

## 西格列汀二甲双胍片（II）治疗 2 型糖尿病的临床研究

吴晓丽, 陈大双, 张悦玲

绵阳市中医医院 内分泌科, 四川 绵阳 621000

**摘要:** **目的** 探讨西格列汀二甲双胍片（II）治疗 2 型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 9 月—2017 年 4 月绵阳市中医医院收治的 70 例 2 型糖尿病患者为研究对象, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 35 例。对照组患者口服盐酸二甲双胍片, 0.5 g/次, 3 次/d。治疗组患者口服西格列汀二甲双胍片（II）, 1 片/次, 2 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的血糖指标、血脂指标、血清脂联素（ADP）、衔接蛋白酶活化因子 1（APAF1）、胱抑素 C（CysC）水平和淋巴细胞亚群比较。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 85.71%、94.29%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者的空腹血糖（FPG）、餐后 2 h 血糖（2 h PBG）、糖化血红蛋白（HbA1c）均较治疗前明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组血糖指标明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者的 TC、TG、LDL-C 水平均较治疗前明显降低, HDL-C 显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组的血脂指标优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清 ADP、APAF1、CysC 水平均较治疗前明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组患者 ADP、APAF1、CysC 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者  $CD^{4+}$ 、 $CD^{4+}/CD^{8+}$  水平降低,  $CD^{8+}$  水平升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组  $CD^{4+}$ 、 $CD^{8+}$  和  $CD^{4+}/CD^{8+}$  水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 磷酸西格列汀二甲双胍（II）治疗 2 型糖尿病具有较好的临床疗效, 可改善血糖、血脂指标, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 磷酸西格列汀二甲双胍（II）; 盐酸二甲双胍片; 2 型糖尿病; 脂联素; 衔接蛋白酶活化因子 1; 胱抑素 C; 淋巴细胞亚群

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)02-0346-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.031

## Clinical study on Sitagliptin Metformin Tablets (II) in treatment of type 2 diabetes

WU Xiao-li, CHEN Da-shuang, ZHANG Yue-ling

Department of Endocrinology, Mianyang Hospital of TCM, Mianyang 621000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical effect of Sitagliptin Metformin Tablets (II) in treatment of type 2 diabetes. **Methods** Patients (70 cases) with type 2 diabetes in Mianyang Hospital of TCM from September 2016 to April 2017 were randomly divided into control group and treatment group, and each group had 35 cases. Patients in the control group were *po* administered with Metformin Hydrochloride Tablets, 0.5 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Sitagliptin Metformin Tablets (II), 1 tablet/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and blood sugar indexes, blood lipid indexes, ADP, APAF1, CysC levels, and lymphocyte subsets in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 85.71% and 94.29%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, FPG, 2 h PBG, and HbA1c in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the blood sugar indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). TC, TG, and LDL-C in two groups were significantly decreased, but HDL-C was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the blood lipid indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of ADP, APAF1, and CysC in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And

收稿日期: 2017-08-20

作者简介: 吴晓丽, 女, 研究方向为糖尿病、甲状腺。Tel: (028)2356711 E-mail: wuxiaoli159@qq.com

those indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). The levels of  $CD^{4+}$  and  $CD^{4+}/CD^{8+}$  in two groups were significantly increased, but the level of  $CD^{8+}$  in two groups was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Sitagliptin Metformin Tablets (II) has good effect in treatment of type 2 diabetes, and can improve blood sugar and blood lipid indexes, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Sitagliptin Metformin Tablets (II); Metformin Hydrochloride Tablets; type 2 diabetes; ADP; APAF1; CysC; lymphocyte subsets

2 型糖尿病属于内分泌系统疾病,发病机制主要是由于患者胰岛素分泌相对或绝对不足,该疾病是一种全身代谢性疾病,其临床特征主要表现为血糖的持续性升高<sup>[1-2]</sup>。由于2型糖尿病患者机体分泌胰岛素不足,靶细胞对于胰岛素的敏感度明显下降,可引起患者机体内蛋白质、葡萄糖、脂类物质以及电解质等发生代谢失衡。我国糖尿病的发生率呈逐年上升趋势。二甲双胍为双胍类口服降糖药,磷酸西格列汀是一种二肽基肽酶-4 抑制剂,二者均用于2型糖尿病的治疗<sup>[3-4]</sup>。西格列汀二甲双胍制剂配合饮食和运动治疗,用于经二甲双胍单药治疗血糖仍控制不佳或正在接受两者联合治疗的2型糖尿病患者<sup>[5]</sup>。西格列汀二甲双胍片可改善胰岛受损导致的胰岛素缺乏、胰岛素抵抗和肝糖过度输出。与传统治疗方案相比,西格列汀二甲双胍片有助于2型糖尿病患者实现强效降糖、持久控制血糖,同时提高患者治疗的依从性,减轻经济负担。本研究选取70例2型糖尿病患者为研究对象,探讨磷酸西格列汀二甲双胍复方制剂对2型糖尿病患者炎症状态和免疫平衡的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取2016年9月—2017年4月绵阳市中医医院收治的70例2型糖尿病患者为研究对象。入选标准:符合WHO《糖尿病诊断标准》<sup>[6]</sup>;临床表现为乏力、多饮多食、多汗、消瘦、手足心热、大便干燥、口渴、心悸等症状;空腹血糖(FPG)  $\geq 7.0$  mmol/L;餐后2 h 血糖(2 h PBG)  $\geq 11.1$  mmol/L;糖化血红蛋白(HbA1c)  $\geq 6.5\%$ ;受试者及家属签订参与研究的同意书。

排除标准:妊娠或哺乳期妇女;肝、肾功能严重受损者;短期内服用影响血糖药物者;患有甲状腺等内分泌疾病者;两年内有酒精、兴奋剂滥用者。

### 1.2 药物

盐酸二甲双胍片由中国药品生物制品检定所生

产,规格0.5 g/片,产品批号100664—200602;西格列汀二甲双胍片(II)由Patheon Puerto Rico, Inc. (Manati)生产,规格为每片含磷酸西格列汀50 mg(以游离碱计)和盐酸二甲双胍850 mg,产品批号C14202220687。

### 1.3 分组及治疗方法

随机将70例患者分为对照组和治疗组,每组各35例。其中对照组男17例,女18例,平均年龄( $52.10 \pm 6.28$ )岁,平均病程( $42.10 \pm 11.28$ )个月;治疗组男15例,女20例,平均年龄( $51.90 \pm 6.34$ )岁;平均病程( $45.09 \pm 11.55$ )个月。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服盐酸二甲双胍片,0.5 g/次,3次/d。治疗组患者口服西格列汀二甲双胍片(II),1片/次,2次/d。两组患者均连续治疗12周。

### 1.4 疗效评判标准<sup>[7]</sup>

显效:治疗后FPG下降 $>30\%$ 或HbA1c下降 $>1\%$ ;有效:治疗后FPG下降 $10\% \sim 30\%$ 或HbA1c下降 $0.5\% \sim 1\%$ ;无效:治疗后FPG降幅 $<10\%$ 或HbA1c下降 $<0.5\%$ 。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.5 观察指标

比较两组患者治疗前后FPG、2 h PBG、HbA1c和总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)代谢情况。采用免疫比浊法检测两组血清胱抑素C(CysC)水平,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中脂联素(ADP)以及衔接蛋白酶活化因子1(APAF1)水平,试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司。采用流式细胞仪测定两组患者外周血 $CD^{4+}$ 、 $CD^{8+}$ 、细胞亚群值并计算 $CD^{4+}/CD^{8+}$ 比值,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

### 1.6 不良反应

比较两组患者低血糖、恶心呕吐等不良反应发生情况。

## 1.7 统计学处理

本研究中数据全部采用 SPSS 20.0 统计分析软件进行处理。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析或重复测量的方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资料采用百分率表示, 多组间比较采用  $\chi^2$  分析。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 12 例, 有效 18 例, 无效 5 例, 总有效率为 85.71%; 治疗组显效 21 例, 有效 12 例, 无效 2 例, 总有效率为 94.29%, 两组总有效率比较差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组血糖指标比较

治疗后, 两组患者的 FPG、餐后 2 h PG、HbA1c 均较治疗前明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组血糖指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血脂指标比较

治疗后, 两组患者的 TC、TG、LDL-C 水平均较治疗前明显降低, HDL-C 显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组的血脂指标优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组血清 ADP、APAF1、CysC 水平比较

治疗后, 两组患者血清 ADP、APAF1、CysC 水平均较治疗前明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组患者 ADP、APAF1、CysC 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组淋巴细胞亚群比较

治疗后, 两组患者  $CD^{4+}$ 、 $CD^{4+}/CD^{8+}$  水平降低,  $CD^{8+}$  水平升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组  $CD^{4+}$ 、 $CD^{8+}$  和  $CD^{4+}/CD^{8+}$  水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	35	12	18	5	85.71
治疗	35	21	12	2	94.29*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组治疗前后血糖指标变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 35$ )

Table 2 Comparison on sugar indexes between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 35$ )

组别	FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )		餐后 2 h PG/(mmol·L <sup>-1</sup> )		HbA1c/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	7.19 ± 1.54	6.19 ± 1.62*	11.19 ± 5.27	7.58 ± 4.82*	8.61 ± 1.26	7.15 ± 1.83*
治疗	7.32 ± 1.38	5.53 ± 1.46*▲	11.72 ± 4.52	6.77 ± 4.06*▲	8.52 ± 1.66	6.63 ± 1.71*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on lipid levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL-c/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL-c/(mmol·L <sup>-1</sup> )
对照	35	治疗前	2.52 ± 0.84	7.02 ± 1.04	0.99 ± 0.48	3.25 ± 0.88
		治疗后	1.68 ± 0.78*	5.98 ± 1.24*	1.22 ± 0.61*	2.88 ± 0.75*
治疗	35	治疗前	2.48 ± 0.98	7.17 ± 1.18	1.03 ± 0.71	3.20 ± 0.82
		治疗后	1.28 ± 0.76*▲	5.02 ± 1.01*▲	1.40 ± 0.86*▲	2.65 ± 0.92*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表4 两组血清 ADP、APAF1 和 CysC 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison on ADP, APAF1 and CysC levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	ADP/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	APAF1/( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	CysC/( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )
对照	35	治疗前	14.28 $\pm$ 1.55	358.25 $\pm$ 36.78	2.13 $\pm$ 0.22
		治疗后	7.12 $\pm$ 0.75*	322.82 $\pm$ 35.37*	1.32 $\pm$ 0.18*
治疗	35	治疗前	14.35 $\pm$ 1.52	357.90 $\pm$ 36.84	2.09 $\pm$ 0.24
		治疗后	4.38 $\pm$ 0.47* <sup>▲</sup>	295.12 $\pm$ 34.25* <sup>▲</sup>	0.67 $\pm$ 0.07* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P<0.05$  vs control group after treatment

表5 两组 CD<sup>4+</sup>、CD<sup>8+</sup>、CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 5 Comparison on CD<sup>4+</sup>, CD<sup>8+</sup>, and CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	CD <sup>4+</sup> /%	CD <sup>8+</sup> /%	CD <sup>4+</sup> /CD <sup>8+</sup>
对照	35	治疗前	38.29 $\pm$ 5.41	32.37 $\pm$ 3.06	0.99 $\pm$ 0.22
		治疗后	41.14 $\pm$ 3.39*	29.71 $\pm$ 2.68*	1.38 $\pm$ 0.10*
治疗	35	治疗前	38.35 $\pm$ 5.25	32.39 $\pm$ 3.45	0.96 $\pm$ 0.25
		治疗后	46.97 $\pm$ 3.06* <sup>▲</sup>	24.80 $\pm$ 2.62* <sup>▲</sup>	1.75 $\pm$ 0.12* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P<0.05$  vs control group after treatment

## 2.6 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组出现低血糖 8 例, 恶心呕吐 7 例, 不良反应发生率为 42.86%; 治疗组低血糖 3、恶心呕吐 4 例, 不良反应发生率为 20.00%, 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

目前, 临床 2 型糖尿病的基础治疗仍以二甲双胍为主, 该药能够增加机体对葡萄糖的利用能力, 提高胰岛素敏感性。然而, 该药用于糖尿病患者的治疗中虽然能使血糖在短期内降低, 但很难发挥长期控制血糖的功效。近年来临床研究证实磷酸西格列汀能够纠正失调的胰岛素、胰高糖素比例、降低血糖水平, 使其保持在相对平稳的范围内<sup>[8]</sup>。本研究采用磷酸西格列汀二甲双胍复方制剂对 2 型糖尿病患者进行治疗, 结果显示, 其治疗效果明显优于仅采取二甲双胍进行治疗, 且不良反应发生率更低。

ADP 是脂肪组织蛋白产物之一, 在脂肪容量升高时 ADP 分泌水平下降, 其与炎症反应、高血糖、高血脂密切相关<sup>[9]</sup>。APAF1 是一种衔接蛋白, 其与胰岛素抵抗、胰岛素信号传导通路等代谢途径以及糖尿病具有一定的相关性<sup>[10]</sup>。胱抑素 C 是一种分泌性蛋白, 在人类体液中广泛存在, 可透过肾小球、经过肾小管重吸收作用进而被降解, 因此可将上述三种因子可作为反映 2 型糖尿病患者病情变化的指

标<sup>[11]</sup>。本研究结果显示, 治疗后治疗组患者血清 ADP、APAF1、CysC 水平均明显优于对照组, 提示磷酸西格列汀二甲双胍复方制剂可有效改善 2 型糖尿病患者的炎症状态。

外周血成熟 T 细胞主要包括 CD<sup>4+</sup>、CD<sup>8+</sup>两个亚群, 其中 CD<sup>4+</sup> T 细胞能够对 T、B 细胞以及其他免疫细胞的免疫分化与增殖起到促进作用, 对细胞间相互作用进行协调, CD<sup>8+</sup>细胞可以对各种免疫细胞的功能进行抑制, 临床上常将 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>值作为指示机体细胞免疫功能重要指标<sup>[12]</sup>。本研究中, 治疗后, 两组患者 CD<sup>4+</sup>、CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>水平降低, CD<sup>8+</sup>水平升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 且治疗后治疗组改善更明显 ( $P<0.05$ ), 提示磷酸西格列汀二甲双胍复方制剂可有效提高 2 型糖尿病患者自身免疫调节功能, 即具有抑制免疫细胞毒性效应的 T 细胞增加、自身抗体生成增加, 导致辅助抗体产生的功能增强。

综上所述, 磷酸西格列汀二甲双胍治疗 2 型糖尿病具有较好的临床效果, 可改善血糖、血脂指标, 具有一定的临床推广应用价值。

## 参考文献

- [1] 董 慧, 陆付耳, 徐丽君, 等. 不同中医证型的初诊 2 型糖尿病患者临床特征分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(10): 904-905.

- [2] 刘 瑛, 王 萌, 薛 洁. 不同中医证型的 2 型糖尿病患者临床特征分析 [J]. 新疆中医药, 2007, 25(1): 25-26.
- [3] 姚庆春. 金芪降糖片联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(7): 786-790.
- [4] 姚 璐, 张 薇, 武云涛, 等. 磷酸西格列汀联合不同剂量二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效观察 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(6): 807-808, 811.
- [5] 邹 峰. 西格列汀和二甲双胍复方制剂治疗新发 2 型糖尿病临床疗效和安全性分析 [J]. 慢性病学杂志, 2017, (2): 220-222.
- [6] 李雪莉, 姜亚云, 张景玲, 等. WHO 与美国糖尿病学会糖尿病诊断标准异同的探讨 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16(2): 87-90.
- [7] 卫生部药政局. 新药(中药)治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则 [J]. 中华中医药杂志, 1990, 5(4): 76-77.
- [8] 严海燕, 赵 明, 罗 春. 磷酸西格列汀联合二甲双胍对新诊断 2 型糖尿病临床疗效及安全性研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(4): 198-200.
- [9] 朱玉凤. 膳食模式、脂肪酸和炎症因子与 2 型糖尿病的相关性研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- [10] 闫旭红, 郭志新, 吴杰萍, 等. 胰岛素对糖尿病大鼠睾丸脂联素及其受体表达的影响 [J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(8): 507-512.
- [11] 王咏波, 王景红, 杜建玲. 胰抑素 C 在糖尿病及其血管并发症中的研究进展 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 859-861.
- [12] 张杰涛. 糖尿病大鼠免疫系统的动态变化和环孢菌素 A 的干预作用 [D]. 天津: 天津医科大学, 2008.