

本文引用:崔向勇. 西格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病短期疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(3): 212-215. DOI:10. 7683/xyxyxb. 2017. 03. 015.

【临床研究】

## 西格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病短期疗效观察

崔向勇

(新乡市第一人民医院内分泌科, 河南 新乡 453002)

**摘要:** **目的** 探讨西格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病(T2DM)的短期临床效果。**方法** 选择 2012 年 7 月至 2015 年 7 月新乡市第一人民医院收治的 T2DM 患者 180 例,按治疗方法分为二甲双胍组、西格列汀组和联合治疗组,每组 60 例。比较 3 组患者治疗前、后血糖和 C 肽水平,并观察患者的不良反应。**结果** 治疗前 3 组患者空腹血糖(FPG)及餐后 2 h 血糖(2hPPG)水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后 3 组患者 FPG 及 2hPPG 水平均显著低于治疗前( $P<0.05$ )。治疗后,联合治疗组患者 FPG 及 2hPPG 水平显著低于西格列汀组和二甲双胍组( $P<0.05$ ),西格列汀组患者 FPG 及 2hPPG 水平显著低于二甲双胍组( $P<0.05$ )。治疗前 3 组患者空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后联合治疗组和西格列汀组患者空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽水平显著高于治疗前( $P<0.05$ ),二甲双胍组患者治疗前、后空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,联合治疗组患者空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽水平显著高于西格列汀组和二甲双胍组( $P<0.05$ ),西格列汀组患者空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽水平显著高于二甲双胍组( $P<0.05$ )。二甲双胍组、西格列汀组和联合治疗组患者并发症发生率分别为 5.0%(3/60)、5.0%(3/60)和 3.3%(2/60),3 组患者并发症发生率比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 西格列汀联合二甲双胍可显著改善 T2DM 患者血糖及 C 肽水平,且安全性良好。

**关键词:** 西格列汀;二甲双胍;血糖;C 肽;2 型糖尿病

**中图分类号:** R587.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2017)03-0212-04

## Short-term effect of sitagliptin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

CUI Xiang-yong

(Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Xinxiang City, Xinxiang 453002, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To study the short-term effect of sitagliptin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 180 patients with T2DM were selected in the First People's Hospital of Xinxiang City from July 2012 to July 2015. They were divided into metformin group, sitagliptin group and combined treatment group according to the treatment method, 60 cases in each group. The blood glucose and C peptide levels in the three groups were compared before and after treatment, and the adverse reactions were observed. **Results** There was no significant difference in the levels of fasting plasma glucose (FPG) and 2 h-postprandial blood glucose (2hPPG) in the three groups before treatment ( $P>0.05$ ). The levels of FPG and 2hPPG after treatment were significantly lower than those before treatment in the three groups ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of FPG and 2hPPG in combined treatment group were significantly lower than those in sitagliptin group and metformin group ( $P<0.05$ ), and the levels of FPG and 2hPPG in sitagliptin group were significantly lower than those in metformin group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the levels of fasting C peptide and 2 h-postprandial C peptide in the three groups before treatment ( $P>0.05$ ). The levels of fasting C peptide and 2 h-postprandial C peptide after treatment were significantly higher than those before treatment in combined treatment group and sitagliptin group ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference in the levels of fasting C peptide and 2 h-postprandial C peptide before and after treatment in metformin group ( $P>0.05$ ). After treatment, the levels of fasting C peptide and 2 h-postprandial C peptide in combined treatment group were significantly higher than those in sitagliptin group and metformin group ( $P<0.05$ ), and the levels of fasting C peptide and 2 h-postprandial C peptide in sitagliptin group were significantly higher than those in metformin group ( $P<0.05$ ). The incidence of complications in metformin group, sitagliptin group and combined treatment group was 5.0% (3/60), 5.0% (3/60) and 3.3% (2/60), respectively; there was no significant difference in the incidence of complications between the three groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Sitagliptin combined with metformin can significantly improve the blood glucose and C peptide levels in patients with T2DM, and the security is good.

**Key words:** sitagliptin; metformin; blood glucose; C peptide; type 2 diabetes mellitus

DOI: 10. 7683/xyxyxb. 2017. 03. 015

收稿日期: 2016-12-12

作者简介: 崔向勇 (1977-), 男, 河南新乡人, 硕士研究生在读, 主治医师, 研究方向: 内分泌及代谢疾病。

近年来,随着人们生活及饮食习惯的改变,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)发病率呈现逐年上升的趋势。胰岛素抵抗和胰岛素分泌异常是T2DM的重要发病机制<sup>[1-2]</sup>。随着降血糖药物在临床中的广泛应用,其所致的低血糖事件成为重要的安全问题。因此,对于有效降糖药物的选择和应用成为目前临床研究的重点,也成为药物研究的焦点。二甲双胍是传统应用的降糖药物,主要用于单纯饮食控制及体育锻炼无效的2型糖尿病患者。但是,二甲双胍应用过程中患者常发生低血糖事件。目前,尚无有效的保护胰岛β细胞功能的药物可以延缓疾病的进展,常规降血糖治疗过程中对患者血糖的控制效果也不佳<sup>[3]</sup>。西格列汀属于二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase-4,DPP-4)抑制剂,能够保护胰岛β细胞,改善血糖水平。目前,降糖药物的应用尚无统一方案。本研究旨在探讨西格列汀联合二甲双胍治疗T2DM的短期临床效果,以期为临床治疗T2DM提供参考。

# 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2012年7月至2015年7月新乡市第一人民医院收治的T2DM患者,病例纳入标准:(1)符合T2DM的诊断标准<sup>[4]</sup>;(2)空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)6.5~14.3 mmol·L<sup>-1</sup>;(3)患者血糖控制效果不佳,且糖化血红蛋白>7.0%;(4)患者经常规口服降血糖药物或者胰岛素治疗12周以上,且治疗效果不佳。排除标准:(1)对西格列汀、二甲双胍过敏;(2)有严重的心脏、肾脏及肺脏等疾病;(3)有严重的糖尿病并发症,如糖尿病足合并感染、糖尿病视网膜膜病变等。共纳入T2DM患者180例,依据治疗方法分为二甲双胍组、西格列汀组和联合治疗组,每组60例。二甲双胍组:男35例,女25例;年龄24~62岁,平均(51.29±10.10)岁;FPG 6.5~14.2 mmol·L<sup>-1</sup>,平均(9.6±3.2)mmol·L<sup>-1</sup>;病程为2~5 a,平均(3.78±1.32)a;体质量指数19~32 kg·m<sup>-2</sup>,平均(26.02±6.72)kg·m<sup>-2</sup>;糖化血红蛋白6%~10%,平均(8.22±1.72)%。西格列汀组:男33例,女27例;年龄25~60岁,平均(52.10±10.23)岁;FPG 6.7~14.0 mmol·L<sup>-1</sup>,平均(9.8±3.3)mmol·L<sup>-1</sup>;病程2~6 a,平均(3.64±1.25)a;体质量指数18~34 kg·m<sup>-2</sup>,平均(25.36±6.61)kg·m<sup>-2</sup>;糖化血红蛋白6%~10%,平均(8.18±1.65)%。联合治疗组:男36例,女24例;年龄27~60岁,平均

(49.81±9.81)岁;FPG 6.6~14.1 mmol·L<sup>-1</sup>,平均(10.1±2.8)mmol·L<sup>-1</sup>;病程2~5 a,平均(3.43±1.02)a;体质量指数19~33 kg·m<sup>-2</sup>,平均(26.72±7.21)kg·m<sup>-2</sup>;糖化血红蛋白6%~10%,平均(8.32±1.82)%。3组患者的性别、年龄、病程、体质量指数、FPG及糖化血红蛋白水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究通过医院伦理委员会的批准,所有患者签订知情同意书。

**1.2 治疗方法** 二甲双胍组患者给予二甲双胍片(澳大利亚 Alphapharm Pty Limited,注册证号H20140534)0.5 g,口服,每日3次。西格列汀组患者给予西格列汀片(英国 Merck Sharp & Dohme Limited,注册证号H20140153)100 mg,口服,每日1次。联合治疗组患者给予二甲双胍片和西格列汀片联合治疗,二甲双胍给药方法同二甲双胍组,西格列汀给药方法同西格列汀组。3组患者均连续治疗12周。治疗过程中给予患者饮食指导、适当运动等。

## 1.3 观察指标

**1.3.1 FPG和餐后2 h血糖(2 h-postprandial plasma glucose,2hPPG)水平检测** 分别于治疗前及治疗后针刺患者指尖采集空腹及餐后2 h静脉血,应用美国 OMRON 公司生产的HEA-214欧姆龙血糖仪及其配套试纸检测3组患者FPG和2hPPG水平。

**1.3.2 血清C肽和餐后2 h C肽水平检测** 分别于治疗前及治疗后采集患者空腹及餐后2 h肘静脉血。采用C肽释放试验检测3组患者空腹C肽和餐后2 h C肽水平,试剂盒购自上海抚生实业有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

**1.3.3 不良反应** 观察并记录3组患者的不良反应。

**1.4 统计学处理** 应用SPSS 13.0软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用方差分析和 $t$ 检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

# 2 结果

**2.1 3组患者治疗前后血糖水平比较** 结果见表1。治疗前3组患者FPG及2hPPG水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后3组患者FPG及2hPPG水平均显著低于治疗前( $P<0.05$ )。治疗后,联合治疗组患者FPG及2hPPG水平显著低于西格列汀组和二甲双胍组( $P<0.05$ ),西格列汀组患者FPG及2hPPG水平显著低于二甲双胍组( $P<0.05$ )。

表 1 3 组患者治疗前后血糖水平比较

Tab.1 Comparison of the blood glucose levels in the three groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )		2hPPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
二甲双胍组	60	9.39±2.19	8.72±1.02 <sup>a</sup>	14.76±1.82	13.01±1.02 <sup>a</sup>
西格列汀组	60	9.33±1.92	7.65±1.19 <sup>ab</sup>	13.98±2.12	11.21±1.82 <sup>ab</sup>
联合治疗组	60	9.36±2.10	6.27±1.21 <sup>abc</sup>	14.62±1.72	9.89±2.01 <sup>abc</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与二甲双胍组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与西格列汀组比较<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 3 组患者治疗前、后血清 C 肽水平比较** 结果见表 2。治疗前 3 组患者空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后联合治疗组和西格列汀组患者空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽水平显著高于治疗前( $P < 0.05$ ),二甲双胍组患者治疗前、后空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,联合治疗组患者空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽水平显著高于西格列汀组和二甲双胍组( $P < 0.05$ ),西格列汀组患者空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽水平显著高于二甲双胍组( $P < 0.05$ )。

表 2 3 组患者治疗前、后血清 C 肽水平比较

Tab.2 Comparison of the serum C peptide levels in the three groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	空腹 C 肽/(μg·L <sup>-1</sup> )		餐后 2 h C 肽/(μg·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
二甲双胍组	60	0.80±0.53	0.76±0.48	3.72±2.01	3.75±1.88
西格列汀组	60	0.78±0.52	1.15±0.46 <sup>ab</sup>	3.67±1.82	4.51±1.82 <sup>ab</sup>
联合治疗组	60	0.81±0.46	1.32±0.37 <sup>abc</sup>	3.64±1.55	5.12±2.12 <sup>abc</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与二甲双胍组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与西格列汀组比较<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 3 组患者不良反应比较** 二甲双胍组患者发生低血糖 1 例,腹胀 2 例,并发症发生率为 5.0% (3/60);西格列汀组患者发生低血糖 2 例,腹胀 1 例,并发症发生率为 5.0% (3/60);联合治疗组患者发生低血糖 1 例,腹胀 1 例,并发症发生率为 3.3% (2/60);3 组患者并发症发生率比较差异均无统计学意义( $\chi^2 = 0.262, P > 0.05$ )。

### 3 讨论

糖尿病是一种胰岛素分泌异常或者作用缺陷引起的慢性进展性疾病,胰岛素抵抗和胰岛素分泌异常是 T2DM 的重要发病机制。目前,随着人们生活及饮食习惯的改变,T2DM 已经成为最常见的慢性病之一<sup>[5]</sup>。研究显示,随着 T2DM 病情进展和病程延长,胰岛 β 细胞会受到损伤。二甲双胍是传统的降糖药物,但是,二甲双胍在应用过程中较常发生低

血糖事件。目前,尚无有效药物可以保护胰岛 β 细胞功能,并延缓患者疾病的进展,常规降血糖治疗过程中对患者血糖的控制效果也不佳。因此,在治疗过程中需要更为有效的控制血糖的药物<sup>[6]</sup>。目前,常用的降血糖药物均存在较多的局限性<sup>[8]</sup>。胰岛素、磺脲类和噻唑烷二酮类降血糖药物会增加患者低血糖发生率,且可导致患者体质量增加,二甲双胍则会导致患者出现胃肠道反应<sup>[7-8]</sup>。因此,探讨更为有效、安全的血糖控制药物成为目前临床研究的重点<sup>[9-10]</sup>。

西格列汀是近年来被提出用于 T2DM 治疗的 DPP-4 抑制剂,其作用机制为抑制胰岛 β 细胞凋亡,促进 β 细胞新生,从而增加 T2DM 患者的胰岛 β 细胞数量,发挥降血糖作用<sup>[11]</sup>,西格列汀可以通过增加活性肠促胰岛素水平而控制血糖。肠促胰岛素包括胰高糖素样多肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (glucose-dependent insulintropic peptide, GIP),由肠道全天释放,进食后水平明显升高<sup>[12]</sup>。T2DM 患者血糖水平升高时,体内的 GLP-1 和 GIP 会通过环磷腺苷细胞内信号途径增加胰岛 β 细胞对胰岛素的生成与释放。而 GLP-1 和 GIP 的释放受到 DPP-4 酶限制,DPP-4 酶能够水解肠促胰岛素,生成非活性产物。西格列汀是 DPP-4 酶抑制剂,能够阻止 DPP-4 酶水解肠促胰岛素,从而增加 GLP-1 和 GIP 水平,进而发挥良好的降血糖功效<sup>[13]</sup>。临床研究显示,对于单独应用二甲双胍或者磺脲类降血糖药物治疗效果不佳的患者,联合应用西格列汀可获得较好的治疗效果<sup>[14-15]</sup>。本研究结果显示,治疗后,3 组患者 FPG 及 2hPPG 水平均显著降低,且联合治疗组患者 FPG 及 2hPPG 水平显著低于西格列汀组和二甲双胍组,西格列汀组患者 FPG 及 2hPPG 水平显著低于二甲双胍组;提示西格列汀联合二甲双胍可显著降低 T2DM 患者的血糖水平。C 肽是胰岛 β 细胞的分泌产物,胰岛素原酶解后生成 1 个分子胰岛素和 1 个分子 C 肽,因此,患者血清 C 肽水平可反映胰岛素分泌状况及胰岛 β 细胞功能。本研究结果显示,治疗后联合治疗组和西格列汀组患者空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽水平显著高于治疗前,二甲双胍组患者治疗前后空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽水平比较差异无统计学意义;治疗后,联合治疗组患者空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽水平显著高于西格列汀组和二甲双胍组,西格列汀组患者空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽水平显著高于二甲双胍组;提示西格列汀联合二甲双胍

可显著降低 T2DM 患者血清 C 肽水平。同时,本研究还对药物应用过程中患者的不良反应进行了观察,发现 3 组患者并发症发生率比较差异无统计学意义,说明西格列汀联合二甲双胍治疗 T2DM 的安全性良好。

综上所述,西格列汀联合二甲双胍可显著改善 T2DM 患者血糖及 C 肽水平,且安全性良好。

参考文献:

[1] 石维. 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化的发病机制、临床诊断与治疗[J]. 中国老年学杂志,2016,36(7):1777-1781.

[2] 王丹,郑代坤,郑胜,等. 重庆市万州区 2 型糖尿病前期流行现状及其危险因素分析[J]. 现代预防医学,2016,43(10):1735-1738,1765.

[3] 张雷,杨世展,李承宽,等. 2 型糖尿病患者周围神经病变相关危险因素分析[J]. 新乡医学院学报,2016,33(9):792-794.

[4] 汪寅章. 2 型糖尿病临床诊断标准及口服降血糖药现状[J]. 解放军保健医学杂志,1999,1(2):1-3.

[5] 黄晶,刘安宁,陈丽灵,等. DPP-4 抑制剂联合阿卡波糖治疗 2 型糖尿病的效果[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(1):160-162.

[6] 刘戈力,姜丽红. 儿童和青少年 2 型糖尿病诊治进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(20):1525-1528.

[7] 王霞. 动态血糖监测在改善老年 2 型糖尿病血糖异常波动患者中的临床应用[J]. 中国老年学杂志,2015,22(15):4217-4218.

[8] IDA S,MURATA K,BETOU K,*et al.* Effect of trelagliptin on vascular endothelial functions and serum adiponectin level in patients with type 2 diabetes: a preliminary single-arm prospective pilot study[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2016,15(1):153-161.

[9] 王滢,朱翊,孙建坤,等. 西格列汀治疗老年 2 型糖尿病的疗效观察[J]. 中国全科医学,2014,17(6):686-688.

[10] BONORA E,CIGOLINI M. DPP-4 inhibitors and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. Expectations, observations and perspectives[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*,2016,26(4):273-284.

[11] CHEN C,YU Q,ZHANG S,*et al.* Assessing the efficacy and safety of combined DPP-4 inhibitor and insulin treatment in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015,8(11):14141-14150.

[12] 邢颖,郑策,甄健存,等. 二肽基肽酶 DPP-4 抑制剂-西格列汀治疗 2 型糖尿病的安全性国内外文献分析[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(6):480-481.

[13] 李吉,孙家忠,李广森,等. 西格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病效果的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2013,13(7):836-843.

[14] 周鹏,金晓霞,王雪花,等. 西格列汀及西格列汀与二甲双胍联合治疗 2 型糖尿病的临床分析[J]. 临床内科杂志,2012,29(10):676-678.

[15] 焦秀敏,许秀萍,赵晶,等. 磷酸西格列汀联合二甲双胍治疗初发 2 型糖尿病的临床观察[J]. 临床荟萃,2013,28(1):44-45,48.

( 本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超 )

( 上接第 211 页 )

[4] CHUNG G H,KWAK H S,HWANG S B,*et al.* High resolution MR imaging in patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis[J]. *Eur J Radiol*,2012,81(12):4069-4074.

[5] XU W H,LI M L,GAO S,*et al.* *In vivo* high-resolution MR imaging of symptomatic and asymptomatic middle cerebral artery atherosclerotic stenosis[J]. *Atherosclerosis*,2010,212(2):507-511.

[6] SHI M C,WANG S C,ZHOU H W,*et al.* Compensatory remodeling in symptomatic middle cerebral artery atherosclerotic stenosis: a high-resolution MRI and microemboli monitoring study[J]. *Neurol Res*,2012,34(2):153-158.

[7] SAAM T,HATSUKAMI T S,TAKAYA N,*et al.* The vulnerable, or high-risk, atherosclerotic plaque: noninvasive MR imaging for char-

acterization and assessment[J]. *Radiology*,2007,244(1):64-77.

[8] DIELEMAN N,VANDER KOLK A G,ZWANENBURG J J,*et al.* Imaging intracranial vessel wall pathology with magnetic resonance imaging: current prospects and future directions[J]. *Circulation*, 2014,130(2):192-201.

[9] ZHU X J,DU B,LOU X,*et al.* Morphologic characteristics of atherosclerotic middle cerebral arteries on 3T high-resolution MRI[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*,2013,34(9):1717-1722.

[10] 吕伟伟,逢晓玲,朱杰. 联合应用瑞舒伐他汀和红霉素对不稳定斑块中基质金属蛋白酶-2 表达的影响[J]. 中国医学工程, 2012,20(2):6-8.

( 本文编辑:李胜利 英文编辑:徐自超 )