

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.07.012

吡格列酮二甲双胍联合运动康复对超重或肥胖 2 型糖尿病患者糖脂代谢和胰岛功能的影响 *

郑 欣 戚艳艳 毕丽娜 胡 苏 赵 丹

(中国康复研究中心 / 北京博爱医院内分泌科 北京 100068)

摘要 目的:探讨吡格列酮二甲双胍联合运动康复对超重或肥胖 2 型糖尿病患者糖脂代谢和胰岛功能的影响。**方法:**选取经一般生活方式干预血糖控制不佳的超重或肥胖 2 型糖尿病患者 85 例,按照干预方式分为药物组(40 例)和联合组(45 例),两组均给予糖尿病教育和饮食指导,药物组给予吡格列酮二甲双胍片口服,联合组在药物组基础上给予运动康复,分别于干预前及干预 3 个月后,计算体质量指数(BMI),测定空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、甘油三酯(TG)、游离脂肪酸(FFA)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS),并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和 β 细胞功能指数(HOMA- β)。**结果:**两组患者干预 3 个月后的 FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TC、LDL-C、TG、FFA 均较干预前下降,HOMA- β 、HDL-C 较干预前升高($P<0.05$),联合组干预 3 个月后的 BMI 较干预前下降($P<0.05$)。干预 3 个月后,联合组的 BMI、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TC、LDL-C、TG、FFA 均低于药物组($P<0.05$)。**结论:**吡格列酮二甲双胍联合运动康复可改善超重或肥胖 2 型糖尿病患者的糖脂代谢紊乱,并具有额外的减重获益,且能够改善患者的胰岛功能。

关键词:运动康复;吡格列酮;二甲双胍;2 型糖尿病;超重;肥胖;血糖;血脂;胰岛功能

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)07-1257-04

Effects of Pioglitazone Metformin Combined with Exercise Rehabilitation on Glucose and Lipid Metabolism and Islet Function in Overweight or Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*

ZHENG Xin, QI Yan-yan, BI Li-na, HU Su, ZHAO Dan

(Department of Endocrine, China Rehabilitation Research Center/Beijing Bo'ai hospital, Beijing, 100068, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of pioglitazone metformin combined with exercise rehabilitation on glucose and lipid metabolism and islet function in overweight or obese patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** A total of 85 type 2 diabetic patients with overweight or obesity who had poor blood glucose control under lifestyle intervention were included in the study. They were divided into drug group (40 cases) and combined group (45 cases) according to intervention methods. Both groups were given diabetes education and dietary guidance. The drug group was given pioglitazone metformin orally, and the combined group was given exercise rehabilitation based on the basis of drug group. Before and 3 months after intervention, the body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), 2 hour post prandial plasma glucose (2hPG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL-C), high density lipoprotein (HDL-C), triglyceride (TG), free fatty acid (FFA), glycated hemoglobin (HbA1c), and fasting insulin (FINS) were measured, and the insulin resistance index (HOMA-IR) and β cell function index (HOMA- β) were measured. **Results:** 3 months after intervention, the FPG, 2hPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR, TC, LDL-C, TG and FFA of the two groups were lower than those before intervention, and HOMA- β and HDL-C were higher than those before intervention ($P<0.05$). BMI of the combined group decreased compared with before intervention ($P<0.05$). 3 months after intervention, BMI, 2hPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR, TC, LDL-C, TG, FFA of the combined group were lower than those of the drug group ($P<0.05$). **Conclusion:** Pioglitazone metformin combined with exercise rehabilitation can improve the disorder of glucose and lipid metabolism in overweight or obese patients with type 2 diabetes mellitus, and has additional weight loss benefits, as well as improve the islet function of patients.

Key words: Exercise rehabilitation; Pioglitazone; Metformin; Type 2 diabetes mellitus; Overweight; Obesity; Glucose; Lipid; Islet function

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)07-1257-04

* 基金项目:中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金项目(2014CZ-26);北京市自然科学基金项目(7162049)

作者简介:郑欣(1969-),女,博士,副主任医师,研究方向:糖尿病运动康复,E-mail:zhengxinrcr@126.com

(收稿日期:2020-08-27 接受日期:2020-09-21)

前言

我国成人 2 型糖尿病患病率高达 11.6%^[1], 其中肥胖及超重人群的糖尿病患病率分别为 18.5%、12.8%^[2]。糖尿病患者中肥胖、超重人数占比分别约为 24.3%、41.0%^[3]。超重和肥胖加重了 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗和血糖控制难度, 肥胖和糖尿病并存的代谢紊乱可加速糖尿病慢性并发症的发生发展, 增加心血管疾病风险^[4-6]。因此, 加强超重或肥胖 2 型糖尿病患者代谢指标的控制至关重要。这类患者的治疗应基于增加胰岛素敏感性、选择控制血糖的同时, 改善脂质代谢紊乱, 兼顾降低体重的治疗策略。研究证实^[7], 对于二甲双胍单药控制不佳的糖尿病患者加用吡格列酮, 可明显改善血糖、血脂水平和胰岛素抵抗。运动可提高胰岛素敏感性, 改善糖脂代谢、减轻体重^[8,9]。对于一般生活方式干预后糖化血红蛋白(HbA1c)仍较高的超重或肥胖 2 型糖尿病患者, 予以吡格列酮二甲双胍复合制剂以及联合强化运动康复在糖脂代谢方面是否具有更多或其他获益, 目前研究甚少。本研究通过采用吡格列酮二甲双胍联合运动康复治疗我院收治的部分超重或肥胖 2 型糖尿病患者, 取得了较好的效果, 现作以下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 11 月至 2019 年 10 月于我院内分泌科就诊的经一般生活方式干预血糖控制不佳的超重或肥胖 2 型糖尿病患者 85 例, 其中女性 38 例, 男性 47 例, 年龄 25-65 岁, 平均年龄(43.53±9.73)岁。纳入标准: 符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[10]中的糖尿病诊断及分型标准; 患者均知情同意; 超重或肥胖即体质指数(BMI)≥ 24 kg/m² 且近 3 个月体重稳定; 确诊 2 型糖尿病 3 个月以上, HbA1c 为 7.5%-9%; 近 3 个月未应用任何降糖和调脂药物。排除标准: 继发性肥胖; 1 型糖尿病或继发性糖尿病; 高血糖高渗状态或糖尿病酮症酸中毒; 未控制的高血压; 严重糖尿病慢性并发症; 严重心肺功能不全; 严重脑血管疾病; 严重肝肾功能不全; 恶性肿瘤; 合并甲状腺疾病; 合并精神类疾病; 应用糖皮质激素者; 有影响运动的肌肉关节疾病者; 长期规律运动者; 酗酒者; 妊娠或哺乳期妇女。按照干预方式分为药物组(40 例)和联合组(45 例), 药物组女性 18 例, 男性 22 例, 平均年龄(42.27±8.14)岁, 平均病程(4.38±0.56)年。联合组女性 20 例, 男性 25 例, 平均年龄(44.65±9.03)岁, 平均病程(4.46±0.62)年。两组患者年龄结构、平均病程、性别比例等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

所有患者均给予糖尿病教育和饮食指导, 药物组给予吡格列酮二甲双胍片(杭州中美华东制药有限公司, 规格: 吡格列酮 15 mg/ 二甲双胍 500 mg)口服, 每次 1 片, 每天 2 次。联合组在上述药物治疗基础上, 予以强化运动康复干预。按照《中国糖尿病运动治疗指南》^[11], 在制定运动康复方案之前进行全面运动评估, 排除运动禁忌后, 制定个体化运动处方, 处方内容包括运动频率、运动形式、运动时间、运动强度及注意事项。运动康复方案: 进行中等强度有氧运动和抗阻运动。有氧运动方式为快

走、慢跑或骑自行车, 根据个人爱好和条件选择。运动时目标心率 = 储备心率 * 训练强度 + 静态心率, 储备心率 = 最大心率 - 静态心率, 最大心率 = 220 - 年龄, 训练强度 50%-65%。运动频率为每周 3-7 天, 每次有效运动时间 30-60 分钟, 每周总运动时间至少 200 分钟。抗阻运动目标训练肌群为肩部上肢肌群、核心肌群、下肢肌群, 应用弹力带或哑铃, 进行肩上推举、卧位卷腹、直立腿外展和抬腿运动。每个动作做 3 组, 每组重复 10~15 次至接近疲劳。运动频率为每周 2 次, 隔 2-3 天一次。均在餐后 60 分钟开始运动, 运动前热身 5-10 分钟, 运动后放松 5-10 分钟。指导患者使用 Borg 自觉疲劳程度量表^[5]评估和调整运动强度, 以有点吃力的中等强度(评分: 12-14 分)为宜。运动前后监测血糖、血压、心率。通过电话或微信随访督促患者严格按照运动方案进行运动康复, 并记录运动日记。两组均给予治疗干预 3 个月。

1.3 观察指标

(1) BMI 与糖脂代谢指标: 收集所有患者一般临床资料包括身高、体重, 计算 BMI。于干预前及干预 3 个月后, 禁食至少 8 h 后次日晨采集肘静脉血, 采用全自动生化分析仪(BS-2000M, 迈瑞, 中国)检测餐后 2 h 血糖(2hPG)、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、甘油三酯(TG)、游离脂肪酸(FFA), 应用离子交换高效液相色谱法检测 HbA1c, 检测仪器为糖化血红蛋白分析仪(HLC-723G8, TOSOH, 日本)。(2)胰岛功能指标: 应用化学发光检测器(I2000SR, Abbott, USA)检测空腹胰岛素(FINS)。应用稳态模型(HOMA)评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和 β 细胞功能指数(HOMA- β), $HOMA-IR = FPG(mm\text{ol/L}) * FINS(\mu\text{U/mL}) / 22.5$, $HOMA-\beta = 20 * FINS(\mu\text{U/mL}) / [FPG(mm\text{ol/L}) - 3.5]$ (%)^[12]。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理。计数资料以率表示且采用卡方检验, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用成组 t 检验, 治疗前后组内比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组干预前后血糖水平和 BMI 比较

两组患者干预前血糖水平和 BMI 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。干预 3 个月后, 两组患者的 FPG、2hPG、HbA1c 均较干预前下降, 联合组的 2hPG、HbA1c 低于药物组($P<0.05$), 联合组的 FPG 低于药物组, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。干预 3 个月后, 药物组的 BMI 较干预前下降, 但差异无统计学意义($P>0.05$), 联合组的 BMI 较干预前下降, 且低于药物组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组干预前后脂代谢指标比较

两组患者干预前脂代谢指标比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。干预 3 个月后, 两组患者的 TC、LDL-C、TG、FFA 均较干预前下降, HDL-C 较干预前升高($P<0.05$)。干预 3 个月后, 联合组的 TC、LDL-C、TG、FFA 低于药物组($P<0.05$), HDL-C 高于药物组, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 两组干预前后胰岛功能比较

两组患者干预前胰岛功能比较, 差异无统计学意义($P>$

0.05)。干预3个月后,两组患者的FINS、HOMA-IR较干预前 HOMA-IR 低于药物组($P<0.05$),两组 HOMA- β 比较未见显著下降,HOMA- β 较干预前升高 ($P<0.05$),联合组的FINS、显著性差异($P>0.05$)。见表3。

表1 两组干预前后血糖水平和BMI比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of blood glucose level and BMI between the two groups before and after intervention($\bar{x}\pm s$)

Groups	Times	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA1c (%)	BMI (kg/m ²)
Drug group (n=40)	Before intervention	8.21 $\pm$ 1.06	12.19 $\pm$ 2.12	8.87 $\pm$ 1.05	27.31 $\pm$ 2.18
	3 months after intervention	5.93 $\pm$ 0.54*	8.26 $\pm$ 1.34*	6.69 $\pm$ 0.67*	26.97 $\pm$ 1.97
Combined group (n=45)	Before intervention	8.33 $\pm$ 1.15	12.38 $\pm$ 1.97	8.74 $\pm$ 1.12	27.74 $\pm$ 2.05
	3 months after intervention	5.56 $\pm$ 0.48*	7.43 $\pm$ 1.29* ^Δ	5.82 $\pm$ 0.59* ^Δ	25.02 $\pm$ 1.86* ^Δ

Note: compared with before intervention, * $P<0.05$; compared with drug group, ^Δ $P<0.05$.

表2 两组干预前后脂代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of lipid metabolism indexes between the two groups before and after intervention($\bar{x}\pm s$)

Groups	Times	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)	FFA (mmol/L)
Drug group (n=40)	Before intervention	5.86 $\pm$ 1.43	3.62 $\pm$ 0.83	0.98 $\pm$ 0.37	2.87 $\pm$ 1.37	0.83 $\pm$ 0.25
	3 months after intervention	4.81 $\pm$ 1.08*	2.97 $\pm$ 0.91*	1.24 $\pm$ 0.36*	1.98 $\pm$ 1.14*	0.67 $\pm$ 0.23*
Combined group (n=45)	Before intervention	5.74 $\pm$ 1.39	3.57 $\pm$ 0.94	0.94 $\pm$ 0.33	2.93 $\pm$ 1.46	0.81 $\pm$ 0.27
	3 months after intervention	4.17 $\pm$ 1.12* ^Δ	2.32 $\pm$ 0.87* ^Δ	1.29 $\pm$ 0.48*	1.22 $\pm$ 0.93* ^Δ	0.48 $\pm$ 0.19* ^Δ

Note: compared with before intervention, * $P<0.05$; compared with drug group, ^Δ $P<0.05$.

表3 两组干预前后胰岛功能比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of islet function between the two groups before and after intervention($\bar{x}\pm s$)

Groups	Times	FINS (μ U/mL)	HOMA-IR	HOMA- β
Drug group (n=40)	Before intervention	13.26 $\pm$ 4.18	4.25 $\pm$ 0.46	56.92 $\pm$ 24.38
	3 months after intervention	9.74 $\pm$ 3.45*	3.10 $\pm$ 0.37*	77.53 $\pm$ 33.15*
Combined group (n=45)	Before intervention	13.79 $\pm$ 4.83	4.32 $\pm$ 0.49	58.23 $\pm$ 22.79
	3 months after intervention	7.52 $\pm$ 2.98* ^Δ	2.02 $\pm$ 0.35* ^Δ	75.30 $\pm$ 31.84*

Note: compared with before intervention, * $P<0.05$; compared with drug group, ^Δ $P<0.05$.

3 讨论

超重或肥胖2型糖尿病以明显的糖脂代谢紊乱为主要特征,胰岛素抵抗是2型糖尿病患者发病的中心环节,疾病早期胰岛 β 细胞即代偿性分泌过多的胰岛素,抑制脂肪分解、促进脂肪合成,超重或肥胖2型糖尿病患者的胰岛素抵抗程度更明显,进一步加重其自身代谢紊乱^[13-15]。因此,改善胰岛素抵抗是调节超重或肥胖2型糖尿病患者糖脂代谢紊乱的根本和关键所在。二甲双胍和吡格列酮同为胰岛素增敏剂,通过不同的机制发挥作用。二甲双胍通过减少肝脏葡萄糖输出、增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用而发挥降糖作用^[16,17]。吡格列酮通过激活过氧化物酶增殖体激活受体- γ ,激活多种与糖脂代谢相关的基因表达,促使脂肪组织储存FFA,降低血清和肝脏FFA的蓄积,减少脂肪分解,从而增加骨骼肌和脂肪的胰岛素敏感性^[18]。研究显示^[19],吡格列酮和二甲双胍联合治疗糖尿病较各自单药治疗相比,能够更显著地改善血糖水平和胰岛素敏感性;此外,吡格列酮、二甲双胍还可降低TC、TG、LDL-C、FFA,升高HDL-C,改善血脂代谢紊乱^[20]。本研究显示,药物组干预3个月后的血糖水平、胰岛功能以及脂代谢指标均有明显改善,

与既往研究结果一致^[21]。吡格列酮和二甲双胍作用机制互补,协同改善外周和肝脏的胰岛素抵抗,改善糖脂代谢,进而降低心血管疾病发生风险^[22]。

运动康复是2型糖尿病综合管理的重要基石,但在临床实践中常被忽视或者缺乏科学系统的指导而难以有效执行。研究表明,规律运动可促进骨骼肌对葡萄糖和FFA的摄取和利用,增加胰岛素敏感性,改善糖尿病患者的血糖和血脂控制,还有利于减轻体重,提高心肺耐力和各项生理功能,降低血管并发症的发生风险,改善生活质量^[23]。本研究根据患者的运动评估和自身条件,制定了科学的个体化运动康复方案。研究结果显示,联合组在运动干预后的FINS、HOMA-IR、TC、LDL-C、TG、FFA较药物组改善更显著,提示在吡格列酮二甲双胍治疗基础上,联合运动康复能进一步改善糖脂代谢、增加胰岛素敏感性。本研究发现,联合组经运动康复干预后,2hPG的改善明显优于药物组。空腹高血糖与肝脏胰岛素抵抗关系更密切,而餐后高血糖与骨骼肌胰岛素抵抗更为相关^[24]。一项meta分析显示,基于动态血糖监测分析,不论是有氧运动、抗阻运动或是二者结合,短期内对FPG的影响均不明显,但能够显著降低平均血糖和高血糖持续时间,相较FPG,运动更容易改善餐后血糖^[25]。结

合本研究结果,提示联合组运动干预后 HBA1c 进一步下降,可能主要基于运动对餐后血糖的控制,但运动对血糖谱的整体影响还需要更长期的运动干预研究来阐明。

吡格列酮二甲双胍对体重影响的研究结果不一致。临床研究显示,两药联用可减少吡格列酮引起的体重增加效应,在配合较严格的饮食控制和运动干预时,应用吡格列酮二甲双胍的患者体重减轻^[20]。此外,有研究发现吡格列酮可减少内脏脂肪,促使内脏脂肪向皮下脂肪转移^[27]。相较于皮下脂肪堆积引起的体重轻微增加,突出的糖脂代谢改善和内脏脂肪减少给患者带来的获益更为重要^[28-30]。本研究显示,药物组 BMI 在治疗前后无明显变化,联合组 BMI 在运动康复干预后较干预前下降,提示在吡格列酮二甲双胍治疗基础上,加以强化运动康复能给患者带来额外的体重减轻获益。减重可以进一步改善胰岛素抵抗,降低血糖水平、改善脂代谢紊乱,减少心血管疾病危险因素,使超重和肥胖的 2 型糖尿病患者收到多重获益。

综上所述,对于超重或肥胖的 2 型糖尿病患者,在一般生活方式干预血糖仍控制不佳时,应用吡格列酮二甲双胍治疗联合运动康复能够显著改善糖脂代谢紊乱,减轻胰岛素抵抗,并能降低 BMI,为患者带来多重代谢获益,可为临床实践提供参考。

参考文献(References)

- [1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *Jama*, 2013, 310(9): 948-959
- [2] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101
- [3] Hou X, Lu J, Weng J, et al. Impact of waist circumference and body mass index on risk of cardiometabolic disorder and cardiovascular disease in Chinese adults: a national diabetes and metabolic disorders survey[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57319
- [4] Dai D, Mao Y, Jin H, et al. Efficacy and hypoglycemic risk of sitagliptin in obese/overweight patients with type 2 diabetes compared with GLP-1 receptor agonists: A meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(36): e17081
- [5] Li W, Liu R, Li X, et al. Saxagliptin alters bile acid profiles and yields metabolic benefits in drug-naïve overweight or obese type 2 diabetes patient[J]. *J Diabetes*, 2019, 11(12): 982-992
- [6] Meex RCR, Blaak EE, van Loon LJC. Lipotoxicity plays a key role in the development of both insulin resistance and muscle atrophy in patients with type 2 diabetes[J]. *Obes Rev*, 2019, 20(9): 1205-1217
- [7] 高雅,潘天荣.二甲双胍血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者联合应用沙格列汀或吡格列酮疗效观察 [J]. *安徽医学*, 2017, 38(9): 1133-1135
- [8] 梁敏,王海牛,黄鹏,等. 抗阻运动对 2 型糖尿病糖脂代谢异常患者干预效果的系统综述和 Meta 分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(35): 5718-5726
- [9] Nery C, Moraes SRA, Novaes KA, et al. Effectiveness of resistance exercise compared to aerobic exercise without insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *Braz J Phys Ther*, 2017, 21(6): 400-415
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67
- [11] 孙子林,刘莉莉.《中国糖尿病运动治疗指南》解读[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2013, 33(6): 373-375, 37
- [12] 中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组. 胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(6): 377-385
- [13] Marlow AL, Rowe CW, Anderson D, et al. Young children, adolescent girls and women with type 1 diabetes are more overweight and obese than reference populations, and this is associated with increased cardiovascular risk factors [J]. *Diabet Med*, 2019, 36(11): 1487-1493
- [14] 安凌王,陈琳慧,徐慧君,等. 一项住院 2 型糖尿病患者血糖控制、自我管理行为及心理评估的调查[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(32): 6342-6351, 6380
- [15] Gao C, Rao M, Huang W, et al. Resistant starch ameliorated insulin resistant in patients of type 2 diabetes with obesity: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 205
- [16] Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the gluco regulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(10): 569-589
- [17] Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(12): 2262-2271
- [18] Tahara A, Takasu T. SGLT2 inhibitor ipragliflozin alone and combined with pioglitazone prevents progression of nonalcoholic steatohepatitis in a type 2 diabetes rodent model[J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(22): e14286
- [19] Tseng CH. Dementia Risk in Type 2 Diabetes Patients: Acarbose Use and Its Joint Effects with Metformin and Pioglitazone [J]. *Aging Dis*, 2020, 11(3): 658-667
- [20] Han E, Lee YH, Lee BW, et al. Ipragliflozin Additively Ameliorates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Controlled with Metformin and Pioglitazone: A 24-Week Randomized Controlled Trial[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): 259
- [21] 林紫薇,徐慧蔚,尤慧,等. 血糖控制不佳的超重或肥胖 2 型糖尿病患者加用吡格列酮二甲双胍与基础胰岛素的疗效比较及对代谢指标的影响[J]. *第二军医大学学报*, 2019, 40(10): 1089-1096
- [22] Schinzari F, Tesaro M, Bertoli A, et al. Calcification biomarkers and vascular dysfunction in obesity and type 2 diabetes: influence of oral hypoglycemic agents [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 317(4): E658-E666
- [23] Parisi EJ, Baggish AL. Exercise and Cardiovascular Risk among Masters Athletes with Type 2 Diabetes [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(11): 127
- [24] T omah S, Mahmoud N, Mottalib A, et al. Frequency of self-monitoring of blood glucose in relation to weight loss and A1C during intensive multidisciplinary weight management in patients with type 2 diabetes and obesity [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2019, 7(1): e000659
- [25] Macleod SF, Terada T, Chahal BS, et al. Exercise lowers postprandial glucose but not fasting glucose in type 2 diabetes: a meta-analysis of studies using continuous glucose monitoring [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29(8): 593-603
- [26] Blazina I, Selph S. Diabetes drugs for nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review[J]. *Syst Rev*, 2019, 8(1): 295 (下转第 1238 页)

- Theophylline in Dogs after Intravenous Administration with and without Ethylenediamine [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2000, 22(3): 179-184
- [12] 孙淑萍, 李胜利, 张从芬, 等. 双波长紫外分光光度法测定家兔隔室模型血清茶碱浓度及其药动学参数 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2013, 38(05): 597-600
- [13] 王孟良. 紫外分光光度法测定氨茶碱注射液含量结果的不确定度评定[J]. *中国医药指南*, 2011, 9(12): 217-218
- [14] He W, Dou H, Li Z, et al. Investigation of the Interaction Between Five Alkaloids and Human Hemoglobin by Fluorescence Spectroscopy and Molecular Modeling [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2014, 123: 176-186
- [15] Roberts G, Newsom D, Gomez K, et al. Intravenous Salbutamol Bolus Compared with an Aminophylline Infusion in Children with Severe Asthma: a Randomised Controlled Trial [J]. *Thorax*, 2003, 58(4): 306-310
- [16] Cotgreave IA, Caldwell J. Studies on Aminophylline Disposition I. A Rapid and Sensitive HPLC Assay for Ethylenediamine in Plasma and Urine [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 1983, 4(1): 53-62
- [17] 杨爱群, 曾佳, 陈永, 等. 两种测定氨茶碱血药浓度方法的准确度比较[J]. *解剖学研究*, 2008, 30(1): 18-20
- [18] Varshosaz J, Ghafghazi T, Raisi A, et al. Biopharmaceutical Characterization of Oral Theophylline and Aminophylline tablets. Quantitative Correlation Between Dissolution and Bioavailability Studies[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50(2): 301-306
- [19] 范鹏, 蒋林东, 王小丹, 等. 紫外分光光度计与酶标仪测定盐酸川芎嗪含量的比较 [J]. *西南国防医药*, 2010, 20(07): 720-722
- [20] 曹菁, 薛莎, 张婉玉, 等. 酶标仪快速测定血必净注射液中总糖含量[J]. *中国处方药*, 2019, 17(02): 44-46
- [21] 陆丰荣, 曾玉梨, 李国樑, 等. 不同酶标板与加样量对多功能酶标仪测定结果影响[J]. *中国职业医学*, 2019, 46(2): 215-220
- [22] 李飞艳, 姚晓霞, 田文慧, 等. 青蒿素在 Wistar 大鼠体内的药代动力学研究 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(10): 2313-2315
- [23] Tang-Liu DD, Williams RL, Riegelman S. Nonlinear theophylline elimination[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1982, 31(3): 358-369
- [24] 王洋, 赵立春, 庞宇舟, 等. 不同剂量薯蓣皂苷元的大鼠体内药动学研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(03): 269-273
- [25] Yin B, Li J, Wang SL, et al. Studies on Pharmacokinetics and Bioavailability of Aminophylline in Partridge Chickens[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2016, 41(1): 19-25
- [26] Amponsah SK, Opuni KF, Antwi KA, et al. Effect of Aminophylline on the Pharmacokinetics of Amikacin in Sprague-Dawley Rats [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2019, 13(3): 251-254
- [27] Guenther-Yenke CL, McKiernan BC, Papich MG, et al. Pharmacokinetics of an Extended-release Theophylline Product in cats[J]. *J Am Vet Med Assoc*, 2007, 231(6): 900-906
- [28] Cavett CL, McKiernan BC, Reinhart JM. Pharmacokinetics of a Modified, Compounded Theophylline Product in Dogs [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2019, 42(6): 593-601
- [29] 余飞, 秦艳飞, 王洲, 等. 酶标仪法测定微孔板发酵液中林可霉素 [J]. *中国抗生素杂志*, 2019, 44(1): 47-51
- [30] Ma YJ, Jiang DQ, Meng JX, et al. Theophylline: a review of population pharmacokinetic analyses [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(6): 594-601

(上接第 1260 页)

- [27] Tan L, Song A, Ren L, et al. Effect of pioglitazone on skeletal muscle lipid deposition in the insulin resistance rat model induced by high fructose diet under AMPK signaling pathway [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2020, 27(5): 1317-1323
- [28] Miao S, Dong X, Zhang X, et al. Detecting pioglitazone use and risk of cardiovascular events using electronic health record data in a large cohort of Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes*, 2019, 11(8): 684-689
- [29] Le P, Chaitoff A, Rothberg MB, et al. Trends in pioglitazone use among U.S. adults with type 2 diabetes and suspected nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(2): 205-208
- [30] Gor D, Lee TA, Schumock GT, et al. Adherence and Persistence with DPP-4 Inhibitors Versus Pioglitazone in Type 2 Diabetes Patients with Chronic Kidney Disease: A Retrospective Claims Database Analysis[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2020, 26(1): 67-75