

## 沙格列汀联合胰岛素泵短期强化降血糖治疗对2型糖尿病患者 $\beta$ 细胞分泌功能及胰岛素抵抗的影响

王宏涛, 陈培红, 丁花花

上海市奉贤区中心医院 内分泌科, 上海 201400

**摘要:** **目的** 探讨沙格列汀联合胰岛素泵短期强化降血糖治疗对2型糖尿病患者 $\beta$ 细胞分泌功能及胰岛素抵抗的影响。**方法** 选择上海市奉贤区中心医院2017年5月—2018年5月收治的101例2型糖尿病患者, 根据随机数字表法分为观察组(52例)及对照组(49例)。对照组给予胰岛素泵短期强化治疗, 观察组在对照组基础上给予二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂沙格列汀, 两组治疗疗程均为2周。对比两组患者临床疗效、治疗前后的血糖相关指标、胰岛素 $\beta$ 细胞功能变化、血糖达标时间、胰岛素日用量、低血糖发生率及血糖达标率。**结果** 治疗后, 观察组总有效率为88.5%, 显著高于对照组的73.5% ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)均明显低于治疗前, 胰岛 $\beta$ 细胞功能指数(HOMA- $\beta$ )、C肽水平(C-p2)均明显高于治疗前, 同组治疗前后比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后观察组的C-p2明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。对照组的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)治疗前后对比无统计学意义; 治疗后观察组的HOMA-IR明显低于治疗前和对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组的血糖达标时间及胰岛素日用量明显低于对照组, 血糖达标率明显高于对照组, 组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组低血糖发生率对比无统计学意义。**结论** 沙格列汀联合胰岛素泵短期强化降血糖治疗2型糖尿病可更快、平稳的控制血糖, 更好的改善胰岛 $\beta$ 细胞分泌功能及胰岛素抵抗。

**关键词:** 胰岛素泵; DPP-4抑制剂; 沙格列汀; 短期强化治疗; 2型糖尿病;  $\beta$ 细胞分泌功能

**中图分类号:** R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)11-2226-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.021

## Effects of short-term intensive hypoglycemic therapy with insulin pump combined with saxagliptin on secretion function of glandular cells and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus

WANG Hongtao, CHEN Peihong, DING Huahua

Department of Endocrinology, Central Hospital of Shanghai Fengxian District, Shanghai 201400, China

**Abstract: Objective** To investigate the effects of short-term intensive hypoglycemic therapy with insulin pump combined with saxagliptin on the secretion function of  $\beta$  cells and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (101 cases) with type 2 diabetes mellitus from May 2017 to May 2018 in Central Hospital of Shanghai Fengxian District were chosen, and who were divided into the observation group (52 cases) and control group (49 cases) according randomly number methods. The control group were given short-term intensive hypoglycemic therapy with insulin pump, the observation group were given saxagliptin on the base of control group. Patients in two groups were treated for 2 weeks. The clinical efficacy was compared, and the blood glucose indexes, changes of insulin  $\beta$  cells functions before and after treatment in two groups were compared. The time of blood glucose reaching the standard, daily dosage of insulin, incidence of hypoglycemia, and the rate of reaching the standard of blood glucose of two groups were compared. **Results** After treatment, the total efficacy of observation group was 88.5%, which was obviously higher than 73.5% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the FPG, 2 h PG of two groups were decreased than before, the HOMA- $\beta$ , C-p2 were higher than before ( $P < 0.05$ ), and the C-p2 in the observation group was higher than control group after treatment ( $P < 0.05$ ). The HOMA-IR of control group had no significant different between before and after treatment. The HOMA-IR of observation group after treatment was obviously lower than before ( $P < 0.05$ ). The reaching time of the

收稿日期: 2019-02-22

第一作者: 王宏涛(1981—), 男, 江苏南通人, 硕士, 主治医师, 研究方向为内分泌科糖尿病以及慢性并发症相关研究。Tel: 13801744617

E-mail: wanghongtao\_198103@163.com

blood glucose standard and the daily dosage of insulin in the observation group were significantly lower than control group, and the reaching rate of the blood glucose standard was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of hypoglycemia in two groups was not statistically significant. **Conclusion** The short-term enhancement of insulin pump and saxagliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus could control blood glucose more rapidly and steadily, and improve the secretion function of islet hypoxia cells and insulin resistance.

**Key words:** insulin pump; DPP-4 inhibitor; saxagliptin; short-term intensive therapy; type 2 diabetes; oocytes secretory function

目前,2型糖尿病已对人类健康造成严重威胁,其发病缓慢,合并、并发症及致残率均较高,需要终生治疗,给患者带来了巨大的经济负担<sup>[1]</sup>。有研究发现<sup>[2]</sup>,胰岛素 $\beta$ 细胞功能缺陷及胰岛素抵抗是2型糖尿病发病的关键环节,其中胰岛素 $\beta$ 细胞分泌功能缺陷是2型糖尿病发病的必要条件,胰岛素抵抗贯穿其发生、发展过程,会对患者的疾病严重程度及血糖代谢紊乱造成影响,也表明对于2型糖尿病患者保护残存的胰岛 $\beta$ 细胞功能是治疗的关键。而应用胰岛素泵通过短期持续皮下输注胰岛素治疗2型糖尿病,具有保护胰岛 $\beta$ 细胞功能的作用<sup>[3]</sup>;而基于肠促胰岛素独特的生理机制研发的口服降糖药物二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂,具有强效的降糖作用,且可保护患者的胰岛功能,从而延缓疾病的进程<sup>[4]</sup>。目前胰岛素泵联合DPP-4抑制剂治疗对2型糖尿病的研究较少,本文分析了二者对2型糖尿病患者 $\beta$ 细胞分泌功能及胰岛素抵抗的影响,以为2型糖尿病患者选择合适的治疗方法提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择上海市奉贤区中心医院2017年5月—

2018年5月收治的101例2型糖尿病患者为研究对象,纳入标准:所有患者均符合2013年《中国糖尿病防治指南》中关于2型糖尿病的诊断标准<sup>[5]</sup>,空腹血糖(FPG) $>11.1$  mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c) $>8.5\%$ ,餐后2 h血糖(2hPG) $>15.9$  mmol/L;所有患者均口服降糖药治疗效果不满意。排除标准:应用胰岛素者、严重肝肾功能障碍者、2型糖尿病外的其他类型糖尿病者、妊娠期糖尿病者、合并肿瘤者、甲状腺功能障碍者、使用烟酸、糖皮质激素、甲状腺激素、噻嗪类、 $\beta$ 肾上腺受体激动剂、 $\alpha$ 干扰素或苯妥英钠者,有急慢性胰腺炎者、有阿尔兹海默病或有意识障碍者。其中男59例,女42例,年龄37~69岁,平均年龄(56.9 $\pm$ 4.2)岁;其中吸烟史者62例,饮酒史者53例,高血压病史者23例,冠心病病史者25例,平均体质指数(BMI)为(23.9 $\pm$ 2.1)kg/m<sup>2</sup>,平均三酰甘油(TG)为(3.4 $\pm$ 0.7) mmol/L,平均总胆固醇(TC)为(5.8 $\pm$ 1.1) mmol/L。根据随机数字表法,将101例患者分为观察组(52例)及对照组(49例),两组患者的性别、年龄、吸烟史、饮酒史、合并病史等对比无统计学意义(表1)。本研究所有患者知情同意且经医院伦理委员会批准同意。

表1 两组患者一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups of patients

组别	n/例	年龄/岁	性别/例		吸烟史/例	饮酒史/例	合并疾病/例		TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )
			男	女			冠心病	高血压			
对照	49	57.1 $\pm$ 4.1	24	25	30	26	12	11	3.5 $\pm$ 0.9	6.2 $\pm$ 1.4	24.1 $\pm$ 2.5
观察	52	56.3 $\pm$ 4.3	25	27	32	27	13	12	3.3 $\pm$ 0.8	5.7 $\pm$ 1.2	23.5 $\pm$ 2.2

### 1.2 方法

所有患者入组前均行糖尿病宣教,按照营养师要求控制饮食指标,同时要求每位患者每日行半小时体力运动。对照组患者给予胰岛素泵短期强化治疗,使用Medtronic 712胰岛素泵,使用胰岛素为门冬氨酸胰岛素[诺和诺德(中国)制药有限公司生产,国药准字J20153001,规格300 U/3 mL,生产批号2018061972],所有患者均按照0.5 U/(kg·d)的剂量计算每日所需的

胰岛素总量,基础率为总量的50%,其余50%分在三餐前进行皮下泵入,根据血糖对基础率及餐前大剂量进行调整,直至患者血糖达标(FPG为3.9~7.0 mmol/L,2 h PG为3.9~10.0 mmol/L);观察组患者在对照组治疗的基础上给予DPP-4抑制剂沙格列汀(阿斯利康制药有限公司分包装,国药准字J20160069,规格5 mg,生产批号KA2256),100 mg/次,1次/d。两组患者的疗程均为2周。

### 1.3 临床疗效评价

显效:患者三高一低症状显著缓解且用药后无不良反应,同时FPG、2 h PG下降至正常,平均BMI明显降低;有效:患者三高一低症状缓解,出现轻度血糖降低症状,同时由食欲减退或轻度腹胀症状,平均FPG、2 h PG下降明显且平均BMI降低;无效:患者糖尿病症状未改善,血糖无明显下降,平均FPG、2 h PG、BMI与治疗前无变化。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

### 1.4 观察指标

所有患者于治疗后1 d清晨行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),确定患者的FPG、2 h PG、HbA1c水平、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛β细胞功能指数(HOMA-β)、C肽水平(C-p0、C-p1、C-p2、C-p3)。对比两组患者的血糖达标时间、胰岛素日用量、低血糖发生率及血糖达标率。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0软件,计数资料用 $n$ 或百分比表示,用 $\chi^2$ 检验对比分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 $t$ 检验对比分析。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效对比

治疗后,观察组总有效率为88.5%,显著高于对

照组的73.5%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.2 两组血糖、糖化血红蛋白及胰岛素β细胞功能对比

治疗后,两组的FPG、2 h PG均明显低于治疗前,HOMA-β、C-p2均明显高于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗后观察组的C-p2明显高于对照组( $P < 0.05$ )。对照组的HOMA-IR治疗前后对比无统计学意义;治疗后观察组的HOMA-IR明显低于治疗前和对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

### 2.3 两组血糖达标时间、胰岛素日用量、低血糖发生率及血糖达标率对比

治疗后,观察组的血糖达标时间及胰岛素日用量明显低于对照组,血糖达标率明显高于对照组,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表4。

表2 两组患者的临床疗效对比

Table 2 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	49	15	21	13	73.5
观察	52	27	19	6	88.5*

与对照组比较:\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表3 两组血糖、糖化血红蛋白及胰岛素β细胞功能变化对比

Table 3 Comparison on blood sugar, glycosylated hemoglobin and insulin β cell function between two groups

组别	n/例	观察时间	FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2 h PG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HbA1c/%	HOMA-IR	HOMA-β
对照	49	治疗前	13.4±3.2	19.8±5.2	9.0±2.7	3.0±0.6	59.6±6.2
		治疗后	5.7±1.4*	7.2±2.2*	9.2±3.1	2.8±0.5	109.4±14.6*
观察	52	治疗前	13.0±2.8	19.4±4.1	9.3±2.8	3.1±0.5	59.9±5.8
		治疗后	5.5±1.5*	7.1±2.0*	9.5±3.1	2.1±0.4**	110.3±13.9*

  

组别	n/例	观察时间	C-p0/(ng·mL <sup>-1</sup> )	C-p1/(ng·mL <sup>-1</sup> )	C-p2/(ng·mL <sup>-1</sup> )	C-p3/(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照	49	治疗前	1.2±0.4	2.1±0.5	2.9±0.6	3.2±1.1
		治疗后	1.2±0.3	2.2±0.7	6.1±1.7*	3.3±0.9
观察	52	治疗前	1.1±0.3	1.9±0.4	2.7±0.6	3.1±0.7
		治疗后	1.1±0.3	2.1±0.6	8.0±2.1**	3.3±0.8

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 两组血糖达标时间、胰岛素日用量、低血糖发生率及血糖达标率对比

Table 4 Comparisons on blood glucose reaching standard time, insulin daily dosage, incidence of hypoglycemia, and blood glucose rate between two groups

组别	n/例	血糖达标时间/d	胰岛素日用量/(U·d <sup>-1</sup> )	低血糖发生率/%	血糖达标率/%
对照	49	3.6±0.9	29.1±6.4	12.2	71.4
观察	52	2.4±0.7*	18.3±4.9*	9.62	88.5*

与对照组比较:\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 3 讨论

目前,随着人们生活方式的改变,糖尿病发病率持续增加,已成为继肿瘤类疾病、心血管疾病的第三个对人类健康造成影响的非传染性疾病<sup>[6]</sup>。糖尿病是由于胰岛素作用或胰岛素分泌缺陷引起的血糖升高及高血糖状态的代谢性疾病,其中2型糖尿病是最常见的一种糖尿病类型,是由于环境及遗传因素相互作用导致的,且目前其发病率逐年上升<sup>[7]</sup>。

随着人们对2型糖尿病重视程度的提高,临床上不仅要求降糖,还需要改善糖尿病患者的胰岛 $\beta$ 细胞功能及胰岛素抵抗,控制糖尿病各类并发症<sup>[8]</sup>,因此,提高2型糖尿病患者的胰岛 $\beta$ 细胞功能,改善胰岛素抵抗非常重要,本文分析了DPP-4抑制剂沙格列汀联合胰岛素泵短期强化降血糖治疗对2型糖尿病患者 $\beta$ 细胞分泌功能及胰岛素抵抗的影响。

结果表明,观察组总有效率明显高于对照组,表明胰岛素泵联合DPP-4抑制剂沙格列汀短期强化治疗的效果优于单用胰岛素泵。正常机体胰岛素分泌为快速胰岛素分泌时相(第一时相)及胰岛素 $\beta$ 细胞再分泌重新合成胰岛素(第二时相)的双时相,第一时相反应的是胰岛 $\beta$ 细胞中的胰岛素颗粒迅速释放,多在FBG $>5.6$  mmol/L时可触发,数分钟内胰岛素分泌值达到250~300 mU/L,之后迅速降糖,可用于评价患者的胰岛 $\beta$ 细胞功能<sup>[9]</sup>。在2型糖尿病发病过程中,胰岛素第一时相分泌时已受损,因其分泌相对不足,患者餐后开始出现高血糖,引起高葡萄糖毒性作用,降低了骨骼肌、肝脏、脂肪组织对葡萄糖的利用度,同时导致胰岛 $\beta$ 细胞功能出现损伤<sup>[10-12]</sup>。本文两组患者胰岛素 $\beta$ 细胞治疗前均已受损,且受损程度相似。治疗后,两组的FPG、2 h PG均明显低于治疗前,HOMA- $\beta$ 、C-p2均明显高于治疗前,且治疗后观察组的C-p2明显高于对照组,其中C-p2分泌水平可反映患者胰岛素 $\beta$ 细胞再分泌及其重新合成的能力,多由胰岛素原储备水平决定<sup>[13]</sup>,表明单用胰岛素泵短期强化与其联合DPP-4抑制剂均可改善患者胰岛 $\beta$ 细胞功能,而联合应用效果更好。主要是由于DPP-4抑制剂可以对胰岛 $\beta$ 细胞功能给予保护及恢复,使得观察组胰岛素原的储备量高于对照组,增加了C-p2的分泌水平<sup>[12]</sup>。对照组的HOMA-IR治疗前后对比无统计学意义;治疗后,观察组的HOMA-IR明显低于治疗前,表明胰岛素泵联合DPP-4抑制剂短期强化治疗可显著改善2型糖尿病患者的胰岛素抵抗,效果优于单用胰岛素泵,主要是由于DPP-4抑制剂可通过提高患者内

源性的GLP-1,来减轻胰岛素抵抗作用,抑制胰高血糖素的分泌,改善了胰岛素抵抗,而单用胰岛素泵难以降低胰岛素抵抗<sup>[14]</sup>。对照组的血糖达标时间及血糖达标率明显低于观察组,主要是由于增加了DPP-4抑制剂,增加了对患者的降糖作用。而对照组胰岛素日用量明显高于观察组,两组低血糖发生率对比无统计学意义,表明两组治疗均较为安全。

综上所述,DPP-4抑制剂沙格列汀联合胰岛素泵短期强化降血糖治疗2型糖尿病可更快、平稳的控制血糖,更好的改善胰岛 $\beta$ 细胞功能。

### 参考文献

- [1] 靳瑾,罗荔,李晓岚,等.短期胰岛素泵强化治疗对2型糖尿病患者脂糖代谢及胰岛 $\beta$ 细胞功能的影响[J].现代生物医学进展,2016,16(32):6313-6315.
- [2] 翟铁,郝凤杰,张宗群,等.短期胰岛素泵强化治疗对2型糖尿病患者血清miR-503和miR-29a表达的影响[J].中国临床研究,2017,30(11):1459-1463.
- [3] 宁改君,任卫东,董运成,等.胰岛素泵强化降糖治疗对合并冠心病的2型糖尿病患者血糖波动及胰岛素抵抗指数的影响[J].宁夏医科大学学报,2017,39(8):962-964.
- [4] 田雪品,翟铁,郝凤杰,等.初诊T2DM患者短期胰岛素泵强化治疗后后续治疗方案选择[J].山东医药,2017,57(28):25-27.
- [5] 程卫,何鼎,刘晓苑,等.早期胰岛素泵强化治疗对新诊断2型糖尿病患者疗效及胰岛细胞功能的影响[J].山西医药杂志,2017,46(11):1349-1351.
- [6] 武晋晓,和瑞婷,曹怡,等.初诊2型糖尿病患者胰岛素泵强化治疗后长期胰岛功能观察[J].解放军医药杂志,2016,28(5):1-4.
- [7] 李红,戴强,钱科威,等.多种胰岛素短期强化治疗对初发2型糖尿病患者血糖及胰岛 $\beta$ 细胞功能的影响[J].实用临床医药杂志,2016,20(11):38-41.
- [8] 周利霞.胰岛素泵短期强化治疗初诊2型糖尿病临床疗效观察[J].新乡医学院学报,2017,34(7):647-650.
- [9] 孙爱东,冯宁,井庆平.改良Homa公式评价更短期胰岛素泵强化治疗改善胰岛功能的有效性[J].中国慢性病预防与控制,2016,24(10):776-778.
- [10] 林秀红,徐明彤,麦梨芳,等.短期胰岛素强化治疗对新诊断2型糖尿病患者血浆脂蛋白相关性磷脂酶A2及分泌型磷脂酶A2水平的影响[J].中华内科杂志,2017,56(2):127-129.
- [11] 徐有伟.胰岛素泵强化治疗不同病程初诊2型糖尿病的临床观察及随访研究[J].中国现代医学杂志,2016,26(18):68-74.
- [12] 李维.短期胰岛素泵强化治疗难治性2型糖尿病的临床疗效观察[J].中国临床医生杂志,2017,45(4):40-42.
- [13] 韩辰宇,李灿,金海英,等.短期胰岛素强化治疗对2型糖尿病的疗效[J].蚌埠医学院学报,2017,42(4):465-468.
- [14] 刘春燕,白宁,张晓乐,等.DPP-4抑制剂西格列汀对2型糖尿病合并肥胖患者血清vaspin水平影响研究[J].检验医学与临床,2017,14(8):1104-1106,1110.