

分类号：R587

密 级：公开

北京市部分社区 2 型糖尿病患者国家基本 降糖药物覆盖率及达标治疗药品费用 比较的研究

**A survey on the coverage rate of the hypoglycemic agents
in the national essential medicine list and drug
cost-effectiveness analysis during the course of
treat-to-target therapy among patients with type 2
diabetes in Beijing communities**

作者姓名：陈 敏

学科专业：内科学（内分泌与代谢病学）

导 师：窦京涛 教授

答辩委员会主席：

论文答辩日期：二〇一三年五月十四日

院校地址：北京市复兴路 28 号

邮政编码：100853

解放军医学院 研究生学位论文原创性声明

秉承我院“忠诚、敬业、和谐、创新”的学风，本人声明：所呈交的论文是我本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的研究成果，也不含为获得我院或其他教育机构的学位及证书而使用过的材料，对本文的研究作出贡献的个人或集体，均已在文中做了明确的说明并表示谢意。

申请学位论文与资料若有不实之处，本人承担一切相关责任。

论文作者签名：

日期：

指导教师签名：

日期：

解放军医学院 研究生学位论文版权使用授权书

本人保证毕业离院后，发表论文或使用论文工作成果时署名为军医进修学院或解放军总医院。学院有权保留并向国家有关部门或机构送交论文原件、复印件和电子版本，可以采用影印、缩印、扫描或其它手段保存论文以供被查阅和借阅。学院可以公布学位论文的全部或部分内容（保密内容除外）。

论文作者签名：

日期：

指导教师签名：

日期：

目 录

英文缩写词表	1
中文摘要	3
英文摘要	7
前 言	11
正 文	11
1. 对象和方法	12
2. 结 果	16
3. 讨 论	28
4. 结 论	36
参考文献	36
文献综述	41
附 录	54
1. 知情同意书	54
2. 病例报告表	55
简 历	61
致 谢	63

英文缩写词表

英文缩写	英文全名	中文全名
ADA	American Diabetes Association	美国糖尿病协会
BMI	body mass index	体重指数
DDD	defined daily dose	药物限定日剂量
DDDC	defined daily dose consumption	限定日均费用
DM	diabetes mellitus	糖尿病
FBG	fasting blood glucose	空腹血糖
FDA	Food and Drug Administration	美国食品和药物管理局
HbA1c	glycosylated hemoglobin A1c	糖化血红蛋白
IDF	International Diabetes Federation	国际糖尿病联盟
OGTT	oral glucose tolerance test	口服葡萄糖耐量试验
PBG	postprandial blood glucose	餐后血糖
PDD	prescribed daily dose	处方日均剂量
T2DM	type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病
WHO	World Healthy Organization	世界卫生组织

北京市部分社区 2 型糖尿病患者国家基本降糖药物覆盖率及达标 治疗药品费用比较的研究

中文摘要

目的

了解北京市不同区域社区2型糖尿病患者降糖达标治疗过程中所用《国家基本药物目录》中降糖药物（简称国家基本降糖药物）的覆盖率、治疗更改原因和药品费用情况。

方法

分别于2011年1~3月和2013年3月纳入北京市5个社区卫生服务中心（西城月坛、石景山苹果园、丰台花乡、怀柔龙山和大兴黄村社区卫生服务中心）的2型糖尿病患者共1001例。在基线时，对患者进行有关糖尿病治疗方面的问卷调查，同时完善体格检查和糖化血红蛋白测定。之后由社区医生对患者进行以HbA1c<7%为控制目标的血糖管理，每3个月随访1次，随访期间记录患者降糖药物的使用和更改情况，以及血糖控制水平。1年后复查并分析比较：1. 基线和随访1年时患者一般状况、糖化血红蛋白和国家基本降糖药物覆盖率的变化；2. 患者在治疗过程中更改药物的原因；3. 每种国家基本降糖药物的用药频度和日均费用。

结果

1. 基线人群一般情况：总人群HbA1c控制率(HbA1c<7%)为33.6%，5个社区存在差异($\chi^2=111.778$, $P<0.05$)。苹果园和月坛社区虽然患者年龄偏大、病程偏长，但这两个社区的BMI相对较小，且HbA1c控制率(33.7%和56.3%)较好。龙山、花乡和黄村社区的患者虽然年龄较轻、病程相对略短，但BMI相对较大，其中龙山和花乡社区HbA1c控制率(23.4%和2.7%)较差，而黄村社区HbA1c控制率较好

(44.6%)。

2. 基线时国家基本降糖药物覆盖率比较：7种国家基本降糖药物覆盖率比较，差异存在统计学意义 ($\chi^2=1287.8$, $P<0.05$)，其中阿卡波糖、二甲双胍和重组人胰岛素的覆盖率较高，分别为46.4%、41.6%和29.1%，格列美脲和格列吡嗪的覆盖率为8.6%和6.2%，格列本脲和动物胰岛素的覆盖率最低，分别为1%和0.2%。5个社区患者中应用国家基本降糖药物覆盖率比较，差异存在统计学意义 ($\chi^2=21.781$, $P<0.05$)，其中苹果园、月坛和龙山社区患者中应用国家基本降糖药物覆盖率较高，分别为90.2%、92.8%和95.1%，而花乡和黄村社区较低，分别为84.5%和81.2%。5个社区患者中应用2012版国家基本降糖药物的比例 (90.4%) 明显高于应用2009版目录药物的比例 (45.0%) ($\chi^2=472.763$, $P<0.05$)。

3. 随访1年后情况：总人群HbA1c控制率达到53.6%，较基线时明显提高 ($\chi^2=77.264$, $P<0.05$)。7种国家基本降糖药物覆盖率存在差异 ($\chi^2=1320.70$, $P<0.05$)，其中拜糖平、二甲双胍和重组人胰岛素的覆盖率仍然较高，分别为49.7%、36.3%和30.4%，格列美脲和格列吡嗪的覆盖率为6.3%和2.2%，格列本脲和动物胰岛素的覆盖率仍最低，分别为0.4%和0.0%。随访1年后格列吡嗪覆盖率 (2.2%) 较基线水平 (6.2%) 下降，余6种国家基本降糖药物覆盖率与基线水平比较，差异无统计学意义 ($\chi^2=10.296$, $P=0.001$)。随访1年后患者中应用2012版国家基本降糖药物的比例 (85.5%) 仍明显高于应用2009版目录药物的比例 (37.4%)，差异有统计学意义 ($\chi^2=376.367$, $P<0.05$)。

4. 治疗过程中患者更改药物的原因：随访半年时23.6%的患者更改了药物，其主要原因为血糖控制不佳，占68.8%；其次为个人因素，占26.5%。4个社区患者更改药物原因的构成比不同 ($\chi^2=40.922$, $P<0.05$)，苹果园、月坛和花乡社区患者更

改药物的主要原因为血糖控制不佳，比例分别为80.6%、73.7%和87.5%。龙山社区患者更改药物的主要原因为个人因素，占53.8%。随访1年时有27.2%的患者更改了药物，随访半年和1年时患者更改药物原因的构成比比较，差异无统计学意义（ $\chi^2=4.701$ ， $P=0.319$ ）。随访1年期间磺脲类药物被更改的比例最高，为51.1%。尽管各类药物被更改原因的构成比存在差异（ $\chi^2=31.614$ ， $P<0.05$ ），但每类药物被更改的原因依次为血糖控制不佳、个人因素和药物不良反应。7种国家基本降糖药物更改原因构成比比较，差异无统计学意义（ $\chi^2=25.176$ ， $P=0.396$ ）。

5. 不同药物药品费用比较：随访1年间7种国家基本降糖药物以WHO的限定日剂量（DDD值）计算，其用药频度（DDDs）由高至低排序依次为重组人胰岛素、阿卡波糖、二甲双胍、格列美脲、格列吡嗪、格列本脲和动物源胰岛素；日均费用（DDDc）由高至低排序依次为阿卡波糖、重组人胰岛素、格列美脲、二甲双胍、动物源胰岛素、格列吡嗪和格列本脲。以处方日均日剂量（PDD）计算，用药频度（PDDs）由高至低排序前3位的分别是阿卡波糖、二甲双胍和重组人胰岛素；日均费用（PDDc）由高至低排序前3位是格列美脲、重组人胰岛素和阿卡波糖。此外在非国家基本降糖药物中格列喹酮使用频率较高，经济负担较轻，在全部16种降糖药物中其DDDs由高至低排序在第4位，DDDc由低至高排序也在第4位。

6. 不同治疗方案药品费用比较：在单药治疗方案随访1年未更改药物且HbA1c<7%的人群中，与应用非国家基本降糖药物患者比较，应用2009版国家基本降糖药物患者的基线HbA1c水平和病程无差异，而患者BMI偏大，年龄偏小，降糖药费用更低。在2种及2种以上药物治疗方案随访1年未更改药物且HbA1c<7%的人群中，联用胰岛素治疗的患者病程最长、基线HbA1c水平最高，药品费用也最高为（4852.99±1918.03）元；而联用二甲双胍口服药治疗的患者BMI较大，年龄较轻，药

品费用较低为(2619.35±1392.24)元。

结论

1. 国家基本降糖药物中阿卡波糖、二甲双胍和重组人胰岛素的覆盖率较高，而格列本脲和动物胰岛素的覆盖率极低，几乎无人应用。2012年版的国家基本降糖药物较2009年版可更好地满足北京社区2型糖尿病患者的需求。

2. 北京社区患者在降糖治疗过程中容易因个人因素更改降糖药物，依从性不佳。

3. 国家基本降糖药物中，二甲双胍的用药频度高，而日均费用低；格列美脲的用药频度和日均费用居中；阿卡波糖和重组人胰岛素虽然用药频度高，但日均费用负担较重；格列吡嗪、格列本脲和动物源胰岛素虽然日均费用负担很轻，但是使用频度较低。

4. 在血糖控制良好（HbA_{1c}<7%）的人群中，联合应用胰岛素的患者病程较长，药品费用负担更重。

5. 格列喹酮虽然未被列入国家基本降糖药物，但是该药在社区糖尿病患者中用药频度高，日均费用较低。

关键词 国家基本降糖药物；糖尿病，2型；社区管理；覆盖率；药品费用

A survey on the coverage rate of the hypoglycemic agents in the national essential medicine list and drug cost-effectiveness analysis during the course of treat-to- target therapy among patients with type 2 diabetes in Beijing communities

Abstract

Objective

To investigate the coverage rate of the hypoglycemic agents in national essential medicine list, the reasons for which the patients changed the hypoglycemic agents, and the costs of medicines among patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Beijing communities.

Methods

A total number of 1001 patients with T2DM were enrolled from five community health service centers in Beijing. The five health service centers were in Pingguoyuan, Yuetan, Huaxiang, Longshan and Huangcun communities respectively. Questionnaires and physical examination were conducted among them. HbA1c was measured at a central laboratory. Then after the patients were followed up for 1 year, the data of the characteristics of the patients, the proportion of the patients with HbA1c less than 7%, the coverage rate of the hypoglycemic agents, the reasons for which the patients changed the drugs, and the costs of medicines were performed to analysis.

Results

1. According to the baseline data, the proportion of the patients with HbA1c less than 7% in Yuetan(56.3%), Huangcun(44.6%) and Pingguoyuan(33.7%) community health service centers were better than that in Longshan(23.4%) and Huaxiang(2.7%) community health service centers.

2. The coverage rates of the seven hypoglycemic agents in national essential medicine list were significantly different ($\chi^2=1287.8$, $P<0.05$) . The coverage rates of acarbose(46.4%), metformin(41.6%) and human insulin(29.1%) were higher than that of glimepiride(8.6%), glipizide (6.2%), glibenclamide (1%) and animal insulin(0.2%). The coverage rates of using the hypoglycemic agents in national essential medicine list were also significantly different in five community health service centers. The highest rate

of using the hypoglycemic agents in national essential medicine list was in Longshan center (95.1%). The coverage rate of using the hypoglycemic agents in national essential medicine list in 2012(90.4%) was significantly higher than that in 2009(45.0%).

3. After the 1 year follow-up, the proportion of the patients with HbA1c less than 7% (53.6%) was higher than that at baseline(33.6%). The coverage rates of acarbose(49.7%), metformin(36.3%) and insulin(30.4%) were also higher than that of glimepiride(6.3%), glipizide (2.2%), glibenclamide(0.4%) and animal insulin(0.0%). There were no significant differences among the other six antidiabetic drugs except glipizide in national essential medicine list between the two stage. The coverage rate of glipizide was lower after the 1 year follow-up(2.2%) than that at baseline(6.2%).

4. There were 23.6% and 27.2% of patients who changed the drug therapy after 6 and 12 months follow-up. The main reason that patients changed the antidiabetic drugs was the poor blood glucose control (68.8%). The second reason was personal factors(26.5%). The ratio of the patients who changed the sulfonylureas(51.1%) was the biggest during the 1 year follow-up. Though there were significant differences in the ratio of the reasons that the patients changed the drugs, bad control of glucose, personal factors and drug adverse reaction were the main reasons when the therapies were changed.

5. During the follow-up, the DDDs of the drugs from high to low was human insulin, acarbose, metformin, glimepiride, glipizide, glibenclamide and animal insulin respectively. The DDDc of the drugs from high to low was acarbose, human insulin, glimepiride, metformin, animal insulin, glipizide and glibenclamide. Top 3 drugs in order of the PDDs from high to low were acarbose, metformin and human insulin respectively. Top 3 drugs in order of the PDDc from high to low were glimepiride, acarbose, and human insulin. Among the sixteen kinds of drugs, the frequency of using gliquidone was higher and the average cost was lower than the other antidiabetic drugs not in national essential medicine list.

6. Among the patients whose HbA1c were less than 7% and used only one antidiabetic drug with no change during the course of therapy, the costs of using the antidiabetic drugs in national essential medicine list in 2009 were significantly lower than that in 2012. Among the patients whose HbA1c were less than 7% and used two or more kinds of drugs with no change during the course of therapy, the costs of using the

antidiabetic drugs combined with insulin was higher than that of using combined with metformin.

Conclusion

1. The hypoglycemic agents in national essential medicine list in 2012 could meet the current need of residents with type 2 diabetes mellitus better than that in 2009 in Beijing communities.

2. The patients in Beijing communities were liable to change the drug therapy by personal reasons.

3. The DDDs and DDDc of metformin were better than that of the other antidiabetic drugs in national essential medicine list.

4. The patients who used antidiabetic drugs combined with human insulin should spend more than those used antidiabetic drugs combined with metformin.

5. Though gliquidone has not been listed in the national essential medicine catalogue, its frequency of application was higher and its average daily cost was lower than the other antidiabetic drugs not in national essential medicine list.

Key words: National essential antidiabetic drugs; Diabetes mellitus, type 2; Community management; The coverage rate of the hypoglycemic agents ; Costs of medicines.

前 言

随着社会经济的不断发展,人民生活水平的不断提高,人们不良生活方式也随之形成,糖尿病患者的数量正在以惊人的速度在全球范围内迅速增加。据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)报告,2010年全世界43亿人口中6.6%为糖尿病患者,总人数达2.85亿,较2007年增加了3900万。预计到2030年,糖尿病患病人数将达到4.38亿,发展中国家和发达国家糖尿病患者将分别增长69%和20%^[1]。杨文英等^[2]于2007年~2008年间对我国糖尿病患病率调查结果显示,20岁以上成人2型糖尿病患病率已接近发达国家水平为9.7%,总患病人数达9200万以上。其中北京地区是我国糖尿病患病率最高的地区之一,城镇成人糖尿病患病率超过10%^[3]。糖尿病导致的各种慢性并发症不仅严重影响着患者的生活质量和生存时间,也给其家庭和社会带来了沉重的经济负担。2012年美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)调查显示占美国人口7%的已诊断的糖尿病患者其治疗费用为2450亿美元,较2007年增长41%,有糖尿病患者的年均医疗费用是非糖尿病人群的2.3倍^[4]。2010年11月14日的联合国糖尿病日上,中华医学会糖尿病分会和IDF联合发布的“中国糖尿病社会经济影响研究”报告称,中国内地年糖尿病治疗费用已达1734亿元人民币,占全国医疗总开支的13%。现有研究^[5]已证实控制血糖接近正常水平可长期明显降低并发症的发生和发展。降糖药物是目前治疗糖尿病的主要方式,因此安全、有效、经济和合理地应用降糖药物使血糖达标对治疗糖尿病和预防并发症的发生和发展尤为重要。

基本药物制度是世界卫生组织(World Healthy Organization, WHO)在1977年为了推广合理用药而提出的,旨在使其成员国特别是发展中国家的大部分人口得到基本药物供应,每两年更新1次^[6]。基本药物是根据公共卫生相关性、安全性和有效性以及成本-效果等证据遴选出的,是满足人们重点卫生服务所需要的药物^[7]。我国于1979年开始探索制订国家基本药物制度,2009年8月正式启动实施,目前正在使用的是在2009年8月由国务院深化医药卫生体制改革领导小组办公室发布的《国家基本药物目录(基层医疗卫生机构配备使用部分)》(2009版),其中将动物胰岛素注射液以及二甲双胍、格列吡嗪和格列本脲口服常释剂型4种药物列为糖尿病治疗的基本用药^[8]。依据每3年调整一次的原则,最新的《国家基

本药物目录》（2012 年版）已于 2013 年 3 月正式公布，将自 2013 年 5 月 1 日起实施，该目录中新增加了阿卡波糖、格列美脲和重组人胰岛素注射液 3 种糖尿病治疗的基本用药^[9]。社区卫生服务中心作为卫生服务的最基层单位，在全民基本医疗保障体系建设中起着不可替代的重要作用，是国家基本药物最广泛的实施机构，其降糖药物的使用情况直接反映了该地区糖尿病防治和管理的水平。目前国内尚无有关社区糖尿病患者治疗达标过程中国家基本降糖药物覆盖率的研究，为此我们对北京市不同城区的 5 个社区卫生服务中心 1001 例成人 2 型糖尿病患者降糖药物的应用和血糖控制水平进行调查，采取社区医疗管理结合医院转诊的模式由社区医生对患者进行以糖化血红蛋白达标为目的的干预治疗，随访 1 年后分析治疗过程中社区糖尿病患者国家基本降糖药物的覆盖率、治疗更改原因和药品费用的情况，为制订和规范管理糖尿病防治政策提供基本资料和参考建议。

对象和方法

一、研究对象

分别于 2011 年 1~3 月和 2013 年 3 月纳入北京市 5 个社区卫生服务中心的 2 型糖尿病患者共 1001 例，分别为西城月坛社区卫生服务中心（208 例）、石景山苹果园社区卫生服务中心（338 例）、丰台花乡社区卫生服务中心（110 例）、怀柔龙山社区卫生服务中心（244 例）和大兴黄村社区卫生服务中心（101 例）。选择这 5 个社区的理由为它们分别来自经济发展的不同区域，其社区糖尿病管理模式也不尽相同，有利于全面反映北京市社区的情况。其中月坛和苹果园社区均为医疗条件较好的成熟社区，已有 10 年以上采取社区医疗管理结合三级医院转诊模式进行糖尿病慢性病管理的经验；龙山和黄村社区位于郊区，花乡社区位于丰台城乡结合部地带。纳入标准：本社区年龄 ≥ 18 岁的常住人口，有北京市基本医疗保险，每年在本社区卫生站就诊次数 ≥ 4 次，符合 1999 年 WHO 2 型糖尿病诊断标准（新发患者指糖尿病确诊时间在本次调查时间前半年内）。排除标准：依从性差、不能配合随访者。入选患者平均年龄 (62.16 ± 11.76) 岁（19 岁~91 岁），男性 440 例（44.0%）、女性 561 例（56.0%），BMI (25.87 ± 3.39) kg/m²；入选既往糖尿病患者 753 例（75.2%），病程 (10.17 ± 7.11) 年，新诊断患者 248 例（24.8%）；入选患者存在合并症（包括高血压、脑卒中、冠心病、糖尿病周围血管和微血管病变）的比例为 85.2%（753/1001）。对 5 个社区的患者进行随访，每 3 个月随访 1 次，至

2013 年 4 月完成了其中 4 个社区为期 1 年的随访, 最终完成随访并记录完整资料的患者占 85.8% (772/900), 黄村社区因随访时间尚未到 1 年故未将该社区患者随访的数据纳入 1 年后的数据统计。(表 1)

表 1. 各社区基线和随访 1 年后患者人数 (例)

	基线	随访 1 年后
苹果园社区	338	330
月坛社区	208	196
花乡社区	110	53
龙山社区	244	193
以上 4 个社区总人数	900	772
黄村社区	101	时间未到
全部 5 个社区总人数	1001	

二、研究方法

基线时对入选患者进行现状问卷调查、体格检查、指尖毛细血管血糖和 HbA1c 的测定。之后据患者病情按照 2010 年中华医学会糖尿病学分会制订的《中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)》中 HbA1c<7%的控制目标^[10], 在生活方式干预的基础上结合降糖药物治疗, 按照北京市卫生局推荐的社区医疗管理和医院转诊相结合的模式由社区医生对糖尿病患者进行管理, 定期有三级医院专家对社区医生及糖尿病患者进行指导, 调整降糖治疗方案。随访期间监测患者指尖毛细血管血糖, 记录患者降糖药物的使用、更改和血糖控制情况。随访 1 年后复查指尖毛细血管血糖和 HbA1c 并回收调查问卷。

1. 签署知情同意书 (见附录一)

2. 问卷调查 (见附录二)

使用统一设计的流行病学调查表, 由固定的培训合格的调查人员填写。基线调查内容包括一般情况 (姓名、性别、年龄、出生日期、文化水平)、行为饮食习惯 (饮食、运动、吸烟、饮酒情况)、糖尿病病程、目前用药、血糖控制情况以及冠心病、脑卒中、肾脏病、眼病和肢体病变发生情况。随访期间每 3 个月填写 1 次, 内容包括药物治疗更改和血糖监测情况。治疗更改原因包括血糖控制不佳、药物不良反应、经济因素、患者个人因素和其他 5 个方面, 其中个人因素是指患者因注射胰岛素不方便、服药次数多和购买不方便等因素自行对药物进行更改。

3. 身高、体重的测量

由专人测量身高、腰围、臀围和体重(分别精确到 0.5cm 及 0.5kg), 在测量时,

受试者空腹、脱鞋、只穿轻薄的衣服。测量身高的量尺与地面垂直固定，受检者直立、两脚后跟并拢靠近量尺，并将两肩及臀部贴近量尺。计算体重指数(BMI)作为全身肥胖指标。

4. 指尖毛细血管血糖和HbA1c测定

空腹和餐后2小时血糖应用美国LIFESCAN公司生产的ONE TOUCH UltraEasy稳豪倍易型血糖仪测定。HbA1c检测利用一次性毛细管采集指尖血5 μ l，加至1.5ml溶血剂中混匀，24小时内送至解放军总医院内分泌科实验室应用美国Bio-Rad公司生产的高效液相色谱法全自动HbA1c分析仪(Variant II)进行测定，批间CV低值1.63%，高值2.29%，批内CV低值0.49%，高值0.94%；正常值范围4.1%~6.5%。(本实验室参加并通过美国NGSP认证，获一级证书)

三、国家基本降糖药物覆盖率和药品费用指标计算方法

1. 国家基本降糖药物的使用覆盖率

国家基本降糖药物的使用覆盖率(%)=应用1种或1种以上国家基本降糖药物的例数/总例数。

每种国家基本降糖药物的覆盖率(%)=应用该药例数/总例数。

HbA1c控制率(%)=HbA1c<7%的例数/总例数。

2. 药品费用计算方法

药品年度用量= Σ (个人每日剂量 $\times$ 1年的用药天数)

药品年度费用= Σ (个人每日片数 $\times$ 1年的用药天数 $\times$ 单片价格)。

药物限定日剂量(Defined Daily Dose, DDD) 是指某药在成人中用于主要适应症的每日平均剂量。DDD不是实际给药剂量，而仅是一个度量用药量的技术测量单位，以该值作为测量单位，不会受到药品销售价格、包装剂量以及各种药物每日剂量不同的影响，解决了因为不同药物、每次用量不同、一日用药次数不同而无法比较的问题。本研究中药物的DDD值通过WHO官方网址http://www.whocc.no/atc_ddd_index查询获得^[11]。

处方日均剂量(Prescribed Daily Dose, PDD) 是参照我国医疗机构内的常规使用剂量，据此计算的结果会更符合我国的国情。本研究中的PDD值是以药品说明书及《新编药理学》(第17版)中主要适应症推荐的成人平均日剂量为准^[12,13]。

用药频度(DDDs)=该药品年度用量 / 该药的DDD值，DDDs值可客观地反映该

药的使用频率, 其值越大, 反映此药的使用频率越高。处方用药频度(PDDs)= 该药品年度用量 / 该药的PDD值^[14]。

限定日均费用(defined daily dose consumption, DDDc)=该药品年度费用 (元) / 该药的DDD_s。是根据实际费用和DDD_s计算出的理论上的日均费用, DDDc越大, 说明患者的经济负担越重。PDDc=该药品年度费用 (元) / 该药的PDD_s。

表2. 各社区药品价格和限定日剂量

药物	剂型	DDD(mg)	包装规格(单剂量 g×片/支)	价格(元)	社区
二甲双胍	普通片	2000	0.25 ×30	2.50	*
			0.5 ×20	29.19	*
			0.5 ×45	18.44	苹果园社区
			0.25 ×48	22.39	月坛社区
	缓释片	2000	0.25 ×24	11.50	龙山社区
			0.25 ×48	19.45	花乡社区
			0.25 ×48	18.02	苹果园社区
			0.5 ×10	5.06	花乡社区
阿卡波糖	拜糖平	300	50mg ×30	64.53	*
	卡博平	300	50mg ×45	47.22	*
伏格列波糖			0.2 ×30	47.50	苹果园社区
瑞格列奈			1mg ×30	74.17	*
			0.5mg×30	24.60	*
那格列奈			120mg×12	36.10	*
格列本脲			2.5mg×100	1.20	*
格列美脲			2mg ×15	77.90	*
			1mg ×24	22.70	*
格列吡嗪	控释片	10	5mg ×14	38.90	*
	普通片	10	5mg ×48	20.53	苹果园和月坛社区
			2.5mg×100	24.86	龙山社区
			5mg ×40	21.30	花乡社区
格列喹酮	普通片	60	30mg ×24	28.41	苹果园和花乡社区
			30mg ×60	74.80	月坛和龙山社区
格列齐特	普通片		80mg ×60	13.45	*
	缓释片	60	30mg ×30	56.90	*
罗格列酮		6	4mg ×7	22.70	*
吡咯列酮		30	30mg ×10	51.06	*
			15mg ×7	21.22	*
沙格列汀		5	5mg ×7	69.70	*
西格列汀		100	100mg×14	124.93	*
动物源胰岛素注射液		40U	400U ×1	17.83	*
重组人胰岛素	诺和灵(R、N、	40U	300U ×1	63.04	*

素注射液	预混)				
	优泌林(R、N、	40U	300U ×1	63.04	*
	预混)			50.93	*
	甘舒霖(R、N、	40U	300U ×1		
	预混)				
	门冬胰岛素(超	40U	300U ×1	85.20	*
	短效、预混)				*
	赖脯胰岛素(超	40U	300U ×1	85.20	*
	短效和预混)				*
	地特胰岛素	40U	300U ×1	222.00	*
	甘精胰岛素	40U	300U ×1	237.00	*

*指4个社区价格相同

四、统计学方法

数据由专人负责录入Epidata软件, 并进行逻辑差错和一致性检查。采用SPSS13.0统计软件分析, 检验各组变量正态分布情况, 临床资料以均数±标准差表示, 非正态分布的资料采用非参数秩和检验方法。两组间差异用t检验, 多组间差异分析采用方差分析, 率的比较采用 χ^2 卡方检验, 以 $P<0.05$ 为统计学显著水平。采用WHO推荐的DDD值分析方法作为判定药物利用的依据。对随访1年后未更改药物的HbA1c达标人群按不同治疗方案行方差分析比较药品费用。

结 果

一、基线人群数据

1. 基线人群一般状况:

5 个社区新发患者比例比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=4.484$, $P=0.344$), 基线HbA1c 控制率为 33.6%。苹果园和月坛社区患者的年龄偏大、病程偏长, 但 BMI 较小, 且 HbA1c 控制率较好。龙山、花乡和黄村社区患者年龄较轻、病程相对略短, 但 BMI 相对较大, 其中龙山和花乡社区 HbA1c 控制率较差, 而黄村社患者区 HbA1c 控制率较好。(表 3)

表 3. 5 个社区基线人群一般状况

	苹果园社区	月坛社区	龙山社区	花乡社区	黄村社区	总人群	P 值 ^a
例数 (N)	338	208	244	110	101	1001	
新发患者	86	60	62	20	20	248	
(例, %)	25.4	28.8	25.4	18.2	19.8	24.8	0.344
年龄 (岁)	65.88±10.36 ^{cde}	67.37±9.94 ^{cde}	54.47±12.26 ^{de}	60.05±10.75	59.79±8.21	62.16±11.76	0.000
病程 (年)	11.76±7.76 ^{bcd}	9.58±7.34	9.88±7.29	9.22±5.24	8.02±4.76	10.17±7.11	0.002

BMI (kg/m ²)	25.73±3.38 ^{bc}	24.77±3.06 ^{cde}	26.24±3.38 ^e	26.36±3.31	27.21±3.49	25.87±3.39	0.000
合并疾病 (例, %)	268 79.3 ^{bc}	188 90.4 ^{de}	232 95.1 ^{de}	85 77.3	80 79.2	853 85.2	0.000
HbA1c%	7.50±1.20 ^{bcd}	6.97±1.10 ^{cde}	8.54±2.01 ^{de}	9.65±2.22 ^e	7.59±1.82	7.89±1.80	0.000
HbA1c 控 制率(% n/n)	33.7 (114/338)	56.3 (117/208)	23.4 (57/244)	2.7 (3/110)	44.6 (45/101)	33.6 (336/1001)	0.000

注: ^a5 个社区组间比较; 与月坛社区比较, ^b $P<0.05$; 与龙山社区比较, ^c $P<0.05$; 与花乡社区比较, ^d $P<0.05$; 与黄村社区比较, ^e $P<0.05$ 。

2. 基线人群治疗情况

基线人群中有 56.7% 的患者在糖尿病治疗中进行了生活方式的干预, 多数患者应用单药和双药治疗, 比例分别为 29.4% 和 44.5%。(表 4)

患者应用糖苷酶抑制剂、二甲双胍、胰岛素和磺脲类药物的比例较高, 分别为 46.9%、41.9%、34.3% 和 24.8%。(表 5)

表 4. 5 个社区基线人群治疗方式

	苹果园社区		月坛社区		龙山社区		花乡社区		黄村社区		总人群	
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
例数	338		208		244		110		101		1001	
生活方式	153	45.3	134	64.4	162	66.4	72	65.5	47	46.5	568	56.7
未用药	23	6.8	1	0.5	1	0.4	5	4.5	14	13.9	44	4.4
单药	158	46.7	105	50.5	101	41.4	35	31.8	35	34.7	294	29.4
双药	134	39.6	74	35.6	131	53.7	59	53.6	47	46.5	445	44.5
3 种药及以上	23	6.8	28	13.5	11	4.5	11	10.0	5	5.0	78	7.8

注: 生活方式指能够遵循《中国 2 型糖尿病防治指南》中对饮食、运动、饮酒、吸烟的要求; 其他包括二肽基肽酶-4 抑制剂和胰升糖素样肽 1 受体激动剂。

表 5. 5 个社区基线人群用药情况

	苹果园社区		月坛社区		龙山社区		花乡社区		黄村社区		总人群	
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
例数	338		208		244		110		101		1001	
双胍类	129	38.2	74	35.6	118	48.4	47	42.7	51	50.5	419	41.9
磺脲类	58	17.2	41	19.7	30	12.3	75	68.2	44	43.6	248	24.8
糖苷酶抑制剂	199	58.9	152	73.1	68	27.9	26	23.6	24	23.8	469	46.9
胰岛素类	97	28.7	45	21.6	153	62.7	35	31.8	13	12.9	343	34.3
格列奈类	10	3.0	21	10.1	16	6.6	4	3.6	2	2.0	53	5.3
噻唑烷二酮类	3	0.9	0	0.0	10	4.1	0	0.0	1	1.0	14	1.4
其它	2	0.6	1	0.5	2	0.8	0	0.0	9	8.9	14	1.4

3. 基线人群国家基本降糖药物覆盖率

5 个社区总人群中 7 种国家基本用药覆盖率比较, 差异存在统计学意义 ($\chi^2=1287.8$, $P<0.05$), 其中阿卡波糖、二甲双胍和重组人胰岛素的覆盖率较高, 分别为 46.4%、41.6%和 29.1%, 格列美脲的覆盖率为 8.6%, 格列本脲和动物胰岛素的覆盖率最低, 分别为 1%和 0.2%。(表 6)

表 6.5 个社区基线人群国家基本降糖药物覆盖率

	苹果园社区		月坛社区		龙山社区		花乡社区		黄村社区		总人群		P 值 ^a
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	
社区人数	338		208		244		110		101		1001		
二甲双胍普通剂型	127	37.6	74	35.6	118	48.4	47	42.7	50	49.5	416	41.6	0.013
格列吡嗪普通剂型	7	2.1	5	2.4	0	0.0	15	13.6	35	34.7	62	6.2	0.000
格列本脲	4	1.2	0	0.0	1	0.4	0	0.0	5	5.0	10	1.0	0.000
动物胰岛素	1	0.3	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	2	0.2	0.401
阿卡波糖	194	57.4	152	73.1	68	27.9	26	23.6	24	23.8	464	46.4	0.000
格列美脲	13	3.8	4	1.9	24	9.8	44	40.0	11	10.9	86	8.6	0.000
重组人胰岛素	89	26.3	40	19.2	135	55.3	16	14.5	9	8.9	291	29.1	0.000
应用国家基本降糖药物	305	90.2	193	92.8	232	95.1	93	84.5	82	81.2	905	90.4	0.000

注: -----以上 4 种药物为 2009 年版国家基本降糖药物, -----以下 3 种为 2012 年版新增加的国家基本降糖药物。

4. 2009 版和 2012 版国家基本降糖药物覆盖率比较

5 个社区患者中应用 2012 版国家基本降糖药物的比例明显高于应用 2009 版目录药物的比例, 差异有统计学意义 ($\chi^2=472.763$, $P<0.05$)。(表 7)

表 7. 基线人群 2009 版和 2012 版国家基本降糖药物覆盖率比较

	2009 版目录		2012 版目录		P 值
	例数	%	例数	%	
国家基本降糖药物覆盖率	450	45.0	905	90.4	0.000

二、随访 1 年后人群数据

1. 随访 1 年后人群的基本情况

1.1 基本情况

随访 1 年后苹果园和花乡社区的 BMI 较月坛和龙山社区略低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。HbA1c 控制率总人群达到 53.6%。(表 8)

表 8. 随访 1 年后人群的基本情况

	苹果园社区	月坛社区	龙山社区	花乡社区	总人群	P 值 ^a
例数	330	196	193	53	772	

BMI	25.34±3.51 ^{bc}	24.58±3.20 ^c	26.46±3.11	25.55±2.80	25.44±3.36	0.000
HbA1c%	6.98±1.25 ^{cd}	6.78±1.03 ^{cd}	7.56±1.56	7.81±1.44	7.14±1.34	0.000
HbA1c 控制率(%)	57.3 ^{cd}	64.8 ^{cd}	41.5	34.0	53.6	0.000
(n/n)	189/330	127/196	80/193	18/53	414/772	

注：^a4个社区组间比较；与月坛社区比较，^b $P<0.05$ ；与龙山社区比较，^c $P<0.05$ ；与花乡社区比较，^d $P<0.05$ 。

1.2 基线和随访1年后人群基本情况比较

与基线相比较，随访1年后人群的BMI和HbA1c水平明显下降 ($t=5.302$ 和 10.654 , P 均 <0.05)，HbA1c控制率明显升高 ($\chi^2=77.264$, $P<0.05$)。(图1, 2, 3)

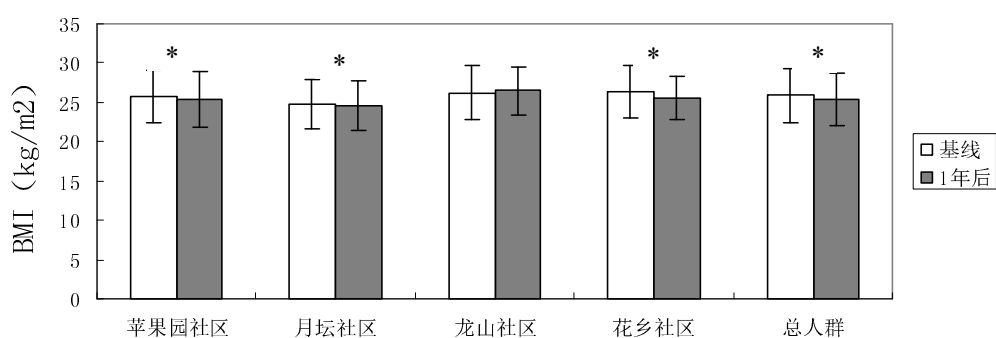


图1. 基线和随访1年后人群BMI比较 (*表示与基线比较, $P<0.05$)

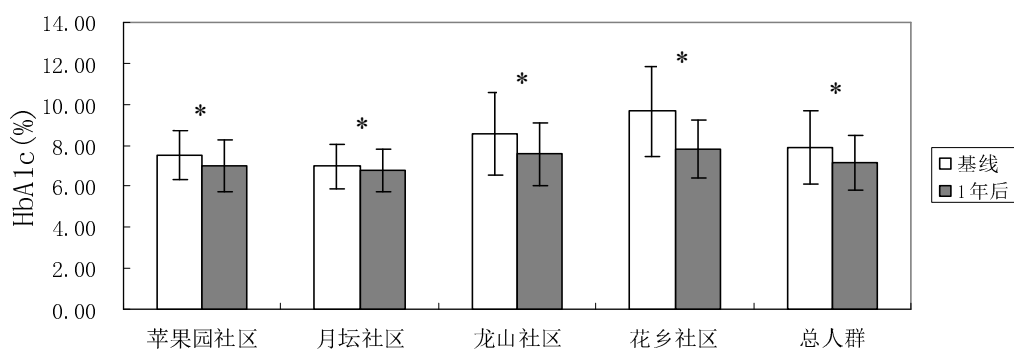


图2. 基线和随访1年后人群HbA1c水平比较 (*表示与基线比较, $P<0.05$)

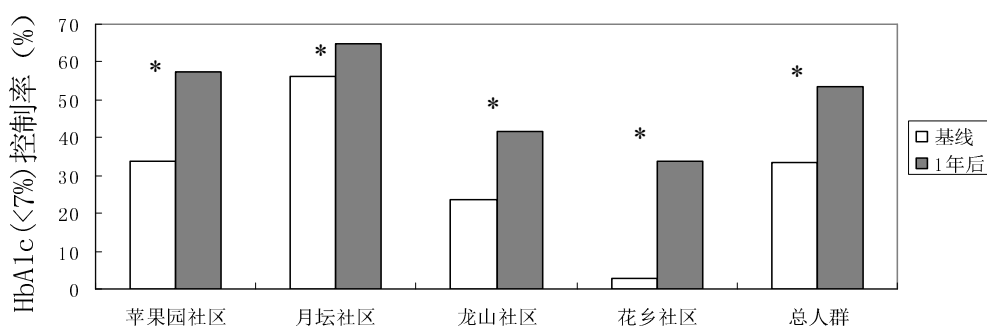


图3. 基线和随访1年后人群HbA1c控制率比较 (*表示与基线比较, $P<0.05$)

2. 随访 1 年后人群的治疗情况

同基线人群相仿，随访 1 年后人群中多数患者仍应用单药和双药治疗，比例分别为 41.8%、39.5%。（表 9）

应用糖苷酶抑制剂、二甲双胍、胰岛素和磺脲类药物的人群仍比例较高，分别为 50.4%、36.7%、34.8%和 19.3%。（表 10）

表 9. 随访 1 年后人群治疗方式

	苹果园社区		月坛社区		龙山社区		花乡社区		总人群	
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
例数	330		196		193		53		772	
未用药	49	14.8	2	1.0	15	7.8	8	15.1	74	9.6
单药	129	39.1	102	52.0	77	39.9	15	28.3	323	41.8
双药	120	36.4	63	32.1	95	49.2	27	50.9	305	39.5
3 药及以上	32	9.7	29	14.8	6	3.1	3	5.7	70	9.1

表 10. 随访 1 年后人群用药情况

	苹果园社区		月坛社区		龙山社区		花乡社区		总人群	
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
例数	330		196		193		53		772	
双胍类	103	31.2	75	38.3	89	46.1	16	30.2	283	36.7
磺脲类	65	19.7	37	18.9	19	9.8	28	52.8	149	19.3
糖苷酶抑制剂	178	53.9	142	72.4	53	27.5	16	30.2	389	50.4
胰岛素类	106	*	43	21.9	105	54.4	15	28.3	269	34.8
格列奈类	10	3.0	18	9.2	10	5.2	3	5.7	41	5.3
噻唑烷二酮类	4	1.2	1	0.5	7	3.6	0	0.0	12	1.6
其它	3	0.9	1	0.5	2	1.0	0	0.0	6	0.8

2. 随访 1 年后人群的国家基本降糖药物覆盖率

2.1 国家基本降糖药物覆盖率

4 个社区总人群中 7 种国家基本用药覆盖率比较，差异存在统计学意义（ $\chi^2=1320.70$, $P<0.05$ ），其中阿卡波糖、二甲双胍和重组人胰岛素的覆盖率仍然较高，分别为 49.7%、36.3%和 30.4%，格列美脲的覆盖率为 6.3%，格列本脲和动物胰岛素的覆盖率仍最低，分别为 0.4%和 0.0%。（表 11）

表 11. 随访 1 年后人群国家基本降糖药物覆盖率

	苹果园社区		月坛社区		龙山社区		花乡社区		总人群		P 值
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
社区人数	330		196		193		53		772		
二甲双胍普通剂型	100	30.3	75	38.3	89	46.1	16	30.2	280	36.3	0.000

格列吡嗪普通剂型	9	2.7	5	2.6	1	0.5	2	3.8	17	2.2	0.298
格列本脲	3	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	0.4	0.258
动物胰岛素	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
阿卡波糖	174	52.7	141	71.9	53	27.5	16	30.2	384	49.7	0.000
格列美脲	16	4.8	5	2.6	13	6.7	15	28.3	49	6.3	0.000
重组人胰岛素	96	29.1	37	18.9	93	48.2	9	17.0	235	30.4	0.000
应用国家基本降糖药物	271	82.1	182	92.9	171	88.6	36	67.9	660	85.5	0.000

2.2 基线和随访 1 年后人群国家基本降糖药物覆盖率的比较

随访 1 年后人群国家基本降糖药物中二甲双胍、阿卡波糖、格列美脲和重组人胰岛素注射液的覆盖率与基线水平相比较, 差异无统计学意义 (χ^2 值分别为 3.389、0.121、2.387 和 0.155, P 值分别为 0.066、0.728、0.122 和 0.694), 但格列吡嗪覆盖率较基线时下降, 差异有统计学意义 ($\chi^2=10.296$, $P=0.001$)。(图 4)

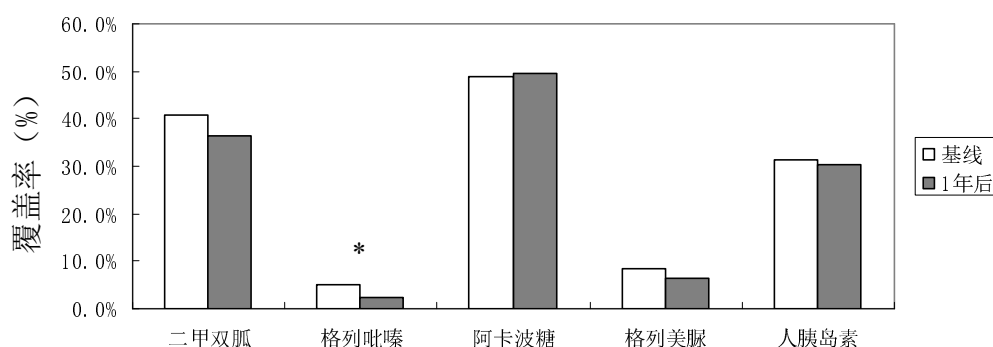


图 4. 基线和随访 1 年后人群国家基本降糖药物覆盖率比较 (*表示与基线比较, $P<0.05$)

2.3 随访 1 年后人群 2009 版和 2012 版国家基本降糖药物覆盖率比较

随访 1 年后患者中应用 2012 版国家基本降糖药物的比例明显高于应用 2009 版国家基本降糖药物的比例, 差异有统计学意义 ($\chi^2=376.367$, $P<0.05$)。(表 12)

表 12. 基线人群 2009 版和 2012 版国家基本降糖药物覆盖率比较

	2009 版目录		2010 版目录		P 值
	例数	%	例数	%	
国家基本降糖药物覆盖率	289	37.4	660	85.5	0.000

三、治疗过程中药物更改的原因

1. 随访半年时药物更改的原因

1.1 各社区药物更改原因比较

随访半年时 23.6% 的患者更改了药物, 其主要原因为血糖控制不佳, 占 68.8%;

其次为个人因素，占 26.5%。4 个社区药物更改原因的构成比不同，差异有统计学意义 ($\chi^2=40.922$, $P<0.05$)，苹果园、月坛和花乡社区患者更改药物的主要原因为血糖控制不佳，比例分别为 80.6%、73.7%和 87.5%。龙山社区更改药物的主要原因为个人因素，占 53.8%。(表 13)

表 13. 随访半年时 4 个社区更改药物原因构成比

	苹果园社区		月坛社区		龙山社区		花乡社区		总人群	
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
总例数	332		198		203		69		802	
更改例数	98	29.5	15	7.6	52	25.6	24	34.8	189	23.6
血糖控制不佳	79	80.6	11	73.3	19	36.5	21	87.5	130	68.8
药物不良反应	3	3.1	1	6.7	2	3.8	0	0.0	6	3.2
经济因素	0	0.0	0	0.0	2	3.8	0	0.0	2	1.1
个人因素	16	16.3	3	20.0	28	53.8	3	12.5	50	26.5
其它	0	0.0	0	0.0	1	1.9	0	0.0	1	0.5

注：个人因素包括患者自觉注射胰岛素不方便、服药次数多、购买不方便、无原因自行停药。

1.2 每类药物更改原因比较

随访半年时磺脲类药物被更改的比例最高，占 21.7%。各类药物更改原因的构成比比较，差异无统计学意义 ($\chi^2=25.732$, $P=0.058$)。(表 14)

表 14. 随访半年时各类药物更改原因构成比

	双胍类		糖苷酶抑制剂类		磺脲类		胰岛素类		其他类	
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
总例数	293		392		152		262		56	
更改例数	54	18.4	53	13.5	33	21.7	40	15.3	9	16.1
血糖控制不佳	32	59.3	36	67.9	25	75.8	34	85.0	3	33.3
药物不良反应	3	5.6	2	3.8	0	0.0	0	0.0	1	11.1
经济因素	1	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	11.1
个人因素	17	31.5	15	28.3	8	24.2	6	15.0	4	44.4
其它	1	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

注：其他类药物包括格列奈类、噻唑烷二酮类、二肽基肽酶-4 抑制剂和胰升糖素样肽 1 受体激动剂。

2. 随访 1 年时药物更改的原因

2.1 各社区药物更改原因比较

随访 1 年时有 27.2%的患者更改了药物，其主要原因为血糖控制不佳，占 64.3%；其次为个人因素，占 25.7%。4 个社区药物更改原因的构成比不同，差异有统计学意义 ($\chi^2=45.743$, $P<0.05$) (表 15)

表 15. 随访 1 年时 4 个社区更改药物原因构成比

	苹果园社区		月坛社区		龙山社区		花乡社区		总人群	
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
总 例 数	330		196		193		53		772	
更 改 例 数	90	27.2	33	16.8	56	29.0	31	58.5	210	27.2
血糖控制不佳	63	70.0	22	66.7	30	53.6	20	64.5	135	64.3
药物不良反应	6	6.7	6	18.2	4	7.1	0	0.0	16	7.6
经 济 因 素	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.5	2	1.0
个 人 因 素	21	23.3	2	6.1	22	39.3	9	29.0	54	25.7
其 它	0	0.0	3	0.0	0	0.0	0	0.0	3	1.4

2.2 每类药物更改原因比较

随访 1 年时磺脲类药物被更改比例最高, 占 28.9%。各类药物更改原因的构成比比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=30.282$, $P<0.05$), 双胍类药物被更改的原因构成比中血糖控制不佳和个人因素所占比例相同, 均为 40.9%, 其他各类药物被更改原因中血糖控制不佳比例均高于个人因素。(表 16)

表 16. 随访 1 年时各类药物更改原因构成比

	双胍类		糖苷酶抑制剂类		磺脲类		胰岛素类		其他类	
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
总 例 数	283		389		149		269		59	
更 改 例 数	44	15.6	57	14.7	43	28.9	52	19.3	14	23.7
血糖控制不佳	18	40.9	35	61.4	32	74.4	34	73.1	12	85.7
药物不良反应	7	15.9	6	10.5	1	2.3	1	1.9	1	7.1
经 济 因 素	0	0.0	0	0.0	2	4.7	0	0.0	0	0.0
个 人 因 素	18	40.9	15	26.3	8	18.6	12	23.1	1	7.1
其 它	1	2.3	1	1.8	0	0.0	01	1.9	0	0.0

2.3 随访半年和 1 年时药物更改原因构成比比较

随访半年和 1 年时药物更改原因构成比比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=4.701$, $P=0.319$)。(表 17)

表 17. 随访半年和 1 年时药物更改原因构成比比较

	半年时		1 年时		累计	
	例	%	例	%	例	%
总 例 数	802		772			
更 改 例 数	189	23.6	210	27.2	399	
血糖控制不佳	130	68.8	135	64.3	265	66.4
药物不良反应	6	3.2	16	7.6	22	5.5
经 济 因 素	2	1.1	2	1.0	4	1.0
个 人 因 素	50	26.5	54	25.7	104	26.1
其 它	1	0.5	3	1.4	4	1.0

3. 随访 1 年期间累计药物更改原因

3.1 每类药物更改原因比较

随访 1 年期间磺脲类药物被更改比例最高, 为 51.1%。尽管各类药物被更改原因的构成比比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=31.614$, $P<0.05$), 但每类药物被更改原因依次为血糖控制不佳、个人因素和药物不良反应。(表 18)

表 18. 随访 1 年期间累计各类药物更改原因比较

	双胍类		糖苷酶抑制剂类		磺脲类		胰岛素类		其他类	
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
总例数	283		389		149		269		59	
更改例数	98	34.6	110	28.3	76	51.1	92	34.2	23	39.0
血糖控制不佳	50	51.0	71	64.5	57	75.0	72	78.3	15	65.2
药物不良反应	10	10.2	8	7.3	1	1.3	1	1.1	2	8.7
经济因素	1	1.0	0	0.0	2	2.6	0	0.0	1	4.3
个人因素	35	35.7	30	27.3	16	21.1	18	19.6	5	21.7
其它	2	2.0	1	0.9	0	0.0	1	1.1	0	0.0

3.2 国家基本降糖药物更改原因比较

7 种国家基本降糖药物更改原因构成比比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=25.176$, $P=0.396$)。药物更改原因依次为血糖控制不佳占 63.6%, 个人因素占 28.9%, 药物不良反应占 5.6%, 其他原因占 1.3%, 经济因素占 0.7%。(表 19)

表 19. 7 种国家基本降糖药物更改原因构成比比较

	二甲双胍 普通剂型		格列吡嗪 普通剂型		格列本脲		动物胰岛素		阿卡波糖		格列美脲		重组人胰岛素	
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
总例数	280		17		3		1		384		49		235	
更改例数	94	33.6	9	52.9	1	33.3	1	100.0	107	27.9	28	57.1	65	27.7
血糖控制不佳	47	50.0	6	66.7	1	100.0	1	100.0	69	64.5	19	67.9	51	78.5
药物不良反应	9	9.6	1	11.1	0	0.0	0	0.0	7	6.5	0	0.0	0	0.0
经济因素	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0
个人因素	35	37.2	2	22.2	0	0.0	0	0.0	30	28.0	8	28.6	13	20.0
其它	2	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	1.5

3.3 随访 1 年时 HbA1c 控制良好与不佳的患者药物更改原因构成比比较

随访 1 年时 HbA1c 控制良好与不佳的患者药物更改原因构成比比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=7.860$, $P=0.097$)。(表 20)

表 20. 随访 1 年时 HbA1c 控制良好与不佳的患者药物更改原因构成比比较

	HbA1c<7%		HbA1c $\geq$ 7%	
	例	%	例	%
总 例 数	414		358	
更 改 例 数	181	43.7	220	61.4
血糖控制不佳	123	68.0	143	65.0
药物不良反应	14	7.7	8	3.6
经济因素	0	0.0	4	1.8
个人因素	43	23.8	62	28.2
其 它	1	0.6	3	1.4

四、降糖药费用分析

1. 所有患者降糖药用药频度（DDDs）和日均费用（DDDc）分析

1.1 降糖药物 DDDs 和 DDDc 排序（表 21）

表 21. 所有患者降糖药物 DDDs 和 DDDc 排序

	总量	总费用	DDD	DDDs	排序	DDDc	排序
重组人胰岛素	3044278	636438.86	40	76106.95	1	8.36	11
阿卡波糖	22218775	891025.78	300	74062.58	2	12.03	15
二甲双胍	138354.4	305060.05	2	69177.20	3	4.41	6
格列喹酮	1589040	64959.15	60	26484.00	4	2.45	4
格列美脲	52765	133344.97	2	26382.50	5	5.05	7
格列吡嗪普通片剂	85825	7961.14	10	8582.50	6	0.93	2
瑞格列奈	33347.5	79607.05	4	8336.88	7	9.55	13
格列吡嗪缓释/控释片	55035	30583.74	10	5503.50	8	5.56	8
胰岛素类似物	219822	62026.56	40	5495.55	9	11.29	14
格列齐特	194250	12280.92	60	3237.50	10	3.79	5
甘精/地特胰岛素	128576	99286.78	40	3214.40	11	30.89	16
那格列奈	852960	21383.23	360	2369.33	12	9.03	12
吡咯列酮	52470	9978.15	30	1749.00	13	5.71	9
格列本脲	9875	47.40	10	987.50	14	0.05	1
罗格列酮	1460	1183.64	6	197.27	15	7.40	10
动物胰岛素	682	30.40	40	17.05	16	1.78	3

注：伏格列波糖和格列齐特普通片剂在 WHO 网站上未注明 DD 值，故未将这 2 种药物纳入分析。

1.2 降糖药物 PDDs 和 PDDc 排序

按 PDDs 排序，重组人胰岛素由 DDDs 排序第 1 改为第 3，重组胰岛素由 DDDs 排序第 1 改为第 3，其余药物基本一致。（表 22）

表 22. 所有患者降糖药物 PDDs 和 PDDc 排序

	PDD	PDDs	排序	PDDc	排序
阿卡波糖	150	148125.17	1	6.02	10

二甲双胍	1.5	92236.27	2	3.31	5
重组人胰岛素	40	76106.95	3	8.36	12
格列喹酮	90	17656.00	4	3.68	6
格列美脲	4	13191.25	5	10.11	15
格列吡嗪普通片剂	10	8582.50	6	0.93	3
瑞格列奈	4	8336.88	7	9.55	14
格列吡嗪缓释/控释片	10	5503.50	8	5.56	8
胰岛素类似物	40	5495.55	9	11.29	16
格列齐特	60	3237.50	10	3.79	7
甘精/地特胰岛素	40	3214.40	11	30.89	17
格列齐特 2	160	3009.50	12	0.70	2
那格列奈	360	2369.33	13	9.03	13
吡咯列酮	30	1749.00	14	5.71	9
格列本脲	10	987.50	15	0.05	1
罗格列酮	6	197.27	16	7.40	11
动物胰岛素	40	17.05	17	1.78	4

注：格列齐特指格列齐特缓释片，格列齐特 2 指格列齐特普通片剂。仅阿卡波糖、二甲双胍、格列喹酮、格列美脲的 PDD 值与 DDD 值不同，其他药物的两个值均相同。阿卡波糖和二甲双胍的 PDD 值（150mg 和 1.5）较 DDD 值（300mg 和 2.0）下降。格列喹酮和格列美脲的 PDD 值（90mg 和 4mg）较 DDD 值（60mg 和 2mg）上升。

2. HbA1c<7%的患者降糖药用药频度（DDDs）和日均费用（DDDc）分析

2.1 降糖药物 DDDs 和 DDDc 排序（表 23）

表 23. HbA1c<7%的患者降糖药物 DDDs 和 DDDc 排序

	达标剂量	达标费用	DDD	DDDs	排序	DDDc	排序
阿卡波糖	12292600.00	496340.60	300	40975.33	1	12.11	14
二甲双胍	67897.75	148300.87	2	33948.88	2	4.37	5
重组人胰岛素	901869.00	189268.52	40	22546.73	3	8.39	10
格列喹酮	1027995.00	41626.51	60	17133.25	4	2.43	3
格列美脲	25026.50	61921.53	2	12513.25	5	4.95	7
瑞格列奈	16215.5	38114.99	4	4053.88	6	9.40	12
格列吡嗪缓释/控释片	23420.00	13014.83	10	2342.00	7	5.56	9
格列吡嗪普通片剂	21140.00	1808.35	10	2114.00	8	0.86	2
那格列奈	721560.00	18089.11	360	2004.33	9	9.03	11
胰岛素类似物	72695.00	20646.69	40	1817.38	10	11.36	13
甘精/地特胰岛素	59596.00	46464.84	40	1489.90	11	31.19	15
格列齐特	72930.00	4610.80	60	1215.50	12	3.79	4
吡咯列酮	30570	5552.27	30	1019.00	13	5.45	8
伏格列波糖	583800.00	4766.15	600	973.00	14	4.90	6
格列本脲	1825.00	8.76	10	182.50	15	0.05	1

2.2 降糖药物 PDDs 和 PDDc 排序（表 24）

表 24. HbA1c<7%的患者降糖药物 PDDs 和 PDDc 排序

	PDD	PDDs 达标	排序	PDDc 达标	排序
阿卡波糖	150	81950.67	1	6.06	10
二甲双胍	1.5	45265.17	2	3.28	4
重组人胰岛素	40	22546.73	3	8.39	11
格列喹酮	90	11422.17	4	3.64	5
格列美脲	4	6256.63	5	9.90	14
瑞格列奈	4	4053.88	6	9.40	13
格列吡嗪缓释/控释片	10	2342.00	7	5.56	9
格列吡嗪普通片剂	10	2114.00	8	0.86	2
那格列奈	360	2004.33	9	9.03	12
胰岛素类似物	40	1817.38	10	11.36	15
格列齐特 2	160	1535.00	11	0.94	3
甘精/地特胰岛素	40	1489.90	12	31.19	16
格列齐特	60	1215.50	13	3.79	6
吡咯列酮	30	1019.00	14	5.45	8
伏格列波糖	600	973.00	15	4.90	7
格列本脲	10	182.50	16	0.05	1

3. 随访 1 年后未更改药物且 HbA1c<7%的患者药品费用比较

3.1 单药治疗患者中应用 2009 版国家基本降糖药物与非国家基本降糖药物费用比较

在单药治疗方案随访 1 年未更改药物且 HbA1c<7%的人群中, 与应用非国家基本降糖药物患者比较, 应用 2009 版国家基本降糖药物患者基线 HbA1c 水平、病程无统计学差异, 而该组患者 BMI 偏大, 年龄偏小, 降糖药费用更低。(表 25)

表 25. 单药治疗患者中应用 2009 版国家基本降糖药物与非国家基本降糖药物费用比较

	应用 09 版国家 基本降糖药物	应用非 09 版国家 基本降糖药物	P 值
例数 (n)	39	118.00	
性别	15/24	67/51	0.047
年龄(岁)	56.54±14.42	67.47±9.32	0.000
BMI (kg/m ²)	24.25±3.25	26.34±3.36	0.001
病程>10 年比例(%)	15.40	24.6	0.232
合并并发症(%)	92.3	85.6	0.276
基线 HbA1c (%)	6.94±1.06	6.78±1.06	0.393
药品费用(元)	1222.00±802.96	2261.41±1063.09	0.000

3.2 双药及以上治疗患者药品费用分析

在 2 种及以上药物治疗方案随访 1 年未更改药物且 HbA1c<7%的人群中, 联用胰岛素治疗的患者病程最长、基线 HbA1c 水平最高, 药品费用也最高。而联用

二甲双胍口服药治疗的患者 BMI 较大, 年龄较轻, 药品费用较低。(表 26)

表 26. 不同治疗方案患者药品费用比较

	联用二甲双胍	联用拜糖平	二甲双胍联合拜糖平	联用胰岛素	P 值
例数 (n)	18	33	39	34	
性别	9/9	17/17	20/19	18/16	0.095
年龄(岁)	58.72±11.32 ^{bc}	69.38±10.9 ^d	64.72±9.03	62.79±10.18	0.003
BMI (kg/m ²)	26.56±1.99 ^b	23.87±2.49 ^c	25.44±3.44	25.19±3.20	0.017
病程>10 年比例(%)	11.1	41.20	39	63.60	0.003
合并并发症(%)	66.7	82.40	87	9.20	0.128
基线 HbA1c(%)	7.78±1.35 ^{bc}	6.94±0.86 ^d	6.99±1.25 ^d	8.03±1.38	0.001
药品费用(元)	2619.35±1392.24 ^{cd}	3516.00±1392.16 ^d	4281.58±1741.66	4852.99±1918.03	0.000

讨 论

一、北京社区 T2DM 患者国家基本降糖药物的覆盖率情况

无论是基线人群统计还是随访 1 年后统计均提示 7 种国家基本降糖药物覆盖率按高低排序依次为: 阿卡波糖、二甲双胍、重组人胰岛素注射液、格列美脲、格列吡嗪、格列本脲和动物源胰岛素; 按照药品类别所占比例高低排序, 依次为糖苷酶抑制剂类、双胍类、胰岛素类、磺脲类、格列奈类和噻唑烷二酮类; 而在磺脲类中, 按药品所占比例高低依次为格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列齐特和格列本脲。

药物覆盖率只能反映调查当时的用药情况, 不能反映一段时间内的药物的更改变化情况, 而用药频度可以了解患者这 1 年内应用该药的频率, 该药 DDDs 值越大, 提示其使用频率越高。据患者 1 年用药剂量统计, 参照 WHO 的限定日剂量 (DDD) 标准计算用药频度 (DDD_s), 双胍类、糖苷酶抑制剂类、胰岛素和磺脲类药物的排序由高至低依次为重组人胰岛素、阿卡波糖、二甲双胍、格列喹酮、格列美脲、格列吡嗪、格列齐特、格列本脲和动物源胰岛素。参照 PDD 标准 (二甲双胍由 DDD 值 2g 降至 PPD 值 1.5g, 阿卡波糖由 DDD 值 300mg 降至 PPD 值 150mg) 计算 PDD_s 由高至低排序前 3 位有所更改, 依次为阿卡波糖、二甲双胍和重组人胰岛素, 其余药品排序一致, 这与降糖药物覆盖率的排序结果是一致的。

1. 二甲双胍的覆盖率分析

二甲双胍上市已有 50 余年的历史, 是临床应用最为广泛的降糖药物, 其不仅

具有良好的降糖效果、安全性和耐受性，还对心血管系统具有保护作用。目前二甲双胍在多个临床指南中均被推荐作为 2 型糖尿病治疗的首选药物。2010 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》^[10]推荐二甲双胍作为生活方式干预之后的首选药物。自 2006 年至 2012 年美国糖尿病学会和欧洲糖尿病研究学会（ADA/EASD）共识建议更是始终推荐所有 2 型糖尿病患者一经诊断，即开始接受生活方式干预同时加用二甲双胍（不必单用生活方式无效后再加用二甲双胍），并且贯穿治疗全程^[15]。美国 2006 年至 2009 年的统计显示^[16]二甲双胍的处方比例由 33.1%升至 37.2%，可见国内外都在重视指南中对二甲双胍的推荐，逐渐提高其应用比例。本研究中二甲双胍覆盖率基线和随访 1 年后分别为 41.9%和 36.7%，属于国家基本降糖药物中的普通剂型的覆盖率为 41.6%和 36.3%，这略低于北京市 15 个城区二甲双胍使用率为 52.6%的结果^[17]，考虑与本研究不仅入选了城区社区卫生服务中心，还纳入了郊区卫生服务中心有关。在指南推荐中二甲双胍不仅可以单独使用，还可与其他多种降糖药物联合。本研究中应用二甲双胍单药治疗者占 26.9%，联合治疗中其与 α -糖苷酶抑制剂类联合模式使用率最高为 46.8%，与磺脲类联合模式使用率为 32.3%，与胰岛素联合模式使用率为 32.7%；这远高于 2006 年全国调查中其单药治疗的比例 14.2%，与 α -糖苷酶抑制剂类联用比例 6.6%和与磺脲类联合比例 15.4%的结果^[18]。考虑原因可能为北京市社区糖尿病患者在病情较轻时即开始治疗，其新发患者 HbA1c<7%比例占 1/3，故仅应用二甲双胍与 α -糖苷酶抑制剂类联合即可控制血糖有关。本研究中随访 1 年时有三分之一应用二甲双胍的患者进行了更改，其中一半的患者是因为血糖控制不佳而进行了调整，仅有不足 10%的患者因为药物不良反应换药，提示二甲双胍是耐受良好的药物，当血糖控制不佳时，应及时与其他药物联用。本研究中黄村、龙山和花乡社区二甲双胍覆盖率（49.5%、48.4%和 42.7%）明显高于苹果园和月坛社区（37.6%和 35.6%），总人群中有近 60%的患者未应用二甲双胍，提示我们应对社区医生加强宣传和推广糖尿病防治指南，合理使用降糖药物。

2. 格列吡嗪的覆盖率分析

格列吡嗪于上世纪 70 年代上市，最初为普通即释剂型，90 年代上市了控释剂型，可 1 天 1 次给药，既提高依从性，又有良好、平稳的降糖效果，应用连续 3 个月每日 5~20mg 可使 HbA1C 下降 1.5~1.8%，且发生低血糖的机率 $\leq 3\%$ ^[19]。有

研究观察了在初发的糖尿病患者中应用单药控制血糖，格列吡嗪控释片较二甲双胍和阿卡波糖的花费更低，三年每人可分别可节省 329 美元和 382 美元^[20]。在国内一项比较 3 种国家基本药物中口服降糖药的药物经济学研究结果提示，格列吡嗪在控制餐后血糖的成本最低，尤其适合体型偏瘦者，若兼顾控制体重，可联用二甲双胍治疗^[21]。本研究中格列吡嗪口服普通剂型的覆盖率较低，基线和随访 1 年后分别为 6.2%和 2.2%，在黄村和花乡社区患者中的覆盖率（34.7%和 13.6%）明显高于城区的月坛和苹果园社区（2.4%和 2.1%），随访 1 年后所有剂型的格列吡嗪覆盖率也不过 3.6%（28/772），其中普通剂型占 60.7%（17/28）、缓释和控释剂型占 39.3%（11/28）。本研究结果还显示在磺脲类药物中，按药品所占比例高低在基线时依次为格列美脲（34.7%）、格列吡嗪（31.0%）、格列喹酮（22.2%）、格列齐特（8.1%）和格列本脲（4.0%），随访 1 年后依次为格列美脲（32.9%）、格列喹酮（32.9%）、格列齐特（13.4%）、格列吡嗪（18.8%）和格列本脲（2.0%）。格列吡嗪覆盖率下降的原因考虑为（1）应用格列吡嗪的广大人群在大兴黄村社区，该社区提供的磺脲类药物主要为格列美脲和格列吡嗪两种，其人群随访未满 1 年故结果未被纳入统计；（2）格列喹酮应用比例高于格列吡嗪，在随访完成 1 年的 4 个社区中老年患者居多，老年患者肾功能欠佳，而格列喹酮仅 5%经肾脏排泄，是 WHO 推荐的中重度肾功不全的首选药物，是更适合老年患者应用的磺脲类药物^[22]。（3）格列吡嗪与格列美脲和格列齐特相比，需要每日多次口服，也降低了患者的依从性。

3. 格列本脲的覆盖率分析

格列本脲于 1966 年开始应用于临床，虽然其价格低廉并具有良好的降糖效果，国外还可应用于妊娠糖尿病患者中，但其降糖效果并不能长年维持，且引发低血糖及心血管不良事件的风险较高，还会导致体重中度增加，故目前临床上已应用较少，特别是在低血糖危害较大的老年人群中，以及有潜在心、肝、肾病疾患的患者中建议应避免使用格列本脲^[23]。本研究的结果也是如此，格列本脲基线和随访 1 年后的覆盖率仅为 1%和 0.4%，随访 1 年后月坛、龙山和花乡社区更是无人应用该药，考虑与本研究的主要人群为低血糖发生风险高的老年患者以及近年来医生对低血糖风险的重视有关。

4. 动物胰岛素的覆盖率分析

动物胰岛素于 1921 年开始应用，其价格低廉，降糖疗效确切，曾是 1 型糖尿病患者赖以生存的唯一药物。但由于其与人胰岛素结构不同，易出现过敏和胰岛素抵抗现象发生，近年来已逐渐被人胰岛素和胰岛素类似物所代替。本研究中动物胰岛素的覆盖率在基线时为 0.2%，在 7 种国家基本降糖药物中最低，随访 1 年后则无人应用，考虑与近年来该药购买不方便以及其它种类胰岛素应用广泛有关。本研究中基线时各种胰岛素所占比例为重组人胰岛素（短效、中效和预混）84.8%、人胰岛素类似物 14.6%、动物胰岛素仅 0.6%，这与 2006 年的全国调查结果人胰岛素占 81.8%、胰岛素类似物 17.2%、动物胰岛素 2.8%接近^[18]，提示动物胰岛素已逐渐被人胰岛素和胰岛素类似物所代替的趋势。

5. 阿卡波糖的覆盖率分析

阿卡波糖于 1994 年进入中国，主要适用于以碳水化合物为主要食物成分和餐后血糖增高的 2 型糖尿病患者，可使餐后血糖平均降低 3.0mmol/L，空腹血糖平均降低 1.3mmol/L，HbA1c 平均降低 0.5%~1.5%。该药可与 SU_s、双胍类降糖药物、TZDs 或胰岛素联合应用，单独应用通常不会发生低血糖^[24,25]。在许多早期的 2 型糖尿病患者，常选择 α -糖苷酶剂阿卡波糖为起始的口服降糖药物。一项评价阿卡波糖和盐酸二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效与成本-效果研究^[26]显示，阿卡波糖和盐酸二甲双胍的总成本分别是 342.70 元和 71.82 元，对空腹血糖的降低效果分别为 83%和 87%，而对餐后血糖的降低效果分别为 97%和 73%，这提示从药物经济学的角度来看，降低空腹血糖以盐酸二甲双胍为佳；而以降低餐后血糖为主时则应该选择阿卡波糖为佳。

本研究结果在 7 种国家基本降糖药物中阿卡波糖的覆盖率最高，接近一半的患者都有使用，基线和随访 1 年后分别为 46.4%和 49.7%，经济条件较好的苹果园和月坛社区覆盖率（57.4%和 73.1%）明显高于龙山、花乡和黄村社区（27.9%、23.6%和 23.8%），这考虑与中国人饮食结构以碳水化合物为主，以及阿卡波糖可与多种口服降糖药和胰岛素联用有关。但其覆盖率较二甲双胍还高，且社区糖尿病患者 BMI 平均水平处于超重范围内，在一定程度上也提示了本研究中的患者用药存在一定的不合理性。

6. 格列美脲的覆盖率分析

格列美脲是获准使用的最新磺脲类药物，于 1995 年由美国食品与药物管理局

(Food and Drug Administration, FDA) 推荐用于 2 型糖尿病, 是长效降糖药, 其降糖疗效好, 低血糖发生少, 一天一次服用。格列美脲与格列本脲的降糖效果相当, 可使 HbA_{1c} 降低 1.2-1.9%, 平均空腹血糖降低 54-76mg/dl, 其低血糖发生率低于格列本脲 (1.7%比 2.4%), 与格列吡嗪相当^[27]。格列美脲不仅可以与二甲双胍、阿卡波糖等口服降糖药联用, 还是唯一被 FDA 批准的可与胰岛素联用的磺脲类药物, 其与胰岛素联用不仅降糖方案简单, 而且安全有效。本研究在所有磺脲类药物里格列美脲的覆盖率最高, 基线和随访 1 年后分别为 34.7%和 32.9%, 这与其降糖效果佳、服用方便、可与多种降糖药物联用有很大关系。花乡社区覆盖率 (40.0%) 明显高于苹果园、月坛、龙山和黄村社区 (3.8%、1.9%、9.8%和 10.9%), 考虑与花乡社区患者基线 HbA_{1c} 水平最高, 血糖控制差有关。

7. 重组人胰岛素的覆盖率分析

20 世纪 80 年代早期, 通过重组 DNA 合成的人胰岛素已经逐渐代替了动物胰岛素应用于糖尿病的治疗。中华医学会内分泌学分会关于成人 2 型糖尿病胰岛素临床应用专家共识^[28]中指出, 以下情况建议起始胰岛素治疗: 新诊断 T2DM 患者, HbA_{1c}≥9.0%且糖尿病症状明显; 在采用有效的生活方式干预及两种或两种以上口服降糖药次大剂量治疗 3 个月后血糖仍不达标 (HbA_{1c}≥7.0%) 的患者; 病程中出现无确切诱因的体重下降。另外, 在某些特殊情况下, 如存在急性并发症或严重慢性并发症、应激情况 (感染、外伤、中等大小以上手术等)、严重肝肾功能不全、妊娠期间等应给予胰岛素治疗。本研究中的患者应用胰岛素的比例较高, 基线和随访 1 年后为 29.1%和 30.4%, 与国外发达国家社区胰岛素使用率 30%~40%接近^[29], 远高于 2004 年在上海、成都、长沙、厦门 4 个城市社区糖尿病患者中 16.5%应用胰岛素治疗的比例^[30], 考虑与近年来人们对胰岛素治疗的接受程度逐渐升高以及北京市社区医生对血糖达标更重视有关。

8. 国家基本降糖药物 2009 年版和 2012 年版比较

与 2009 年版《国家基本药物目录》中只有二甲双胍、格列吡嗪、格列本脲和动物源胰岛素 4 种国家基本降糖药物相比较, 2012 年版目录中包括了 7 种降糖药物, 新增加了阿卡波糖、格列美脲和重组人胰岛素注射液 3 种降糖药物。本研究结果提示改版后社区患者应用国家基本降糖药物药物的覆盖率有了显著提高, 升高幅度超过 1 倍。2012 年版《国家基本药物目录》中的降糖药物品种基本满足了

北京社区广大 2 型糖尿病患者的需求,及时更改并扩大基本降糖药物品种,有利于全国患者依据病情选择适合自己的降糖药物,有利于促进患者血糖得到有效控制,有利于减少并发症的发生和由此带来的沉重的经济负担。

二、患者在治疗过程中更改降糖药物的原因分析

无论是随访半年还是 1 年时,无论是国家基本降糖药物还是非基本降糖药物,统计结果均显示患者在治疗过程中更改降糖药物的原因依次为血糖控制不佳、个人因素和药物不良反应。随访 1 年间统计有 27.2% 的患者更改了治疗方案,血糖控制不佳、个人因素和药物不良反应的比例分别是 64.3%、25.7% 和 7.6%。上海浦东地区调查^[31]显示虽然从诊疗水平和诊疗结果考虑,患者更愿意选择三级医院;但由于路远、排队就诊时间长等原因,绝大多数患者很难在三级医院实现对疾病的长期随访,而主要流向社区卫生服务中心;然而,由于患者对社区医院专科医疗水平的信任度不够,很多患者将单纯配药作为诊疗目的,13.3% 的患者甚至中断就医,改用保健品。本研究的结果也是如此,个人因素占更改原因的四分之一以上且排序在药物不良反应之上,这表明患者对医嘱的服从较差,容易私自更改治疗方案。患者的依从性与社区管理水平直接相关,本研究中的月坛和苹果园两个社区的医疗条件较为成熟,长年定期举办糖尿病健康讲座并有三级医院内分泌专科医生出诊,均已有 10 年以上与周围大型三级综合医院内分泌科合作的历史,一直采取社区医疗管理结合医院转诊模式进行糖尿病慢性病管理,治疗中更注重对患者血糖达标的管理,因此在 4 个社区中因个人因素更改药物所占比例最低,月坛社区患者为 6.1%,其次是苹果园社区为 23.3%,而龙山社区高达 39%。患者的依从性还直接影响降糖治疗的效果,依从性较好的月坛和苹果园两个社区 HbA_{1c}<7% 的比例也最高。在社区糖尿病管理工作中如何提高患者社区就医的依从性,有效落实降糖药物治疗是目前迫切需要解决的问题之一。

无论是在随访半年还是 1 年的患者中,各种类降糖药物中更改比例最高的均是磺脲类药物,分别占 21.7% 和 28.9%。近年来磺脲类促泌剂降糖药物的使用比例较以前有所下降,国内口服降糖药单药治疗方式中磺脲类所占比例由 1998 年的 21.8% 降至 2006 年的 8%^[18],美国磺脲类药物的处方比例由 2006 年的 33.0% 降至 2009 年 29.4%^[16]。这可能与近年来指南推荐首选二甲双胍治疗以及越来越多的新药如非磺脲类胰岛素促泌剂、二肽基肽酶-4 (DPP4) 抑制剂和胰升糖素样肽 1

(GLP-1)受体激动剂等药上市有关。

三、降糖药物费用分析

上世纪 60 年代,国际上开始关注药物利用研究,为了能考量不同地区的药物使用情况,需要有统一的药物分类体系和计量单位。1996 年 WHO 正式采用在药物利用研究中使用的解剖-治疗-化学药物分类体系(The Anatomical Therapeutic Chemical classification system, ATC 分类体系)和限定日剂量(Defined Daily Dose, DDD)这个度量单位作为国际间药物利用研究标准,并由 WHO 的 Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 和下属的国际工作组(The International Working Group for Drug Statistics Methodology)负责制定和推广 ATC/DDD 体系^[11]。

DDD是药物利用研究中最常用的度量单位,结合药品消耗量数据可以计算用药频度(DDDs)等治疗学指标,配合药物的经济学指标能更准确的描述药物的使用情况,DDDs值越大,反映此药的使用频率越高,DDDc值越高,说明患者的经济负担越重。

本研究统计随访 1 年间 7 种国家基本降糖药物的 DDDs 由高至低排序依次为重组人胰岛素、阿卡波糖、二甲双胍、格列美脲、格列吡嗪、格列本脲和动物源胰岛素。DDDc 由低至排序依次为阿卡波糖、重组人胰岛素、格列美脲、二甲双胍、动物源胰岛素、格列吡嗪和格列本脲。上述排序结果说明:阿卡波糖和重组人胰岛素虽然使用频率最高,但是患者的经济负担也最重;格列吡嗪、格列本脲和动物源胰岛素最然使用频率较低,但是患者的经济负担较轻;格列美脲的使用频率和经济负担都居中;只有二甲双胍使用频率高,而患者的经济负担低,是患者最理想的选择。另外在非国家基本降糖药物中格列喹酮 DDDs 由高至低排序在第 4 位,使用频率仅低于重组人胰岛素、阿卡波糖和二甲双胍,而其 DDDc 由低至高排序也在第 4 位,经济负担仅高于格列本脲、格列吡嗪和动物胰岛素,说明该药使用频率较高,经济负担也较轻。

DDD 值也存在局限性,WHO 提供的常用药物的 DDD 值主要依据欧美人种设定,取值偏大,且实际治疗过程中由于个体差异(年龄、体重、肝肾功能等)以及药物代谢动力学的不同,实际日剂量通常与 DDD 值有差别,应用 DDD 值计算的用药频度只是一个粗略的统计,并不是确切、真实的用药频度,为了更精确的描述药物的使用合理性,我们据药品说明书及《新编药理学》(第 17 版)规定主

要适应证推荐的成人平均日剂量为准, 设定了 PDD 值, 其中仅阿卡波糖、二甲双胍、格列喹酮、格列美脲的 PDD 值与 DDD 值不同, 其他药物的两个值均相同。阿卡波糖和二甲双胍的 PDD 值 (150mg 和 1.5) 较 DDD 值 (300mg 和 2.0) 下降。格列喹酮和格列美脲的 PDD 值 (90mg 和 4mg) 较 DDD 值 (60mg 和 2mg) 升高。

在 7 种国家基本降糖药物中, 按 PDDs 排序由高至低排序前 3 位的分别是阿卡波糖、二甲双胍和重组人胰岛素, 之后排序与按 DDD 值排序无差异, PDDc 由高至低排序前 3 位是格列美脲、重组人胰岛素和阿卡波糖。在随访 1 年时 HbA1c<7% 的人群中, PDDs 和 PDDc 排序也与总人群相同, 此排序结果与降糖药物覆盖率高低基本保持一致。

由于随访期间患者有更改药物的行为, 为了比较不同治疗方案对费用的影响, 我们选择在随访 1 年间未更改药物最终 HbA1c<7% 的人群进行分析。在单药治疗患者中, 应用 2009 版国家基本降糖药物患者的药品费用更低; 在应用 2 种及 2 种以上药物治疗方案的患者中, 联合胰岛素治疗的患者药品费用最高, 差异有统计学意义 ($F=8.475$, $P<0.05$)。考虑其原因为联用胰岛素治疗的患者通常病程长、病情重、胰岛功能不佳、易合并多种并发症。2010 年, 全球用于预防和治疗糖尿病及其相关并发症的费用, 占到了总体医疗费用支出的 11.6 %^[1], 而存在糖尿病并发症的患者的费用更是高昂, 国内调查显示其年直接医疗费用为 6056 元, 大约是无并发症患者的 2 倍^[32]。因此对糖尿病患者进行早期干预、早期治疗、保护残余胰岛功能, 不仅有利于减少并发症的发生, 也有利于减轻患者的经济负担。

综上所述, 在北京市社区糖尿病患者中双胍类、糖苷酶抑制剂类、磺脲类和胰岛素类的降糖药物使用覆盖率较高, 患者更改降糖药物的原因主要为血糖控制不佳、个人因素和药品不良反应。在 7 种国家基本降糖药物中二甲双胍、阿卡波糖和重组人胰岛素覆盖率和用药频度最高, 其中阿卡波糖和重组人胰岛素日均费用较高, 二甲双胍日均费用适中; 格列本脲和动物源胰岛素覆盖率和用药频度最低, 但是日均费用也最低。本研究患者随访 1 年后仍有近一半的患者 HbA1c 未达标, 近 60% 的患者未应用二甲双胍, 有 25% 的患者因个人因素更改降糖药物, 提示社区医生需加强对糖尿病患者的管理, 合理使用降糖药物, 积极进行糖尿病知识的宣传教育, 努力提高社区患者依从性, 从而提高 HbA1c 控制率。另外本研究中格列喹酮的使用频度高于格列吡嗪、格列美脲和动物源胰岛素, 提示我们今后

可适当增加国家基本降糖药物品种，减轻患者的经济负担。

本研究的缺陷在于随访过程中，由于居住人群人口流动造成一定的失访率，且黄村社区患者因研究开展较晚，目前尚未完成全部随访，因而无法对基线整体人群的治疗变化和费用做出准确评估。另外，由于人力物力等条件限制，我们至今只进行了为期 1 年的随访，而糖尿病是个慢性病程，目前治疗糖尿病的新药日益增多，我们将按计划今后继续对患者进行随访，以了解降糖药物覆盖率和费用的动态变化以及更多糖尿病药物的使用情况，为今后国家制订相关政策提供更多的参考资料。

结 论

1. 国家基本降糖药物中阿卡波糖、二甲双胍和胰岛素的覆盖率较高，而格列本脲和动物胰岛素的覆盖率极低，几乎无人应用。2012 年版的国家基本降糖药物较 2009 年版可更好地满足北京社区 2 型糖尿病患者的需求。

2. 北京社区患者在降糖治疗过程中容易因个人因素更改降糖药物，依从性不佳。

3. 国家基本降糖药物中二甲双胍的用药频度高，而日均费用低；格列美脲的用药频度和日均费用居中；阿卡波糖和重组人胰岛素虽然用药频度高，但日均费用负担较重；格列吡嗪、格列本脲和动物源胰岛素虽然日均费用负担很轻，但是使用频度较低。

4. 在血糖控制良好（ $HbA_{1c} < 7\%$ ）的人群中，联合应用胰岛素的患者病程较长，药品费用负担更重。

5. 格列喹酮虽然未被列入国家基本降糖药物，但是该药在社区糖尿病患者中用药频度高，日均费用较低。

参考文献

- [1] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(1):4-14.
- [2] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1090-1101.
- [3] 战义强, 余金明, 胡大一, 等. 北京居民糖尿病患病率及相关知识行为调查. *中国公共卫生*, 2012, 28(1):19-21.
- [4] American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in

- 2012.Diabetes Care, 2013, 36(4):1033-46.
- [5] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med, 2008, 359(15):1577-1589.
- [6] <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>.
- [7] World Health Organization. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee (including the 14th model list of essential medicines). World Health Organ Tech Rep Ser, 2006,(933):1-119, back cover.
- [8] 《国家基本药物目录（基层医疗卫生机构配备使用部分）》（2009版）. http://www.gov.cn/gzdt/2009-08/18/content_1395524.htm.
- [9] 《国家基本药物目录》（2012年版）. <http://http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/79110.html>.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 《中国2型糖尿病防治指南(2010年版)》. 中华糖尿病杂志, 2012, 20(1):S1-S36.
- [11] WHO Collaborating Centres for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 13th ed. Norway: Norwegian Inst Publ Hlth, 2009.
- [12] 李艳, 丁庆明. 限定日剂量在药物利用研究中的应用. 中国执业药师, 2010, 7(8):6-16.
- [13] 张崖冰, 胡善联. 限定日剂量在药物经济学研究中的应用. 卫生经济研究, 2001,(4):15-17.
- [14] 邹豪, 邹元福, 朱才娟, 等. 医院药品 DDD 数排序分析的原理及利用. 中国药房, 1996, 7(5):215.
- [15] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. Diabetes Care, 2012, 35(Suppl 1):S11-63.
- [16] Sargen MR, Hoffstad OJ, Wiebe DJ, et al. Geographic variation in pharmacotherapy decisions for U.S. medicare enrollees with diabetes. J Diabetes Complications, 2012, 26(4):301-307.
- [17] 李彬, 傅汉菁, 袁申元, 等. 北京市 15 个城区社区 3297 例成人 2 型糖尿病患者降糖药物治疗现状的调查: 北京社区糖尿病研究 7. 中华全科医师杂志, 2011, 10(11):796-800.
- [18] Pan C, Yang W, Jia W, et al. Management of Chinese patients with type 2 diabetes,

- 1998-2006: the Diabcare-China surveys. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(1):39-45.
- [19] Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, et al. Efficacy, safety, and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM: results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Diabetes Care*, 1997, 20(4):597-606.
- [20] Gilmer TP, Manning WG, O'Connor PJ, et al. The cost to health plans of poor glycaemic control. *Diabetes Care*, 1997, 20(12):1847-1853.
- [21] 江学容,成小蔓. 国家基本药物中口服降糖药的药经济学分析. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(12):1021-1024.
- [22] 李俊,吴红梅. 格列喹酮治疗糖尿病的循证临床证据. *中国循证医学杂志*, 2006, 6(9):690-694.
- [23] Riddle MC. More reasons to say goodbye to glyburide. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(11):4867-4870.
- [24] Delgado H, Lehmann T, Harsch H, et al. Acarbose improves indirectly both insulin resistance and secretion in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*, 2002, 28(3):195-200.
- [25] Breuer HW. Review of acarbose therapeutic strategies in the longterm treatment and in the prevention of type 2 diabetes. *Int J Clin pharmacol ther*, 2003, 41(10):421-440.
- [26] 张碧玫,宋颖. 阿卡波糖和甲福明治疗 2 型糖尿病的药物经济学研究. *药学进展*, 2002, 26(1): 39-41.
- [27] Joslin 糖尿病学(第 14 版). 潘长玉,陈家伦,陈名道等,译. 北京:人民卫生出版社, 2007:718.
- [28] 中华医学会内分泌学分会. 成人 2 型糖尿病胰岛素临床应用中国专家共识. *药品评价*, 2012, 9(1):42-44.
- [29] Eve A Kerr, Roben B Gerzo, Sarah L Krein, et al. Diabetes care quality in the veterans affairs health care system and commercial managed care: the TRIAD study. *Annals Of Internal Medicine*, 2004, 141(4):272-281.
- [30] 范军星,王文娟,吴凡,等. 城市社区糖尿病患者治疗和控制现状研究. *中国慢性病预防与控制*, 2008, 16(4):340-346.

- [31] 王丽华,刘伟,周岷,等. 糖尿病患者失随访原因及代谢指标控制现状的调查. 上海交通大学学报(医学版), 2011, 31(1):52-55.
- [32] Wang W, Fu CW, Pan CY, et al. How do type 2 diabetes mellitus-related chronic complications impact direct medical cost in four major cities of urban China? Value Health, 2009, 12(6):923-929.

综 述

不同磺脲类药物治疗初诊糖尿病患者的疗效

糖尿病已日渐成为威胁人类健康的慢性非传染性疾病之一。2011 年 9 月 14 日国际糖尿病联盟（IDF）发布了新的糖尿病分布图显示糖尿病流行情况仍在持续恶化，2011 年全世界糖尿病患病人数达到了惊人的 3.66 亿，每年有 460 万人死于糖尿病。处于发展中国家的我国糖尿病流行情况更为严峻，2007 年～2008 年间我国糖尿病患病率调查^[1]结果显示，20 岁以上成人中糖尿病的患病率为 9.7%，患病人数达 9240 万，糖尿病前期的比例也高达 15.5%，相当于每四个成年人中就有一个高血糖状态者，更为严重的是我国 60.7% 的糖尿病患者因未被诊断而无法及早进行有效地治疗和教育。同时我国糖尿病的控制情况更是不容乐观，据我国 2003 年、2004 年、2006 年大中城市门诊的调查表明，仅有四分之一的糖尿病患者糖化血红蛋白达标（HbA1c <6.5%）。不良的血糖控制会带来糖尿病并发症的产生，而糖尿病的慢性并发症不仅会威胁患者的生命和生活质量，更给家庭以及患者个人带来沉重的经济负担。2010 年全世界 11.6% 的医疗卫生费用花费在防治糖尿病上，世界卫生组织估计 2005 到 2015 年间中国由于糖尿病及相关心血管疾病导致的经济损失将达 5577 亿美元。尽管糖尿病目前无法治愈，但通过积极防治可有效延缓和减少并发症的产生。糖尿病的治疗主要包括糖尿病教育、改变生活方式及药物治疗，其中药物治疗分为口服降糖药和胰岛素治疗。对于初诊的糖尿病患者，口服药较胰岛素应用更为方便，而在众多的口服药中，磺脲类药物（sulfonylureas, SUs）作为最早发现的口服降糖药在临床中应用最为广泛，其良好的降糖效果和经济的价格非常适合中国国情及中国患者的需要。以下就各种 SUs 治疗初诊糖尿病患者的疗效进行介绍。

SUs 早在 20 世纪 50 年代就开始用于治疗 2 型糖尿病，由于含有磺基（—SO—）、脲酰基（—NH—CO—NH—）而被命名。在结构上，除磺基和脲酰基为基本结构外，还包括两个辅基。不同的辅基形成不同的 SUs，其作用强度、作用时间、代谢特点也不尽相同。由于其价格低廉、降糖作用显著、不良反应较少，而且有广泛的循证医学证据如 UKPDS 和 ADVANCE 研究的支持，所以在国内外的多个糖尿

病治疗指南中都将 SUs 列为 2 型糖尿病的一线治疗药物。我国 2007 版 2 型糖尿病防治指南建议将 SUs 作为非肥胖患者的首选药物，2010 版指南也将其列入一线治疗药物中；国外 2009 年 AACE（美国临床内分泌医师协会）指南建议对 HbA1c 在 6.5-7.5% 和 7.6-9.0% 患者的双重治疗中包括 SUs；2009 年英国 NICE（国立健康与临床规范研究所）指南也将 SUs 列入一线治疗用药中，建议对非肥胖或血糖很高的 2 型糖尿病患者可于生活方式后首选 SUs；最新 ADA（美国糖尿病协会）和 EASD（欧洲糖尿病研究学会）指南将 SUs 列为继改善生化方式和二甲双胍后 2 型糖尿病患者的核心治疗。

SUs 包括第一代的甲苯磺丁脲（D860，tolbutamide）、氯磺丙脲（chlorpropamide）、醋磺己脲（acetohexamide）、妥拉磺脲（tolazamide）及第二代的格列苯脲（glibenclamide）、格列吡嗪（glipizide）、格列齐特（gliclazide）、格列波脲（glibonuride）、格列喹酮（gliquidone），另有格列美脲（glimepiride），也有人称之为第三代 SUs。

第一代和第二代 SUs 的降糖机制基本相似，都是通过与细胞表面的磺脲类受体（SUR）相结合，引起 β 细胞 K_{ATP} 关闭和 Ca^{2+} 通道开放关闭，而刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素，故接受 SUs 治疗的患者应有一定的胰岛功能和胰岛素敏感性，方能获得良好的降糖效果。因不同结构的 SUs 与 SUR 相结合的亲和力和药代动力学等因素有差别，故各种 SUs 的作用强度和作用时间也有所差别。第一代 SUs 对 SUR 的亲和力低、脂溶性差、细胞膜的通透性差，需口服较大剂量（数百-数千毫克）才能达到与第二代相同的降糖效果。第二代 SUs 在磺脲基团的各个末端有碳环，这使其药效大幅提高，较第一代强数十至数百倍。但第二代 SUs 效力增强的机制目前并不完全清楚，可能与这些药物的胰外作用有关，即通过受体或受体后途径增加胰岛素的生物学作用。目前国内常用的各种 SUs 的药理特点见表。

一、第一代磺脲类降糖药的疗效研究

1955 年至 1966 年间第一代 SUs 经研制被用于临床。因其所引起的低血糖和其它不良反应的发生率较高，故目前在临床上已较少应用。下面主要介绍有关氯磺丙脲的临床研究。

氯磺丙脲（chlorpropamide）是长效制剂，有很强的降糖效果。由于其血浆半衰期长，故严重而持久低血糖的发生率较高，在老年人中尤为明显。其它副作用有水潴留伴低钠血症和酒精诱发的面部潮红。其独特之处在于它可刺激抗利尿激素的分泌，并加强利尿激素对肾小管的作用，故可应用于尿崩症患者。对于氯磺丙脲的研究主要源于 UKPDS 研究，这是英国一项大型多中心有关新诊断 2 型糖尿病患者的前瞻性研究，共纳入 5103 名患者，历时 20 年完成，主要结论为强化血糖控制可显著降低 2 型糖尿病患者微血管病变的发生危险。UKPDS 血糖控制随机对照试验分为常规治疗组和强化治疗组，强化治疗组使用胰岛素和 SUs 治疗，SUs 主要为氯磺丙脲和格列本脲。在 UKPDS 前 3 年研究^[2]结果中显示氯磺丙脲治疗组较格列本脲或胰岛素对 HbA1c 的降低作用无差异，而低血糖是氯磺丙脲治疗的主要危险因素，该治疗组低血糖事件的发生率最高为 13.5%，因副作用或者拒绝继续服用的比例也高达 13%。UKPDS 前 10 年研究^[3]结果还显示氯磺丙脲对体重方面也有影响，平均增加 2.6kg。UKPDS 中 619 例使用氯磺丙脲者收缩压和舒张压高于其他治疗组可解释其对水平衡的影响。

二、 第二代磺脲类降糖药的疗效研究

第二代 SUs 的化学结构类似，在磺脲基团的各个末端有碳环，这使其药效大幅度提高。其口服吸收快、作用强、而且低血糖、粒细胞减少以及心血管不良反应的发生率小，故目前在临床应用较为广泛。以下分别具体介绍。

1. 格列本脲（glyburide, glibenclamide）

格列本脲于 1966 年开始应用于临床，是长效制剂，降糖作用很强。该药可进入组织细胞内，与 SUR 结合能力强，因而尽管血药浓度已下降，但仍可继续发挥其生物效应，且作用时间长可维持 12-24 小时以上；加之其代谢产物也具有降糖活性，可经肝肾排泄，故常可发生严重而持久的低血糖反应。虽然格列本脲价格低廉并具有良好的降糖效果，但其降糖效果并不能长年维持，引发低血糖及心血管不良事件的风险较高，还会导致体重中度增加，故目前临床上已应用较少，国外有学者甚至提出停止使用格列本脲^[4]，特别是在低血糖危害较大的老年人群中，以及有潜在心、肝、肾病疾患的患者应避免使用格列本脲。

格列本脲短期降糖疗效佳,而长期疗效差。UKPDS 研究^[3]中有 615 例新诊断 2 型糖尿病患者接受格列本脲治疗,发现该药在第 1 或第 2 年血糖控制最有效,而在 4 或 5 年后单用该药的降糖效果较差,前 10 年研究结果显示 HbA1c 平均下降幅度是 0.7%。另一项多中心、随机、双盲 ADOPT 研究^[5]结果也同样发现格列本脲的降糖特点为起效较快,但维持时间较短。该研究纳入了 4360 名新近诊断为 2 型糖尿病的患者,年龄在 30~75 岁之间,空腹血糖 7~10 mmol/L,随机分为 3 组分别接受罗格列酮($n = 1456$) 4 mg/d、二甲双胍($n = 1454$) 500 mg/d 或格列本脲($n = 1441$) 2.5 mg/d 治疗。结果显示格列本脲治疗组最早发生单药治疗失败,而罗格列酮治疗组最晚;格列本脲组在最初 2 个月后血糖便显著下降,其能较好控制血糖的时间为 2-12 个月,而二甲双胍组和罗格列酮组分别为 12 和 18 个月;平均来说,格列本脲可使 HbA1c 基线水平下降 0.5%,对患者成功降糖的时间可达 2.75 年。

低血糖和体重增加是格列本脲在临床应用中的主要顾虑。在 UKPDS 前 3 年研究中格列本脲低血糖发生率为 7.8%,高于饮食控制组(1.2%);在体重影响方面,体重增加主要发生在最初治疗的 3~4 年,并持续存在,3 年时格列本脲平均增加体重 4.8kg,10 年时平均增加 1.7kg^[2,3]。在 ADOPT 研究^[5]中,大多患者的低血糖事件由格列本脲引起;在体重方面,第 1 年体重平均增加 2.5kg,但 4 年内体重逐渐趋于稳定,平均增加 1.6 kg,而罗格列酮组体重增加平均为 4.8 kg,二甲双胍组体重降低。

尽管在 UKPDS 和 ADOPT 研究中并未得出 SUs 增加心血管疾病风险的结论,认为处于糖尿病早期且没有明显冠心病的患者中,格列本脲对心脏没有明显的有害性,但目前众多研究的结论并不统一,特别是在有冠心病风险的人群中。最近在一项对 1310 名法国因急性心肌梗死住院 2 型糖尿病患者的研究^[6]中发现与其他治疗方式相比,包括使用胰岛素治疗(9.4%)、未使用降糖药物以及口服非磺脲类药物(6.4%),入院时即使用 SUs 治疗的患者死亡率更低(3.9%);但与 SUs 中的格列齐特和格列美脲相比,使用格列本脲患者的死亡率更高,患者早期死亡率升高将近 3 倍(7.5%对 2.7%)。印度一项有关 2 型糖尿病患者初始磺脲类药物治疗与进展为冠心病风险关系的回顾性研究^[7]结果也提示与初始治疗应用格列齐特(OR 0.6)和格列美脲(OR 0.7) 2 型糖尿病患者相比,初始应用格列本脲(OR 2.4)和格列

吡嗪（OR 2.0）者与发生冠心病风险相关。

2. 格列奇特（gliclazide）

格列齐特及其缓释剂是中长效制剂，降糖效果确切，既可单药使用，也可联合使用。因结构中含有氮杂环，其可部分抑制血小板凝集和粘附、增加组织型纤溶酶原激活物活性，改善血管内皮功能，减少糖尿病微血管并发症的发生。

欧洲一项随机、双盲 GUIDE 研究^[8]共入选 855 例 2 型糖尿病患者，比较每日口服 1 次格列齐特缓释片与格列美脲的疗效和安全性。其结果发现两组 HbA1c 下降程度近似，格列齐特缓释片组由 8.4% 降至 7.2%，格列美脲组由 8.2% 降至 7.2%，但格列齐特缓释片组低血糖（血糖水平 $<3 \text{ mmol/L}$ ）发生率（3.7%）显著低于格列美脲组（8.9%）。

丹麦的 Steno2 研究^[9]虽然样本含量不大但结果也同样表明：在以格列齐特作为推荐药物的强化干预组心血管疾病和微血管事件发生的危险性下降了 53%。该研究共入选 160 例伴有持续性微量白蛋白尿的糖尿病患者，平均年龄为 55 岁，随机分为强化治疗组和常规治疗组，平均治疗期为 7.8 年。该研究结果显示心血管事件的发生强化治疗组（24%）较常规治疗组（44%）下降。糖尿病肾病、视网膜病变和自主神经病变强化组的发生率也较常规组下降，差异具有统计学意义。之后为进一步了解受试者的转归，又继续进行了 5.5 年的随访观察，发现原强化组在上述 3 种微血管病变方面仍继续受益。

另一项大规模的 2 型糖尿病前瞻性研究—ADVANCE 研究^[10]结果也显示：以格列齐特缓释片为基础的强化治疗方案可安全有效地将血糖长期（2~3 年）控制在目标值（ $\text{HbA1c} \leq 6.5\%$ ），并具有直接的血管保护作用。该研究入选了欧洲、澳大利亚 / 新西兰、加拿大及亚洲共 11140 患者，随机接受强化或常规降糖治疗，强化组服用格列齐特，必要时联合其他药物使 $\text{HbA1c} \leq 6.5\%$ ，常规降糖组服用格列齐特以外的任何药物。该研究结果显示强化降糖方案可显著减少糖尿病患者的血管并发症，主要微血管事件发生率降低 14%（ $P=0.014$ ）。该研究还显示格列齐特具有良好的安全性和耐受性，强化组每日服用格列齐特缓释片的平均剂量为 3.2 片（30 mg / 片），但严重低血糖发生比例却仅为 UKPDS 研究强化治疗组的 1 / 4；强化组 5571 例患者经 5 年随访仅失访 7 例患者。以格列齐特缓释片为基础的降糖方案是

比较安全和有效的治疗方案，其降糖疗效和低血糖发生在亚洲和东欧地区无差异^[11]。

最近在一项对新诊断 2 型糖尿病患者应用格列齐特的研究^[12]中发现格列齐特可以改善血流介导的血管舒张功能和循环中血管内皮祖细胞数量，也提示格列齐特除降糖作用外，还有血管保护作用。

3. 格列吡嗪 (glipizide)

格列吡嗪是短效剂型，需每日 2~3 次餐前 30 分给药，近年来研制成功并应用于临床的长效剂型，如格列吡嗪控制片，采用了胃肠治疗系统技术，可 1 天 1 次给药，血药浓度平稳，既提高依从性，又有良好、平稳的降糖效果，目前在临床中应用广泛。

与格列本脲和格列齐特相比，目前格列吡嗪尚缺乏大型多中心的研究。国内于 2011 年发表了一篇有关格列吡嗪控释片治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的多中心研究^[13]。该研究对 134 例单纯生活方式干预血糖控制不佳和 305 例非胰岛素促泌剂治疗血糖控制不佳的患者加用格列吡嗪控释片治疗，对 236 例胰岛素促泌剂治疗血糖控制不佳、安全性不好或生活质量受影响的患者停用原促泌剂改用格列吡嗪控释片治疗。经 12 周治疗后，患者平均 HbA1c 从 7.90% 降至 6.44%，83.21% 的患者血糖达标 (HbA1c<7.0%)，提示格列吡嗪可有效降糖。同时该研究结果显示格列吡嗪发生低血糖风险小，在治疗期间轻度低血糖发生率为 4.59%，严重性低血糖发生率为 0.15%，原用促泌剂治疗的患者改用格列吡嗪后低血糖发生率也明显降低 (由 3.80% 降至 0.76%， $P=0.0362$)。另外，该研究还显示其控释技术使药物剂量明显减少，超过 88% 的患者仅使用格列吡嗪控释片 5~10 mg / 日，原用格列吡嗪普通片的患者改用控释片后，服药剂量从 13.71mg / 日减至 8.94mg / 日。

格列吡嗪与其他降糖药物联用也同样安全有效。一项在 40 名新诊断 2 型糖尿病患者应用格列吡嗪控释片单药及联合阿卡波糖的研究^[14]中发现，经 8 周治疗后两组空腹、餐后血糖及 HbA1c、糖化白蛋白、HOMA-IR 水平明显下降 (单药组治疗组由 HbA1c $7.88\pm1.38\%$ 降至 $5.99\pm0.97\%$ ，联合组由 $7.99\pm1.51\%$ 降至 $5.76\pm1.01\%$)；而且两组平均血糖波动幅度、餐后增加的曲线下面积也明显下降，提示格列吡嗪还可改善血糖波动，特别是和阿卡波糖联用时。在另一项对 77 名急诊室 2 型糖尿病和血糖在 16.7~38.9mmol/L 患者单用格列吡嗪 10mg 1/日或联合甘精胰岛素 10u

的研究^[15]中发现,单药组和联合组基线平均血糖分别为 22.4 和 25.9mmol/L(无差异),治疗 1 周后降至 16.6 和 16.1mmol/L,8 周后降至 7.8 和 7.5mmol/L, β 细胞功能改善分别为 7 倍、4 倍,提示格列吡嗪单用或联用甘精胰岛素可迅速改善血糖水平和 β 细胞功能,对于 2 型糖尿病或急诊室高血糖患者,在下次随访前单用格列吡嗪是安全有效的降糖措施。

4. 格列喹酮 (Gliquidone)

格列喹酮于 1975 年开始应用于临床,属于短效磺脲类药物。该药安全有效、少见低血糖且不显著增加体重,特别适用于老年人和有糖尿病肾病风险的人群。与优降糖等长效磺脲类药物不同,该药不渗入 β 细胞内,只在膜上与受体结合,可防止对 β 细胞的持续作用,较少发生低血糖;该药经肝脏代谢后主要由胆汁经胆管由粪便排泄,肾脏排泄仅 5%,是唯一的代谢产物几乎不从肾脏途径排泄的 SUs,被 WHO 推荐为中重度肾功能不全的首选药物。

国内一项格列喹酮治疗 537 例糖尿病研究^[17]发现无论格列喹酮单药还是联合治疗均可有效降糖、对肾功能无影响,且低血糖发生少。该研究结果显示 HbA1c 治疗前 $8.6\pm 1.65\%$,1 年后降至 $6.9\pm 1.52\%$;其中糖尿病肾病患者治疗前后肾功能和 24 小时尿白蛋白定量均无显著性差异,在血肌酐异常(但小于 $450\mu\text{mol/L}$)者中,该药物仍发挥良好的降糖效果,且肾功能异常未见加重;所有患者平均年龄 60 岁、平均用药时间 4.5 年,其中仅有 32 例,126 人次发生低血糖反应,且都为轻中度低血糖反应,无 1 例低血糖昏迷。

格列喹酮的主要优势在于其避免了肾脏损害,较少发生低血糖。在一项关于格列喹酮治疗肾移植后新发 2 型糖尿病的研究^[18]显示,47 名患者应用格列喹酮 15-105mg/天治疗至少 6 个月后血糖水平显著下降,平均空腹血糖 (FBG) 由 $8.6\pm 3.4\text{mmol/L}$ 降至 $6.7\pm 1.7\text{mmol/L}$ ($P=0.002$),62% 的患者 HbA1c $<7\%$,仅 4 例患者因有低血糖症状而减量。在另一项对德国居民的研究^[19]中发现,在所有磺脲类药物中,格列喹酮致严重低血糖(定义为需静脉注射葡萄糖纠正且血糖小于 50mg/dl)的发生率明显低于应用格列本脲和格列美脲者,在 139 名发生低血糖者中仅 1 例应用格列喹酮。

目前关于格列喹酮治疗糖尿病的临床证据级别较低,缺乏大规模多中心的随机对照试验,但仍然提示格列喹酮是一个具有中等降糖作用的磺脲类药物,其副作用

轻微，低血糖发生率低，安全性好，价格经济，对肾功影响小，半衰期短，尤其适用于老年和有肾功损害的糖尿病患者使用^[20]。

三、第三代磺脲类降糖药的疗效研究

格列美脲 (glimepiride)

格列美脲是获准使用的最新磺脲类药物，于 1995 年由美国食品与药物管理局 (FDA) 推荐用于 2 型糖尿病，是长效降糖药，其降糖疗效好，低血糖发生少，一天一次服用。与格列本脲通过和 140-kDa 受体蛋白结合发挥作用不同，格列美脲主要是通过 65 kDa 受体蛋白结合发挥降糖作用，故格列美脲具有结合快、解离也快的特点 (格列美脲与 SUR 结合较格列本脲快 2-3 倍，且解离快 8-9 倍)，其刺激胰岛素分泌更迅速，持续时间更短。同时该药还可通过胰外作用增加周围组织对胰岛素的敏感性使血糖下降。

格列美脲与格列本脲的降糖效果相当，可使 HbA1c 降低 1.2-1.9%，平均空腹血糖降低 54~76mg/dl，其低血糖发生率低于格列本脲 (1.7%比 2.4%)，与格列吡嗪相当^[21]。1985~1997 年间超过 5000 例的格列美脲临床疗效观察资料^[22]显示，每日 8mg 与 16mg 的降糖疗效并无显著性差异，但每日 1mg、4mg 和 8mg 比较降糖作用依次增加，HbA1c 分别平均下降 1.2、1.8、1.9%。另一项 70 名基线 HbA1c 为 8.5-10.5% 的墨西哥裔美国人的研究^[23]也显示，与安慰剂相比，格列美脲 1-4mg/日 14 周治疗可降低平均 HbA1c 1.8% (+0.4%)，平均增加空腹胰岛素水平 10.2mU/ml、体重 2.3 kg，无低血糖发生。另一项中国研究显示^[24]，对基线 HbA1c 平均为 8.32% 的新诊断 2 型糖尿病患者，应用格列美脲单药治疗 1 个月后 HbA1c 平均下降 0.82%，平均 FBG 下降 1.8mmol/L，但在改善胰岛素早相分泌方面不如瑞格列奈。

格列美脲与二甲双胍联用同样有效。在对 1035 名二甲双胍单药控制不佳 (HbA1c 6.5-9.0%，平均 7.5%) 的 2 型糖尿病患者的研究^[25]中发现，联合格列美脲 1-6mg/日治疗 30 周后，HbA1c 平均下降 0.54%，HbA1c < 7% 的比例为 60%，体重平均增加 1.2kg。在另一项对二甲双胍单药控制不佳的 2 型糖尿病患者的研究^[26]中显示，加用格列美脲 3mg /日可显著改善血糖，HbA1c 由 8.94±1.01% 降至 7.23±0.70%，与应用瑞格列奈 2mg 3/日无差别。

格列美脲和胰岛素联用不仅降糖方案简单，而且安全有效，是唯一被 FDA 批准的可与胰岛素联用的 SU_s。在一项对 HbA_{1c} 在 8-11.0% 的 100 名日本 2 型糖尿病患者的研究^[27]中发现，格列美脲 3mg/日 和 甘精胰岛素 联合治疗 24 周后 HbA_{1c} 下降平均 1.5%，FBG 平均下降 4.91mmol/L ($p<0.0001$)，餐后血糖 (PBG) 平均下降 6.22mmol/L。格列美脲与胰岛素联用还可减少胰岛素剂量。日本一项对预混胰岛素控制不佳的 2 型糖尿病的研究^[28]发现，与未应用格列美脲组相比，胰岛素联用格列美脲组治疗 48 周后 HbA_{1c} 改善更明显 ($P<0.01$)，应用胰岛素剂量更少 ($P<0.05$)。

格列美脲服用后 2~3 h 血药浓度达峰值，但其作用时间较长降糖活性达 24 h 之久，因此，只需每天服用一次，很大程度上避免了漏服的可能，提高了患者用药的依从性。国内一项研究^[29]将格列美脲 2mg 分别按每日一次和两次给药，结果显示虽然两组 3 个月后 HbA_{1c} 无差异，但两组血糖谱变化和血糖波动有差异。一天两次给药组空腹血糖和晚餐后 2 小时血糖较低，血糖波动大；而一天一次给药组早、中餐后 2 小时血糖较低，血糖波动较小、控制更平稳。日本也对每日一次和两次给药的药代动力学也进行了研究^[30]，结果显示二者在降糖效果、血胰岛素水平方面无差别，而药代动力学方面有差异，一天一次给药仅出现一次血药浓度峰值，而两次给药会出现两个峰值，且一次给药的高峰浓度高于两次给药，推荐格列美脲每日一次给药更平稳。

综上所述，SU_s 是治疗糖尿病的主要药物之一，中国磺脲类药物应用专家共识^[31]指出 SU_s 对 FBG<13.9mmol/L、有较好的胰岛功能、新诊断的 2 型糖尿病患者降糖效果良好。目前国内常用的磺脲类药物中格列本脲、格列美脲、格列吡嗪控释片、格列齐特、格列齐特缓释片为中长效制剂，降糖作用较强；格列喹酮、格列吡嗪普通剂型为短效制剂，作用时间较短。SU_s 大部分经肝代谢后从肾脏排出，仅格列喹酮主要经胆道排出，约 5% 从肾脏排泄，故适用于轻中度肾功能不全患者。SU_s 刺激胰岛素释放的量约为非药物刺激的 2 倍，其降糖幅度与起始治疗时患者的空腹血糖水平直接相关。对于起始治疗时 HbA_{1c}<10%、FBG 在 11.1mmol/L 左右的 2 型糖尿病患者，SU_s 可使其 FBG 降低 3.3-3.9mmol/L，HbA_{1c} 降低 1.5-2%。SU_s 最常见的不良反应为低血糖症，高龄、饮酒、肝肾疾病、多种药物相互作用会

增加磺脲类药物发生低血糖的风险。长期使用磺脲类药物还会轻中度增加体重，其中格列吡嗪控释片和格列美脲对体重影响相对较小。对于有心血管高危因素或既往发生过心肌梗死的患者，如应用 SUs 宜选择格列美脲、格列齐特或格列吡嗪，而不应用格列本脲。若单药降糖治疗不能达标，SUs 可与二甲双胍、噻唑烷二酮类、胰岛素联用。

表 常用的各种磺脲类药物的药理特点

药名	每日剂量 (mg)	服药次数 (次/日)	达峰时间 (h)	半衰期 (h)	作用时间 (h)	代谢/ 排泄
甲苯磺丁脲	500~3000	2~3	3~4	3~28	6~12	肝
氯磺丙脲	100~500	1	2~7	36	60	肾
格列本脲	1.25~15	1~3	2~6	10	16~24	肝/肾
格列吡嗪	2.5~30	1~3	1~3	7	12~24	肝/肾
格列吡嗪控释片	5~20	1	6~12	7	24	肝/肾
格列喹酮	15~180	1~3	1.5~4.5	1~2	8	肝
格列齐特	40~320	1~2	5	10~12	10~24	肝/肾
格列美脲	1~8	1	2~3	5~9	16~24	肝/肾

参考文献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1090-1101.
- [2] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ*, 1995, 310(6972):83-88.
- [3] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998,

352(9131):837-853.

- [4] Riddle MC. More reasons to say goodbye to glyburide. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(11):4867-4870.
- [5] Al-Ozairi E, Sibal L, Home P. Counterpoint: A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): good for sulfonylureas? *Diabetes Care*, 2007, 30(6):1677-1680.
- [6] Zeller M, Danchin N, Simon D, et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(11):4993-5002.
- [7] Sadikot SM, Mogensen CE. Risk of coronary artery disease associated with initial sulphonylurea treatment of patients with type 2 diabetes: a matched case-control study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 82(3):391-5.
- [8] Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34(8):535-42.
- [9] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 580-591.
- [10] Zoungas S, Chalmers J, Kengne AP, et al. The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 89(2):126-33.
- [11] Woodward M, Patel A, Zoungas S, et al. Does Glycemic Control Offer Similar Benefits Among Patients With Diabetes in Different Regions of the World?: Results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care*, 2011, 34(12):2491-2495.
- [12] Chen LL, Yu F, Zeng TS, et al. Effects of gliclazide on endothelial function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol*, 2011, 659(2-3):296-301.
- [13] 瑞易宁临床研究协作组. 格列吡嗪控释片治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的多中心临床研究. *国际内分泌代谢杂志*, 2011, 31(2):73-76.
- [14] Bao YQ, Zhou J, Zhou M, et al. Glipizide controlled-release tablets, with or without acarbose, improve glycaemic variability in newly diagnosed Type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(5-6):564-568.
- [15] Babu A, Mehta A, Guerrero P, et al. Safe and simple emergency department discharge therapy for patients with type 2 diabetes mellitus and severe

- hyperglycemia. *Endocr Pract*, 2009, 15(7):696-704.
- [16] Malaisse WJ. Gliquidone contributes to improvement of type 2 diabetes mellitus management: a review of pharmacokinetic and clinical trial data. *Drugs R D*, 2006, 7(6):331-7.
- [17] 王扬,天赵明,王燕燕,等. 糖适平治疗 537 例 2 型糖尿病的临床分析. *实用糖尿病杂志*, 2007, 3(1):35-37.
- [18] Tuerk TR, Bandur S, Nuernberger J, et al. Gliquidone therapy of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Clin Nephrol*, 2008, 70(1):26-32.
- [19] Holstein A, Hammer C, Hahn M, et al. Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia: a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. *Expert Opin Drug Saf*, 2010, 9(5):675-81.
- [20] 李俊,吴红梅. 格列喹酮治疗糖尿病的询证临床证据. *中国循证医学杂志*, 2006, 6(9):690-694.
- [21] Josilin 糖尿病学(第 14 版). 潘长玉,陈家伦,陈名道,等译. 北京:人民卫生出版社, 2007:718.
- [22] Campbell RK. Glimepiride: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*, 1998, 32(10):1044-1052.
- [23] Luis Bautista J, Bugos C, Dirnberger G, et al. Efficacy and safety profile of glimepiride in Mexican American Patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther*, 2003, 25(1):194-209.
- [24] Li Y, Xu L, Shen J, et al. Effects of short-term therapy with different insulin secretagogues on glucose metabolism, lipid parameters and oxidative stress in newly diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 88(1):42-47.
- [25] Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(2):160-168.
- [26] Dimic D, Velojic Golubovic M, et al. Evaluation of the repaglinide efficiency in comparison to the glimepiride in the type 2 diabetes patients poorly regulated by the metmorfine administration. *Bratisl Lek Listy*, 2009, 110(6):335-339.
- [27] Kawamori R, Eliaschewitz FG, Takayama H, et al. Efficacy of insulin glargine and

- glimepiride in controlling blood glucose of ethnic Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 79(1):97-102.
- [28] Ebato C, Shimizu T, Arakawa M, et al. Effect of sulfonylureas on switching to insulin therapy (twice-daily biphasic insulin aspart 30): comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 30 with or without glimepiride in type 2 diabetic patients poorly controlled with sub-maximal glimepiride. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 86(1):31-36.
- [29] 曾龙驿,穆攀伟,张国超,等. 2型糖尿病患者一次顿服或分两次服用 2 mg 格列美脲的疗效比较. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23(5):427-428.
- [30] Matsuki M, Matsuda M, Kohara K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in type 2 diabetic patients: compared effects of once- versus twice-daily dosing. *Endocr J*, 2007, 54(4):571-576.
- [31] 杨文英. 磺脲类药物应用专家共识. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, 20(4):255-259.

附录一

社区糖尿病患者国家基本降糖药物覆盖率的流行病学调查项目知情同意书

随着经济的发展，人口老龄化以及不良生活方式等危险因素的影响，糖尿病等慢性非传染性疾病的发病率不断升高，成为威胁健康的主要疾病，目前药物治疗是糖尿病治疗的主要方式。为了了解社区居民糖尿病及相关疾病的治疗情况和医疗成本，更好地促进糖尿病等慢性非传染性疾病的预防与诊治，我们开展了本次健康检查。

我们诚挚地邀请您的参与。如果您愿意加入我们的健康检查，我们将通过问卷了解您的基本情况、生活方式及慢性疾病史，着重了解您目前糖尿病及相关疾病的控制和诊疗情况，同时将免费为您进行血糖、糖化血红蛋白项目的检查，并对相关慢性病的控制和危险因素进行评估，在调查期间我们不会干涉您的治疗方案。

本次健康调查可以对您的健康状况进行评价，我们会把检查结果反馈给您，给您进一步的健康指导。我们将承担本次相关检查的费用，不会给您带来损失。您的参与将有助于我们进一步了解影响糖尿病等慢性非传染性疾病的危险因素及防治现状，以更好地为居民健康服务。

本次调查对于您提供的信息将予以保密。您可以自主决定是否参与本次健康检查，并且在调查的任何时候都可以退出。

自愿参加本次健康检查的知情同意签字

我已经读完而且了解有关此次健康检查的资料，调查员对检查的利益及损失已做出全面解释，并且给我机会提出问题，且已得到满意的答复。基于个人的意愿，我同意参加本次健康检查。

被调查对象本人或其授权者的签名：_____

日期：_____年_____月_____日

附录二（随访3和4与随访2内容相同）

北京市社区糖尿病患者国家基本用药覆盖率及达标治疗医疗成本 比较的前瞻性研究

病例报告表

中心编号	
病例编号	
病例姓名缩写	

填表说明

- 入选标准：**年龄 ≥ 20 岁的2型糖尿病患者，男女均可；常住人口(预计今后将在本地居住3年以上)，规律于本社区门诊复诊（年门诊次数 ≥ 3 次），并具有良好依从性。
- 排除标准：**妊娠；行动不便，年老体弱，交流障碍或依从性差；1型糖尿病。
- 随访间隔：**第1年每3-6个月随访1次（**新发患者第1年每3个月随访1次，既往患者每6个月随访1次**），第2和3年每6个月随访1次。新发指就诊前半年内确诊的患者。
- 每次随访内容：填写病例报告表，测定糖化血红蛋白。
- 在**选项前**的□内打√
- 姓名拼音 □□□□（如王海填“WAHA”、陈晓红填“CXHO”、欧阳美静填“OYMJ”、名字包含5个字及以上取前4个字的首字母）
- 确诊时间不详填UK，检测项目未做填ND。
- 目前降糖用药：既包括社区医院开具的也包括其他医院开具的降糖药；如本次就诊有更改，应填本次更改后的用药方案；胰岛素须注明商品名和剂型**，如诺和灵30R、优泌林70/30、诺和灵N、诺和锐30、来得时；胰岛素泵填写胰岛素选项，并注明商品名。
- 糖尿病常用降糖药物简表（**下划线**标注的为进口药）

双胍类	二甲双胍（ <u>格华止</u> ，美迪康，美福明，甲福明，迪化糖啉， <u>文达敏*</u> ）
磺脲类促泌剂	格列本脲（优降糖） 格列齐特（ <u>达美康</u> ） 格列吡嗪（ <u>美吡达</u> ，优哒灵， <u>瑞易宁</u> ，秦苏，迪沙，灭特尼） 格列美脲（ <u>亚莫利</u> ，万苏平，安多美，瑞平，伊瑞） 甲苯磺丁脲（D860）
糖苷酶抑制剂	阿卡波糖（ <u>拜糖平</u> ，卡博平） 伏格列波糖（ <u>倍欣</u> ）
动物胰岛素	短效猪胰岛素注射液（RI，普通胰岛素，单组份中性胰岛素） 低精蛋白锌胰岛素（万苏林） 鱼精蛋白锌猪胰岛素（长效胰岛素，PZI）
生物合成人胰岛素	诺和灵 R、N、30R、50R 优泌林 R、N、70/30、50/50 甘舒霖 R、N、30R、50R 门冬胰岛素 诺和锐、锐30 赖脯胰岛素 优泌乐、乐25 甘精胰岛素（来得时、长秀霖） 地特胰岛素（诺和平）
非磺脲类促泌剂	瑞格列奈（ <u>诺和龙</u> ，孚来迪） 那格列奈（ <u>唐力</u> ）
噻唑烷二酮	罗格列酮（ <u>文迪雅</u> ， <u>文达敏*</u> ） 吡格列酮（ <u>艾可拓</u> ，卡司平，艾汀）
DPP4 抑制剂	维格列汀（ <u>维达利停</u> ）；西格列汀（捷诺维）
GLP1 类似物	利拉鲁肽（诺和力）；艾塞那肽（百泌达）
中药	消渴丸；金芪降糖片

*文达敏需既填二甲双胍也填罗格列酮选项

随访 1

中心编号 ☐ 病例编号 ☐☐☐☐ 病例姓名缩写 ☐☐☐☐
随访日期 ☐☐☐☐年☐☐月☐☐日 填表医生_____

在选项前的☐内打√

中心编号：☐1. 大兴区社区卫生服务管理中心；☐2. 石景山区苹果园社区卫生服务中心；
☐3. 首都医科大学附属复兴医院月坛社区卫生服务中心；
☐4. 丰台区花乡社区卫生服务中心；☐5. 怀柔区第一医院

病例编号：☐☐☐☐（如大兴社区第 11 位入组患者，编号则为 1011）

一、一般情况

1. 姓名：_____，拼音 ☐☐☐☐（如王海填“WAHA”、陈晓红填“CXHO”、欧阳美静填“OYMJ”、名字包含 5 个字及以上取前 4 个字的首字母）
2. 性别：☐1 男，☐2 女
3. 出生日期：☐☐☐☐年☐☐月☐☐日（阴历可错后 1 个月计算）
4. 身高：☐☐☐. ☐cm
5. 体重：☐☐☐. ☐kg，血压：____/____mmHg，脉搏：____次/分。
6. 受教育程度：☐1. 初等：小学及以下；☐2. 中等：中学；☐3. 高等：大专及以上

7. 家庭住址：_____
8. 联系电话：手机_____，座机_____。
9. 报销方式（可选多项）：☐1. 北京市医疗保险（包括在职、退休、一老一小），
☐2. 外地医保，☐3. 公费医疗，☐4. 商业保险，☐5. 自费

二、生活方式（据 2010 中国 2 型糖尿病指南）

1. 平日饮食控制（规律糖尿病饮食，每日食盐<6g，每日胆固醇摄入量<300mg）：
☐1. 是，☐2. 否
2. 平日经常运动（每周>150 分钟）：☐1. 是，☐2. 否。
3. 限酒（每天啤酒<700ml、红酒<300ml 或低度白酒<90ml）：☐1. 是，☐2. 否。
4. 吸烟：☐1. 是，☐2. 否。

三、糖尿病病程（确诊时间不详填 UK）

确诊时间☐☐☐☐年☐☐月

四、糖尿病并发症及基础疾病（确诊时间不详填 UK）

1. 冠心病: ☐ 1. 否 ☐ 2. 是, 确诊时间 年月
2. 脑卒中: ☐ 1. 否 ☐ 2. 是, 确诊时间 年月
3. 糖尿病肾病: ☐ 1. 否 ☐ 2. 是, 确诊时间 年月
4. 糖尿病视网膜病变: ☐ 1. 否 ☐ 2. 是, 确诊时间 年月
5. 糖尿病周围神经病变: ☐ 1. 否 ☐ 2. 是, 确诊时间 年月
6. 糖尿病足: ☐ 1. 否 ☐ 2. 是, 确诊时间 年月
7. 糖尿病周围血管病变: ☐ 1. 否 ☐ 2. 是, 确诊时间 年月
8. 高血压: ☐ 1. 否 ☐ 2. 是, 确诊时间 年月
9. 高脂血症: ☐ 1. 否 ☐ 2. 是, 确诊时间 年月

五、目前降糖治疗用药（**胰岛素须注明商品名和剂型**，如诺和灵 30R、优泌林 70/30、诺和灵 N、诺和锐 30、来得时）

	药物类别	药物名称	类型/商品名	每日剂量
1	双胍类	☐ 二甲双胍 ☐ 苯乙双胍	☐ 国产 ☐ 进口 ☐ 肠溶 ☐ 普通 ☐ 缓释	g
2	糖苷酶抑制剂	☐ 阿卡波糖 ☐ 伏格列波糖	☐ 国产 ☐ 进口	mg
3	磺脲类促泌剂	☐ 格列本脲 ☐ 格列吡嗪 ☐ 格列齐特 ☐ 格列喹酮 ☐ 格列美脲 ☐ 甲苯磺丁脲	☐ 国产 ☐ 进口 ☐ 普通/即释 ☐ 缓释 ☐ 控释	mg
4	格列奈类	☐ 瑞格列奈 ☐ 那格列奈	☐ 国产 ☐ 进口	mg
5	胰岛素	☐ 动物胰岛素 ☐ 生物合成人胰岛素		IU
6	噻唑烷二酮类	☐ 吡格列酮 ☐ 罗格列酮	☐ 国产 ☐ 进口	mg
7	DPP4 抑制剂	☐ 西格列汀 ☐ 维他利汀		mg
8	GLP-1 类似物	☐ 艾塞纳肽 ☐ 利拉鲁肽		μg/mg
9	中药	☐ 消渴丸 ☐ 金芪降糖片		粒/片
10	其他（请注明）			

六、目前血糖情况

1. 糖化血红蛋白 HbA1c（近 1 月内）：%。
2. 血糖（近 1 周内）：空腹血糖：mmol/l 或mg/dl，
和/或 餐后 2 小时血糖：mmol/l 或mg/dl。

随访 2

中心编号 ☐ 病例编号 ☐☐☐☐ 病例姓名缩写 ☐☐☐☐随访日期 ☐☐☐☐年☐☐月☐☐日 填表医生_____1. 体重: ☐☐☐. ☐kg, 血压: ____/____mmHg, 脉搏: ____次/分。2. 饮食控制: ☐是, ☐否。3. 运动控制: ☐是, ☐否。

4. 当前血糖情况 (未做填 ND)

糖化血红蛋白 HbA1c (近 1 月内): ☐☐. ☐%。血糖 (近 1 周内): 空腹血糖: ☐☐. ☐mmol/l 或 ☐☐☐mg/dl,和/或 餐后 2 小时血糖 ☐☐. ☐mmol/l 或 ☐☐☐mg/dl。5. 随访期间 (**包括本次就诊**) 是否更改降糖药物: ☐否 (**跳至项目 6, 不填项目 7**)☐是 **填目前用药** (本次就诊更改后的降糖方案, **胰岛素须注明商品名和剂型**)

	药物类别	药物名称	类型/商品名	每日剂量
1	双胍类	☐ 二甲双胍 ☐ 苯乙双胍	☐ 国产 ☐ 进口 ☐ 肠溶 ☐ 普通 ☐ 缓释	g
2	糖苷酶抑制剂	☐ 阿卡波糖 ☐ 伏格列波糖	☐ 国产 ☐ 进口	mg
3	磺脲类促泌剂	☐ 格列本脲 ☐ 格列吡嗪 ☐ 格列齐特 ☐ 格列喹酮 ☐ 格列美脲 ☐ 甲苯磺丁脲	☐ 国产 ☐ 进口 ☐ 普通/即释 ☐ 缓释 ☐ 控释	mg
4	格列奈类	☐ 瑞格列奈 ☐ 那格列奈	☐ 国产 ☐ 进口	mg
5	胰岛素	☐ 动物胰岛素 ☐ 生物合成人胰岛素		IU
6	噻唑烷二酮类	☐ 吡格列酮 ☐ 罗格列酮	☐ 国产 ☐ 进口	mg
7	DPP4 抑制剂	☐ 西格列汀 ☐ 维他利汀		mg
8	GLP-1 类似物	☐ 艾塞纳肽 ☐ 利拉鲁肽		μg/mg
9	中药	☐ 消渴丸 ☐ 金芪降糖片		粒/片
10	其他 (请注明)			

6. 随访期间 (**包括本次就诊**) 发生的与糖尿病相关的医疗费用—平均每月交通费用 ☐☐☐. ☐元 和 误工费用 ☐☐☐☐. ☐元。(退休填 0 元)

—平均每月监测血糖 ____ 次。

—随访期间监测糖化血红蛋白 ____ 次, 眼底检查 ____ 次, 尿 A/C ____ 次,

血管彩超 (1 个部位算 1 次) ____ 次, 腹部彩超 ____ 次, 血脂 ____ 次,

血肝肾功能 ____ 次, 心电图 ____ 次, 胸片 ____ 次。(未测填 0 次)

—随访期间发生的住院费用□□□□□□. □元。(未发生填 0 元)

7. 降糖治疗更改记录表 (包括本次就诊)

—**治疗更改原因代码**: **1. 药物疗效差** (如血糖过高或过低), **2. 药物副作用** (如胃肠道反应、过敏、水肿、皮疹、药物致肝肾功异常等), **3. 经济因素** (如价格昂贵、医保不能报销等), **4. 病人出现糖尿病急慢性并发症或严重躯体疾病** (如糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷、感染、心衰、呼衰等), **5. 病人个人因素** (如注射胰岛素不方便、服药次数多、购买不方便、无原因自行停药等), **6. 其他(请注明)** _____

—调整剂量包括加量和减量, **剂量请标明单位** (μg、mg、g、IU)。举例:

①2012.01.01, 调整剂量, 二甲双胍: 调整前每日剂量 0.5g, 调整后每日剂量 1.5g, 原因 1;

②2012.01.01, 增加新药, 格列美脲: 调整前每日剂量 0, 调整后剂量 2mg, 原因 1

③2012.01.01, 停止用药, 动物胰岛素: 调整前每日剂量 20 u, 调整后剂量 0, 原因 2

—**更改剂型须在药品名称中注明剂型**。举例:

2012.01.01, 停止用药, 二甲双胍**进口/格华止**; 2012.01.01, 增加新药, 二甲双胍**国产/肠溶**。

—**胰岛素须注明商品名和剂型**, 如诺和灵 30R、优泌林 70/30、诺和锐 30、来得时。

序号	更改时间 (不详填 UK)	更改方式	药品 名称和剂型	调前每日剂量	调后每日剂量	原因代码
1	□□□□年□□月□□日	□增加新药□停止用药□调整剂量				
2	□□□□年□□月□□日	□增加新药□停止用药□调整剂量				
3	□□□□年□□月□□日	□增加新药□停止用药□调整剂量				
4	□□□□年□□月□□日	□增加新药□停止用药□调整剂量				
5	□□□□年□□月□□日	□增加新药□停止用药□调整剂量				
6	□□□□年□□月□□日	□增加新药□停止用药□调整剂量				
7	□□□□年□□月□□日	□增加新药□停止用药□调整剂量				
8	□□□□年□□月□□日	□增加新药□停止用药□调整剂量				
9	□□□□年□□月□□日	□增加新药□停止用药□调整剂量				
10	□□□□年□□月□□日	□增加新药□停止用药□调整剂量				
11	□□□□年□□月□□日	□增加新药□停止用药□调整剂量				
12	□□□□年□□月□□日	□增加新药□停止用药□调整剂量				

个人简历

陈敏，女，1980年8月出生，北京市籍，汉族，内分泌与代谢病学专业硕士研究生

学习工作经历

1998.09~2003.07	首都医科大学	临床医学专业	本科在读
2003.08~2009.08	首都医科大学附属复兴医院	内分泌科工作	住院医师
2009.08~至今	首都医科大学附属复兴医院	内分泌科工作	主治医师
2010.09~至今	解放军医学院	内分泌专业	攻读硕士学位,在职

攻读学位期间发表与撰写论文

1. 陈敏, 窦京涛. 糖尿病与性腺疾病. 中国实用内科杂志, 2011, 31(4):260-262.
2. 陈敏, 窦京涛. 不同磺脲类药物治疗初诊 2 型糖尿病患者的疗效. 药品评价, 2011, 8(23):25-30.
3. 陈敏, 庄晓明, 窦京涛, 王先令, 谷伟军, 杜锦, 郭清华, 杨国庆, 巴建明, 吕朝晖, 母义明, 陆菊明. 胰岛素自身免疫综合征的临床特征比较分析. 首都医科大学学报, 2012, 33(3): 409-413.
4. 陈敏, 窦京涛, 王先令, 谷伟军, 杜锦, 郭清华, 杨国庆, 巴建明, 吕朝晖, 母义明, 陆菊明. 胰岛素自身免疫综合征临床特征及随访资料分析并文献复习. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(10): 813-816.
5. 陈敏, 窦京涛. 肥胖与胰腺疾病. 中国实用内科杂志, 2012, 32(10):748-751.
6. 陈敏, 窦京涛, 东黎光, 阮丹杰, 丁静, 张永顺, 田勇, 赵继红, 巫继东, 付亚军, 黄兴华, 王淑玉, 陆菊明. 北京市社区 2 型糖尿病患者国家基本降糖药物覆盖率的调查研究. 已被中华糖尿病杂志 2013 年第 5 期录用.

参加学术活动及会议

1. 2012 年 8 月 参加“北京医学会糖尿病暨内分泌学分会学术年会”， 论文“ 胰岛素自身免疫综合征的临床特征比较分析” 以书面形式进行大会交流。
2. 2012 年 8 月参加 “中华医学会 2012 年第十一次全国内分泌学学术年会”， 论文“胰岛素自身免疫综合征临床特征及随访资料分析并文献复习” 以口头发言形式进行大会交流， 论文“ 胰岛素自身免疫综合征的临床特征比较分析” 以书面形式进行大会交流。

3. 2012 年 12 月参加“中华医学会糖尿病学分会第十六次全国学术会议”，论文“北京市社区 2 型糖尿病患者国家基本降糖药物覆盖率的调查研究”以书面形式进行大会交流。

致 谢

“当你觉得很艰难是因为你在走一段上坡路”。回首 3 年的研究生经历，感觉受益很深，值此论文完成之际，首先向我的导师窦京涛教授表示最诚挚的谢意，非常开心和幸运能成为您的学生！从最初的临床阶段学习、科研思维的培养到课题的设计、标本的收集、论文的撰写及各方面的统筹协调，自始至终都倾注着导师的心血。导师渊博的知识、高尚的医德、科学严谨的治学态度、精益求精的工作作风使我受益终生，乐观宽容、平易近人的人格魅力对我影响深远，将激励我在今后的医学道路上不断进取。

感谢陆菊明、母义明和吕朝晖教授，谷伟军和杨国庆副教授对本课题的选择、论证至完成的整个过程中给予的亲切关怀和悉心指导，并毫无保留地传授专业知识、科研方法及丰富的临床经验。

感谢潘长玉、李江源教授，巴建明、欧阳金芝、杜锦、王先令、郭清华、杨丽娟副教授，金楠主治医师，孟俊华、张赛春护士长、实验室马芳玲老师以及内分泌科所有工作人员在我学习及临床实践中给予的指导和无私帮助！

感谢北京高血压联盟研究所王淑玉主任，石景山区苹果园社区卫生服务中心东黎光主任、赵继红老师，西城区月坛社区卫生服务中心丁静主任、巫继东和付亚军医生，丰台区花乡社区卫生服务中心黄兴华主任、祖玉荣和王冬医生，怀柔区第一医院、龙山社区卫生服务中心阮丹杰主任和田勇老师，大兴黄村社区卫生服务中心王文娟老师等在课题实施方面给予的大力支持。

感谢训练研究生处老师们的关心、指导和支持。

感谢陈芳、陈平、唐志清、朱笑笑、赵玲、崔佳、谷秀莲、韩若昀等所有同窗好友给予的鼓励、帮助和建议。

特别感谢我的家人长期的关心、理解和付出。

再次向所有关心和帮助过我的各位老师、同学和朋友们表示最衷心的感谢！

本研究得到北京市首都医学发展科研基金（2009-1021）的资助，在此特别致谢！

陈 敏

2013 年 4 月