

达格列净联合聚乙二醇洛塞那肽治疗超重/肥胖 2 型糖尿病患者的有效性及安全性研究

叶启宝 陈 望 李 颖 张倩倩 陈 丽 王国娟

摘 要 **目的** 探讨达格列净联合聚乙二醇洛塞那肽治疗超重/肥胖 2 型糖尿病的有效性及其安全性。**方法** 选择 2020 年 4 月~2021 年 1 月笔者医院收治的超重/肥胖 2 型糖尿病患者 80 例,分为对照组($n=40$)和观察组($n=40$)。对照组为达格列净联合二甲双胍治疗,观察组在对照组的基础上加用聚乙二醇洛塞那肽治疗。两组均治疗 12 周,测量治疗前后两组患者的体重、身高、体重指数(body mass index, BMI)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、肝功能、空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、空腹 C 肽(fasting C-peptide, FC-P)、计算胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, HOMA-IR)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、尿白蛋白/肌酐(urinary albumin/creatinine, UACR)、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)等指标,观察并记录治疗期间的不良反应。**结果** 两组治疗后体重、BMI、SBP、FPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR、UACR 均低于治疗前, HDL-C、FC-P 高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),尤其是体重、BMI、SBP、FPG、HbA1c、TC、HDL-C、HOMA-IR 方面,观察组改善更明显。两组患者均有 1 例出现低血糖, 2 例出现泌尿道感染, 观察组有 6 例出现恶心、呕吐等消化道反应,但症状较轻。**结论** 针对超重/肥胖 2 型糖尿病患者,应用聚乙二醇洛塞那肽联合达格列净能更好地控制血糖,减轻体重,调节血压、血脂代谢,保护肾功能,且无严重不良反应发生。

关键词 2 型糖尿病 肥胖 聚乙二醇洛塞那肽 达格列净

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.023

Efficacy and Safety of Dapagliflozin Combined with Polyethylene Glycol Loxenatide in the Treatment of Overweight or Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. YE Qibao, CHEN Wang, LI Ying, et al. Department of Endocrinology, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University (Binhu Hospital, Hefei First People's Hospital), Anhui 230061, China

Abstract Objective To explore the efficacy and safety of Dapagliflozin combined with Polyethylene glycol loxenatide in the treatment of overweight or obese patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 80 overweight or obese patients with type 2 diabetic mellitus admitted to the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University (Binhu Hospital, Hefei First People's Hospital) from April 2020 to January 2021 were selected and divided into control group ($n=40$) and observation group ($n=40$). The patients of control group were treated with Dapagliflozin combined with Metformin, and the patients of observation group were treated with polyethylene glycol loxenatide on the basis of the control group. Both groups were treated for 12 weeks. The weight, height, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), liver function, fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS), fasting C-peptide (FC-P), insulin resistance index (HOMA-IR), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), urinary albumin/creatinine (UACR), estimated glomerular filtration rate (eGFR) were measured before and after treatment. Adverse reactions during treatment were observed and recorded. Adverse reactions during treatment were observed and recorded. **Results** After treatment, the weight, BMI, SBP, FPG, HbA1c, TC, TG, LDL-C, HOMA-IR and UACR of the two groups were lower than those before treatment, and HDL-C and FC-P were higher than those before treatment, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Especially in the aspects of weight, BMI, SBP, FPG, HbA1c, TC, HDL-C and HOMA-IR, the improvement of the observation group was more obvious. There were 1 case of hypoglycemia and 2 cases of urinary tract infection in both groups. In the observation group, 6 cases had gastrointestinal reactions such as nausea and vomiting, but the symptoms were mild. **Conclusion** For obesity or overweight patients with type 2 diabetes mellitus, the use of Dapagliflozin com-

基金项目:安徽医科大学校科研基金资助项目(2015xkj061)

作者单位:230061 安徽医科大学第三附属医院(合肥市第一人民医院滨湖院区)内分泌科

通信作者:王国娟,电子信箱:dfwangguojuan@126.com

bined with Polyethylene glycol loxenate can better control blood glucose, reduce weight, regulate blood pressure, lipid metabolism, and protect renal function, and no serious adverse reactions occur.

Key words Type 2 diabetes; Obesity; Polyethylene glycol loxenate; Dapagliflozin

近年来全球糖尿病患者人数呈显著增加的趋势,2015~2017 年流行病学调查显示,我国成人糖尿病患病率高达 11.2%^[1]。糖尿病患者持续性的高血糖以及血糖波动均会引起患者的周围神经、大血管、微血管的病变,严重影响了患者的生活质量,甚至威胁患者的生命健康,加重了社会 and 个人的经济负担^[2]。其中,我国约 60% 的糖尿病患者合并超重/肥胖,而超重/肥胖会加重胰岛素抵抗,是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)重要的危险因素,导致血糖不易控制,因此,目前对于超重/肥胖 T2DM 患者在降糖的同时,需要综合管理,尤其是注重体重的控制^[3]。大部分传统口服降糖药物和胰岛素在降糖的过程中,可能会出现高胰岛素血症,损伤胰岛细胞功能、诱导体重增加等不良反应,无法达到糖尿病患者预期的临床疗效^[4]。近年来随着新型降糖药的不断涌现,糖尿病患者的治疗策略由以往的单纯血糖达标,转变为现在的综合管理,如良好地控制血糖、血脂、血压、体重等,进一步保护心血管、肾脏等脏器。升血糖素样肽 1 (GLP-1) 受体激动剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂是近年来研究热度较高的药物,两者均能有效地控制血糖和体重^[5,6]。但目前很少有研究将两者联用在超重/肥胖 T2DM 患者,尤其是 GLP-1R 的周制剂联用 SGLT-2i。因此,笔者研究探讨聚乙二醇洛塞那肽联合达格列净治疗超重/肥胖 T2DM 的临床疗效及安全性。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2020 年 4 月~2021 年 1 月在合肥市第一人民医院滨湖院区内分泌科住院的确诊为 T2DM 合并超重/肥胖患者共 80 例。按随机数字表法分为对照组和观察组各 40 例。其中,对照组男性 31 例,女性 9 例;患者平均年龄为 52.0 ± 11.6 岁;观察组男性 32 例,女性 9 例;平均年龄为 53.9 ± 11.8 岁。纳入标准:①符合 T2DM 诊断标准^[1];②糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c) $> 7\%$;③BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 。排除标准:①糖尿病的急性并发症(糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗状态、低血糖症等);②感染及严重的心脏、脑、肝脏、肾脏等并发症;③妊娠期糖尿病。本研究通过笔者医院医学伦理学委员会批准(伦理审批号:2021432),患者及其家属

均签署知情同意书。

2. 研究方法:所有患者入组时均为同一名护士测量身高、体重、血压,并计算体重指数(BMI);测定丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST);总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C);空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、HbA1c、尿白蛋白/肌酐(urinary albumin/creatinine, UACR)、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR);测定空腹 C 肽(fasting C-peptide, FC-P)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS),计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR = $\text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$),所有患者均接受健康教育,适当运动。入院后对照组患者停用所有降糖药物(二甲双胍缓释片 500mg 每日两次除外),予以达格列净(无锡阿斯利康制药有限公司)10mg 每日一次,早餐前口服。观察组在对照组的基础上加用聚乙二醇洛塞那肽注射液(江苏豪森医药集团有限公司)0.2mg 每周 1 次,皮下注射。所有入选病例均完成 12 周的观察。出院后患者每周固定 3 天自我监测空腹及餐后指尖血糖,每月复查尿常规,并记录:①有无低血糖情况,低血糖判断标准为血糖 $\leq 3.9 \text{ mmol/L}$ 伴或不伴有心慌、手抖、出冷汗、乏力等症状;②有无恶心、呕吐等胃肠道反应;③有无尿频、尿急、尿痛等不良反应。治疗 12 周后复查入组时所有指标。

3. 统计学方法:应用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数(百分比)[(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基线资料的比较:两组患者基线的年龄、性别构成比、体重、BMI、血压、FPG、HbA1c、FC-P、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、HDL-C、ALT、AST、UACR、eGFR 比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性,详见表 1。

表 1 两组患者基线资料的比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	对照组 ($n=40$)	观察组 ($n=40$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	52.0 ± 11.6	53.9 ± 11.8	-0.905	0.378
男性	31(77.5)	32(80.0)	0.000	1.100
体重(kg)	75.8 ± 7.6	75.4 ± 8.1	0.304	0.764
BMI(kg/m ²)	28.3 ± 2.7	28.1 ± 2.9	0.304	0.751
SBP(mmHg)	131.3 ± 11.0	132.1 ± 10.4	-0.401	0.589
FPG(mmol/L)	8.3 ± 2.6	8.1 ± 1.8	0.368	0.614
HbA1c(%)	8.7 ± 0.9	8.7 ± 0.8	0.531	0.587
FC-P(ng/ml)	1.0 ± 0.6	1.1 ± 0.7	0.747	0.456
FINS(μIU/ml)	18.9 ± 4.1	19.4 ± 4.2	-0.047	0.963
HOMA-IR	7.0 ± 2.1	7.0 ± 1.3	0.895	0.925
TC(mmol/L)	5.0 ± 1.3	4.9 ± 1.0	1.665	0.098
TG(mmol/L)	3.4 ± 1.1	2.6 ± 0.9	1.023	0.309
LDL-C(mmol/L)	3.1 ± 0.8	3.2 ± 0.7	0.521	0.603
HDL-C(mmol/L)	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.5	-1.818	0.072
AST(U/L)	20.4 ± 12.9	21.7 ± 11.5	0.526	0.600
ALT(U/L)	23.3 ± 12.5	21.4 ± 7.4	1.256	0.312
UACR(mg/mmol)	30.6 ± 3.1	31.5 ± 3.0	0.105	0.618
eGFR[ml/(min·1.73m ²)]	108.6 ± 12.1	108.8 ± 12.2	-0.082	0.935

2. 两组治疗前后各项指标的变化比较:与治疗前比较,两组患者治疗 12 周后,体重、BMI、SBP、FPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR、UACR 均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);HDL-C、FC-P、FINS 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后的 ALT、AST、eGFR 水平无明显改变($P>0.05$),详见表 2。用治疗前后的差值来衡量以上指标变化程度,与对照组比较,在体重、BMI、SBP 方面,观察组治疗后下降更为显著,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后在血糖代谢指标中的 FPG、HbA1c、HOMA-IR 水平下降更明显,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后在脂代谢指标中的 TC 水平下降、HDL-C 水平升高更显著,差异有统计学意义($P<0.05$),而 TG、LDL-C 水平的下降两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。

表 2 两组治疗前后指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=40$)			观察组($n=40$)			P^*
	治疗前	治疗后	P	治疗前	治疗后	P	
体重(kg)	75.8 ± 7.6	74.4 ± 6.0	0.000	75.4 ± 8.1	72.3 ± 5.4	0.000	0.048
BMI(kg/m ²)	28.3 ± 2.7	26.3 ± 1.5	0.000	28.1 ± 2.9	25.9 ± 1.1	0.000	0.022
SBP(mmHg)	131.3 ± 11.0	126.1 ± 8.0	0.000	132.1 ± 10.4	122.5 ± 7.2	0.000	0.010
FPG(mmol/L)	8.3 ± 2.6	7.0 ± 1.2	0.001	8.1 ± 1.8	6.1 ± 1.0	0.000	0.002
HbA1c(%)	8.7 ± 0.9	7.9 ± 0.3	0.001	8.7 ± 0.8	7.5 ± 0.4	0.001	0.013
FC-P(ng/ml)	1.0 ± 0.6	2.1 ± 0.9	0.001	1.1 ± 0.7	2.3 ± 0.8	0.008	0.183
FINS(μIU/ml)	18.9 ± 4.1	20.5 ± 3.9	0.033	19.4 ± 4.2	21.4 ± 3.3	0.032	0.312
HOMA-IR	7.0 ± 2.1	6.4 ± 1.1	0.039	7.0 ± 1.3	5.8 ± 1.1	0.024	0.033
TC(mmol/L)	5.0 ± 1.3	4.7 ± 1.0	0.021	4.9 ± 1.0	4.1 ± 0.8	0.014	0.024
TG(mmol/L)	3.4 ± 1.1	2.8 ± 1.1	0.047	2.6 ± 0.9	2.0 ± 0.5	0.022	0.128
LDL-C(mmol/L)	3.1 ± 0.8	2.6 ± 0.8	0.012	3.2 ± 0.7	2.7 ± 0.7	0.025	0.896
HDL-C(mmol/L)	1.2 ± 0.2	1.6 ± 0.2	0.032	1.3 ± 0.5	2.0 ± 0.2	0.021	0.028
AST(U/L)	20.4 ± 12.9	20.6 ± 10.1	0.150	21.7 ± 11.5	22.2 ± 12.6	0.088	0.590
ALT(U/L)	23.3 ± 12.5	22.6 ± 10.6	0.165	21.4 ± 7.4	20.2 ± 5.6	0.063	0.122
UACR(mg/mmol)	30.6 ± 3.1	20.3 ± 5.1	0.039	31.5 ± 3.0	21.6 ± 6.1	0.031	0.783
eGFR[ml/(min·1.73m ²)]	108.6 ± 12.1	108.8 ± 12.6	0.680	108.8 ± 12.2	109.3 ± 10.8	0.125	0.465

* P . 两组治疗前后差值比较

3. 两组治疗期间不良反应发生情况:两组均无上呼吸道感染、急性胰腺炎、酮症酸中毒的发生。两组治疗期间发生低血糖各 1 例;泌尿系统感染各 2 例(5%),给予抗感染治疗后均好转。观察组不良反应以胃肠道为主,表现为恶心、呕吐和消化不良,共 6 例(15%),但持续 3~7 天后可缓解。两组均无因不良反应发生而退出治疗的患者。

讨 论

随着生活水平的提高,近年来 T2DM 的发生率呈

井喷式增长,先作为目前除恶性肿瘤、心血管疾病以外,引起死亡的最重要非传染性疾病,其发病机制主要为胰岛素抵抗伴或不伴胰岛素分泌不足。肥胖与糖尿病的关系十分密切,肥胖是胰岛素抵抗发展的主要风险因素,而胰岛素抵抗所致的高胰岛素血症通过促进脂肪蓄积引起肥胖,二者常引起恶性循环。我国 T2DM 患者有 45.4% 的比例为腹型肥胖,减重约 10kg 可降低糖尿病患者病死率约 25%^[7]。国内研究显示,在过去的 30 年中,我国成人平均 BMI 增加约

1.8 kg/m², 肥胖患病率增加 8 倍, 糖尿病患病率增加 14 倍^[8]。

国内外指南推荐, T2DM 的治疗理念转变为以患者为中心的个体化综合治疗策略, 以确保在降糖的同时, 必须考虑良好的安全性、依从性, 从而全面兼顾血压、血脂、体重的达标。基于这样的背景, 在新型降糖药物研发方面, 需要考虑血压、血脂、体重、心肾保护等因素。达格列净作为全球第 1 个获准上市用于治疗 T2DM 的 SGLT-2 抑制剂, 是一类新型降糖药物, 其作用机制独特, 主要是通过选择性阻断肾小管 SGLT-2, 阻止原尿中葡萄糖在肾脏中重吸收回血液, 促进其在尿液中的排泄, 由此达到降低血糖的目的, 而且还可以在改善体重、血压、血脂等方面获益^[9]。另一种新型降糖药物为 GLP-1 受体激动剂 (GLP-1RAs), 是一种能够抑制 β 细胞凋亡基因的表达, 促进 β 细胞的增殖和分化, 且经葡萄糖依赖的方式促进胰岛素的合成和分泌, 同时作用于胰岛 α 细胞, 抑制胰高血糖素的分泌, 从而降低血糖, GLP-1 还能减缓胃排空, 降低患者食欲从而减轻体重, 控制血压等作用^[10]。考虑到这两种新型降糖药的机制互补, 有学者将二者联用, 并取得良好的治疗效果^[11, 12]。

本研究选用 GLP-1 受体激动剂周制剂 (聚乙二醇洛塞那肽) 联合达格列净治疗来治疗超重/肥胖 T2DM 患者, 结果显示, 对照组患者能有效地降低体重、FBG、HbA1c、升高 FC-P、FINS, 降低 HOMA-IR, 从而改善胰岛素抵抗, 而观察组在达格列净的基础上加用洛塞那肽, 血糖和体重下降更显著, 但观察组中血糖改善更明显, 这不仅与两种药物降糖叠加效应有关, 而且与洛塞那肽对抑制食欲及体重的控制、改善胰岛素抵抗也有关系。研究显示, 达格列净由于增加尿糖的排泄, 排除多余糖分, 故明显改善了患者血糖控制和胰岛功能, 减轻了体重和脂肪量^[13]。聚乙二醇洛塞那肽 (PEX-168) 是我国自主研发的原创药物, 是在艾塞那肽的化学结构式基础上改造氨基酸, 并且经过聚乙二醇的修饰形成的新型降糖药物, 患者仅需要每周注射 1 次^[14]。本研究结果显示, 观察组加用洛塞那肽后能够显著有效降低 T2DM 患者 FBG、HbA1c 水平, 该结果与姚璐等^[15]的研究结果一致。本研究在脂代谢方面显示, 两组治疗后均有改善, 但观察组改善更明显, 尤其是 TC、HDL-C, 与既往的研究有同样的结果^[16]。在血压方面, 由于达格列净有排钠、排水的作用, 本研究中两组收缩压在治疗后均有下降, 这与之前的国内学者研究结果一

致^[17]。在肾脏保护方面, 本研究显示两组患者在治疗后尿 ACR 均下降, 提示有肾脏保护左右, 陈菡等^[18]研究也有类似的结果, 其保护肾脏的机制为: 达格列净可阻断肾脏近端小管的葡萄糖和钠的再吸收, 减轻肾小球超滤过, 降低肾小球内压力, 减少蛋白尿, 还可减少炎症和氧化应激密切相关因子产生。GLP-1 受体激动剂通过抑制炎症反应, 下调肿瘤坏死因子- α 的表达、减轻氧化应激反应, 从而保护肾功能。

关于不良反应方面, 大量的临床试验中均未观察到达格列净有严重低血糖的发生, 也没有低血压不良事件的报道。其不良反应主要集中在尿路感染、生殖器感染, 一项试验研究中显示, 达格列净组和安慰剂组生殖系统感染发生率分别为 3.9% ~ 6.6% 和 0.7%, 尿路感染的发生率分别为 3.9% ~ 6.9% 和 6.2%^[19]。本研究也显示无生殖系统感染, 每组尿路感染发生率为 5%, 且症状较轻, 经过抗感染治疗后好转, 尿路感染发生的机制可能和高糖环境有利于细菌繁殖有关, 多数患者在多饮水、改善卫生条件后, 基本无尿路感染发生。GLP-1RAs 具有葡萄糖浓度依赖性降糖效应, 故导致低血糖的发生率相对较低。3 项 RCT 研究中, 洛塞那肽治疗组仅恶心、呕吐两项胃肠道反应与对照组比较差异有统计学意义, 其严重程度主要为轻度, 这些胃肠道不良事件主要发生在试验的最初几周内, 很少导致治疗中断^[20-22]。本研究的观察组中, 也存在 15% 的胃肠道反应, 但症状较轻, 且数天后即可缓解。

综上所述, 由“二甲双胍、SGLT-2 抑制剂、GLP-1 受体激动剂”组成的“221”降糖方案, 具有降糖效果优、低血糖风险低、安全性高、保护胰岛功能、依从性高的特点, 同时也有显著的减重效果, 在调节血脂、血压、保护肾功能等方面均有获益, 值得临床推广, 尤其是合并超重/肥胖的 T2DM 患者。当然, 本研究所纳入的样本量不大, 治疗观察时间较短, 尚需进一步随访跟踪、观察患者的血糖、血脂、体重以及不良反应情况。

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 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409
- 2 Sheu W, Chan SP, Matawaran BJ, et al. Use of SGLT-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity: an Asian perspective and Expert recommendations [J]. Diabetes & Metabolism Journal, 2020, 44(1): 11-32
- 3 Shim K, Begum R, Yang C, et al. Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus [J]. World Journal

- of Diabetes, 2020, 11(1): 1-12
- 4 莫帅帅, 孙立娟. 超重/肥胖 2 型糖尿病患者腹部脂肪分布与胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(1): 57-59
- 5 Fadini GP, Zatti G, Baldi I, *et al.* Use and effectiveness of dapagliflozin in routine clinical practice. An Italian multicenter retrospective study[J]. Diabetes Obesity & Metabolism, 2018, 20(7): 1781-1786
- 6 梁斌, 李兰, 魏东. 聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者的临床疗效[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(2): 246-249
- 7 Jourdan T, Godlewski G, Kunos G. Endocannabinoid regulation of β -cell functions; implications for glycemic control and diabetes[J]. Diabetes, Obesity & Metabolism, 2016, 18(6): 549-557
- 8 陈颖, 夏明锋, 李小英. 体脂分布与糖尿病风险[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 9(4): 218-220
- 9 Davies MJ, Da D'Alessio, Fradkin J, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. Diabetes Care, 2018, 41(12): 2669-2701
- 10 朱延华, 翁建平. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂类药物的临床应用[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 10: 942-946
- 11 Anderson JE. Combining glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors to target multiple organ defects in type 2 diabetes [J]. Diabetes Spectrum, 2020, 33(2): 165-174
- 12 温彩霞, 杨晓燕, 徐卫娟, 等. 利拉鲁肽联合达格列净对超重或肥胖 2 型糖尿病患者肾功能、氧化应激以及内脏脂肪含量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(12): 2271-2274, 2297
- 13 菅小红, 徐建宾, 申晶. 达格列净对中心肥胖型新诊断 T2MD 患者 β 胰岛细胞功能和脂代谢紊乱的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(10): 63-66
- 14 Chen X, Lü X, Yang G, *et al.* Polyethylene glycol loxenate injections added to metformin effectively improve glycemic control and exhibit favorable safety in type 2 diabetic patients [J]. J Diabetes, 2017, 9(2): 158-167
- 15 姚璐, 武云涛, 田国祥, 等. 聚乙二醇洛塞那肽注射液联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者的疗效[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(5): 577-579
- 16 Millar P, Pathak N, Parthasarathy V, *et al.* Metabolic and neuroprotective effects of dapagliflozin and liraglutide in diabetic mice [J]. J Endocrinol, 2017, 234(3): 255-267
- 17 李芝, 李堃宜, 钟志鹏, 等. 聚乙二醇洛塞那肽联合达格列净治疗肥胖 2 型糖尿病患者的疗效及安全性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(9): 936-939
- 18 陈茜, 李奉其, 原苑, 等. 达格列净联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病患者疗效及对肝肾功能影响[J]. 创伤与急危重病医学, 2021, 9(3): 237-240
- 19 Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, *et al.* Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial [J]. BMC Med, 2013, 20(11): 43
- 20 Gao F, Lv X, Mo Z, *et al.* Efficacy and safety of polyethylene glycol loxenate as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(12): 2375-2383
- 21 Shuai Y, Yang G, Zhang Q, *et al.* Efficacy and safety of polyethylene glycol loxenate monotherapy in type 2 diabetes patients: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3a clinical trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(1): 116-124
- 22 Chen X, Lv X, Yang G, *et al.* Polyethylene glycol loxenate injections added to metformin effectively improve glycemic control and exhibit favorable safety in type 2 diabetic patients [J]. J Diabetes, 2017, 9(2): 158-167

(收稿日期: 2022-03-28)

(修回日期: 2022-04-15)

氟康唑联合乳杆菌对 RVVC 的疗效及免疫因子水平的影响

石文印 陈伟鸿 张亚娇 李 卫

摘 要 目的 探究口服氟康唑联合乳杆菌阴道用药在复发性外阴阴道假丝酵母菌病 (recurrent vulvovaginal candidiasis, RVVC) 患者中的疗效及对炎症指标水平的影响。**方法** 选取门诊确诊为 RVVC 的患者 120 例, 并采用随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 60 例, 对照组口服氟康唑, 观察组在此基础上予阴道置乳酸杆菌胶囊, 观察两组临床症状消失时间、疗效、不良反应

基金项目: 江苏省镇江市科技社会发展项目 (SH2021042); 江苏省镇江市重点研发计划项目 (SH2018045)

作者单位: 212000 镇江, 江苏大学附属第四医院

通信作者: 李卫, 硕士生导师, 电子信箱: Xmliwei50885@163.com