

# 达格列净或阿卡波糖联合二甲双胍对老年 T2DM 患者糖代谢和心功能的临床观察

徐 敏 李兴旺 卢海龙 王婧欣 陈思远 杨荣礼

**摘 要** **目的** 观察达格列净或阿卡波糖联合二甲双胍对老年 2 型糖尿病 (T2DM) 患者糖代谢和心功能的影响比较。**方法** 选取老年 T2DM 应用二甲双胍者 117 例,分为达格列净组和阿卡波糖组,比较两组糖代谢、心功能及不良反应情况。**结果** 治疗 24 周后,达格列净组空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 较治疗前改善,阿卡波糖组餐后 2h 血糖 (2hPG)、胰岛  $\beta$  细胞功能较治疗前改善 ( $P < 0.05$ ),两组治疗后糖化血红蛋白 (HbA1c) 较治疗前降低,C 肽较治疗前升高。在心功能方面,达格列净组射血分数 (EF) 较治疗前提高,两组左心室后壁厚度 (PWT)、室间隔厚度 (IVST)、左心室质量指数 (LVMI) 均较治疗前改善,且达格列净组改善程度大于阿卡波糖组 ( $P < 0.05$ )。两组不良反应方面比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 老年 T2DM 应用达格列净或阿卡波糖联合二甲双胍均能改善糖代谢,达格列净联合二甲双胍能带来更多的心功能获益。

**关键词** 达格列净 阿卡波糖 2 型糖尿病 糖代谢 心功能

**中图分类号** R45

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.03.026

**Clinical Observation on the Effect of Dapagliflozin or Acarbose Combined with Metformin on Glucose Metabolism and Cardiac Function in Elderly Patients with T2DM.** Xu Min, Li Xingwang, Lu Hailong, et al. Graduate School of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221004, China

**Abstract** **Objective** To observe the effects of dapagliflozin or acarbose combined with metformin on glucose metabolism and cardiac function in elderly patients with T2DM. **Methods** A total of 117 elderly T2DM patients treated with metformin were selected and divided into dapagliflozin group and acarbose group. Glucose metabolism, cardiac function and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After 24 weeks of treatment, FBG, FINS and HOMA-IR were improved in dapagliflozin group. In acarbose group, 2hPG and function of HOMA- $\beta$  were improved ( $P > 0.05$ ). HbA1c decreased and C-peptide increased in both groups after treatment. In terms of cardiac function, the EF of dapagliflozin group was higher than that before treatment. The PWT, IVST and LVMI of the two groups were improved compared with those before treatment, but the difference in dapagliflozin group was greater than that in acarbose group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** In the elderly, the addition of dapagliflozin or acarbose combined with metformin in T2DM could improve glucose metabolism, and dapagliflozin combined with metformin could bring more benefits of cardiac function.

**Key words** Dapagliflozin; Acarbose; T2DM; Glucose metabolism; Cardiac function

2 型糖尿病 (T2DM) 是一种常见的慢性代谢性疾病,2019 年,65 岁以上糖尿病人数为 1.11 亿,2045 年估计将增加到 2.76 亿<sup>[1]</sup>。身体功能差、共病、多药以及不良事件的风险在老年人中更常见,因此老年患者对降糖药物的要求更高<sup>[2]</sup>。达格列净是我国首个批准用于治疗 T2DM 的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂,阿卡波糖是经典的  $\alpha$ -葡萄糖苷

酶抑制剂,两种药物均能有效降低血糖,且对心功能均有一定的益处。但是目前尚无达格列净和阿卡波糖在老年 T2DM 中的疗效对比数据。本研究通过观察在老年 T2DM 中应用达格列净或阿卡波糖联合二甲双胍治疗 24 周后,二者对糖代谢及心功能的影响比较,探讨达格列净联合二甲双胍治疗老年 T2DM 的获益与风险。

## 资料与方法

1. 对象:搜集 2017 年 10 月~2020 年 10 月于徐州医科大学附属医院诊治的老年 T2DM 患者 117 例。纳入标准:①符合 2020 年美国糖尿病协会 (ADA) 制定的 T2DM 的诊断标准;②65 岁  $\leq$  年龄  $\leq$  80 岁;③服

基金项目:江苏省徐州市科技计划项目 (KC16SH078)

作者单位:221004 徐州医科大学研究生院 (徐敏、李兴旺、王婧欣、陈思远);221004 徐州医科大学附属医院老年医学科 (卢海龙、杨荣礼)

通讯作者:杨荣礼,主任医师,教授,电子信箱:yl6502@sina.com

用二甲双胍(剂量 $\geq 1500\text{mg/d}$ )12 周以上;④ $7.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 10.5\%$ ;⑤ $\text{FBG} \leq 13.3\text{mmol/L}$ ;⑥肾小球滤过率 $>60\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ ;⑦依从性好,每 12 周门诊复诊,24 周有心脏彩超记录。排除标准:①糖尿病急性并发症;②其他类型糖尿病;③有严重的心脏、脑、肾血管疾病;④除二甲双胍、达格列净、阿卡波糖外,使用其他降糖药物者。所有样本的收集与处理已征得患者或其近亲属的知情同意签字。

2. 方法:根据服用的降糖药物,分为达格列净组和阿卡波糖组。达格列净组采用每日二甲双胍 $1500\text{mg}$ 加达格列净 $10\text{mg}$ 治疗,阿卡波糖组采用每日二甲双胍 $1500\text{mg}$ 加阿卡波糖(初始剂量 $50$ 毫克/次,每日 $3$ 次,根据空腹血糖水平调整剂量,最大剂量 $300\text{mg/d}$ )治疗,疗程 $24$ 周。从空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等糖代谢指标,左心室舒张末期内径(LVEDD)、室间隔厚度(IVST)、射血分数(EF)等心功能指标及不良反应

方面来比较评价达格列净、阿卡波糖的疗效与安全性。

3. 统计学方法:采用 SPSS 24.0 统计学软件对数据进行统计分析。正态分布变量以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,偏态分布变量以中位数(四分位间距) $[M(Q1, Q3)]$ 表示。分类资料采用 $\chi^2$ 检验或 Fisher 精确概率法检验。组间比较采用独立样本 $t$ 检验或 Mann-Whitney  $U$  检验,组内比较采用配对样本 $t$ 检验或 Wilcoxon signed-rank 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:达格列净组共纳入 $57$ 例,其中男性 $35$ 例,女性 $22$ 例,患者平均年龄 $68.49 \pm 3.45$ 岁;阿卡波糖组共纳入 $60$ 例,其中男性 $31$ 例,女性 $29$ 例,患者平均年龄 $69.98 \pm 4.81$ 岁。两组在性别、年龄、BMI、空腹血糖、餐后 $2\text{h}$ 血糖、病程、基础病及服药情况等方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表 1。

表 1 一般资料比较[ $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $M(Q1, Q3)$ ]

| 项目                            | 达格列净组                  | 阿卡波糖组                  | $\chi^2/t$ | $P$   |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|------------|-------|
| 年龄(岁)                         | $68.49 \pm 3.45$       | $69.98 \pm 4.81$       | 1.897      | 0.060 |
| $n$                           | 57                     | 60                     | 1.127      | 0.288 |
| 性别                            |                        |                        | 1.127      | 0.352 |
| 男性                            | 35(61.4)               | 31(51.7)               |            |       |
| 女性                            | 22(38.6)               | 29(48.3)               |            |       |
| BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) | $27.33 \pm 3.85$       | $26.36 \pm 3.82$       | 0.694      | 0.489 |
| 体重(kg)                        | $76.47 \pm 11.77$      | $73.77 \pm 11.67$      | 1.886      | 0.062 |
| 腰围(cm)                        | $95.50(83.00, 104.00)$ | $93.50(85.50, 102.00)$ | 0.344      | 0.731 |
| 收缩压(mmHg)                     | $133.40 \pm 12.59$     | $133.22 \pm 13.69$     | 0.077      | 0.939 |
| 舒张压(mmHg)                     | $84.35 \pm 10.46$      | $81.30 \pm 11.30$      | 1.514      | 0.133 |
| 空腹血糖(mmol/L)                  | $9.10(7.58, 11.87)$    | $8.50(6.40, 12.16)$    | 1.092      | 0.275 |
| 餐后 2h 血糖(mmol/L)              | $13.41 \pm 1.58$       | $13.60 \pm 2.16$       | 0.524      | 0.601 |
| 糖化血红蛋白(%)                     | $9.78 \pm 2.08$        | $9.33 \pm 2.38$        | 1.078      | 0.283 |
| 病程(年)                         | $8.28 \pm 5.40$        | $7.61 \pm 5.51$        | 0.666      | 0.506 |
| 吸烟人数                          | 36(63.2)               | 34(56.7)               | 0.512      | 0.474 |
| 饮酒人数                          | 34(59.7)               | 40(66.7)               | 0.619      | 0.431 |
| 基础病                           |                        |                        |            |       |
| 高血压                           | 34(59.7)               | 39(65.0)               | 0.357      | 0.550 |
| 高血脂                           | 41(71.9)               | 39(65.0)               | 0.649      | 0.420 |
| 冠心病                           | 19(33.3)               | 18(30.0)               | 0.150      | 0.698 |
| 糖尿病慢性并发症                      |                        |                        |            |       |
| 糖尿病肾病                         | 25(43.9)               | 23(38.3)               | 0.369      | 0.544 |
| 糖尿病足                          | 4(7.0)                 | 6(10.0)                | 0.333      | 0.564 |
| 糖尿病视网膜病变                      | 12(21.1)               | 14(23.3)               | 0.088      | 0.767 |
| 糖尿病神经病变                       | 15(26.3)               | 22(36.7)               | 1.448      | 0.229 |
| 用药情况                          |                        |                        |            |       |
| 阿司匹林                          | 46(80.7)               | 52(86.7)               | 0.765      | 0.382 |
| 他汀类药物                         | 41(71.9)               | 39(65.0)               | 0.649      | 0.420 |
| 醛固酮受体拮抗剂                      | 8(14.0)                | 7(11.7)                | 0.147      | 0.702 |
| $\beta$ 受体阻滞剂                 | 20(35.1)               | 18(30.0)               | 0.345      | 0.557 |
| 钙离子拮抗剂                        | 22(38.6)               | 20(33.3)               | 0.352      | 0.553 |
| ACEI/ARB                      | 37(64.9)               | 41(68.3)               | 0.154      | 0.695 |

2. 糖代谢比较: 治疗 24 周后, 两组 HbA1c 均较治疗前下降, 且在降低程度上, 两组比较差异无统计学意义 ( $P = 0.147$ )。两组 C 肽均较治疗前升高, 且达格列净组升高程度大于阿卡波糖组。治疗后, 达格列净组 FBG、FINS、HOMA-IR 显著降低 ( $P < 0.05$ ),

阿卡波糖组亦较前降低, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 阿卡波糖组 2hPG、胰岛  $\beta$  细胞功能均得到改善, 且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 达格列净组较前差异无统计学意义, 两组改善程度比较, 阿卡波糖组更显著, 详见表 2、表 3。

表 2 糖代谢治疗前后比较 [ $\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$ ]

| 项目              | 达格列净组             |                   |       |       | 阿卡波糖组             |                   |       |       |
|-----------------|-------------------|-------------------|-------|-------|-------------------|-------------------|-------|-------|
|                 | 治疗前               | 治疗后               | t/z   | P     | 治疗前               | 治疗后               | t/z   | P     |
| HbA1c(%)        | 9.78 $\pm$ 2.08   | 7.49 $\pm$ 1.21   | 7.287 | 0.000 | 9.33 $\pm$ 2.38   | 7.89 $\pm$ 1.95   | 3.330 | 0.002 |
| FBG(mmol/L)     | 9.10(7.58, 11.87) | 7.14(6.21, 8.45)  | 4.758 | 0.000 | 8.50(6.40, 12.16) | 7.92(6.48, 10.21) | 1.903 | 0.057 |
| 2hPG(mmol/L)    | 13.41 $\pm$ 1.58  | 13.19 $\pm$ 1.42  | 0.885 | 0.380 | 13.60 $\pm$ 2.16  | 12.84 $\pm$ 1.75  | 2.475 | 0.016 |
| C 肽(ng/ml)      | 1.32 $\pm$ 0.73   | 1.96 $\pm$ 1.08   | 5.319 | 0.000 | 1.33 $\pm$ 0.83   | 1.55 $\pm$ 0.95   | 2.044 | 0.047 |
| FINS(pmol/L)    | 84.14 $\pm$ 35.93 | 77.18 $\pm$ 44.63 | 2.145 | 0.037 | 84.43 $\pm$ 36.70 | 96.52 $\pm$ 37.15 | 1.810 | 0.077 |
| HOMA-IR         | 5.49 $\pm$ 3.22   | 3.35 $\pm$ 1.77   | 4.061 | 0.000 | 4.51 $\pm$ 2.16   | 5.17 $\pm$ 3.35   | 1.716 | 0.093 |
| 胰岛 $\beta$ 细胞功能 | 45.61 $\pm$ 28.10 | 61.73 $\pm$ 46.66 | 1.768 | 0.084 | 47.18 $\pm$ 27.63 | 60.56 $\pm$ 40.47 | 2.242 | 0.030 |

表 3 糖代谢治疗前后差值比较 [ $\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$ ]

| 项目              | 达格列净                | 阿卡波糖               | t/z   | P     |
|-----------------|---------------------|--------------------|-------|-------|
| HbA1c(%)        | -2.30 $\pm$ 2.36    | -1.45 $\pm$ 3.68   | 1.459 | 0.147 |
| FBG(mmol/L)     | -2.14(-3.30, -0.39) | -1.24(-2.54, 1.25) | 2.032 | 0.042 |
| 2hPG(mmol/L)    | 0.22 $\pm$ 1.86     | -0.78 $\pm$ 2.43   | 1.401 | 0.164 |
| C 肽(ng/ml)      | 0.53 $\pm$ 1.12     | 0.09 $\pm$ 1.13    | 2.056 | 0.042 |
| FINS(pmol/L)    | -14.20 $\pm$ 44.02  | 13.63 $\pm$ 51.08  | 2.781 | 0.007 |
| HOMA-IR         | -2.11 $\pm$ 3.38    | 0.99 $\pm$ 3.87    | 3.976 | 0.000 |
| 胰岛 $\beta$ 细胞功能 | 16.04 $\pm$ 58.79   | 12.85 $\pm$ 39.10  | 0.300 | 0.765 |

3. 心功能比较: 治疗 24 周后, 两组 LVEDD、PWT、IVST、LVMI 均较治疗前下降。在降低程度上, 对于 LVEDD, 两组比较差异无统计学意义 ( $P = 0.070$ ), 对于 PWT、IVST、LVMI, 达格列净组下降程度大于阿卡波糖组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 达格列净组

EF 较前提高, 且差异有统计学意义 ( $P = 0.030$ ), 阿卡波糖组较前差异无统计学意义。治疗后, 达格列净组 E、A 值较治疗前升高, 阿卡波糖组 E、A 值较治疗前无明显改变, 两组治疗前后的差值比较, 差异无统计学意义 ( $P = 0.807$ ), 详见表 4、表 5。

表 4 心功能治疗前后比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目                      | 达格列净组              |                   |       |       | 阿卡波糖组              |                   |       |       |
|-------------------------|--------------------|-------------------|-------|-------|--------------------|-------------------|-------|-------|
|                         | 治疗前                | 治疗后               | t/z   | P     | 治疗前                | 治疗后               | t/z   | P     |
| LVEDD(mm)               | 50.49 $\pm$ 5.82   | 47.34 $\pm$ 3.99  | 3.440 | 0.001 | 50.48 $\pm$ 5.88   | 49.53 $\pm$ 5.22  | 2.031 | 0.047 |
| PWT(mm)                 | 10.44 $\pm$ 0.95   | 9.33 $\pm$ 1.35   | 4.986 | 0.000 | 10.33 $\pm$ 0.93   | 9.89 $\pm$ 1.37   | 2.086 | 0.042 |
| IVST(mm)                | 9.88 $\pm$ 1.23    | 8.67 $\pm$ 1.38   | 5.204 | 0.000 | 9.67 $\pm$ 0.94    | 9.22 $\pm$ 1.24   | 2.284 | 0.026 |
| EF(%)                   | 60.40 $\pm$ 5.29   | 62.89 $\pm$ 4.52  | 3.070 | 0.003 | 61.59 $\pm$ 4.53   | 61.64 $\pm$ 7.27  | 0.246 | 0.807 |
| E(m/s)                  | 0.79 $\pm$ 0.11    | 0.84 $\pm$ 0.10   | 2.138 | 0.037 | 0.80 $\pm$ 0.18    | 0.82 $\pm$ 0.13   | 0.780 | 0.439 |
| A(m/s)                  | 0.83 $\pm$ 0.21    | 0.90 $\pm$ 0.21   | 2.228 | 0.030 | 0.87 $\pm$ 0.26    | 0.91 $\pm$ 0.21   | 1.711 | 0.093 |
| E/A                     | 1.15 $\pm$ 1.27    | 1.17 $\pm$ 1.48   | 0.046 | 0.964 | 1.25 $\pm$ 2.27    | 0.95 $\pm$ 0.27   | 1.004 | 0.320 |
| FS(%)                   | 33.04 $\pm$ 3.23   | 32.66 $\pm$ 2.65  | 0.683 | 0.498 | 33.50 $\pm$ 3.56   | 33.13 $\pm$ 4.43  | 0.434 | 0.666 |
| LVMI(g/m <sup>2</sup> ) | 101.23 $\pm$ 21.63 | 82.71 $\pm$ 17.97 | 6.160 | 0.000 | 105.67 $\pm$ 23.35 | 98.33 $\pm$ 25.61 | 2.890 | 0.006 |

4. 不良反应比较: 达格列净组不良反应发生率为 8.8% (5/57), 1 例出现消化不良, 2 例出现恶心、呕吐, 2 例出现尿路感染。阿卡波糖组不良反应发生率

6.7% (4/60), 有 1 例低血糖事件, 2 例出现消化不良, 1 例出现恶心、呕吐, 未出现泌尿系统感染或结石。两组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 5 心功能治疗前后差值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目                       | 达格列净           | 阿卡波糖          | <i>t/z</i> | <i>P</i> |
|--------------------------|----------------|---------------|------------|----------|
| LVEDD (mm)               | -2.76 ± 5.66   | -1.05 ± 3.85  | 1.831      | 0.070    |
| PWT (mm)                 | -1.02 ± 1.55   | -0.42 ± 1.49  | 2.033      | 0.045    |
| IVST (mm)                | -1.12 ± 1.69   | -0.45 ± 1.48  | 2.156      | 0.033    |
| EF (%)                   | 2.59 ± 6.10    | 0.20 ± 6.04   | 2.025      | 0.045    |
| E (m/s)                  | 0.05 ± 0.17    | 0.02 ± 0.21   | 0.806      | 0.422    |
| A (m/s)                  | 0.06 ± 0.21    | 0.05 ± 0.22   | 0.260      | 0.796    |
| E/A                      | 0.01 ± 0.44    | -0.32 ± 2.36  | 0.969      | 0.335    |
| FS (%)                   | -0.20 ± 3.91   | -0.27 ± 4.66  | 0.091      | 0.927    |
| LVMI (g/m <sup>2</sup> ) | -18.90 ± 23.61 | -8.04 ± 20.63 | 2.514      | 0.013    |

讨 论

由于社会发展迅速、营养过剩和缺乏体育活动, T2DM 已成为世界范围内的流行病, 发生率呈逐年增加趋势<sup>[3,4]</sup>。目前二甲双胍依然是 T2DM 治疗一线药物, 而老年患者往往多病共存, 血糖较难调控, 二甲双胍单药治疗难以达到理想血糖控制水平, 需要联合其他降糖药物<sup>[5]</sup>。

SGLT-2 位于肾脏近端小管第一节段的腔侧, 是一种高容量、低亲和力的转运蛋白, 重吸收约 90% 葡萄糖。SGLT-2 抑制剂能特异性抑制肾脏近端小管中的 SGLT-2, 减少肾脏对葡萄糖重吸收, 适用于病程长和胰岛 β 细胞功能受损者, 达格列净是我国首个批准用于治疗 T2DM 的 SGLT-2 抑制剂。α-葡萄糖苷酶负责使小肠刷状缘中的寡糖、三糖和二糖水解为葡萄糖和其他单糖。α-葡萄糖苷酶抑制剂可竞争性抑制 α-葡萄糖苷酶, 减慢葡萄糖的吸收。阿卡波糖是经典的 α-葡萄糖苷酶抑制剂, 在 STOP-NIDDM (预防非胰岛素依赖型糖尿病) 研究中, 阿卡波糖不仅控制了糖耐量异常患者的糖尿病进展, 而且减少了心血管疾病的发生<sup>[6]</sup>。

本研究显示, 达格列净或阿卡波糖联合二甲双胍均能有效降低 HbA1c, 达格列净每天可增加尿糖排泄约 70 ~ 80g, 并使 HbA1c 减少约 0.5% ~ 0.8%<sup>[7]</sup>。阿卡波糖也能有效降低 HbA1c, 且降低程度与达格列净差异无统计学意义, 二者均能良好地调控血糖, 但由于它们的降糖机制不同, 达格列净降低 FBG 具有优势, 阿卡波糖降低 2hPG 具有优势。本研究表明, 治疗 24 周后, 两组的 C 肽均得到增加, 达格列净组 C 肽平均增加 0.53 ± 1.12ng/ml, 阿卡波糖组 C 肽平均增加 0.09 ± 1.13ng/ml, 达格列净增加 C 肽的效果优于阿卡波糖, 且能够降低 FINS, 改善 HOMA-IR, 保护胰岛 β 功能, 与 Shimo 等<sup>[8]</sup>的研究一致, 认为达格列净可通过促进肠降血糖素 (主要为促胰岛素肽和

胰高血糖素样肽-1) 的分泌、葡糖激酶的合成等多种途径来保护胰岛 β 细胞功能, 使得胰岛素抵抗指数显著下降。本研究中阿卡波糖能够改善胰岛 β 细胞功能, 这可能是由于其能够调节外周靶器官对胰岛素的敏感度, 降低餐后高胰岛素血症及改善胰岛素分泌状态, 从而有利于改善胰岛 β 细胞功能<sup>[9]</sup>。

既往研究指出, 在无任何临床症状时, 通过超声心动图可发现糖尿病患者早期心脏结构及功能的异常改变<sup>[10]</sup>。本实验中治疗 24 周后, 两组 LVEDD、PWT、IVST、LVMI 均较治疗前下降。对于 PWT、IVST、LVMI, 达格列净组下降程度大于阿卡波糖组, 表明达格列净改善心肌肥厚优于阿卡波糖, 能够有效促进左心室重构, 与 Kramer 等<sup>[11]</sup>研究结果一致。炎症和氧化应激是心血管疾病诱发因素, 导致心脏结构和功能损害。高糖状态促进活性氧的产生, 导致内皮依赖性 NO 介导的血管舒张和核因子 κB 的诱导以及随后的炎症激活<sup>[12]</sup>。达格列净能够阻断 AGE/RAGE 信号转导, 减弱氧化应激, 通过 AMPK 途径, 使得糖尿病诱导的炎症激活、纤维化和心脏重塑在心脏成纤维细胞中减弱, 从而使高血糖损伤正常化<sup>[13]</sup>。Lahnwong 等<sup>[14]</sup>研究认为达格列净对于心脏功能的改善作用, 在于其促进肾脏血流动力学, 减少血容量, 从而降低心脏循环负荷。治疗 24 周后, 达格列净组 EF 得到提高, 与阿卡波糖组比较差异无统计学意义, 表明达格列净具有正性肌力作用, 有效提高 EF, 可能与治疗后血浆胰高血糖素的小幅增加有关<sup>[15]</sup>。E、A 值通常反映左心室舒张功能, 本研究中阿卡波糖组 E、A 值较治疗前无明显改变, 达格列净组 E、A 值较治疗前显著升高, 表明达格列净能够改善左心室舒张功能, 可能与达格列净改善内皮细胞功能障碍、降低动脉硬化指数及减少心外膜脂肪堆积有关<sup>[16,17]</sup>。

综上所述, 达格列净与阿卡波糖对老年 T2DM 降糖疗效确切, 且能有效改善心功能, 二者均有良好安全性。糖代谢方面, 达格列净在降低 FBG、FINS、HOMA-IR 较阿卡波糖效果好; 阿卡波糖在降低 2hBG、改善胰岛 β 细胞功能优于达格列净。在心功能方面, 两种药物均存在益处, 但达格列净能够提高 EF、增加 E/A 值, 在改善心肌肥厚、心室舒张功能方面治疗效果更佳。

参考文献

1 Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, et al. Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 162: 108086

(下转第 132 页)

- surfactant in newborn piglets; Nasal CPAP vs Nasal IPPV[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 55(2): 514–520
  - 11 Ricci F, Casiraghi C, Storti M, *et al.* Surfactant replacement therapy in combination with different non – invasive ventilation techniques in spontaneously – breathing, surfactant – depleted adult rabbits [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e200542
  - 12 Shim GH. Update of minimally invasive surfactant therapy[J]. *Korean J Pediatr*, 2017, 60(9): 273–281
  - 13 Aldana – Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, *et al.* Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and Meta – analysis[J]. *Arch Dis Childhood – Fetal and Neonatal Edition*, 2016, 102(1): F17–F23
  - 14 聂泽坤, 唐龙, 高坤, 等. 密闭式气管内给药器在 NRDS 患儿气管内给药中的应用研究[J]. *护理研究*, 2020, 34(10): 1860–1862
  - 15 闫钢凤, 陆国平, 陆铸今, 等. 体外膜肺氧合在儿童急性呼吸窘迫综合征中的应用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(9): 701–705
  - 16 叶莉芬, 张晨美, 范勇, 等. 体外膜肺氧合救治儿童重度急性呼吸窘迫综合征的适应证和时机[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 7: 889–892
  - 17 Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, *et al.* Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(5 Suppl 1): S23–S40
  - 18 Panchal AK, Manzi J, Connolly S, *et al.* Safety of enteral feedings in critically ill children receiving vasoactive agents[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(2): 236–241
  - 19 Seethala RR, Hou PC, Aisiku IP, *et al.* Early risk factors and the role of fluid administration in developing acute respiratory distress syndrome in septic patients[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 11
  - 20 Srinivasan V, Hasbani NR, Mehta NM, *et al.* Early enteral nutrition is associated with improved clinical outcomes in critically ill children: a secondary analysis of nutrition support in the heart and lung failure – pediatric insulin titration trial[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21(3): 213–221
  - 21 李华. 新生儿急性呼吸窘迫综合征血清 microRNA 谱的初步研究[D]. 广州: 广州医学院, 2013: 1–82
  - 22 李宏宾, 瞿盼盼, 石慧娟, 等. 长链非编码 RNA 生长阻滞特异转录物 5/微小 RNA 200c – 3p/血管紧张素转换酶 2 信号轴参与呼吸窘迫综合征人肺上皮细胞 A549 的凋亡[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(41): 3354–3359
  - 23 杨辉, 林秋玉, 陈永照, 等. 血清 miR – 155 – 5p 表达水平预测新生儿呼吸窘迫综合征预后价值研究[J]. *创伤与急危重病医学*, 2020, 8(3): 171–174
  - 24 豆业芸, 陈建荣, 朱保锋, 等. 炎症相关 microRNA 在急性呼吸窘迫综合征中的研究进展[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(2): 172–176
- (收稿日期: 2020 – 09 – 25)  
(修回日期: 2020 – 10 – 26)
- 
- (上接第 113 页)
- 2 Longo M, Bellastella G, Maiorino MI, *et al.* Diabetes and aging: from treatment goals to pharmacologic therapy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 45
  - 3 Nanditha A, Ma RC, Ramachandran A, *et al.* Diabetes in Asia and the Pacific: implications for the global epidemic[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(3): 472–485
  - 4 Greenhill C. Designing a new therapy for T2DM[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(12): 684
  - 5 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1): S1–S212
  - 6 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, *et al.* Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP – NIDDM trial [J]. *JAMA*, 2003, 290(4): 486–494
  - 7 Dekkers CCJ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. New diabetes therapies and diabetic kidney disease progression: the role of SGLT – 2 inhibitors[J]. *Curr Diabetes Rep*, 2018, 18(5): 27
  - 8 Shimo N, Matsuoka TA, Miyatsuka T, *et al.* Short – term selective alleviation of glucotoxicity and lipotoxicity ameliorates the suppressed expression of key beta – cell factors under diabetic conditions[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(4): 948–954
  - 9 许晓华, 孙云鹰, 颜诗雯. 磷酸西格列汀联合阿卡波糖治疗老年 2 型糖尿病效果及对肠道菌群的影响[J]. *中国乡村医药*, 2016, 23(9): 21–22
  - 10 张倩, 梁晓春, 赖晋智, 等. 糖尿病患者的血糖波动与早期心功能改变的相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(8): 85–89
  - 11 Kramer CK, Zinman B. Sodium – glucose cotransporter – 2 (SGLT – 2) inhibitors and the treatment of type 2 diabetes[J]. *Annu Rev Med*, 2018, 70: 323–334
  - 12 Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, *et al.* Receptor for advanced glycation end products (RAGE): a novel therapeutic target for diabetic vascular complication[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(5): 487–495
  - 13 Ye Y, Bajaj M, Yang HC, *et al.* SGLT – 2 inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(2): 119–132
  - 14 Lahnwong S, Chattipakom SC, Chattipakom N. Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium – glucose co – transporter 2 inhibitors[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 101–118
  - 15 Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, *et al.* Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(1): 12–18
  - 16 Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y, *et al.* Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 157
  - 17 Kim SR, Lee YH, Lee SG, *et al.* The renal tubular damage marker urinary N – acetyl –  $\beta$  – D – glucosaminidase may be more closely associated with early detection of atherosclerosis than the glomerular damage marker albuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 16
- (收稿日期: 2020 – 10 – 20)  
(修回日期: 2020 – 11 – 17)