糖水平,还能促使胰岛素合理分泌<sup>[4]</sup>。阿司匹林为非甾体类抗炎药,可减少炎症细胞因子的释放。在本研究中,笔者观察了阿司匹林联合格列美脲对磺脲类药物继发性失效的2型糖尿病患者相关指标的影响,以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选择2012年12月—2014年7月我院收治的磺脲类药物继

表1 两组患者基本资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	病程,年	HbA <sub>1c</sub> ,%	FPG,mmol/L	2 h PG,mmol/L	合并高血压,例	合并冠心病,例	合并其他疾病,例
观察组	56	29/27	58.33±7.94	9.21±3.76	10.89±2.85	13.05±4.11	17.32±3.77	22	7	27
对照组	56	34/22	55.35±8.28	7.61±3.80	10.01±2.67	11.19±3.94	16.46±3.84	25	8	23

对照组患者给予格列美脲片(山东新华制药股份有限公司,规格:1 mg/片)2 mg,口服,每日3次。观察组患者在对照组治疗的基础上给予阿司匹林肠溶片(甘肃祁连山药业股份有限公司,规格:25 mg/片)50 mg,口服,每日2次。两组患者疗程均为2个月。

### 1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后HbA<sub>1c</sub>、FPG、2 h PG、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)、餐后2 h C肽(2 h CP)、胰岛素分泌指数(Homa-β)、胰岛素抵抗指数(Homa-IR)及不良反应发生情况。Homa-IR=空腹胰岛素(FINS)×FPG/22.5。Homa-β=FINS/(FPG-3.5)×20。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后HbA<sub>1c</sub>、FPG、2 h PG比较

治疗前,两组患者HbA<sub>1c</sub>、FPG、2 h PG比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者HbA<sub>1c</sub>、FPG、2 h PG均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后HbA<sub>1c</sub>、FPG、2 h PG比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of HbA<sub>1c</sub>, FPG and 2 h PG between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	HbA <sub>1c</sub> ,%	FPG,mmol/L	2 h PG,mmol/L
观察组	56	治疗前	10.84±2.71	11.38±1.62	17.66±2.85
		治疗后	3.53±1.60**	6.32±1.94**	9.09±3.16**
对照组	56	治疗前	10.59±2.44	11.71±1.80	17.13±3.04
		治疗后	6.91±2.17*	9.10±1.69*	11.45±3.67*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. control group, \*\* $P < 0.05$

发性失效的2型糖尿病患者112例,其中男性63例,女性49例;年龄39~70岁,平均(56.84±8.42)岁;糖尿病病程3~15年,平均(8.41±3.65)年;平均糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)(10.45±2.78)%,平均空腹血糖(FPG)(12.12±3.86)mmol/L,平均餐后2 h血糖(2 h PG)(16.89±3.66)mmol/L;合并高血压47例、冠心病15例、其他疾病50例。纳入标准:(1)符合《中国2型糖尿病治疗指南》中的2型糖尿病诊断标准<sup>[1]</sup>;(2)曾服用磺脲类降糖药物2年以上;(3)符合磺脲类降糖药物继发性失效标准:采用格列吡嗪、格列齐特等磺脲类药物充足剂量和疗程治疗后,患者FPG>10.0 mmol/L,2 h PG>11.1 mmol/L,HbA<sub>1c</sub>>9.5%。排除标准:(1)饮食控制和药物治疗依从性较差者;(2)肝、肾、心功能不全者;(3)合并肝、肾、心、脑、肺等严重疾病者,及合并酮症、感染、电解质紊乱、酸碱平衡失调者;(4)过敏体质者。将所有患者按随机数字表法均分为观察组和对照组。两组患者性别、年龄、病程、HbA<sub>1c</sub>、FPG、2 h PG等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经本院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意且签署了知情同意书。

### 1.2 治疗方法

### 2.2 两组患者治疗前后CRP、TNF-α、IL-6比较

治疗前,两组患者CRP、TNF-α、IL-6比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者血CRP、TNF-α、IL-6均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者治疗前后CRP、TNF-α、IL-6比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of CRP, TNF-α and IL-6 between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	CRP,mg/L	TNF-α,ng/L	IL-6,ng/L
观察组	56	治疗前	8.74±1.68	11.43±2.21	16.38±1.87
		治疗后	3.11±0.93**	5.36±1.47**	5.93±1.25**
对照组	56	治疗前	8.59±1.80	10.85±1.98	15.77±2.02
		治疗后	5.82±1.45*	7.74±1.66*	9.63±1.85*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. control group, \*\* $P < 0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后2 h CP、Homa-β、Homa-IR比较

治疗前,两组患者2 h CP、Homa-β、Homa-IR比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者2 h CP、Homa-β均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组;Homa-IR显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表4。

### 2.4 不良反应

观察组患者发生恶心3例、呕吐2例,不良反应发生率为8.39%;对照组患者发生恶心2例,不良反应发生率为3.57%。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

磺脲类降糖药物仅适用于胰岛β细胞较为正常的患者,该类药能与胰岛β细胞膜上磺脲类药物受体结合,抑制细胞内钾离子外流,促使细胞膜去极化,增加细胞内钙离子内流,从

表4 两组患者治疗前后2 h CP、Homa-β、Homa-IR比较( $\bar{x} \pm s$ )  
 Tab 4 Comparison of 2 h CP, Homa-β and Homa-IR between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	2 h CP, mmol/L	Homa-β	Homa-IR
观察组	56	治疗前	2.81±0.69	0.79±0.16	0.84±0.23
		治疗后	4.14±0.76**	2.64±0.62**	0.27±0.11**
对照组	56	治疗前	2.73±0.55	0.81±0.19	0.86±0.28
		治疗后	3.48±0.61*	1.95±0.53*	0.49±0.17*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P < 0.05$

Note:vs. before treatment,\* $P < 0.05$ ;vs. control group,\*\* $P < 0.05$

而促进胰岛β细胞胰岛素的分泌<sup>[5]</sup>。长期服用磺脲类降糖药物可导致胰岛β细胞膜上磺脲类药物受体数量减少、结合敏感性降低,从而出现胰岛素抵抗,胰岛β细胞功能趋于衰竭,从而导致磺脲类药物的效力显著降低,即引起继发性失效<sup>[6]</sup>;且该症状多发生于磺脲类降糖药物治疗1年后,发生率约为20%~30%,与治疗时间呈正相关,年增长率为5%~10%<sup>[7]</sup>。

格列美脲为第二代磺脲类降糖药物,其作用机制为抑制肝葡萄糖合成,促进肌肉组织对外周葡萄糖的利用,同时刺激胰岛β细胞胰岛素分泌,对控制血糖具有依赖胰岛素和非胰岛素双重作用,其临床疗效优于格列本脲等其他降糖药物<sup>[8]</sup>。有报道称,格列美脲可用于磺脲类继发性失效的2型糖尿病的治疗,能显著降低磺脲类继发性失效的2型糖尿病患者的FPG、2 h PG、HbA<sub>1c</sub>等水平<sup>[9]</sup>。格列美脲与胰岛素增敏药二甲双胍均能促使磺脲类继发性失效的2型糖尿病患者HbA<sub>1c</sub>、FPG、2 h PG水平的平稳下降,且不影响FINS和空腹C肽水平,且疗效相当<sup>[9-10]</sup>。另外,格列美脲还可用于二甲双胍继发性失效的糖尿病治疗,促使血糖达标<sup>[11]</sup>。

2型糖尿病患者血清TNF-α、CRP、IL-6、唾液酸等炎症细胞因子均显著高于健康人群。这些炎症细胞因子可影响胰岛素信号传导,阻碍胰岛素受体底物正常的酪氨酸磷酸化,降低与胰岛素受体的结合能力,从而干扰胰岛素信号级联反应。因此,抑制胰腺炎症反应、降低胰岛β细胞炎症细胞因子水平,有利于降低胰岛素抵抗,改善胰岛β细胞功能。阿司匹林能通过抑制细胞环氧化酶而抑制前列腺素的合成,从而发挥抗炎作用,同时降低TNF-α、IL-8、IL-6、IL-1β等炎症细胞因子水平<sup>[12]</sup>。该药不仅能抑制糖尿病患者血浆纤维蛋白原、CRP等炎症细胞因子的分泌,降低糖尿病患者亚临床反应,还能通过调节胰腺细胞凋亡及相关蛋白的表达,来阻止药物、高糖血症、炎症反应等多种病理因素对胰岛β细胞的损害,延缓胰岛β细胞凋亡进程,降低胰岛素抵抗<sup>[13-14]</sup>。此外,阿司匹林还可提高胰腺组织B淋巴细胞瘤-2表达,降低半胱氨酸天冬氨酸酶、B淋巴细胞瘤-2相关X蛋白表达<sup>[14]</sup>。

本研究结果发现,治疗后观察组患者HbA<sub>1c</sub>、FPG、2 h PG、CRP、TNF-α、IL-6、Homa-IR均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组;2 h CP、Homa-β均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义。这表明阿司匹林能抑制2型糖尿病患者胰腺炎症反应,阻止CRP、TNF-α、IL-6等炎症细胞因子的合成、释放,与格列美脲联合治疗磺脲类药物继

发性失效的2型糖尿病可阻止炎症反应对胰岛β细胞的损害,增强药物与胰岛β细胞膜受体结合的敏感性,有利于改善胰岛β细胞功能和胰岛素抵抗,提高胰岛β细胞功能,从而使胰岛素持续稳定分泌。

综上所述,阿司匹林联合格列美脲较单用格列美脲可显著降低磺脲类药物继发性失效的2型糖尿病患者炎症细胞因子水平,提高胰岛β细胞功能,有效控制血糖,安全性亦较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南:2013年版[J].中华糖尿病杂志,2014,6(7):447.
- [2] 李洪昌.沙格列汀联合二甲双胍治疗磺脲类继发性失效的2型糖尿病临床研究[J].实用糖尿病杂志,2014,10(4):52.
- [3] 杨馨鑫,刁和凤,马建华.炎症反应在2型糖尿病发病机制和临床应用中的研究进展[J].中国医药指南,2014,12(7):60.
- [4] 陈岩,陈森.2型糖尿病采用格列美脲治疗的有效性和药理探析[J].中国现代药物应用,2014,8(23):66.
- [5] 王华.糖尿病药物治疗的研究进展[J].临床合理用药,2010,3(3):123.
- [6] 陈怡霓,陈上云,曾利剑,等.继发磺脲类药失效病理机制的探讨[J].中华检验医学杂志,2003,26(12):55.
- [7] 王欣莉.瑞格列奈与二甲双胍治疗继发性失效糖尿病比较[J].实用预防医学,2011,18(9):1738.
- [8] 夏伦祝,李颖,罗欢,等.格列美脲对比格列本脲治疗2型糖尿病疗效和安全性的系统评价[J].中国药房,2014,25(36):3382.
- [9] 汪克林,雷国大,唐雄修,等.格列美脲与二甲双胍治疗继发性磺脲类降糖药失效患者的疗效对比[J].临床医药实践,2009,18(20):1881.
- [10] 荣文,蔡凌霜.磺脲类降糖药继发性失效患者应用格列美脲与二甲双胍疗效的比较[J].中华糖尿病杂志,2004,12(3):60.
- [11] 梅希,吴晓华.格列美脲与沙格列汀在二甲双胍继发性失效的2型糖尿病患者中的疗效比较[J].重庆医学,2015,44(1):96.
- [12] 涂琳,张彦燕,罗红,等.阿司匹林对急性心梗后心肌重塑大鼠血清中NO、TNF-α及IL-6的影响[J].华西药学杂志,2013,28(1):48.
- [13] 黄定壮.罗格列酮联合拜阿司匹林对胰岛素抵抗和炎症因子的影响[J].临床医药实践,2010,19(9B):1239.
- [14] 张勇,刘义.小剂量阿司匹林对糖尿病大鼠胰腺功能和凋亡相关蛋白的研究[J].中国医药指南,2013,11(13):414.

(收稿日期:2015-01-08 修回日期:2015-03-02)

(编辑:陈宏)