

格列美脲与格列本脲对2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的影响

叶冠龙*, 杨羽田(上海市徐汇区大华医院, 上海 200000)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)16-1499-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.16.17

摘要 目的:观察格列美脲与格列本脲对2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的影响。方法:选择40例2型糖尿病患者,随机均分为格列美脲组和格列本脲组,进行为期3年的观察研究。依据最大颈动脉内膜中层厚度(Max-IMT)和平均颈动脉内膜中层厚度(Mean-IMT)的年度变化情况,评价其临床疗效。结果:格列美脲组和格列本脲组患者的Mean-IMT年度变化平均为每年 (0.041 ± 0.103) 、 (0.012 ± 0.121) mm,Max-IMT年度变化平均为每年 (0.077 ± 0.203) 、 (-0.044 ± 0.171) mm,2项指标格列美脲组均显著优于格列本脲组,差异具有统计学意义($P=0.047$)。研究中所有患者均未见不良反应发生。结论:格列美脲对2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的疗效优于格列本脲。

关键词 2型糖尿病;格列本脲;格列美脲;内膜中层厚度;颈动脉粥样硬化

Effects of Glimepiride and Glibenclamide on Carotid Atherosclerosis in Type 2 Diabetic Patients

YE Guan-long, YANG Yu-tian(Shanghai Xuhui District Dahua Hospital, Shanghai 200000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of glimepiride and glibenclamide on carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patients. METHODS: 40 patients with type 2 diabetes were randomly divided into glimepiride group and glibenclamide group, and a 3-year observation study was performed. The clinical efficacies of 2 groups were evaluated on the basis of annual progression level of carotid intima-media thickness (max intima-media thickness, Max-IMT). RESULTS: The annual progression of Mean-IMT in patients treated with glimepiride was (0.041 ± 0.103) and in patients treated with glibenclamide was (0.012 ± 0.121) ; the annual progression of Max-IMT in patients treated with glimepiride was (-0.044 ± 0.171) and in patients treated with glibenclamide was (0.077 ± 0.203) ; there was statistical significance between 2 groups ($P=0.047$). There was no ADR in the treatment. CONCLUSION: Glimepiride is more effective than glibenclamide for carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patients.

KEY WORDS Type 2 diabetes; Glibenclamide; Glimepiride; IMT; Carotid atherosclerosis

常规磺酰脲类降糖药物(如格列本脲)能促进内脏脂肪的积累,易引起动脉粥样硬化。颈动脉内膜中层厚度(CIMT)是目前用于评价动脉粥样硬化改变的重要指标之一,可以反映个体动脉粥样硬化(AS)的负荷程度。格列美脲为第3代磺酰脲类降糖药物,与格列本脲相比,其作用主要是提高胰岛素敏感性,从而降低血糖^[1]。最近有研究^[2]发现,格列美脲能显著增

加2型糖尿病患者的血浆脂联素水平、降低血浆肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。动物实验^[3]证实,格列美脲在预防动脉粥样硬化方面比格列本脲更有效。2008—2011年,本课题组选择了40例2型糖尿病患者,比较了格列本脲、格列美脲对CIMT的影响。

1 资料与方法

布托啡诺呼吸抑制作用更弱^[4]。

本研究结果表明,布托啡诺比芬太尼引发的呼吸抑制作用更低,且对自主呼吸抑制较轻微,不良反应更少,更为安全。在乳腺区段手术中,使用布托啡诺不仅可减少丙泊酚的用量,维持术中稳定的血流动力学,减少患者体动发生率,提高手术医师及患者满意率,而且可以减少对患者循环体征和呼吸系统的抑制,提高麻醉的安全性。

参考文献

- [1] 夏时.全氯胺酮麻醉的不良反应[J].临床医学杂志,1994,10(2):11.
- [2] Sano T, Nishimura R, Mochizuki M, et al. Effects of midazolam-butorphanol, acepromazine-butorphanol and medetomidine on an induction dose of propofol and their

compatibility in dogs[J]. *J Vet Med Sci*, 2003, 65(10): 1 141.

- [3] Butelman ER, Winger G, Zerning G, et al. Butorphanol: Characterization of agonist and antagonist effect in rhesus monkeys[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 272(2):845.
- [4] 陈恭达,夏瑞,尹泓,等.布托啡诺复合靶控输注异丙酚诱导对血流动力学及靶浓度的影响[J].广东医学,2010,31(10):1 281.
- [5] 陈恭达,夏瑞,尹泓,等.不同剂量布托啡诺诱导对全麻患者脑电双频指数及气管插管反应的影响[J].临床麻醉学杂志,2010,26(12):1 032.
- [6] Rittner HL, Machelska H, Stein C. Leukocytes in the regulation of pain and analgesia[J]. *Leukoc Biol*, 2005, 78(6):1 215.

*主管中药师。研究方向:药房管理。E-mail: yeguanlong123@163.com

(收稿日期:2012-09-01 修回日期:2013-01-20)

1.1 一般资料

选择2008年1月—2011年1月来我院就诊的2型糖尿病患者40例,诊断符合世界卫生组织(WHO)1999年2型糖尿病的诊断标准^[4],并排除有胰岛素使用史、有心血管疾病、有严重肾或肝脏疾病者。从统计学专著随机数字附表(0~1随机数)中,取用随机数一批(约为本试验总数的110%,即45个),按患者就诊顺序依次从前往后使用, ≤ 0.5 者入试验组, > 0.5 者入对照组。所有患者随机均分为格列本脲组和格列美脲组。其中,格列本脲组男性10例,女性10例,年龄45~80岁,平均(66.7±9.5)岁,平均病程(18.9±9.8)年;格列美脲组男性14例,女性6例,年龄45~80岁,平均(63.7±9.8)岁,平均病程(16.5±7.4)年。两组患者的性别、年龄、体质量指数、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1(性别资料行常规 χ^2 检验,其他为成组 t 检验,显著性水准 $\alpha=0.05$)。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

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

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	体质量指数,kg/m ²	病程,年
格列本脲组	20	10/10	66.7±9.5	23.2±2.2	18.9±9.8
格列美脲组	20	14/6	63.7±9.8	24.7±4.2	16.5±7.4
$t(\chi^2,p)$		1.71,0.197	0.98,0.332	1.41,0.168	0.87,0.388

1.2 仪器设备

HEM-720 血压计(欧姆龙,陕西子涵医疗器械有限公司);1200B 型高效液相色谱仪及化学发光检测器(美国安捷伦仪器公司);PUZS-300 全自动型生化检测仪(上海寰熙医疗器械有限公司);sdu-2200 型颈动脉超声诊断仪(日本岛津公司)

1.3 治疗方法

根据患者的体质量和病情变化确定给药量。格列美脲组患者给予格列美脲1.0~6.0 mg/d,格列本脲组患者给予格列本脲1.25~10.0 mg/d。两组患者均以1年为一个疗程,共治疗3个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 血脂及血压 血压检测方法:患者入组时即测定收缩压与舒张压(1 mm Hg=0.133 kPa),并在第2天晨起采集空腹12 h 肘静脉血2 ml,乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝,于1 h 内在4℃下离心(3 500 r/min)10 min。血浆总同型半胱氨酸(tHcy)水平检测方法:血浆标本置-80℃下保存,采用高效液相色谱法检测血浆同型半胱氨酸(Hcy)的浓度,并应用全自动生化仪检测糖化血红蛋白(HbA_{1c})、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)等生化指标^[5]。

1.4.2 CIMT 的检测方法 使用线性传感器(中频7.5 MHz)的颈动脉超声诊断仪,对颅外颈动脉、颈动脉球和内部颈动脉B型成像进行测量。检测方法:受试者暴露颈前,取平卧位,一般选择颈动脉最大膨胀处的IMT作为最大颈动脉内膜中层厚度(Max-IMT),选择靠近膨大处及膨大处颈动脉后壁、前壁及侧壁的IMT取平均值作为平均颈动脉内膜中层厚度(Mean-IMT)^[6]。采用以下公式计算内膜中层厚度(IMT)的变化情况:变化程度(mm/年)=[治疗后值(mm)-治疗前值(mm)]/观察时间(年)^[7]。

1.5 疗效判定方法

依据治疗1~3年后Max-IMT的变化程度来评价格列美脲和格列本脲的疗效。根据服药前、后抑制IMT的程度来比较两者之间的具体疗效。以CIMT增长厚度速率下降或减少程度来评价两者的疗效。

1.6 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件,大部分资料为计量数据,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。试验前的一般资料有部分为非等级计数资料,组间比较采用 χ^2 检验;以Max-IMT为应变量,以是否使用格列美脲、年龄、性别、病程、吸烟、体质量指数、收缩和舒张血压、HbA_{1c}、TC、TG和肌酐水平为变量,进行多元回归分析,采用最优子集法则进行显著性因素的筛选。

2 结果

2.1 两组患者常规指标比较

两组患者治疗前、后各项临床资料比较见表2(各指标的组间比较均为成组 t 检验。方差齐同者为常规 t 检验,不齐同者为Sttterthwaite校正 t 检验。表2共9个指标,各进行前、后2次比较,总比较次数 $K=18$,适当调整显著性水准 $\alpha'=0.05/9=0.01$);治疗前、后TG差值比较详见表3(组内前、后差值的比较为配对 t 检验,显著性水准 $\alpha=0.05$)。

表2 两组患者治疗前后常规临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of routine clinical data between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

	治疗前			治疗后		
	格列本脲组	格列美脲组	组间 t,p	格列本脲组	格列美脲组	组间 t,p
体质量指数,kg/m ²	23.2±2.2	24.7±4.2	1.41,0.168	23.2±1.9	24.7±4.0	1.51,0.141
HbA _{1c} ,mmol/L	7.31±0.97	7.47±1.13	0.48,0.634	7.53±1.20	7.50±1.03	0.08,0.933
TC,mmol/L	4.87±0.85	4.65±0.87	0.81,0.424	4.84±0.78	5.01±0.75	0.70,0.487
LDL-C,mmol/L	3.00±0.73	2.71±0.74	1.25,0.220	2.96±0.85	3.11±0.75	0.59,0.558
HDL-C,mmol/L	1.32±0.36	1.32±0.34	1.32±0.34	1.40±0.34	1.36±0.48	0.30,0.763
TG,mmol/L	1.80±1.24	1.59±1.22	0.54,0.592	1.32±0.86	1.67±0.98	1.20,0.237
血清肌酐,mg/dl	0.85±0.28	0.78±0.19	0.93,0.361	0.91±0.31	0.79±0.26	1.33,0.193
收缩压,mmHg	127±13	132±19	0.97,0.338	125±13	132±17	1.46,0.152
舒张压,mmHg	70±11	74±13	1.05,0.300	70±9	74±11	1.26,0.216

表3 两组患者TG差值比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of the TG between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

	格列本脲组	格列美脲组
TG差值,mmol/L	-0.48±1.35	0.11±1.47
组内 t,p	1.59,0.128	0.33,0.742

由表2、表3可见,服药前、后两组间的各项常规临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。但是TG指标的数据变化较明显,因此单独对其进行组内配对检验(其他指标不再检验,以免因多次比较升高统计I类风险)。结果显示,两组患者的TG治疗前、后变化仍无显著性差异($P>0.05$)

2.2 两组患者Max-IMT和Mean-IMT比较

两组患者治疗前、后Max-IMT和Mean-IMT比较见表4(年度Max-IMT变化程度的组间检验为常规 t 检验,显著性水准 $\alpha=0.05$)。

由表4可见,年度Max-IMT的变化程度格列美脲组呈减少趋势,格列本脲组却为增加趋势,两组患者年度Max-IMT比较差异有统计学意义($P<0.05$),提示格列美脲组较格列本脲组能较明显地抑制CIMT的增加。

2.3 以Max-IMT为应变量进行回归分析

表4 两组患者治疗前后Max-IMT和Mean-IMT比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of Max-IMT and Mean-IMT between 2 groups after treatment($\bar{x} \pm s$)

	治疗前		治疗后		组间 t, P
	格列本脲组	格列美脲组	格列本脲组	格列美脲组	
Max-IMT, mm	1.52±0.54	1.52±0.85	1.69±0.72	1.42±0.75	
Mean-IMT, mm	1.06±0.29	1.01±0.37	1.14±0.31	1.01±0.38	
年度Max-IMT变化程度, mm/年			0.077±0.203	-0.044±0.171	2.04, 0.047
年度Mean-IMT变化程度, mm/年			0.041±0.103	0.012±0.121	0.82, 0.419

考虑到Max-IMT指标的重要性,笔者尝试进行了以Max-IMT为应变量的多元回归分析。将40例患者的多项指标资料均纳入该回归模型,自变量分别为:是否使用格列美脲(是=1,没有=0)、年龄、性别、病程、体质量指数、收缩压、舒张压、HbA1c、TC、TG等,并采用最优子集法进行显著性变量的筛选和非显著变量的剔除。初步的回归结果显示:Max-IMT的年度变化和血清TC($r=0.315, P=0.047$),肌酐水平($r=0.394, P=0.011$)呈显著的相关关系。而格列美脲是否使用($r=-0.087, F=2.55$)和TC($F=4.44$)、肌酐水平($F=6.80$)对于Max-IMT的进程来说是独立的重要影响因素。

2.4 不良反应

治疗过程中,无一例患者中途退出,两组患者均未见明显不良反应发生。

3 讨论

在临床实践中发现,2型糖尿病患者往往会伴随着颈动脉粥样硬化;相关性分析显示,2型糖尿病患者的病死率与颈动脉粥样硬化呈正相关,因此认为2型糖尿病对颈动脉粥样硬化的形成有独立的作用^[8]。

格列本脲主要作用于胰岛B细胞膜上的磺酰脲受体(SUR),SUR与三磷酸腺苷(ATP)依赖性钾离子通道(KATP通道)相连,在B细胞内葡萄糖代谢产生的ATP作用下,促使KATP通道关闭,引发一系列的效应,促使胰岛B细胞分泌胰岛素,从而起到降糖作用。而格列美脲除了这个作用外,还有提高外周组织对胰岛素的敏感性和调整血浆脂肪细胞因子水平的作用^[9]。

本研究发现,在格列美脲组,Max-IMT表现出减少的趋势,但是Mean-IMT没有明显的变化;而在格列本脲组,Max-IMT和Mean-IMT都表现出增加的趋势。此外,格列美脲组的年度Max-IMT的进展明显小于格列本脲组[(-0.044±0.171)、(0.077±0.203) mm, $P=0.047$],格列美脲组的年度Mean-IMT的变化也小于格列本脲组[(0.012±0.121)、(0.041±0.103) mm]。本研究表明,与格列本脲相比,使用格列美脲会使2型糖尿病患者的年度Max-IMT进程减缓。

本研究结果显示,与格列美脲相比,使用格列本脲容易造成低血糖反应,停用后也会反复发作从而导致昏迷,对患者的肝脏和肾脏损伤也比较大,会增加冠心病的发生率和死亡率^[10-11]。而大量研究发现,格列美脲具有双重降糖作用,不仅具有刺激胰岛素分泌作用,还有胰外作用,并且能够有效控制口服格列本脲无效的2型糖尿病患者的血糖,对改善患者体质量和血脂有益^[1]。国外近年的临床研究^[12]显示,载脂蛋白E(Apolipoprotein E, apoE)和载脂蛋白B(Apolipoprotein B, apoB)对CIMT增厚有一定的影响,推测格列美脲调整血浆脂

胞因子水平的作用有可能是使Max-IMT进程减缓的原因。

此外,本试验中常规临床资料指标很多,统计处理亦按常规逐一进行比较,并适当调整了显著性水准,以降低因多次比较造成的I类统计风险。从本试验的统计结果(表2)看,均不显著,甚至无一 P 值 <0.05 ,故不存在I类统计风险升高。主要临床资料则考虑了“慎用统计,突出重点”的原则,不再似表2进行如此多的比较,以避免“不得不”进行显著性水准调整的情况。

综上所述,格列美脲对2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的影响比格列本脲更有效。由于本研究的病例数偏少,后续的研究应该选择一个较适宜数目的患者进行更加准确的类似研究。

参考文献

- [1] 张燕,杨廷强.格列美脲对II型糖尿病患者心血管保护作用临床观察[J].华西医学,2009,24(10):2619.
- [2] 李颖,黄伟,罗艳,等.格列美脲治疗II型糖尿病的有效性与安全性系统评价[J].医药导报,2012,31(4):526.
- [3] Khalangot M, Tronko M, Kravchenko V, et al. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009,86(2):47.
- [4] 祝素文,应晓维,胡朝晖,等. II型糖尿病ED患者维生素A、C、E的变化[J].临床荟萃,2007,22(7):484.
- [5] 杨文英,陈晓平,杨兆军,等.不同BMI水平对血糖、血脂及血压的影响[J].中国糖尿病杂志,2001,9(5):20.
- [6] 钱建林,宣丽敏,周卫华.彩色多普勒超声对脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块特点的观察[J].中国超声诊断杂志,2006,7(1):41.
- [7] Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(9):1310.
- [8] 王玲芝,潘丹峰,张园,等. II型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度危险因素病例对照研究[J].中华疾病控制杂志,2011,15(6):466.
- [9] Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, et al. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects [J]. *Diabetes Care*, 2003,26(2):285.
- [10] 杨青.格列本脲继发性失效患者应用格列美脲的疗效观察[J].实用糖尿病杂志,2008,3(5):17.
- [11] 宋玉香.格列本脲治疗II型糖尿病48例疗效分析[J].临床合理用药杂志,2010,3(7):67.
- [12] Fisicaro M, Danek GM, Valenti M, et al. Apolipoprotein E and angiotensin converting enzyme I/D gene polymorphisms and carotid wall thickness in asymptomatic adults [J]. *Atherosclerosis*, 1997,134(Suppl 1):378.

(收稿日期:2012-10-15 修回日期:2012-12-21)