

# 非布司他治疗2型糖尿病肾病合并高尿酸血症的临床观察<sup>△</sup>

张春林\*,王小翠,王慧,童强,张瑞<sup>#</sup>(第三军医大学第二附属医院内分泌科,重庆 400037)

中图分类号 R587.2;R589.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0501-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.17

**摘要** 目的:观察非布司他治疗2型糖尿病肾病(DN)合并高尿酸血症的临床疗效及安全性。方法:选择2014年1月—2016年6月我院收治的2型DN合并高尿酸血症患者137例,按随机数字表法分为A组(46例)、B组(47例)、C组(44例)。在常规治疗方案的基础上,A组患者口服别嘌醇片,起始剂量0.05 g,bid;2周后增至0.10 g,bid。B组患者口服苯溴马隆片50 mg,qd。C组患者口服非布司他片,起始剂量40 mg,qd;2周后增至80 mg,qd。所有患者均连续治疗12周。观察两组患者的临床疗效以及治疗前后血尿酸(SUA)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)水平,并记录不良反应发生情况。结果:A、B、C组各有4、6、3例患者脱落。B、C组患者的总有效率(87.8%、85.4%)显著高于A组(76.2%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ );而B、C组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗前,3组患者SUA、Scr、BUN水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后4周,3组患者SUA水平均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );但其余指标组间及治疗前后比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后12周,3组患者SUA水平均较治疗前和治疗后4周显著降低,且B、C组显著低于A组;A、C组患者Scr水平均较治疗前显著降低,B组较治疗前显著升高,且B组显著高于A、C组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );但3组患者Scr、BUN水平与治疗后4周比较,B、C组SUA水平比较,A、C组Scr水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。C组患者的不良反应总发生率(12.20%)显著低于A、B组(25.58%、24.39%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ );而A、B组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:非布司他降低2型DN合并高尿酸血症患者SUA水平的效果优于别嘌醇,且对肾功能的影响小,安全性更高。

**关键词** 非布司他;别嘌醇;苯溴马隆;2型糖尿病肾病;高尿酸血症;临床疗效;血尿酸;血肌酐;血尿素氮

## Clinical Observation of Febuxostat in the Treatment of Type 2 Diabetic Nephropathy Complicated with Hyperuricemia

ZHANG Chunlin, WANG Xiaocui, WANG Hui, TONG Qiang, ZHANG Rui (Dept. of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe clinical efficacy and safety of febuxostat in the treatment of type 2 diabetic nephropathy complicated with hyperuricemia. **METHODS:** A total of 137 patients with type 2 diabetic nephropathy complicated with hyperuricemia selected from our hospital during Jan. 2014-Jun. 2016 were divided into group A (46 cases), B (47 cases), C (44 cases) according to random number table. On the basis of routine treatment, group A was given Allopurinol tablets orally with initial dose of 0.05 g, bid; increasing to 0.10 g, bid, 2 weeks later. Group B was given Benzbromarone tablets 50 mg orally, qd. Group C was given Febuxostat tablets orally with initial dose of 40 mg, qd; increasing to 80 mg, qd, 2 weeks later. All patients received treatment for consecutive 12 weeks. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and the levels of serum uric acid (SUA), Scr and BUN were also observed before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** Four, six, three patients withdrew from the study in group A, B, C, respectively. The total response rates of group B, C (87.8%, 85.4%) were significantly higher than that of group A (76.2%), with statistical significance ( $P<0.05$ ); there was no statistical significance between group B and C ( $P>0.05$ ). Before treatment, there was no statistical significance in the levels of SUA, Scr or BUN among 3 groups ( $P>0.05$ ). Four weeks after treatment, the levels of SUA in 3 groups were decreased significantly compared to before treatment, with statistical significance ( $P<0.05$ ); there was no statistical significance in other indexes among 3 groups or between before and after treatment ( $P>0.05$ ). Twelve weeks after treatment, the levels of SUA in 3 groups were decreased significantly compared to before treatment and 4 weeks after treatment, and group B and C were significantly lower than group A; the levels of Scr in group A and C were decreased significantly compared to before treatment, while that of group B was increased significantly compared to before treatment and group B was significantly higher than group A and C, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the levels of Scr or BUN among 3 groups compared to 4 weeks after treatment; there was also no statistical significance in the levels of SUA between group B and C, the levels of Scr between group A and C ( $P>0.05$ ). Total

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81401601)

\* 医师。研究方向:糖尿病危重症。电话:023-68774079。E-mail:zhangcl0206@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:主治医师,硕士。研究方向:糖尿病足。电话:023-68774079。E-mail:zhangrui-0926@qq.com

incidence of ADR in group C (12.20%) was significantly lower than group A and B (25.58%, 24.39%), with statistical significance ( $P < 0.05$ ); there was no statistical significance between group A and B ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Febuxostat is better than allopurinol in reducing the level of SUA in type 2 diabetic nephropathy patients with hyperuricemia. It shows small effect on renal function with better safety.

**KEYWORDS** Febuxostat; Allopurinol; Benzbromarone; Type 2 diabetic nephropathy; Hyperuricemia; Clinical efficacy; Serum uric acid; Scr; BUN

流行病学调查结果显示,高尿酸血症的发生发展与患者的年龄、性别、饮食习惯及遗传特征均存在一定的相关性,且随着人民生活水平不断提高,该病的患病率也逐年上升<sup>[1]</sup>。有研究表明,2型糖尿病的发病风险随着血尿酸(Serum uric acid, SUA)水平的升高而增加<sup>[2]</sup>,因此高尿酸血症是糖尿病、高脂血症、代谢综合征等代谢性疾病的独立危险因素<sup>[3]</sup>。国内研究表明,高尿酸血症可加重老年早期糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)患者的肾小管、肾小球损伤,从而降低肾小球滤过率,对其肾功能产生不良影响<sup>[4]</sup>。流行病学调查和动物研究显示, DN合并高尿酸血症患者/实验动物体内的尿酸可直接导致肾小球入球小动脉发生微血管病变,引起血管内皮细胞损害,加快DN的进展<sup>[5-6]</sup>。作为一种新型的抑制尿酸生成的药物,非布司他是一种选择性黄嘌呤氧化酶(Xanthine oxidase, XO)抑制剂,该药可通过特异性抑制XO与底物结合,进而发挥抑制尿酸生成的作用。非布司他于2009年获得美国FDA的批准并成功上市,目前广泛应用于痛风患者的降尿酸治疗。相关文献表明,非布司他治疗肾功能不全合并高尿酸血症的临床疗效可靠,相比于其他降尿酸药物,非布司他对患者的肾功能影响较小,使用剂量无需调整,但该药治疗2型DN合并高尿酸血症的临床有效性和安全性却鲜有报道<sup>[7-8]</sup>。故本研究通过将其与常规降尿酸药物别嘌醇和苯溴马隆进行比较,观察三者的有效性及安全性,以期对2型DN合并高尿酸血症患者的临床治疗决策提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:①符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》中DN的诊断标准<sup>[9]</sup>,且体内血肌酐(Serum creatinine, Scr)水平为105~150  $\mu\text{mol/L}$ ;②符合《高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识》中高尿酸血症的诊断标准<sup>[10]</sup>,即男性患者非同日2次空腹SUA水平超过420  $\mu\text{mol/L}$ ,女性超过360  $\mu\text{mol/L}$ 。

排除标准:①严重肾功能不全或尿毒症患者;②合并严重心、肝、脑疾病者;③服用影响研究准确性的药物(如咪唑米、阿司匹林、免疫抑制剂或糖皮质激素等)者;④合并恶性肿瘤、活动期消化道溃疡者;⑤无法配合低嘌呤饮食及治疗等依从性差者;⑥妊娠或哺乳期妇女;⑦患者及家属不同意参与本研究者。

脱落标准:①在研究期间未能按照研究方案要求完成相应研究者;②自主要求退出本研究者;③使用治疗

药物出现严重肝/肾功能损害、过敏等不能耐受者;④失访者。

### 1.2 研究对象

选取2014年1月—2016年6月我院收治的2型DN合并高尿酸血症患者137例,按照随机数字表法分为A组(46例)、B组(47例)、C组(44例)。3组患者的性别、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,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 3组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients among 3 groups

组别	n	男性/女性,例	年龄( $\bar{x} \pm s$ ),岁	病程( $\bar{x} \pm s$ ),年
A组	46	43/3	63.7 $\pm$ 4.2	6.2 $\pm$ 1.2
B组	47	42/5	64.1 $\pm$ 2.6	6.5 $\pm$ 1.2
C组	44	41/3	65.5 $\pm$ 3.1	6.3 $\pm$ 1.3

### 1.3 治疗方法

所有患者均统一接受糖尿病健康教育、低嘌呤饮食以及常规降糖方案治疗。在此基础上,A组患者口服别嘌醇片(重庆青阳药业有限公司,批准文号:国药准字H50021422,规格:0.10 g),起始剂量0.05 g, bid; 2周后增至0.10 g, bid。B组患者晨起餐后口服苯溴马隆片(宜昌东阳光长江药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20040348,规格:50 mg)50 mg, qd。C组患者口服非布司他片(江苏万邦生化医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20130058,规格:40 mg),起始剂量40 mg, qd; 2周后增至80 mg, qd。所有患者均连续治疗12周。

### 1.4 考察指标及检测方法

①观察3组患者的临床疗效。疗效判定标准<sup>[11]</sup>——显效:治疗12周后,患者SUA水平较基线水平下降超过40%;有效:SUA水平较基线水平下降10%~40%;无效:SUA水平较基线水平下降少于10%。总有效=显效+有效。②观察3组患者治疗前及治疗后4、12周的SUA、Scr、血尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN)水平。采集所有患者静脉血,使用AU 5800型全自动分析仪(美国Beckman公司)和化学发光法测定。③观察3组患者不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 $\chi^2$ 检验,后者采用秩和检验。检验

水准 $\alpha=0.05$ , $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 脱落情况

A组患者中有3例因失访而脱落,1例因出现重度腹泻(经研究者判断,可能与治疗药物有关)而退出,最终有42例完成本研究;B组患者有6例因失访而脱落,最终有41例完成本研究;C组患者有3例因自身原因脱落失访,最终有41例完成本研究。

### 2.2 3组患者临床疗效比较

治疗后12周,A、B、C组患者的总有效率分别为76.2%、87.8%、85.4%。其中,B、C组患者的总有效率显著高于A组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );而B、C组患者的总有效率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2。

表2 3组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacies among 3 groups

组别	n	显效,例	有效,例	无效,例	总有效率,%
A组	42	10	22	10	76.2
B组	41	17	19	5	87.8*
C组	41	15	20	6	85.4*

注:与A组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. group A, \* $P<0.05$

### 2.3 3组患者治疗前后SUA、Scr、BUN水平比较

治疗前,3组患者SUA、Scr、BUN水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后4周,3组患者SUA水平较治疗前显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );但3组患者治疗后SUA水平组间比较,治疗前后Scr、BUN水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后12周,3组患者SUA水平较治疗前和治疗后4周显著降低,且B、C组显著低于A组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );A、C组患者Scr水平较治疗前显著降低,B组较治疗前显著升高,且B组显著高于A、C组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );但3组患者Scr、BUN水平与治疗后4周比较,B、C组SUA水平比较,A、C组Scr水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

### 2.4 不良反应

治疗后12周,3组患者均有发生瘙痒、皮疹、恶心、腹泻、肾功能异常等不良反应。其中,C组患者的不良反应总发生率(12.20%)显著低于A、B组(25.58%、24.39%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ );而A、B组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表4。

## 3 讨论

2型DN合并高尿酸血症是临床上一种较为常见的疾病,其中2型DN是一种由高血糖和胰岛素抵抗引起血管内皮功能改变及损伤的微血管病变<sup>[12]</sup>;且有研究表明,高尿酸血症亦可引起血管内皮改变,损伤血管内皮,从而加重微血管病变<sup>[13-14]</sup>。因此,针对2型DN合并高尿

表3 3组患者治疗前后SUA、Scr、BUN水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 3 Comparison of the levels of SUA, Scr and BUN among 3 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时期	SUA, $\mu\text{mol/L}$	Scr, $\mu\text{mol/L}$	BUN,mmol/L
A组	42	治疗前	527.8 $\pm$ 91.6	119.3 $\pm$ 14.1	6.96 $\pm$ 0.69
		治疗后4周	467.8 $\pm$ 75.9*	115.7 $\pm$ 12.5	6.91 $\pm$ 0.67
		治疗后12周	408.6 $\pm$ 77.8* <sup>△</sup>	114.0 $\pm$ 13.3*	6.56 $\pm$ 0.58
B组	41	治疗前	533.5 $\pm$ 85.8	117.1 $\pm$ 11.9	7.01 $\pm$ 0.81
		治疗后4周	458.8 $\pm$ 81.4*	121.3 $\pm$ 16.5	6.99 $\pm$ 0.37
		治疗后12周	366.2 $\pm$ 72.6* <sup>△</sup>	123.6 $\pm$ 14.9* <sup>△</sup>	7.01 $\pm$ 0.58
C组	41	治疗前	530.9 $\pm$ 94.6	118.1 $\pm$ 12.5	6.93 $\pm$ 0.77
		治疗后4周	461.9 $\pm$ 73.6*	117.1 $\pm$ 18.7	6.83 $\pm$ 0.59
		治疗后12周	371.3 $\pm$ 80.8* <sup>△</sup>	113.5 $\pm$ 11.3*	6.51 $\pm$ 0.54

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与A组比较,\* $P<0.05$ ;与治疗前4周比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ ;与C组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. group A, \* $P<0.05$ ; vs. 4 weeks after treatment, <sup>△</sup> $P<0.05$ ; vs. group C, <sup>△</sup> $P<0.05$

表4 3组患者不良反应发生情况比较

Tab 4 Comparison of the occurrence of ADR among 3 groups

组别	n	瘙痒,例(%)	皮疹,例(%)	恶心,例(%)	腹泻,例(%)	肾功能异常,例(%)	总发生率,%
A组	43	4(9.30)	1(2.33)	2(4.65)	3(6.98)	1(2.33)	25.58*
B组	41	1(2.44)	0(0)	1(2.44)	1(2.44)	7(17.07)	24.39*
C组	41	2(4.88)	0(0)	2(4.88)	1(2.44)	0(0)	12.20

注:与C组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. group C, \* $P<0.05$

酸血症的患者,在不影响其肾功能的情况下,降低SUA水平可以有效改善血管内皮状态,从而降低此类患者肾功能恶化的风险。目前,临床上针对2型DN合并高尿酸血症治疗的报道较少,且多采用别嘌醇或苯溴马隆单药治疗<sup>[15]</sup>。非布司他作为一种新药在高尿酸血症的治疗方面虽有相关研究报道,但鲜有对2型DN合并高尿酸血症治疗的报道,仅钟成福等<sup>[16]</sup>报道了应用非布司他联合小剂量螺内酯治疗早期DN合并高尿酸血症,并取得了一定的效果。鉴于临床上对2型DN合并高尿酸血症的治疗尚无统一标准,探讨该类疾病患者应用何种药物在降低SUA水平的同时亦不加速其肾功能恶化成为近年来临床关注的重点。

别嘌醇作为次黄嘌呤的异构体,是临床治疗高尿酸血症的一线药物,其作用机制是与XO底物竞争性结合活性位点钼蝶呤,抑制XO的催化活性,进而阻止次黄嘌呤和黄嘌呤转化为尿酸,从而达到减少尿酸生成和降低SUA的目的<sup>[10]</sup>。苯溴马隆为苯并咪唑衍生物,是尿酸阴离子型交换剂,对近曲小管尿酸盐-阴离子交换具有强效且可逆的抑制作用,能够有效抑制肾小管对尿酸的重吸收,增加尿酸排泄;该药主要经肝代谢,代谢产物为苯噻隆及溴苯噻隆,极少经尿液排出<sup>[10]</sup>。非布司他是一种非嘌呤类选择性XO抑制剂,与别嘌醇具有共同的作用途径,但结构与别嘌醇不同;非布司他的选择性更高,对嘌呤通路中的其他酶(如硫嘌呤甲基转移酶、腺嘌呤磷

酸核糖转移酶等)均无明显影响,且与底物结合稳定,在短时间内便可与尿苷二磷酸葡萄糖苷酸转移酶有效结合,促进尿酸的代谢<sup>[17]</sup>。

目前,有关非布司他的双盲研究周期大多数为4、12、24周,且其针对肾病的研究主要为12周,故本研究考察了治疗后4、12周的2型DN合并高尿酸血症患者相关指标的变化情况<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,B、C组患者的临床总有效率显著优于A组( $P<0.05$ );治疗后12周,非布司他降低SUA水平的作用明显优于别嘌醇( $P<0.05$ ),略优于苯溴马隆( $P>0.05$ );然而,苯溴马隆虽能有效降低患者的SUA水平,但可导致其Scr水平显著升高,且显著高于A、C组( $P<0.05$ )。提示非布司他治疗2型DN合并高尿酸血症的临床疗效优于其他2种药物,该药在有效降低患者SUA水平的同时,对其Scr水平并无明显影响,可有助于缓解患者肾功能的恶化,与文献<sup>[19]</sup>的结果基本一致。在不良反应方面,A组患者的皮肤瘙痒、皮疹及腹泻等不良反应的发生率略高于其他两组,这可能由于别嘌醇自身结构特异性低、可广泛抑制嘌呤-嘧啶通路中大量XO活性所致<sup>[20]</sup>;而B组出现肾功异常(Scr升高)的患者较多,这可能是由于苯溴马隆主要通过抑制肾小管对尿酸的重吸收从而加重了患者肾脏负担所致<sup>[21]</sup>。C组患者不良反应总发生率显著低于A、B两组( $P<0.05$ ),提示非布司他治疗2型DN合并高尿酸血症的安全性更高。

综上所述,非布司他降低2型DN合并高尿酸血症患者SUA水平的效果优于别嘌醇,且患者发生皮疹、肾功能恶化等不良反应的概率低于别嘌醇和苯溴马隆,安全性更高。但本研究存在如下局限性:(1)研究实施过程中,本课题组采用的是随机开放方法,而非双盲对照,患者可能受到心理作用的影响,导致研究结果出现偏倚;(2)本研究样本量小,且有13例脱落病例,可能会影响最终数据的可靠性;(3)研究时间较短,对非布司他的远期疗效及安全性仍需进一步观察。

## 参考文献

- [1] LIU H, ZHANG XM, WANG YL, et al. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multistage, stratified sampling[J]. *J Nephrol*, 2014, 27(6): 653-658.
- [2] 阎胜利, 赵世华, 李长贵, 等. 山东沿海居民高尿酸血症及痛风5年随访研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(7): 548-552.
- [3] JIA Z, ZHANG X, KANG S, et al. Serum uric acid levels and incidence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 101(1): 88-96.
- [4] 欧淑萍, 林萍华. 高尿酸血症对老年糖尿病肾病早期患者肾功能的影响[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2015, 23(12): 940-941.
- [5] ZHOU Y, GUO LX, YU DN, et al. Analyses on the relative factors regarding diabetic nephropathy among 1 758 cases of type 2 diabetic patients[J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2012, 33(6): 610-613.
- [6] RAN J, MA J, LIU Y, et al. Low protein diet inhibits uric acid synthesis and attenuates renal damage in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Diabetes Res*, 2014. DOI: 10.1155/2014/287536.
- [7] SMOLEN LJ, GAHN JC, MITRI G, et al. Febuxostat in the management of gout: a cost-effectiveness analysis[J]. *J Med Econ*, 2016, 19(3): 265-276.
- [8] SAAG KG, WHELTON A, BECKER MA, et al. Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(8): 2035-2043.
- [9] 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, 22(8): 2-42.
- [10] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(11): 913-920.
- [11] 蒋兰兰, 金星, 沈赟, 等. 非布司他治疗痛风伴高尿酸血症患者的有效性及安全性[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(17): 2827-2829.
- [12] CHENG H, HARRIS RC. Renal endothelial dysfunction in diabetic nephropathy[J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2014, 14(1): 22-33.
- [13] CHOI YJ, YOON Y, LEE KY, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis[J]. *FASEB J*, 2014, 28(7): 3197-3204.
- [14] WANG HH, XIANG GD. Changes of plasma concentration of osteoprotegerin and its association with endothelial dysfunction before and after hypouricemic therapy in patients with hyperuricemia[J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(1): 123-127.
- [15] LIU P, CHEN Y, WANG B, et al. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study[J]. *Clin Endocrinol: Oxf*, 2015, 83(4): 475-482.
- [16] 钟成福, 刘佳, 刘旭阳, 等. 非布司他联合小剂量螺内酯治疗早期糖尿病肾病伴高尿酸血症的疗效观察[J]. *中国医学装备*, 2014, 11(S2): 424-425.
- [17] KHANNA D, KHANNA PP, FITZGERALD JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout: part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis[J]. *Arthritis Care Res: Hoboken*, 2012, 64(10): 1447-1461.
- [18] KIM S, KIM HJ, AHN HS, et al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2017, 36(3): 274-281.

# 格列美脲联合二甲双胍对初诊2型糖尿病患者糖脂代谢、胰岛功能及血清miR-126表达的影响<sup>△</sup>

谈晓娅<sup>1\*</sup>, 童强<sup>2#</sup>(1.重庆市南川宏仁医院内二科,重庆 408400;2.第三军医大学第二附属医院内分泌科,重庆 400037)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0505-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.18

**摘要** 目的:探讨格列美脲联合二甲双胍对初诊2型糖尿病患者糖脂代谢、胰岛功能及血清微核糖核酸-126(miR-126)表达的影响。方法:选择2014年1月—2017年1月重庆市南川宏仁医院收治的初诊2型糖尿病患者100例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。对照组患者给予盐酸二甲双胍缓释片(Ⅱ)起始剂量0.5g,每日1次,连用12周后调整为0.5g,每日2次,最大日剂量不超过1g,进餐时或餐后服用;观察组患者在对照组治疗的基础上给予格列美脲片2mg,每日1次,早餐后服用。两组患者均连续治疗至少24周。观察两组患者治疗前后血糖(空腹血糖、餐后2h血糖、糖化血红蛋白)、血脂(总胆固醇、三酰甘油)、胰岛功能[空腹胰岛素(FINS)、餐后2h胰岛素(2hINS)、空腹C肽(FCP)、餐后2hC肽(2hCp)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]、血清miR-126表达水平及不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者血糖、血脂、胰岛功能、血清miR-126表达水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者血糖、血脂水平、HOMA-IR均显著低于同组治疗前,且观察组血糖水平、HOMA-IR均显著低于对照组;两组患者FINS、2hINS、FCP、2hCp、血清miR-126表达水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:格列美脲联合二甲双胍可显著改善初诊2型糖尿病患者的糖脂代谢和胰岛功能,调节血清miR-126表达水平,且未增加不良反应的发生。

**关键词** 格列美脲;二甲双胍;2型糖尿病;血糖;血脂;胰岛功能;微核糖核酸-126

## Effects of Glimepiride Combined with Metformin on Glucose and Lipid Metabolism, Islet Function and Serum miR-126 Expression of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients

TAN Xiaoya<sup>1</sup>, TONG Qiang<sup>2</sup>(1. Dept. Two of Internal Medicine, Nanchuan Hongren Hospital of Chongqing, Chongqing 408400, China; 2. Dept. of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effects of glimepiride combined with metformin on glucose and lipid metabolism, islet function and serum miR-126 expression of newly diagnosed type 2 diabetes patients. METHODS: A total of 100 patients with newly diagnosed type 2 diabetes in Nanchuan Hongren Hospital of Chongqing during Jan. 2014-Jan. 2017 were divided into observation group and control group according to random numble table, with 50 cases in each group. Control group was given Metformin hydrochloride sustained-release tablets (Ⅱ) with initial dose of 0.5 g, once a day, adjusted to 0.5 g 12 weeks later, twice a day, maximal dose of 1 g at meal or after meal. Observation group was additionally given Glimepiride tablets 2 mg, once a day, at breakfast, on the basis of control group. Both group were treated at lasted for 24 weeks. The levels of blood glucose (FPG, 2 hPG, HbA<sub>1c</sub>), blood lipid (TC, TG), islet function (FINS, 2 hINS, FCP, 2 hCp, HOMA-IR), serum miR-126 before and after treatment and the occurrence of ADR were observed in 2 groups. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in the levels of blood glucose, blood lipid, islet function or serum miR-126 expression between 2 groups ( $P>0.05$ ). After treatment, the levels of blood glucose, blood lipid and HOMA-IR in 2 groups were significantly lower than before treatment, and the levels of blood glucose and HOMA-IR in observation group were significantly lower than control group. The levels of

[19] LYTVYN Y, HAR R, LOCKE A, et al. Renal and vascular effects of uric acid lowering in normouricemic patients with uncomplicated type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2017, 66(7): 1939-1949.

△ 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No.81401601)  
\* 主治医师。研究方向:糖尿病的发病机制及防治。电话:023-71433288。E-mail:751605466@qq.com

# 通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:糖尿病的发病机制及防治。电话:023-68774079。E-mail:tq237366315@163.com

[20] WANG CW, DAO RL, CHUNG WH. Immunopathogenesis and risk factors for allopurinol severe cutaneous adverse reactions[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16(4):339-345.

[21] MA L, WEI L, CHEN H. Influence of urate-lowering therapies on renal handling of uric acid[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(1):133-141.

(收稿日期:2017-03-30 修回日期:2017-12-14)

(编辑:张元媛)