

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.05.016

❖ 临床研究 ❖

# 西格列汀对应用大剂量胰岛素效果欠佳的2型糖尿病的疗效分析

梁焯辉, 刘倩雯, 梁红玉, 赵凡, 区苑清, 黎惠贞

(江门市人民医院内分泌科, 广东 江门 529000)

**【摘要】目的:** 探讨联合临床一线降糖药与 DDP4 抑制剂治疗对应用大剂量胰岛素但血糖控制仍欠佳的 2 型糖尿病 (T2DM) 的临床疗效及安全性。**方法:** 将 180 例应用大剂量胰岛素效果欠佳的 T2DM 患者按照联合用药不同方案分为 A 组 (西格列汀治疗 24 周)、B 组 (二甲双胍治疗 24 周) 和 C 组 (吡格列酮治疗 24 周), 每组各 60 例。所有患者均给予胰岛素基础治疗, 每日剂量 > 50 U。评价各组治疗后的临床疗效, 检测各组治疗前后空腹胰岛素 (FINS)、餐后 2 h 胰岛素 (2 h INS)、空腹 C 肽 (FCP)、餐后 2 h C 肽 (2 h CP)、胰岛 B 细胞功能水平 (HOMA-B) 及胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。比较各组治疗前后空腹血糖 (FPG)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)。检测各组治疗前后尿素氮 (BUN)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、肌酐 (Scr) 及炎症因子血清白细胞介素 6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP) 及肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平。记录治疗过程中出现的不良反应事件。**结果:** 与治疗前比较, 治疗后 A 组总有效率为 95.0%, B 组为 91.7%、C 组为 88.3%, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后各组 FINS、2 h INS、FCP、2 h CP、HOMA-B 水平明显升高, HOMA-IR 显著降低 ( $P < 0.05$ ), A 组 HOMA-B 水平高于 B 和 C 组 ( $P < 0.05$ ); 治疗后各组 HbA<sub>1c</sub>、FPG、TG、LDL-C 水平均明显下降 ( $P < 0.05$ ), 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后各组 CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平显著降低 ( $P < 0.05$ ), 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗前后, 各组 ALT、AST、BUN 和 Scr 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); A 组低血糖等不良反应发生率为 6.7%, 低于 B 组的 23.3% 和 C 组的 25.0% ( $P < 0.05$ )。**结论:** 西格列汀相比传统口服降糖药, 在显著改善患者血糖状况的同时, 不增加低血糖等不良反应的发生率, 并对胰岛 B 细胞有潜在的保护作用, 可作为与胰岛素联合用药治疗的理想选择。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 西格列汀; 疗效; 安全性

**【中图分类号】** R977.1; R587.1 **【文献标志码】** A

## Analysis of the efficacy of high dose insulin combined with DDP4 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus

LIANG Zhuo-hui, LIU Qian-wen, LIANG Hong-yu, ZHAO Fan, QU Yuan-qing, LI Hui-zhen

(Department of Endocrinology, the People's Hospital of Jiangmen, Jiangmen 529000, Guangdong, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the clinical efficacy and safety of high dose insulin combined with DDP4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A total of 180 patients with T2DM with poor efficacy of high-dose insulin were randomly divided into group A ( $n = 60$ , 24 weeks of treatment with sitagliptin), group B ( $n = 60$ , 24 weeks of treatment with metformin) and group C ( $n = 60$ , 24 weeks of treatment with pioglitazone). All patients were given basic insulin therapy, daily dose > 50 U. After treatment, the clinical efficacy of each group was evaluated. Fasting insulin (FINS), insulin (2 hINS), fasting C-peptide (FCP), 2h C-peptide (2 hCP), islet B cell functional level (HOMA-B) and insulin resistance index (HOMA-IR) were measured before and after treatment. Fasting blood glucose (FPG), total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were compared before and after treatment in each group. Blood urea nitrogen (BUN), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), serum creatinine (Scr) and inflammatory factors serum interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) levels were measured before and after treatment in each group. Adverse events occurred during treatment were recorded. **Results:** Compared with before treatment, the total effective rate was 95.0% in group A, 91.7% in group B and 88.3% in group C after treatment, the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of FINS, 2hINS, FCP, 2hCP and HOMA-B in each group were significantly increased, while those of HOMA-IR were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The levels of HOMA-B in group A were significantly higher than those in

基金项目: 广东省江门市科技计划项目 (2018B017)

作者简介: 梁焯辉 (1979 -), 男, 副主任医师。E-mail: demo99hhh@126.com

group B and group C ( $P < 0.05$ ). After treatment, the HbA1c, FPG, TG and LDL-C levels in each group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), there was no significant difference between groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$  in each group were significantly reduced ( $P < 0.05$ ), there was no significant difference between groups ( $P > 0.05$ ). Before and after treatment, the levels of ALT, AST, BUN and Scr in each group were not significantly different ( $P > 0.05$ ). The incidence of hypoglycemia and other adverse reactions in group A was 6.7%, which was significantly lower than 23.3% in group B and 25.0% in group C ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Compared with traditional oral hypoglycemic agents, sitagliptin can significantly improve patients' blood glucose status without increasing the occurrence of hypoglycemia and gastrointestinal adverse reactions, and has the function of protecting islet B cells. It may be a better choice for combined treatment with insulin.

**[Key words]** Type 2 diabetes; Insulin resistance; Sitagliptin; Curative effect; Security

目前,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病率不断增高,而血糖控制达标率却不容乐观。T2DM 主要是由环境和遗传等多种因素共同导致的代谢紊乱性疾病,临床表现以血糖升高为主<sup>[1]</sup>。胰岛素抵抗和胰岛B细胞功能受损是诱发2型糖尿病发生发展的重要原因<sup>[2]</sup>。有效的血糖控制是目前公认的改善T2DM近远期预后的关键措施,但部分T2DM患者口服血糖药物后仍控制不佳<sup>[3]</sup>。目前,胰岛素治疗是糖尿病患者常用手段,但部分糖尿病患者存在胰岛素抵抗,导致胰岛素治疗效果欠佳,而加大胰岛素剂量血糖仍然无法得到有效的控制,对于此类患者需要联合具有增加胰岛素敏感性的药物进行治疗,以期有效控制血糖水平。治疗2型糖尿病一线主要药物为二甲双胍、吡格列酮等,而在我国一线药物治疗的糖尿病患者中,仍存在血糖控制不佳者。二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DDP-4)抑制剂西格列汀是一种新型口服降糖药,可为治疗血糖控制不佳患者提供新的选择<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨应用大剂量胰岛素后血糖控制仍欠佳的2型糖尿病患者,联合DDP4抑制剂治疗的临床疗效及安全性,望为临床治疗T2DM提供新的方法。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取江门市人民医院于2018年10月至2019年10月收治的180例2型糖尿病患者为研究对象,所有患者均符合1998年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)关于2型糖尿病诊断标准,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)高于7.0%,或空腹血糖(fasting blood-glucos, FPG)不低于7.0 mmol/L和餐后2 h血糖(blood glucose at 2 h postprandial, 2 h-PG)不低于10.0 mmol/L。纳

入标准:(1)符合WHO中有关T2DM诊断标准;(2)单用胰岛素治疗12周以上,每日剂量>50 U,血糖仍控制不佳者。排除标准:(1)1型糖尿病、妊娠糖尿病及其他类型糖尿病患者;(2)合并心、肝、肾等严重系统性疾病者;(3)合并分泌系统疾病、恶性肿瘤者;(4)合并精神病、感染性、自身免疫性疾病者;(5)近期内口服降糖类药物治疗者;(6)合并与糖尿病相关的急性并发症者。将180例患者分为3组,每组各60例。A组加用西格列汀治疗24周,B组加用二甲双胍治疗24周,C组加用吡格列酮治疗24周。各组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。本研究经医院伦理委员会批准,符合医学伦理学标准。

### 1.2 方法

所有患者均给予胰岛素治疗,每日剂量>50 U。A组加用西格列汀治疗24周,B组加用二甲双胍治疗24周,C组加用吡格列酮治疗24周,治疗分为导入期、治疗中段阶段(前12周)和治疗后段阶段。(1)导入期(第1~2周)A组应用西格列汀片(默沙东制药有限公司,0.1 g/粒)0.1 g/d;B组应用二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,0.5 g/粒)0.5 g/次,2次/d;C组应用吡格列酮胶囊(四川绿叶制药股份有限公司,30 mg/粒)30 mg/d,期间记录起始胰岛素剂量、收集观察指标和记录不良反应发生频率。(2)治疗中段阶段(前12周)按导入期治疗方案应用12周,根据血糖情况调整胰岛素剂量,记录胰岛素剂量、收集观察指标、记录不良反应发生频率。(3)治疗后段阶段(后12周)B组二甲双胍剂量增加至1 g/次,2次/d,其他两组剂量不变。根据血糖情况调整胰岛素剂量,所有患者治疗过程中均需密切监测血糖情况并及时调整胰岛素剂量,治疗过程中均未出现严重不良反应。

表1 各组一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	男/女	年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	HbA1c(%)	FPG(mmol/L)	2h-PG(mmol/L)
A组(n=60)	37/23	53.2±10.1	6.4±3.1	25.1±2.7	127±9	75±7	8.1±0.4	8.03±1.32	12.27±2.86
B组(n=60)	35/25	54.3±11.2	6.5±3.2	24.5±2.5	126±7	73±6	8.2±0.5	7.87±1.13	12.39±2.55
C组(n=60)	33/27	52.7±10.5	6.4±3.3	24.4±2.6	125±6	74±6	8.1±0.6	8.01±1.25	12.44±2.52

### 1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 显效:FPG及2h-PG持续显示为正常水平;有效:FBG及2h-PG水平较治疗前降低 $\geq 20\%$ ;无效:FBG及2h-PG水平较治疗前降低 $< 20\%$ 或升高。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 胰岛功能水平检测 于清晨采集患者治疗前后空腹静脉血5 mL,3 000 rpm离心10 min,留血清待测。采用AU680型全自动生化分析仪及配套试剂盒(美国贝克曼库尔特公司)检测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、餐后2 h胰岛素(insulin 2 h after meal, 2 h INS)、空腹C肽(fasting C-peptide, FCP)、餐后2 h C肽(C peptide 2 h postprandial, 2 hCP)、胰岛B细胞功能水平(levels of islet B cell function, HOMA-B)及胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, HOMA-IR)。

1.3.3 糖脂代谢水平检测 采用高压液相色谱法测定血清糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c);采用AU680型全自动生化分析仪及配套试剂盒(美国贝克曼库尔特公司)检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。

1.3.4 肝功能水平检测 采用日立7060型全自动生化分析仪及配套试剂盒(日本日立公司)检测尿素氮(urea nitrogen, BUN)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate amino transferase, AST)及血肌酐(serum creatinine, Scr)。

1.3.5 炎症因子水平检测 采用Model550全自动多功能酶标仪(美国BIO-RAD公司),通过酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测炎症因子血清白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)

及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平,所用试剂盒购置美国BIOTANG公司。记录治疗过程中出现的不良反应事件。其中低血糖事件,以血糖 $\leq 3.9$  mmol/L为低血糖事件,血糖 $\leq 2.8$  mmol/L并出现意识障碍或需他人协助为严重低血糖事件。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0进行统计分析。计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间的比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组临床疗效比较

治疗后,A组总有效率为95.0%,高于B组的91.7%和C组的88.3%,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 各组治疗后临床疗效比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
A组(n=60)	36(60.0)	21(35.0)	3(5.0)	57(95.0)
B组(n=60)	33(55.0)	22(36.7)	5(8.3)	55(91.7)
C组(n=60)	30(50.0)	23(38.3)	7(11.7)	53(88.3)
$\chi^2$ 值				1.745
P值				0.186

### 2.2 各组治疗前后胰岛功能水平比较

治疗前,各组FINS、2 h INS、FCP、2 h CP、HOMA-B及HOMA-IR水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,各组FINS、2 h INS、FCP、2 h CP、HOMA-B水平明显升高,HOMA-IR显著降低( $P < 0.05$ ),A组HOMA-B水平高于B和C组( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.3 各组治疗前后糖脂代谢水平比较

治疗前,各组HbA1c、FPG、TC、TG、LDL-C及HDL-C水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,各组HbA1c、FPG、TG、LDL-C水平均明显下降( $P < 0.05$ ),各组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表4。

表3 各组治疗前后胰岛功能水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FINS(mU/L)	2 hINS(mU/L)	FCP( $\mu$ g/L)	2hCP( $\mu$ g/L)	HOMA-B	HOMA-IR
A组(n=60)						
治疗前	7.1 $\pm$ 0.9	20.3 $\pm$ 2.4	1.5 $\pm$ 0.8	4.1 $\pm$ 0.3	35.8 $\pm$ 5.3	3.8 $\pm$ 0.3
治疗后	8.9 $\pm$ 1.0*	27.1 $\pm$ 2.7*	3.1 $\pm$ 0.9*	5.8 $\pm$ 0.6*	56.1 $\pm$ 6.2*#	2.1 $\pm$ 0.2*
B组(n=60)						
治疗前	7.2 $\pm$ 1.1	19.5 $\pm$ 2.5	1.6 $\pm$ 0.7	4.2 $\pm$ 0.4	36.1 $\pm$ 5.7	3.7 $\pm$ 0.3
治疗后	8.9 $\pm$ 0.8*	26.7 $\pm$ 2.6*	3.0 $\pm$ 0.8*	5.7 $\pm$ 0.5*	43.9 $\pm$ 6.1*	2.2 $\pm$ 0.2*
C组(n=60)						
治疗前	7.2 $\pm$ 0.8	20.5 $\pm$ 2.5	1.5 $\pm$ 0.9	4.1 $\pm$ 0.4	35.4 $\pm$ 5.5	3.8 $\pm$ 0.2
治疗后	8.8 $\pm$ 0.9*	27.3 $\pm$ 2.8*	3.2 $\pm$ 0.8*	5.8 $\pm$ 0.6*	44.1 $\pm$ 5.6*	2.1 $\pm$ 0.3*

\* $P < 0.05$ ,与治疗前比较, # $P < 0.05$ ,与B、C组治疗后比较。

表4 各组治疗前后糖脂代谢水平比较( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )

组别	HbA1c (%)	FPG	TC	TG	LDL-C	HDL-C
A组(n=60)						
治疗前	8.5±2.3	8.2±1.1	5.8±2.1	3.6±1.1	3.8±1.9	1.4±0.7
治疗后	5.8±1.7*	6.3±1.2*	5.6±1.6	1.6±0.8*	2.6±1.2*	1.3±0.6
B组(n=60)						
治疗前	8.6±2.4	8.3±1.3	5.8±2.0	3.7±1.4	3.7±1.5	1.5±0.8
治疗后	5.9±1.9*	6.4±1.4*	5.6±1.5	1.6±0.9*	2.7±1.3*	1.3±0.5
C组(n=60)						
治疗前	8.5±2.4	8.2±1.2	5.7±2.1	3.7±1.5	3.8±1.8	1.4±0.7
治疗后	5.8±1.8*	6.3±1.5*	5.5±1.7	1.7±1.2*	2.6±1.1*	1.3±0.5

\*P<0.05,与治疗前比较。

2.4 各组治疗前后炎症因子水平

治疗前,各组CRP、IL-6和TNF-α水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后,各组CRP、IL-6和TNF-α水平较治疗前显著降低(P<0.05),各组间比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表5。

表5 各组治疗前后炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CRP(mg/L)	IL-6(μg/L)	TNF-α(μg/L)
A组(n=60)			
治疗前	8.8±3.1	150.4±28.4	35.5±5.1
治疗后	2.6±1.3*	102.2±21.5*	31.5±3.4*
B组(n=60)			
治疗前	9.0±3.4	152.1±27.6	36.2±5.2
治疗后	2.5±1.2*	103.1±22.3*	31.8±3.7*
C组(n=60)			
治疗前	8.9±3.2	151.4±23.7	36.1±5.1
治疗后	2.7±1.5*	101.2±23.4*	30.9±2.7*

\*P<0.05,与治疗前比较。

2.5 各组治疗前后肝肾功能指标比较

治疗前后,各组肝肾功能指标ALT、AST、BUN和Scr水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。见表6。

表6 各组治疗前后肝肾功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	BUN(mmol/L)	Scr(μmol/L)
A组(n=60)				
治疗前	26.3±15.1	20.4±8.4	6.2±1.4	65.4±11.4
治疗后	25.6±15.3	19.8±8.1	5.7±1.5	64.7±10.5
B组(n=60)				
治疗前	25.9±14.7	20.6±9.1	6.3±1.8	64.5±11.6
治疗后	26.1±15.2	20.8±8.7	5.9±1.6	65.2±11.4
C组(n=60)				
治疗前	25.8±14.6	19.7±9.2	6.1±1.5	64.7±10.6
治疗后	26.4±16.3	20.5±8.3	5.8±1.7	65.6±10.9

2.6 各组治疗过程中不良事件发生情况

各组治疗过程中均未发生严重低血糖事件,A

组低血糖等不良反应发生率为6.7%,低于B组的23.3%和C组的25.0%(P<0.05)。见表7。

表7 各组治疗过程中不良事件发生情况[n(%)]

组别	低血糖	过敏	恶心	腹泻	食欲不振	呕吐	总发生率
A组(n=60)	1(1.7)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.7)	0(0.0)	1(1.7)	4(6.7)
B组(n=60)	3(5.0)	2(3.3)	3(3.3)	2(3.3)	2(3.3)	2(3.3)	14(23.3)
C组(n=60)	4(6.7)	1(1.7)	3(5.0)	1(1.7)	2(3.3)	3(5.0)	15(25.0)
χ <sup>2</sup> 值							8.237
P值							0.004

3 讨论

目前,随着生活方式的改变、工作节奏的变化,高糖、高脂、高盐的饮食摄入,2型糖尿病的发生率呈不断上升的趋势,对人类的健康已造成了严重的影响<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>表明,对患者进行良好的血糖控制,可以延缓其并发症的发生,进而提高患者的生活质量,降低医疗费用。选择合理有效方便安全的降糖方案,有利于慢病管理的上下联动,使患者的血糖控制得更好,从而降低并发症的发生。但部分糖尿病患者存在胰岛素抵抗,采用大剂量胰岛素治疗后血糖仍然控制不佳,因此需要对此类患者增加有胰岛素增敏作用的药物进行联合治疗<sup>[7]</sup>。近些年,2型糖尿病的治疗方案不断完善,患者的血糖控制总体逐渐趋于良好,但仍然有大部分患者对血糖波动控制较差,且部分传统的降血糖药物对降低患者餐后血糖波动贡献率小,不良反应较大等,导致患者的依从性较差,进而降低了治疗效果。目前,临床使用较多的糖尿病药物为噻唑烷二酮类和双胍类。噻唑烷二酮类药物容易造成患者体重增加,增加心衰发生的风险<sup>[8]</sup>;双胍类药物长期服用会导致多种不良反应,如胃肠道不适、增加乳酸含量,加大代谢综合征患者乳酸中毒的风险<sup>[9]</sup>。因此,部分患者无法长期使用噻唑烷二酮类和双胍类药物,只能加大胰岛

素的使用剂量,导致胰岛素抵抗加剧,体重明显增加。选择安全有效的降糖药对治疗胰岛素抵抗的2型糖尿病患者具有重要的意义。

DPP-4 抑制剂是一类新型的口服降糖药,可稳定肠促胰岛素、胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 和葡萄糖依赖的促胰岛素多肽 (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP) 的循环水平,从而增加葡萄糖介导的胰岛素分泌, GLP-1 也能减少胰高血糖素的分泌。DPP-4 抑制剂通过抑制 DPP-4 酶的活性,促进 GLP-1 和 GIP 的表达,进而提高血清胰岛素水平和降低血清胰高血糖素,以葡萄糖依赖的方式改善高血糖<sup>[10-11]</sup>。在2型糖尿病的治疗中,不仅要患者的血糖进行严格的控制,还应尽量减少其血糖波动幅度和不良反应的发生。另外,血脂的控制也十分的重要,安全有效、长久地改善患者的血糖血脂已成为2型糖尿病治疗及降低大血管和微血管并发症发生的重要研究方向<sup>[12-13]</sup>。二甲双胍、吡格列酮在治疗2型糖尿病中已取得显著的疗效,其作用机制为增加机体组织对胰岛素的敏感度,提高胰岛素介导的葡萄糖利用率,并抑制肝糖原异生,改善胰岛素抵抗的状态<sup>[14-15]</sup>。本研究发现,DDP-4 抑制剂西格列汀治疗2型糖尿病可取得和传统降糖药二甲双胍、吡格列酮相当的疗效。另外,西格列汀治疗后可显著提高患者胰岛功能,改善糖脂代谢水平,降低机体慢性炎症反应,且不损伤肝脏功能。此外,西格列汀治疗后 HOMA-B 水平高于 B 和 C 组,可见西格列汀能够进一步提高对胰岛 B 细胞的保护作用,增加其对葡萄糖的反应,在高糖条件下促进胰岛素分泌,从而增加组织细胞对葡萄糖的利用率<sup>[16]</sup>。对各组治疗过程中不良反应发生情况的统计发现,各组治疗过程中均未发生严重低血糖事件,但 A 组治疗过程中低血糖等不良反应发生率为 6.7%,低于 B 组的 23.3% 和 C 组的 25.0%,即西格列汀可降低低血糖发生率,但未增加胃肠道不良反应,安全性较高。

综上所述,DDP-4 抑制剂西格列汀相比传统口服降糖药,在显著改善患者血糖状况的同时,不增加低血糖等不良反应的发生,并对胰岛 B 细胞起着潜在的保护作用,可作为与胰岛素联合用药治疗的理想选择。

#### 参考文献

[1] 任伶俐,宋湛,崔素芬,等.中老年2型糖尿病患者糖尿病痛苦现状及影响因素[J].成都医学院学报,2020,15(6):725-728.

- [2] 毛倩云,王琛.慢性炎症反应在糖尿病胰岛β细胞功能损伤中作用的新进展[J].上海医学,2019,4(4):242-246.
- [3] 张静,段微,陈丹,等.添加沙格列汀治疗两种以上口服降糖药联合胰岛素血糖控制不佳2型糖尿病的疗效[J].中国药师,2018,21(7):60-63.
- [4] Moore KD, Saudek CD. Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors in patients with diabetes mellitus[J]. AM J Ther, 2008, 15(5):484-491.
- [5] Guo D, Murdoch CE, Liu T, et al. Therapeutic Angiogenesis of Chinese Herbal Medicines in Ischemic Heart Disease: A Review[J]. Front Pharmacol, 2018, 9(1):428-438.
- [6] Zhou Y, Liu S, Wang J, et al. Changes in blood glucose of elderly patients with gastric cancer combined with type 2 diabetes mellitus after radical operation and the effect of mediation adjustment for blood glucose on the recovery of gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 16(4):4303-4308.
- [7] Murai Y, Ohta T, Tadaki H, et al. Assessment of Pharmacological Responses to an Anti-diabetic Drug in a New Obese Type 2 Diabetic Rat Model[J]. Med Arch, 2017, 71(6):380-384.
- [8] Balfour PC, Rodriguez CJ, Ferdinand KC. Blood pressure and cardiovascular effects of new and emerging antidiabetic agents[J]. Curr Hypertens Rep, 2014, 16(8):455-464.
- [9] Naimi M, Vlavecshi F, Shamshoum H, et al. Rosemary Extract as a Potential Anti-Hyperglycemic Agent: Current Evidence and Future Perspectives[J]. Nutrients, 2017, 9(9):968-987.
- [10] Vlavecshi F, Young M, Tsiani E. Antidiabetic Effects of Hydroxytyrosol: In Vitro and In Vivo Evidence[J]. Antioxidants (Basel), 2019, 8(6):188-208.
- [11] Shawky LM, Morsi AA, Bana E, et al. The Biological Impacts of Sitagliptin on the Pancreas of a Rat Model of Type 2 Diabetes Mellitus: Drug Interactions with Metformin[J]. Biology (Basel), 2019, 9(1):6-12.
- [12] Katulanda P, Hill NR, Stratton I, et al. Development and validation of a Diabetes Risk Score for screening undiagnosed diabetes in Sri Lanka (SLDRISK)[J]. BMC Endocr Disord, 2016, 16(1):42-48.
- [13] Silva-Tinoco R, Cuatecontzi-Xochitiotzi T, De la Torre-Saldaña V, et al. Role of social and other determinants of health in the effect of a multicomponent integrated care strategy on type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Equity Health, 2020, 19(1):75-86.
- [14] Lee J, Hong EM, Kim JH, et al. Metformin Induces Apoptosis and Inhibits Proliferation through the AMP-Activated Protein Kinase and Insulin-like Growth Factor 1 Receptor Pathways in the Bile Duct Cancer Cells[J]. J Cancer, 2019, 10(7):1734-1744.
- [15] Park JW, Lee JH, Park YH, et al. Sex-dependent difference in the effect of metformin on colorectal cancer-specific mortality of diabetic colorectal cancer patients[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(28):5196-5205.
- [16] Wang RR, Lv ZM, Dan YP, et al. Effects of acarbose and siglitine on blood glucose fluctuation and islet β-cell function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2019, 33(2):365-374.

(收稿日期:2020-11-27

修回日期:2020-12-19)