

## 二甲双胍联合西格列汀对初诊 T2DM 患者临床疗效分析

杨卫东

河南科技大学第一附属医院, 河南 洛阳 471003

**摘要:** **目的** 分析二甲双胍联合西格列汀对初诊 2 型糖尿病 (T2DM) 患者临床治疗效果。**方法** 选取 2014 年 11 月—2016 年 12 月在河南科技大学第一附属医院接受治疗 T2DM 患者 128 例, 采用随机法分为对照组 ( $n=60$ ) 和联合组 ( $n=68$ )。对照组患者在常规低糖饮食和运动辅助治疗下给予二甲双胍治疗, 联合组患者在对照组基础上加用西格列汀治疗。两组疗程均为 6 个月。观察并比较两组患者疗效、血糖、血脂、炎症因子、肝功水平及不良反应情况。**结果** 联合组患者治疗后总有效率为 92.65%, 显著高于对照组的 71.67%, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。两组患者治疗前体质指数 (BMI)、空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2hPG)、血浆 C 肽 (FCP)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 比较无统计学差异; 两组患者治疗后 BMI、FPG、2hPG 水平及 HbA1c 均较治疗前下降, 且联合组患者 BMI、FPG、2hPG 水平及 HbA1c 低于对照组患者, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。两组患者治疗前肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8) 水平比较无统计学差异; 联合组患者治疗后 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-8 水平均低于治疗前和对照组治疗患者, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 对照组患者治疗前后 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-8 水平比较无统计学差异。两组患者治疗前后胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、尿素氮 (BUN)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 及肌酐 (Scr) 水平比较, 差异无统计学意义。联合组患者消化不良反应率低于对照组患者, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。**结论** 二甲双胍联合西格列汀治疗初诊 2 型糖尿病疗效显著, 可控制血糖和炎症因子水平, 且不影响肝功能水平, 不良反应小, 安全性高。

**关键词:** 二甲双胍; 西格列汀; 2 型糖尿病; 血糖; 安全性

**中图分类号:** R977.15 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)04-0643-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.029

## Clinical analysis of metformin combined with western medicine in the treatment of newly diagnosed T2DM patients

YANG Weidong

The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

**Abstract: Objective** To analyze the clinical effect of metformin combined with western medicine in the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 128 patients with T2DM who were treated in our hospital from November 2014 to December 2016 were randomly divided into control group ( $n=60$ ) and combination group ( $n=68$ ). The patients in the control group were given metformin treatment with conventional low sugar diet and exercise therapy, and the patients in the combined group were treated with Sig Leo Dean on the basis of the control group. The two groups were observed and compared the curative effect, blood glucose, blood lipid, inflammatory factors, liver function and adverse reactions. **Results** The patients treated with the combined group were treated with 49 cases, 14 of which were effective, and the total effective rate was 92.65% higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in BMI, FPG, 2hPG, FCP and HbA1c before treatment between the two groups. After treatment, BMI, FPG, 2hPG and HbA1c were decreased in all two groups, and the levels of BMI, FPG, 2hPG and HbA1c in the combined group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8 before treatment between the two groups. After treatment, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8 in the combined group were lower than those before treatment and control group ( $P<0.05$ ). The levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8 were not significantly different between the control group and the control group. Two groups of patients before and after treatment TC, LDL-C, HDL-C, ALT, AST, BUN and Scr levels, the difference was not statistically significant.

收稿日期: 2017-10-12

第一作者: 杨卫东 (1968—), 本科, 主管药师, 主要从事药剂工作。Tel: 13623899817 E-mail: wx6751090@163.com

The adverse reaction rate of digestive system in the combined group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Metformin combined with western medicine in the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes has a significant effect, can control the level of blood glucose and inflammatory factors, and does not affect the level of liver function, adverse reactions, high safety.

**Key words:** metformin; sigleodean; type 2 diabetes mellitus; blood glucose; safety

2型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是临床常见的一种以高血糖为特征的多系统代谢异常疾病, 以胰岛素抵抗为特征, 呈慢性、进行性发展, 可引起周围神经、血管病变, 增加心、脑、肾靶器官损伤风险, 也大大增加了医疗成本, 已成为全球性公共健康问题。对于2型糖尿病应做到早发现、早治疗, 尽快地控制血糖水平<sup>[1]</sup>。

目前临床对于2型糖尿病的治疗以控制饮食、适度运动、降糖药物为主。理想的降糖药物不仅要控制血糖水平稳定、保护胰岛 $\beta$ 细胞功能, 还应尽量减少不良反应, 避免对患者身体产生额外的损伤。二甲双胍是目前临床最常用的降糖药物, 但单独应用时治疗效果并不令人满意<sup>[2]</sup>。本研究分析了西格列汀联合二甲双胍对初诊2型糖尿病患者临床治疗效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2014年11月—2016年12月在河南科技大学第一附属医院接受治疗T2DM患者的临床资料。纳入标准: 所有患者均根据WHO 1999年的糖尿病诊断标准初诊为T2DM; 年龄 $\geq 18$ 岁; 空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L或餐后2h血糖 $\geq 11.1$  mmol/L; 患者知情同意, 依从性较好。排除标准: 1型糖尿病患者; 合并肾病、脑血管疾病、肝肾功能损害等糖尿病并发症者; 糖尿病酮症酸中毒、高渗性非酮症昏迷者; 恶性肿瘤、贫血、胃肠道疾病及全身感染者; 资料不全者。根据纳入排除标准共纳入128例研究对象, 采用随机法分为对照组 ( $n=60$ ) 和联合组 ( $n=68$ )。对照组男26例, 女24例; 年龄21~69岁, 平均年龄 ( $45.64 \pm 11.35$ ) 岁; 病程2~6月, 平均 ( $3.67 \pm 1.20$ ) 月。观察组男32例, 女36例; 年龄21~68岁, 平均年龄 ( $46.31 \pm 12.03$ ) 岁; 病程2~6月, 平均 ( $3.59 \pm 1.21$ ) 月。本研究通过医院伦理会同意。两组患者的基线资料比较, 具有可比性。

### 1.2 治疗方法

对照组患者在常规低糖饮食和运动辅助治疗下

给予二甲双胍 (商品名为格华止, 规格0.5 g, 中美上海施贵宝制药有限公司生产) 治疗, 剂量为0.5 g/次, 3次/d, 餐前20 min服用。

联合组患者在对照组基础上加用西格列汀 (商品名为捷诺维, 规格100 mg, 杭州默沙东制药有限公司生产) 治疗, 剂量为100 mg/d, 顿服。两组疗程均为6个月。

### 1.3 临床疗效标准

显效: 空腹血糖和餐后2h血糖接近正常范围;

有效: 空腹血糖和餐后2h血糖均改善并得到控制;

无效: 空腹血糖和餐后2h血糖没有改善或加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.4 观察指标

检测体质指数 (BMI)、空腹血糖 (FPG)、餐后2h血糖 (2hPG)、血浆C肽 (FCP)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、尿素氮 (BUN)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 及血肌酐 (Scr)。记录并比较两组患者不良反应情况。

分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血, 离心分离血清, 采用酶联免疫吸附法检测 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8, 严格按照试剂盒说明书操作, 试剂盒为南京建成生物工程研究所。采用日立7060型全自动生化分析仪检测 FPG、FCP、HbA1c、TC、LDL-C、HDL-C、BUN、ALT、AST、Scr。并于进食后2h时再次抽血检测2hPG。

### 1.5 统计学方法

数据统计分析采用SPSS19.0进行处理, 所有计量指标均采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述, 疗效和不良反应情况等计数资料比较采用两组独立样本的 $\chi^2$ 检验, 炎症因子、血脂指标和血糖指标等计量资料比较采用两组独立样本的 $t$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者效果比较

联合组患者治疗后总有效率为92.65%, 显著高

于对照组的 71.67%，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

## 2.2 两组患者治疗前后 BMI、血糖指标和 C 肽比较

两组患者治疗前 BMI、FPG、2hPG、FCP 水平及 HbA1c 比较无统计学差异；治疗后，两组患者 BMI、FPG、2hPG 水平及 HbA1c 均较治疗前下降，且联合组患者 BMI、FPG、2hPG 水平及 HbA1c 低于对照组患者，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

## 2.3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

两组患者治疗前 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-8 水平比较无统计学差异；联合组患者治疗后 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-8 水平均低于治疗前和对照组治疗后患者 ( $P < 0.05$ )；对照组患者治疗前后 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-8 水平比较无统计学差异。见表 3。

## 2.4 两组患者治疗前后肝功和血脂水平比较

两组患者治疗前后 TC、LDL-C、HDL-C、ALT、AST、BUN 及 Scr 水平比较，差异无统计学意义。见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 60  | 28   | 15   | 17   | 71.67  |
| 联合 | 68  | 49   | 14   | 5    | 92.65* |

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组患者治疗前后 BMI、血糖指标和 C 肽比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on BMI, blood glucose index and C peptide between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 时间  | BMI/ (kg·m <sup>-2</sup> ) | FPG/ (mmol·L <sup>-1</sup> ) | 2hPG/ (mmol·L <sup>-1</sup> ) | FCP/ (pmol·L <sup>-1</sup> ) | HbA <sub>1c</sub> /% |
|----|-----|-----|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------|
| 对照 | 60  | 治疗前 | 24.68±2.97                 | 9.68±1.21                    | 11.64±2.58                    | 511.36±62.68                 | 8.94±1.39            |
|    |     | 治疗后 | 22.41±2.04*                | 7.68±2.04*                   | 9.02±1.45*                    | 405.69±66.94                 | 7.95±1.06*           |
| 联合 | 68  | 治疗前 | 24.66±3.02                 | 9.70±1.19                    | 11.63±2.60                    | 513.64±62.21                 | 8.96±1.40            |
|    |     | 治疗后 | 21.05±1.64*#               | 6.54±1.05*#                  | 7.12±1.25*#                   | 495.65±62.02                 | 7.02±1.34*#          |

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与治疗后对照组比较：# $P < 0.05$

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

表 3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on inflammatory factors between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 时间  | TNF- $\alpha$ / (ng·L <sup>-1</sup> ) | IL-6/ (ng·L <sup>-1</sup> ) | IL-8/ (ng·L <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|-----|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 60  | 治疗前 | 9.02±3.54                             | 13.64±4.69                  | 37.67±6.48                  |
|    |     | 治疗后 | 8.89±3.61                             | 12.54±4.58                  | 35.46±5.98                  |
| 联合 | 68  | 治疗前 | 8.98±3.60                             | 13.59±4.58                  | 36.97±6.59                  |
|    |     | 治疗后 | 5.87±1.58*#                           | 7.04±2.16*#                 | 19.68±4.06*#                |

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与治疗后对照组比较：# $P < 0.05$

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

表 4 两组患者治疗前后肝功和血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on liver function and serum lipid levels before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 时间  | TC/ (mmol·L <sup>-1</sup> ) | LDL-C/ (mmol·L <sup>-1</sup> ) | HDL-C/ (mmol·L <sup>-1</sup> ) | ALT/ (U·L <sup>-1</sup> ) | AST/ (U·L <sup>-1</sup> ) | BUN/ (mmol·L <sup>-1</sup> ) | Scr/ (μmol·L <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|-----|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 对照 | 60  | 治疗前 | 4.78±1.08                   | 3.09±1.23                      | 1.08±0.26                      | 26.31±15.06               | 20.64±8.94                | 6.15±1.50                    | 65.94±11.58                  |
|    |     | 治疗后 | 4.52±1.10                   | 2.97±1.34                      | 0.16±0.12                      | 25.81±15.26               | 19.82±9.02                | 5.75±1.48                    | 64.94±11.64                  |
| 联合 | 68  | 治疗前 | 4.76±1.06                   | 3.08±1.22                      | 1.09±0.25                      | 25.98±16.02               | 20.36±8.85                | 6.14±1.49                    | 64.98±12.03                  |
|    |     | 治疗后 | 4.50±1.04                   | 2.91±1.36                      | 1.15±0.17                      | 26.10±15.87               | 19.68±9.11                | 5.84±1.51                    | 64.28±13.02                  |

## 2.5 两组患者不良反应情况比较

治疗期间, 对照组患者发生消化系统不良反应者 7 例, 联合组患者发生消化系统不良反应者 1 例。联合组患者消化系统不良反应率低于对照组患者, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.656$ ,  $P=0.017$ )。

## 3 讨论

近年来 2 型糖尿病的发病率逐年递增, 已成为严重的公共卫生问题, 应引起临床的高度重视<sup>[3]</sup>。2 型糖尿病的发病机制比较复杂, 其主要病理特点是胰岛素抵抗, 机体分泌更多的胰岛素以代偿胰岛素抵抗, 维持正常糖代谢。在各种因素刺激下患者的胰岛  $\beta$  细胞功能受损, 引起胰岛素分泌相对不足、胰岛素受体反应性降低, 进而引起血糖代谢紊乱<sup>[4]</sup>。由于长期高血糖状态可引起各种并发症, 严重影响患者的生活质量和生命安全, 因此在确诊后应积极进行降糖治疗<sup>[5]</sup>。

二甲双胍是目前临床治疗 2 型糖尿病的首选药物, 通过抑制肝脏糖异生、减少小肠吸收葡萄糖、提高外周组织对葡萄糖的摄取和利用等途径降低血糖, 同时还可减少脂肪的合成, 纠正机体脂质代谢紊乱状态, 并能改善胰岛素敏感性、减轻胰岛素抵抗, 提高胰岛  $\beta$  细胞对血糖的应答<sup>[6]</sup>。大量研究证实, 除非存在肾脏损害或有明确的风险证据, 2 型糖尿病确诊后应首选二甲双胍治疗<sup>[7]</sup>。但单独使用二甲双胍治疗往往难以维持稳定的血糖控制效果, 有学者认为, 如果二甲双胍单药治疗 3 个月后糖化血红蛋白水平仍未达标者建议使用两药联合治疗<sup>[8]</sup>。磺脲类、噻唑烷二酮类、格列奈类、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶抑制剂等药物均可与二甲双胍联合应用<sup>[9]</sup>。

西格列汀是二肽基肽酶抑制剂的代表药物, 其作用机制与二甲双胍不同, 是通过延缓肠促胰岛素的降解而降低血糖水平<sup>[10]</sup>。肠促胰岛素是由肠道分泌的一类激素, 可促进胰岛  $\beta$  细胞增殖, 抑制其凋亡。二肽基肽酶抑制剂不仅可增加胰岛素的生成, 还可抑制胰高糖素, 减少肝糖原输出, 并有助于保护胰岛  $\beta$  细胞功能, 延缓糖尿病的病程进展<sup>[11]</sup>。西格列汀的药动学不受食物影响, 因此不要求空腹服用, 患者的耐受性和用药依从性较好<sup>[12]</sup>。

本研究中采用西格列汀、二甲双胍联合治疗者总有效率明显高于单用二甲双胍者, 治疗后患者 BMI、FPG、2hPG、HbA1c 等指标的下降幅度大于单用二甲双胍者, 这一结果证实, 西格列汀、二甲

双胍联合治疗 2 型糖尿病可起到协同增效的作用, 使患者的血糖水平得到更好的控制。在降糖的同时还有助于减轻体重, 尤其适用于肥胖型糖尿病患者<sup>[13]</sup>。这可能与西格列汀可作用于神经介质而产生饱腹感、延迟胃排空有关<sup>[14]</sup>。

血糖持续升高可引起脂质过氧化、氧化应激反应等, 因此 2 型糖尿病患者机体炎症反应程度比较严重<sup>[15]</sup>。本研究创新性的通过检测血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-8 水平来评价疗效, 发现采用西格列汀、二甲双胍联合治疗者治疗后血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-8 水平均低于单用二甲双胍者, 这一结果提示, 西格列汀、二甲双胍联合治疗 2 型糖尿病有助于减轻机体炎症反应程度, 通过抑制炎症因子的表达而发挥调节微血管内皮细胞生长的作用。此外本研究还发现, 采用西格列汀、二甲双胍联合治疗并未影响患者的血脂水平和肝肾功能, 还有助于降低消化系统不良反应的风险, 具有良好的安全性。西格列汀、二甲双胍联合治疗降低不良反应的作用机制尚不明确, 有待于进一步的研究深入探讨。

综上所述, 二甲双胍联合西格列汀治疗初诊 2 型糖尿病疗效显著, 可控制血糖和炎症因子水平, 且不影响肝功能水平, 不良反应小, 安全性高。

## 参考文献

- [1] 胡利梅, 任卫东, 张 斌, 等. 影响 2 型糖尿病患者动脉硬化的多因素分析 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(4): 391-394.
- [2] 王秀艳, 潘天荣, 钟 兴, 等. 西格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效及对胰岛功能的影响 [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(6): 382-385.
- [3] 邹大进, 陈 榕. 肠促胰岛素类药物治 2 型糖尿病的临床评价 [J]. 内科理论与实践, 2011, 6(4): 270-273.
- [4] Cui J, Philo L, Nguyen P, et al. Sitagliptin vs placebo for nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial [J]. J Hepatol, 2016, 4(21): 1-8.
- [5] 田晓华. 西格列汀与阿卡波糖治疗初发 2 型糖尿病患者疗效差异研究 [J]. 海峡药学, 2015, 27(11): 158-159.
- [6] 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): 807-811.
- [7] Yuasa S, Sato K, Takai M, et al. Factor analysis of changes in hemoglobin A1c after 12 months of sitagliptin therapy in patients with type 2 diabetes [J]. J Clin Med Res, 2016, 8(6): 461-471.
- [8] 叶海燕, 周 径, 张彦忠, 等. 磷酸西格列汀治疗 2 型



- 糖尿病疗效观察 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 7(14): 2745-2746.
- [9] 王汝龙, 母义明, 胡 欣, 等. 2 型糖尿病治疗的新选择——DPP-4 抑制剂 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(8): 702-704.
- [10] 陈 闽. 西格列汀与二甲双胍对初诊为 2 型糖尿病患者的疗效及血清炎症因子的影响 [J]. 糖尿病新世界, 2016, 31(25): 3-4.
- [11] 梁春艳, 谭淑英, 王运林. 维格列汀(DPP-4)抑制剂联合口服药降糖药物治疗 2 型糖尿病 84 例临床疗效观察 [J]. 实用糖尿病杂志, 2015, 11(1): 49-50.
- [12] 熊 艳, 滕云杰, 殷小红, 等. 利格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(3): 190-196.
- [13] 段俊婷, 彭定琼, 董 斌, 等. 西格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者血糖水平及心血管事件发生率的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(5): 18-21.
- [14] Derosa G, Ragonesi P D, Fogari E, et al. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2014, 28(2): 221-229.
- [15] 杨腾舜, 李大勇, 赵晋晋, 等. 西格列汀对早期 2 型糖尿病肾病患者肾功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(19): 3690-3963.