

· 临床研究 ·

# 不同降糖药物对合并乙型肝炎的 2 型糖尿病患者的控糖效果

周义录, 李健

自贡市第一人民医院药剂科, 四川 自贡 643000

**摘要:** **目的** 分析慢性乙型肝炎对新诊断 2 型糖尿病患者不同降糖药物控糖效果的影响。**方法** 选取 2015 年 6 月至 2017 年 6 月收治的 2 型糖尿病合并慢性乙型肝炎患者 45 例为观察组; 选择同期收治的单纯 2 型糖尿病患者 45 例为对照组。两组均接受相同降糖方案治疗, 此外观察组还给予恩替卡韦口服治疗, 0.5 g/次, 1 次/d。比较治疗前和治疗后 6 个月两组空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 及胰岛  $\beta$  细胞功能指数 (HOMA- $\beta$ ) 变化, 并比较观察组患者治疗前后肝功能指标及口服不同降糖药物前后 FBG、HbA1c 水平。**结果** 治疗后 6 个月, 两组 FBG、HbA1c 均低于治疗前, 且对照组低于观察组, HOMA- $\beta$  高于治疗前, 且对照组高于观察组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。观察组降糖药物治疗前、治疗后 6 个月丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、白蛋白 (Alb) 和总胆红素 (TBIL) 水平比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。二甲双胍治疗后 6 个月 FBG、HbA1c 均治疗前明显下降 ( $P < 0.05$ ), 而磺酰脲 (SU) 类、噻唑烷二酮 (TZD) 类治疗后 6 个月 FBG、HbA1c 与治疗前比较均无统计学差异 ( $P > 0.05$ ); 二甲双胍治疗后 6 个月 FBG 明显低于 SU 类, HbA1c 明显低于 SU 类、TZD 类 ( $P < 0.05$ )。**结论** 合并慢性乙型肝炎患者相比单纯 2 型糖尿病患者控糖效果差, 降糖药物是影响患者血糖控制的相关因素。

**关键词:** 2 型糖尿病; 慢性乙型肝炎; 降糖药物; 空腹血糖; 糖化血红蛋白; 胰岛  $\beta$  细胞功能指数

**中图分类号:** R 512.6<sup>+</sup>2 R 587.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)08-1091-04

## Effect of different hypoglycemic drugs on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with hepatitis B

ZHOU Yi-lu, LI Jian

Department of Pharmacy, Zigong First People's Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China

**Abstract: Objective** To analyze the effect of chronic hepatitis B on the effect of different hypoglycemic drugs on glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Forty-five patients with T2DM complicated with chronic hepatitis B who received treatment from June 2015 to June 2017 were selected as observation group, and 45 patients with T2DM who received treatment in the same period were selected as the control group. Both groups were treated with the same hypoglycemic regimen. In addition, the observation group was treated with entecavir orally, 0.5 g/time, once a day. The changes of fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and pancreatic beta cell function index (HOMA-beta) were compared between the two groups before and after treatment for 6 months, and the levels of FBG and HbA1c in the observation group before and after treatment as well as before and after oral administration of different antidiabetic drugs were compared. **Results** Six months after treatment, FBG and HbA1c in both groups were significantly lower than before treatment, and in the control group was significantly lower than those in the observation group, HOMA-beta was significantly higher than before treatment, and in the control group was significantly higher than those in the observation group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). There was no significant difference in the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), albumin (Alb) and total bilirubin (TBIL) before and 6 months after hypoglycemic drug treatment in the observation group ( $P > 0.05$ ). FBG and HbA1c decreased significantly after 6 months of metformin treatment ( $P < 0.05$ ), while FBG and HbA1c after 6 months of SU and TZD treatment had no significant difference ( $P > 0.05$ ). Six months after metformin treatment, FBG was significantly lower than SU treatment, HbA1c was significantly lower than SU and TZD treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compared with pure T2DM patients,

the T2DM patients combined with chronic hepatitis B have poor glyceemic control effect. Hypoglycemic drugs are the related factors affecting blood sugar control in patients with chronic hepatitis B.

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus; Chronic hepatitis B; Hypoglycemic drug; Fasting blood-glucose; Glycated hemoglobin; Homeostasis model assessment- $\beta$

2 型糖尿病发病机制尚不清楚,遗传、感染、膳食结构、睡眠等多种因素均可能致病<sup>[1]</sup>。慢性乙型肝炎为全球公共卫生问题之一,若不及时处理会进展成肝硬化、肝衰竭或肝癌,最终导致患者死亡。随着对慢性乙型肝炎认识的加深,乙型肝炎与血糖增高的关系慢慢被重视<sup>[2-3]</sup>。肝脏对人体血糖有重要调节作用,当肝损伤时会影响糖原分解,致使糖耐量异常,同时肝损伤会造成胰岛素分泌减少,葡萄糖利用异常,为此临床慢性乙型肝炎合并 2 型糖尿病比较常见。有报道称,乙型肝炎引发的 2 型糖尿病率为 10.5%,酒精中毒相关肝纤维化引发糖尿病占 18.7%<sup>[4]</sup>。Huo 等<sup>[5]</sup>研究发现,糖尿病是乙型肝炎所致肝细胞癌术后复发的独立危险因素。可见慢性乙型肝炎与糖尿病相互影响,且血糖良好控制被认为是慢性乙型肝炎合并糖尿病病情稳定的基础。目前关于乙型肝炎合并糖尿病治疗方法及其疗效相关报道较多。亢西等<sup>[6]</sup>发现血糖控制前提下,合并 2 型糖尿病对慢性乙型肝炎干扰素治疗效果无影响。俞晓玲等<sup>[7]</sup>研究表明果糖注射液对慢性乙型肝炎合并 2 型糖尿病患者血糖无影响。但目前关于慢性乙型肝炎对 2 型糖尿病患者血糖控制的影响相关报道尚少,特别是对不同降糖药物控糖效果的影响。基于此,本研究通过比较单纯 2 型糖尿病与慢性乙型肝炎合并 2 型糖尿病患者治疗前后血糖等指标及不同降糖药物治疗前后血糖变化,以期为临床相关疾病血糖控制提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 6 月至 2017 年 6 月收治的 2 型糖尿病合并慢性乙型肝炎患者 45 例为观察组;选择同期收治的单纯 2 型糖尿病患者 45 例为对照组。纳入标准:符合 2 型糖尿病相关诊断标准<sup>[8]</sup>,且均为新诊断患者;观察组慢性乙型肝炎既往明确诊断,符合相关诊断标准<sup>[9]</sup>,乙肝表面抗原标记物阳性,入组前 6 个月未接受抗病毒干预;体质指数(BMI)18~30;既往无糖尿病病史及家族史;均为住院患者;患者和(或)家属知情并签订同意书。排除标准:1 型糖尿病;酗酒;严重糖尿病病变;慢性乙型肝炎患者中明确发生肝硬化、肝衰竭或肝细胞癌者;严重器质性病变;有除慢性乙型肝炎外的其他肝炎病史;依从性或配合度差;相关资料不全者。两组患

者性别、年龄、病程、BMI 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程 (年, $\bar{x} \pm s$ )	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$ )
观察组	45	25/20	66.00 $\pm$ 8.31	8.72 $\pm$ 1.09	24.60 $\pm$ 2.43
对照组	45	27/18	65.74 $\pm$ 8.40	8.80 $\pm$ 1.15	24.50 $\pm$ 2.32
$\chi^2/t$ 值		0.182	0.148	0.339	0.200
$P$ 值		0.670	0.883	0.736	0.842

**1.2 方法** 两组患者采取相同的降糖方案,如盐酸二甲双胍肠溶片(北京利龄恒泰药业,国药准字 H11021560)口服,0.5~2.0 g/d;磺酰脲(sulfonated urea, SU)类降糖药或噻唑烷二酮(thiazolidinedione, TZD)类降糖药物等。根据患者情况确定具体用药剂量,严格按照医嘱用药。观察组另给予恩替卡韦分散片(正大天晴药业,国药准字 H20100019)口服 0.5 g/次,1 次/d。对所有患者进行健康宣教、饮食指导。

**1.3 观察指标** 治疗后 6 个月门诊复查,复查率为 100.00%。于治疗前、治疗后 6 个月通过血糖测试仪(三诺生物)测定患者空腹血糖(FBG)水平;通过全自动糖化血红蛋白仪(美国 BIO-RAD 公司)测定糖化血红蛋白(HbA1c)水平,计算胰岛  $\beta$  细胞功能指数( $\text{HOMA-}\beta$ ) =  $\text{FBG} \times \text{空腹胰岛素} / 22.5$ ;另外行肝功能检查,主要包括谷丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(Alb)及总胆红素(TBIL)。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 20.0 软件处理数据。计数资料以%表示,行  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,行独立样本  $t$  检验及配对  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组治疗前后 FBG、HbA1c、HOMA- $\beta$  比较** 两组治疗前 FBG、HbA1c、HOMA- $\beta$  比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。治疗后 6 个月,两组 FBG、HbA1c 均低于治疗前,且对照组低于观察组,HOMA- $\beta$  高于治疗前,且对照组高于观察组,差异有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 2。

**2.2 观察组治疗前后肝功能指标比较** 观察组降糖药物治疗前、治疗后 6 个月 ALT、AST、TBIL、Alb 水平

比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

2.3 观察组不同降糖药物口服效果 二甲双胍治疗后 6 个月 FBG、HbA1c 均治疗前明显下降( $P < 0.05$ ),而 SU 类、TZD 类治疗后 6 个月 FBG、HbA1c 与治疗前比较均无统计学差异( $P > 0.05$ );二甲双胍治疗后 6 个月 FBG 明显低于 SU 类,HbA1c 明显低于 SU 类、TZD 类( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 两组治疗前后 FBG、HbA1c、HOMA- $\beta$  比较

( $n = 45, \bar{x} \pm s$ )

组别	时间	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)	HOMA- $\beta$
观察组	治疗前	8.30 $\pm$ 1.52	7.73 $\pm$ 1.12	90.15 $\pm$ 9.32
	治疗后 6 个月	7.71 $\pm$ 1.23	7.21 $\pm$ 0.63	111.70 $\pm$ 14.64
	<i>t</i> 值	2.024	2.715	8.330
	<i>P</i> 值	0.046	0.008	0.000
对照组	治疗前	8.32 $\pm$ 1.60	7.80 $\pm$ 1.05	93.20 $\pm$ 10.45
	治疗后 6 个月	6.79 $\pm$ 1.45 <sup>a</sup>	6.92 $\pm$ 0.53 <sup>a</sup>	129.53 $\pm$ 11.12 <sup>a</sup>
	<i>t</i> 值	4.753	2.363	6.506
	<i>P</i> 值	0.000	0.020	0.000

注:与观察组治疗后比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ 。

表 3 观察组降糖药物治疗前后肝功能指标比较

( $n = 45, \bar{x} \pm s$ )

时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)	Alb(g/L)
治疗前	63.50 $\pm$ 18.89	51.78 $\pm$ 21.56	17.34 $\pm$ 5.21	40.63 $\pm$ 8.95
治疗后 6 个月	67.23 $\pm$ 20.12	60.01 $\pm$ 20.17	18.30 $\pm$ 6.42	44.28 $\pm$ 11.45
	<i>t</i> 值	0.907	1.870	0.779
	<i>P</i> 值	0.367	0.065	0.438

表 4 观察组患者不同降糖药物口服效果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

降糖药物	例数	时间	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)
二甲双胍	22	治疗前	8.41 $\pm$ 1.50	7.72 $\pm$ 1.24
		治疗后 6 个月	6.72 $\pm$ 1.03 <sup>a</sup>	7.00 $\pm$ 0.81 <sup>a</sup>
SU 类	14	治疗前	8.31 $\pm$ 1.45	7.80 $\pm$ 1.02
		治疗后 6 个月	7.90 $\pm$ 1.21 <sup>b</sup>	7.61 $\pm$ 0.54 <sup>b</sup>
TZD 类	9	治疗前	8.30 $\pm$ 1.45	7.70 $\pm$ 1.12
		治疗后 6 个月	7.21 $\pm$ 1.33	7.64 $\pm$ 0.63 <sup>b</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与二甲双胍比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

相关研究发现,肝硬化患者中糖尿病发生率为 16.7% ~ 27.4%,早期症状无特异性,主要表现为餐后血糖水平上升,建议需监测患者糖代谢指标(FBG、HbA1c)<sup>[10-11]</sup>。目前临床治疗慢性乙型肝炎以核苷酸类似物、干扰素类药物为主,前者包括恩替卡韦、拉米夫定等<sup>[12-13]</sup>,后者包括干扰素  $\alpha$ -2b 注射液、聚乙二醇干扰素等。慢性乙型肝炎防治指南指出,血糖控制不当的糖尿病是干扰素治疗相对禁忌症。袁保慧<sup>[14]</sup>研究表明,血糖控制前提下,合并糖尿病对慢性乙型肝炎采取干扰素治疗不增加风险,也不影响患者对药物的敏感性。王军英等<sup>[15]</sup>研究发现,慢性乙型

肝炎合并糖尿病患者血清乙型肝炎病毒核糖核酸(HBV-DNA)载量与 FBG、HbA1c 上升可能相关。HBV-DNA 载量越高,提示机体肝功能损害越严重,进一步影响肝脏调节血糖功能,表现出 FBG、HbA1c 显著上升<sup>[16-17]</sup>。对此临床针对慢性乙型肝炎合并 2 型糖尿病患者,建议行抗病毒、降糖干预等综合干预,一般以乙型肝炎治疗为首位,降糖干预为辅助,同时需密切监测患者糖代谢指标。

根据上述表述可见慢性乙型肝炎与糖尿病之间存在关联性,两者相互影响。且目前多从血糖控制方面入手,分析干扰素、核苷酸类似物或其他药物治疗慢性乙型肝炎合并糖尿病的风险,而少有文献报道 2 型糖尿病合并慢性乙型肝炎对血糖控制的影响。本研究以单纯 2 型糖尿病为对照组,以 2 型糖尿病合并慢性乙型肝炎为观察组,均给予相同降糖方案(二甲双胍、SU 类或 TZD 类降糖药物)干预,且针对慢性乙型肝炎采取恩替卡韦分散片治疗。结果显示,相比单纯 2 型糖尿病患者,合并慢性乙型肝炎的 2 型糖尿病患者治疗后 6 个月 FBG、HbA1c 显著增高,HOMA- $\beta$  显著降低,与寿岚等<sup>[18]</sup>研究结果基本相符,提示慢性乙型肝炎对 2 型糖尿病患者降糖药物干预效果有一定的影响,该学者认为可能与患者主观依从性、药物选择、治疗积极性等有关。本研究尚未对两组患者自我管理能力、药物治疗等进行调查评估,但对所有患者均进行相同的健康宣教、饮食指导等干预,可初步肯定慢性乙型肝炎对血糖水平有影响,分析其原因为肝脏为葡萄糖摄取、合成、代谢重要场所,HBV 感染不仅能促使干细胞炎性坏死,导致胰岛素减少,引发胰岛素抵抗,而且肝细胞损伤后致使糖原合成酶等于肝脏中合成速度放慢,摄取及利用葡萄糖能力下降,进而导致血糖上升。本研究还发现观察组治疗前后肝功能相关指标比较均无统计学差异,提示降糖药物干预对 2 型糖尿病合并慢性乙型肝炎患者肝功能无影响,安全性较高。

另外,本研究还对不同降糖药物治疗 2 型糖尿病合并慢性乙型肝炎患者控糖效果进行分析。结果显示,相比 SU 类、TZD 类降糖药物,二甲双胍治疗后 6 个月 FBG、HbA1c 显著低,提示二甲双胍仍为 2 型糖尿病合并慢性乙型肝炎患者治疗首选药物。而 SU 类、TZD 类降糖药物治疗前后糖代谢指标比较无统计学差异,一方面可能与其样本例数少有关,另一方面是因为 SU 类、TZD 类降糖药物分别通过促胰岛素分泌、加胰岛素敏感度达到控制血糖的目的,因此对合并慢性乙型肝炎的患者来说效果不是很理想。高凌等<sup>[19]</sup>研究发现,二甲双胍有辅助降血压、改善脂质代

谢紊乱、调节肝脏代谢等多重作用,且对 HBV 复制、肝功能无明显影响,认为二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并慢性乙肝安全有效。Donadon<sup>[20]</sup>发现,二甲双胍治疗能有效减少 2 型糖尿病患者肝癌发生危险度。对此,建议对 2 型糖尿病合并慢性乙型肝炎患者首选二甲双胍治疗,若患者不耐受该药物,则考虑选择达格列净等钠依赖性葡萄糖转运子-2 抑制剂治疗,其主要通过抑制肾脏重吸收葡萄糖以降血糖,部分还可降血压。

综上所述,2 型糖尿病合并慢性乙型肝炎者血糖控制相比单纯 2 型糖尿病较差。SU 类、TZD 类、二甲双胍对合并慢性乙型肝炎的 2 型糖尿病患者血糖控制效果不一,建议优先选择二甲双胍治疗合并慢性乙型肝炎的 2 型糖尿病。受本研究样本例数少影响,未对除 SU 类、TZD 类药物、二甲双胍外的降糖药物分析,关于这一点有待日后通过大样本深入分析。另外,血糖控制与否可能还与患者自我管理能力和用药依从性等多种因素有关,有待日后进一步探讨。

#### 参考文献

[1] 杜飞,张锦前. 乙型肝炎病毒相关 2 型糖尿病及其发病机制[J]. 临床误诊误治,2012,25(11):92-94.

[2] 陈金强,陈子安. 乙型病毒性肝炎并发肝源性糖尿病临床分析[J]. 浙江临床医学,2015,17(6):943-944.

[3] 孙芳芳,匡洪宇. 慢性乙型肝炎与糖尿病的研究进展[J]. 医学综述,2012,18(11):1729-1732.

[4] Pazhanivel M, Jayanthi V. Diabetes mellitus and cirrhosis liver[J]. Minerva Gastroenterol Dietol,2010,56(1):7-11.

[5] Huo TI, Wu JC, Lui WY, et al. Diabetes mellitus is a recurrence-independent risk factor in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma undergoing resection[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2003,15(11):1203-1208.

[6] 亢西,王芳. 干扰素  $\alpha$ -2b 注射液治疗慢性乙型肝炎合并 2 型糖尿病临床研究[J]. 传染病信息,2013,26(2):115-117.

[7] 俞晓玲,胡盈莹,赖延锦,等. 果糖注射液对慢性乙型肝炎合并

糖尿病患者血糖影响的研究[J]. 中国医院用药评价与分析,2016,16(2):154-156.

- [8] 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]. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):893-942.
- [9] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会,南方医科大学南方医院肝病中心,北京大学人民医院肝病研究所. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J]. 实用肝脏病杂志,2016,19(3):389-400.
- [10] 黄海滨,陈建荣,俞智华. 肝硬化并发肝源性糖尿病临床特点分析[J]. 实用肝脏病杂志,2013,16(2):163-164.
- [11] 张雪红,黄亚雄,喻淑平,等. 乙型肝炎肝硬化合并肝源性糖尿病临床特点及相关因素分析[J]. 医学临床研究,2015,32(6):1183-1186.
- [12] 张洪玲,权海燕,林梅花,等. 国产恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化患者 52 周疗效分析[J]. 实用肝脏病杂志,2016,19(6):726-727.
- [13] 杨军,魏敏,李艳芳. 两种核苷(酸)类药物治疗乙型肝炎肝硬化伴肝源性糖尿病的疗效比较[J]. 河北医学,2017,23(3):442-445.
- [14] 袁保慧. 聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎合并糖尿病患者临床分析[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(33):3703-3705.
- [15] 王军英,薛连彬,王军媛,等. 慢性乙型肝炎合并糖尿病患者血清 HBV-DNA 载量与空腹血糖、HbA1c 变化的相关性[J]. 实用预防医学,2016,23(7):841-842.
- [16] Garcia-Compean D, Jaquez-Qintana JO, Lavalle-Gonzalez FJ, et al. T-he prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis: a prospective study[J]. Ann Hepatol,2012,11(2):240-248.
- [17] 丁美琳,苏磊,林敏. 2 型糖尿病住院患者乙型肝炎病毒血清学标志物定量检测[J]. 广东医学,2014,35(23):3715-3717.
- [18] 寿岚,娄国强. 2 型糖尿病合并慢性乙肝对血糖控制的影响分析[J]. 中国临床药理学与治疗学,2016,21(9):1046-1049.
- [19] 高凌,叶惠凤. 二甲双胍对糖尿病合并乙型肝炎患者的影响[J]. 临床内科杂志,2015,32(11):758-760.
- [20] Donadon V. Glycated hemoglobin and antidiabetic strategies as risk factors for hepatocellular carcinoma[J]. WJG,2010,16(24):3025.

收稿日期:2018-12-30 修回日期:2019-01-22 编辑:王国品