

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.08.012

❖ 临床研究 ❖

沙格列汀片联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化患者的疗效及对炎症反应和氧化应激的影响

朱丽丽, 傅绪栋, 魏淑珍

(聊城市人民医院干部保健病房, 山东 聊城 252000)

【摘要】目的: 探究沙格列汀片联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 合并动脉粥样硬化患者的临床疗效及对炎症反应和氧化应激的影响。**方法:** 选取 187 例 T2DM 合并颈动脉粥样硬化 (AS) 患者为研究对象, 根据临床治疗方案不同分为研究组 ($n=94$) 及对照组 ($n=93$)。对照组采用阿司匹林肠溶片 + 二甲双胍治疗; 研究组在对照组基础上增加沙格列汀片治疗, 疗程均为 24 周。比较两组患者治疗前后空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (PBG)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、总胆固醇 (TC)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹胰岛素 (FINS) 水平及胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR); 血清白细胞介素-6 (IL-6)、IL-10、超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、血浆同型半胱氨酸 (Hcy)、丙二醛 (MDA) 水平; 颈动脉中层厚度 (IMT)、斑块面积及数量; 临床疗效及不良反应发生情况。**结果:** 治疗前, 两组患者各项指标比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 研究组患者 FBG、PBG、HbA1c、TG、TC、LDL-C 水平, 血清 IL-6、hs-CRP、TNF- α 、Hcy、MDA 水平, IMT、斑块面积、斑块数量及 HOMA-IR 均低于治疗前及对照组 ($P<0.05$); HDL-C、FINS、血清 IL-10 高于治疗前及对照组 ($P<0.05$)。研究组患者总有效率高于对照组 ($P<0.05$)。两组患者不良反应发生情况比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论:** 沙格列汀联合二甲双胍可有效改善 T2DM 患者糖脂代谢情况, 降低血清炎症细胞因子水平, 降低氧化应激反应, 保护胰岛 β 细胞功能, 缓解病程进展。

【关键词】 2 型糖尿病; 动脉粥样硬化; 沙格列汀; 炎症因子; 氧化应激

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A

Efficacy of saxagliptin tablets combined with metformin in the treatment of type 2 diabetic patients with atherosclerosis and its effect on inflammatory response and oxidative stress

ZHU Li-li, FU Xu-dong, WEI Shu-zhen

(Cadre Health Care Ward, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China)

【Abstract】Objective: To explore the clinical efficacy of saxagliptin tablets combined with metformin in the treatment of type 2 diabetic patients with atherosclerosis and its effect on inflammatory response and oxidative stress. **Methods:** A total of 187 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with carotid atherosclerosis (AS) were selected as the research objects, and they were divided into study groups ($n=94$) and the control group ($n=93$) according to different clinical treatment schemes. The control group was treated with aspirin enteric-coated tablets + metformin, and the study group was treated with saxagliptin tablets on the basis of the control group, the course of treatment was 24 weeks. The fasting blood glucose (FBG), postprandial blood glucose (PBG), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS), calculate the insulin resistance index (HOMA-IR), the levels of detect serum interleukin-6 (IL-6), Interleukin-10 (IL-10) high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor α (TNF- α), plasma homocysteine (Hcy), malondialdehyde (MDA), Intima-Media Thickness (IMT), plaque area and number, clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** Before treatment, there was no significant difference in the indicators between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of FBG, PBG, HbA1c, TG, TC, LDL-C, serum IL-6, hs-CRP, TNF- α , Hcy, MDA levels, IMT, plaque area and number, and HOMA-IR in the study group were lower than those before treatment and control group, HDL-C, FINS, and serum IL-10 were higher than those before treatment and control group ($P<0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The combination of saxagliptin and met-

基金项目: 山东省聊城市人民医院院级青年科研基金 (LYQN201917)

作者简介: 朱丽丽 (1988-), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: zhulili1191119@126.com

通讯作者: 魏淑珍。E-mail: taoyao1988@163.com

formin can effectively improve the glucose and lipid metabolism in patients with T2DM, reduce the level of serum inflammatory cytokines, reduce oxidative stress, protect the function of islet β cells, and alleviate the progression of the disease.

【Key words】 Type 2 diabetes; Atherosclerosis; Saxagliptin; Inflammatory factors; Oxidative stress

国际糖尿病联盟发布的第九版《糖尿病图集》数据显示,截至 2019 年全球糖尿病患者约 4.63 亿,预计到 2045 年该病人数将升高至 7 亿^[1],其中 2 型糖尿病(T2DM)是临床常见的慢性代谢疾病。随着人们物质生活的逐渐提高,生活、饮食结构及老龄化进程的加快,我国 T2DM 患者数量持续上升。T2DM 的发生与心、脑、肝肾代谢均密切相关^[2],患者由于胰岛素抵抗带来的糖脂代谢紊乱,使甘油三酯水平失调,加之代谢紊乱引发的炎症反应及氧化应激,增加患者心血管粥样硬化及心血管事件的发生风险。因此,调控 T2DM 患者血糖水平,改善患者胰岛素敏感性,促进机体恢复正常的糖脂代谢,可延缓心血管并发症的发生,改善患者预后^[3]。二甲双胍是临床治疗 T2DM 的基础药物之一,但有研究^[4]指出,大部分患者随着病程延长及胰岛 β 细胞的功能下降,二甲双胍的作用受到影响。沙格列汀是一种选择性二肽基肽酶-4(DPP-4)的抑制剂,可以在降糖的同时保护残存的胰岛 β 细胞功能,有利于 T2DM 远期控制及预后。本研究采用沙格列汀联合二甲双胍治疗 T2DM 并发动脉粥样硬化,借以观察临床疗效及其对炎症因子及氧化应激的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 2021 年 4 月聊城市人民医院收治的 187 例 T2DM 合并颈动脉粥样硬化(AS)患者为研究对象,根据治疗方案不同分为研究组($n=94$)及对照组($n=93$)。本研究经院伦理委员会批准,患者及家属均知情并同意,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 版)》^[5]中的相关诊断标准:①多饮、多食、多尿及体重下降;②随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹血糖 ≥ 7 mmol/L。(2)颈动脉粥样硬化符合《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》中的相关标准,并经冠状动脉造影确诊患者。(3)患者入院时病情稳定,无急性抢救等处理。排除标准:(1)合并 1 型糖尿病或糖尿病酮症中毒患者;(2)合并不稳定型心绞痛或有心脏手术史患者;(3)合并心律失常、充血性心力衰竭等患者;(4)合并严重感染患者;(5)合并精神类疾病或语言沟通障碍患者;(6)酗酒或对实验药物过敏者;(7)临床资料不全或依从性差者。(8)未按照实验设计计量或周期服用的患者;(9)无

法完成随访或无法联系患者。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	研究组($n=94$)	对照组($n=93$)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	46/48	45/48	0.006	0.940
年龄(岁)	61.68 \pm 10.33	60.70 \pm 11.05	0.628	0.531
身高(cm)	166.32 \pm 8.57	165.31 \pm 8.68	0.799	0.425
体重(kg)	70.44 \pm 14.60	70.88 \pm 12.46	0.222	0.825
BMI(kg/m ²)	25.29 \pm 3.69	25.78 \pm 2.96	1.005	0.316
糖尿病病程(年)	10.38 \pm 4.14	11.14 \pm 5.13	1.115	0.266
颈动脉粥样硬化病程(年)	3.15 \pm 1.13	3.14 \pm 1.37	0.054	0.957
高血压史	58(61.70)	54(58.06)	0.28	0.612
高血脂史	52(55.32)	55(59.14)	0.279	0.598
冠心病史	16(17.02)	15(16.13)	0.027	0.870
高尿酸血症史	29(30.85)	20(21.51)	2.112	0.146
外周血管病变史	10(10.64)	13(13.98)	0.484	0.487
吸烟史	37(39.36)	34(36.56)	0.156	0.693
饮酒史	42(44.68)	44(47.31)	0.130	0.718

1.2 方法

两组患者入组后均进行常规处理,糖尿病患者进行血糖、血脂控制,戒烟戒酒,控制高糖高脂肪饮食,加强运动,对血糖、血压检测、糖尿病足预防等进行健康教育。对照组患者采用口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司)100 mg,1 次/d + 二甲双胍(中美上海施贵宝制药有限公司)0.5 g,3 次/d;研究组患者在对照组基础上增加口服沙格列汀片(AstraZeneca Pharmaceuticals LP)0.5 g,1 次/d。疗程均为 24 周。另嘱患者治疗周期结束后来医院复查。

1.3 观察指标

(1)血糖及血脂指标:采集患者治疗前及连续治疗 24 周后(检查前 12 h 禁食、禁药,采血时间基本相同)清晨空腹静脉血 10 mL,3 500 rpm 离心 10 min,取上清液置于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 待测。采用全自动生化分析仪(迈瑞,BS-350S)测量空腹血糖(FBG)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平;采用化学发光法检测空腹胰岛素(FINS),并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = $[(\text{FINS} \times \text{FBG}) / 22.5]$;另抽血检验餐后 2 h 血糖(PBG)情况,本实验试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司,实验严格按照说明书操作。(2)炎症因子水平:采用酶联免疫吸附法检测(试剂盒购自武汉基因美生物科技有限公司)白细胞介素-6(IL-6)、IL-10 超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平;采用高效液相色谱-荧光法测定血

浆同型半胱氨酸(Hcy)水平。(3)氧化应激及颈动脉粥样硬化指标:由同一位资深影像医生运用多功能彩超仪(飞利浦,HD5)进行颈动脉超声检查,将探头测量频率调整至7~10 MHz,取颈部总动脉球部膨大起始处下方10 mm内最厚处测定颈动脉中层厚度(IMT)(扫描图像中颈动脉腔内膜表面与外膜上层回声线前缘间的垂直距离),同时记录斑块面积及数量,并连续测量3次,取均值纳入数据。采用免疫比浊法检测血清丙二醛(MDA)。(4)临床疗效^[6]:①治愈:患者临床病症消失,颈动脉厚度变薄,血管腔通畅宽敞;②显效:血糖、血脂指标接近正常范围,蛋白质及糖脂代谢紊乱改善;颈动脉斑块明显减少,血管腔血流较通畅;③有效:血糖、血脂指标均得到有效控制,颈动脉粥样硬化有一定改善;④无效:患者临床指征改善不明显,胰岛素抵抗引起的蛋白质、糖脂代谢紊乱无改善,颈动脉粥样硬化几乎无

改善或加重趋势。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数×100%。(5)不良反应发生情况:包括头晕、恶心、呕吐、皮疹、心律失常等。

1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖血脂指标比较

治疗前,两组患者血糖、血脂各项指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,研究组患者FBG、PBG、HbA1c、TG、TC、LDL-C水平及HOMA-IR均低于治疗前及对照组($P < 0.05$);HDL-C、FINS高于治疗前及对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者血糖血脂指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FBG(mmol/L)	PBG(mmol/L)	HbA1c(%)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	FINS(pmol/L)	HOMA-IR
研究组(n=94)									
治疗前	14.41±2.19	15.20±1.03	11.49±0.88	2.30±0.35	6.34±1.19	1.81±0.54	3.86±1.13	4.52±0.41	4.42±0.81
治疗后	6.47±0.52*	8.72±0.67*	6.13±0.77*	1.13±0.29*	4.24±1.27*	2.42±1.16*	1.78±0.51*	18.83±2.27*	2.30±0.51*
对照组(n=93)									
治疗前	14.66±2.30	15.33±1.14	12.03±0.92	2.34±0.44	6.22±1.32	1.86±0.44	3.74±1.08	4.47±0.56	4.48±0.64*
治疗后	6.99±0.44*	9.65±0.63*	6.94±0.65*	1.83±0.21*	5.07±1.13*	2.01±0.57*	2.29±0.68*	14.43±1.88*	2.92±0.62*
t 值	7.387	9.775	7.766	18.883	4.723	3.03	5.81	14.425	7.471
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比; t 值、 P 值为治疗后组间比较。

2.2 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清各炎症因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,研究组血清IL-6、hs-CRP、TNF- α 、Hcy水平均低于治疗前及对照组($P < 0.05$);血清IL-10水平高于治疗前及对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者血清炎症反应相关细胞因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6(pg/L)	IL-10(pg/L)	hs-CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)	Hcy(μ mol/L)
研究组(n=94)					
治疗前	21.35±4.32	9.84±2.31	19.74±5.01	110.73±20.44	26.23±3.39
治疗后	11.04±2.21*	18.10±2.07*	10.12±2.18*	79.07±10.52*	14.01±2.13*
对照组(n=93)					
治疗前	20.77±3.04	9.71±2.50	22.03±5.25	113.08±22.14	25.75±3.08
治疗后	19.25±2.07*	14.19±2.26*	15.04±3.36*	88.31±10.01*	17.73±3.04*
t 值	26.211	12.340	11.890	6.152	9.700
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比; t 值、 P 值为治疗后组间比较。

2.3 两组患者氧化应激及颈动脉粥样硬化指标比较

治疗前,两组患者氧化应激及颈动脉粥样硬化指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,研究组患者血清MDA水平、IMT、斑块面积及斑块数量均低于治疗前及对照组($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者氧化应激及颈动脉粥样硬化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA(nmol/L)	IMT(mm)	斑块面积(mm ²)	斑块数量(个)
研究组(n=94)				
治疗前	17.44±2.35	1.88±0.57	21.54±3.36	2.19±0.40
治疗后	8.86±2.31	0.94±0.11	15.21±1.37	1.14±0.35
对照组(n=93)				
治疗前	16.73±3.27	1.92±0.36	22.08±3.44	2.60±0.49
治疗后	10.80±2.94*	1.01±0.20*	17.71±3.11*	1.97±0.31*
t 值	5.022	2.985	7.127	17.203
P 值	<0.001	0.003	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比; t 值、 P 值为治疗后组间比较。

2.4 两组患者临床疗效比较

研究组患者总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率
研究组 ($n=94$)	10(10.64)	45(47.87)	32(34.04)	7(7.45)	92.55(87)
对照组 ($n=93$)	6(6.45)	40(43.01)	30(32.26)	17(18.28)	81.72(76)
χ^2 值					4.904
P 值					0.027

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间, 研究组患者出现头晕、恶心呕吐 1 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 2.13%; 对照组患者出现心律失常 2 例, 皮疹 1 例, 头晕、呕吐 1 例, 不良反应发生率为 4.30%。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

本研究结果显示, T2DM 并发 AS 患者经规范化治疗后, 血糖、血脂各项指标较治疗前均明显改善 ($P < 0.05$), 血清 IL-6、TNF- α 、Hcy 等炎症相关因子水平均明显降低 ($P < 0.05$), IL-10 水平升高 ($P < 0.05$), MDA 水平降低 ($P < 0.05$), IMT、斑块面积及斑块数据量均明显下降 ($P < 0.05$)。提示两种治疗方式均可改善免疫功能, 降低氧化应激反应, 改善动脉功能, 但沙格列汀联合二甲双胍治疗各项指标改善情况更佳 ($P < 0.05$)。

糖尿病分为 1 型糖尿病、T2DM 和特殊类型糖尿病等, 1 型糖尿病由胰岛素分泌绝对不足引起, T2DM 是由胰岛素分泌相对不足或受体受限引起的^[7-8], 由此可知, 胰岛 β 细胞受损是糖尿病发生的中心因素。由于糖尿病患者体内游离脂肪酸过多, 一方面造成脂肪酸以为沉积, 造成神经酰胺及一氧化碳生成及释放增加, 促进胰岛细胞的凋亡^[9]; 另一方面, 通过增加肝糖原输出妨碍葡萄糖的清除, 刺激胰岛细胞, 逐步促成胰岛素抵抗^[10]。此外, 游离脂肪酸可通过抑制葡萄糖进入细胞及氧化过程, 抑制肌糖原的合成, 造成血糖异常升高和糖异生代谢紊乱; 通过降低酪氨酸激酶活性, 抑制胰岛受体底物的表达及生物活性, 加重糖代谢紊乱及胰岛素抵抗形成^[11]。而紊乱的糖脂代谢过程是机体发生 AS 的重要病理基础^[12], 其早期病理即表现为血管内膜下层出现平滑肌细胞及泡沫细胞, 并发生胆固醇等脂质类物质异常沉积。因此临床通过结合饮食调整及降糖药物, 减低血糖对胰岛 β 细胞的刺激, 降低血浆游离脂肪酸水平, 恢复机体正常的糖脂代谢功能,

延缓 AS 的发生。本研究结果显示, 两组患者经过规范化治疗后, FBG、PBG、TG、TC、HbA1c、LDL-C 水平均明显低于治疗前 ($P < 0.05$); HDL-C 水平均高于治疗前 ($P < 0.05$)。同时近年来的研究^[13]指出, 炎症反应及氧化应激在 T2DM 及 AS 的发生发展中均发挥重要影响。

T2DM 患者机体内慢性炎症反应由多种细胞因子介导发生, 细胞免疫在该病进程中被过度激活, 使患者体内炎症因子水平失衡。IL-6 可参与机体炎症反应过程, 并可通过调控凋亡控制脂肪和肌肉的总量, 是机体能量代谢平衡的重要调节因子。研究^[14]显示, IL-6 可同时由免疫活性细胞或脂肪及肌细胞分泌, 且肥胖患者体内 IL-6 的水平更高; 与健康机体相比, IL-6 升高并伴有 IL-1 β 升高的人群更易发展为 T2DM。TNF- α 参与并介导机体生长、炎症、细胞毒性、免疫调节等多项生命活动的重要细胞因子。有文献^[15]指出, TNF- α 激活胰岛内的巨噬细胞, 释放 IL-1, 诱导一氧化氮合酶在胰岛 β 细胞中的表达, 促进一氧化氮合酶及一氧化氮的大量释放, 抑制胰岛素发挥作用。hs-CRP 是机体感染或组织损伤后肝脏分泌的一种急性蛋白, 而与健康机体相比, T2DM 患者体内 hs-CRP 也处于异常高水平。T2DM 患者胰岛素抵抗过程刺激 TNF- α 的过表达, 使其在血循环中的水平异常升高, 并刺激肝脏通过抑制胰岛素受体酪氨酸激酶活性, 加重胰岛素抵抗; 高血糖环境刺激胰岛细胞大量合成释放 IL-6, IL-6 通过促进 B 淋巴细胞分化产生过量 IgG, 并与其他细胞因子共同产生细胞毒性作用, 使胰岛细胞凋亡^[16]。Hcy 可通过上调 IL-6 等炎性细胞因子, 促进血管内皮黏附因子的表达, 加快泡沫细胞的形成。随着血糖水平升高, 患者体内糖基化产物增加, 血管内皮受损, 血管平滑肌细胞增殖进程加快^[17]。但有研究^[18]指出, 在斑块患者体内 IL-6、TNF- α 、CRP 均呈高水平, 而 IL-10 呈低表达。因此, IL-10 可能通过抑制 TNF- α mRNA 下调其表达水平, 降低促炎因子释放, 减少细胞粘附因子表达, 抑制血栓形成, 降低一氧化氮合成量等过程, 发挥保护机制。本研究结果也显示, 两组患者治疗后血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP、Hcy 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$); IL-10 水平升高 ($P < 0.05$)。

胰岛素抵抗造成的糖脂代谢紊乱, 刺激高活性反应分子性氧簇 (ROS) 和活性氧簇 (RNS) 的生成, 激活体内氧化应激机制, 而胰岛 β 细胞是重要靶点^[19]。ROS 可直接损伤胰岛 β 细胞促进凋亡, 并可干预胰岛素信号通路, 抑制胰岛 β 细胞发挥作用。脂质过氧化可直接损伤内皮细胞, 破坏 PGI2/TXA2

平衡,促进血小板聚集及 LDL 修饰机能,促进 AS 进展^[20]。MDA 是观察机体氧化应激的常规指标,可以反应脂质过氧进程。本研究结果显示,两组患者治疗后血清 MDA 水平及 IMT、斑块面积及斑块数量均明显下降。但在上述结果比较中,沙格列汀联合二甲双胍的研究组结果表现更为突出。沙格列汀是 DPP-4 的抑制剂,通过延缓胰升血糖素样肽-1 的降解,进而促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素;抑制胰岛 α 细胞释放胰高血糖素,降低血糖浓度。临床上常将沙格列汀与二甲双胍联用,发挥两者作用机制互补、糖尿病多重病理生理缺陷的优点^[21]。近年来研究^[22]显示,沙格列汀可能对心血管疾病发挥作用。该研究指出,DPP-4 在内皮细胞中的表达受氧气和葡萄糖耗竭/复氧(OGD/R)诱导,而 OGD/R 是促进内皮损伤、线粒体功能障碍的重要因子,其通过激活炎症通路及促炎因子的合成及释放,激活并诱导血管黏附因子的黏附作用。该研究证实,沙格列汀可减轻 OGD/R 诱导的细胞死亡,改善细胞氧化应激反应,通过抑制 OGD/R 触发的脂肪酸次级产物产生的细胞毒性及基因毒性;降低 IL-6、TNF- α 、血管黏附因子、单核细胞趋化因子的释放,进而发挥血管内皮细胞的保护作用。

综上所述,沙格列汀与二甲双胍联用可有效改善 T2DM 患者糖脂代谢情况,降低血清炎症细胞因子水平,降低氧化应激反应,保护胰岛 β 细胞功能,缓解病程进展。

参考文献

[1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843.

[2] 郑晓玲. 2 型糖尿病的代谢组学研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(1): 97-101.

[3] 冯佳, 齐婷, 王述进, 等. 加味六黄汤联合西格列汀对初诊 2 型糖尿病病人血清炎症因子及氧化应激产物的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(15): 2460-2463.

[4] 段苗, 高明松. 吡咯列酮二甲双胍片改善 2 型糖尿病患者颈动脉斑块的临床研究 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(4): 307-308.

[5] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 9(8): 5-7.

[6] 李乐, 黄丽霞, 刘娟丽, 等. 丁苯酞软胶囊联合血管通治疗急性脑梗死合并 2 型糖尿病的疗效及其对患者颈动脉粥样硬化及

炎症因子的影响 [J]. *海南医学*, 2021, 32(8): 966-969.

[7] Zhu FY, Dong ZW, Zhu WY, *et al.* Advances in diabetes drugs and their synthesis [J]. *Journal of Fermentation Technology*, 2016, 45(3): 175-181.

[8] Xu Y, Wang LM, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959.

[9] 姜一真. 游离脂肪酸、脂毒性 与 2 型糖尿病关系的研究进展 [J]. *西北国防医学杂志*, 2003, 24(3): 217-218.

[10] Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, *et al.* A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2003, 52(10): 2461-2474.

[11] 郑文艺, 王泽民, 张敏桥. 二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化患者临床疗效及其对血糖水平和临床生化指标的影响 [J]. *中国基层医药*, 2017, 24(23): 3647-3651.

[12] 毛琦, 项朝君, 童武阳, 等. 冠状动脉粥样硬化患者血清 Klotho 与糖脂代谢紊乱的相关性研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(3): 238-243.

[13] 吴海花, 熊萍, 邹辣, 等. 瑞芬太尼调节 2 型糖尿病并动脉粥样硬化大鼠炎症反应、氧化应激和脂代谢 [J]. *免疫学杂志*, 2019, 35(10): 860-866.

[14] 袁姿, 杨婷, 陈玲, 等. 2 型糖尿病合并肥胖患者血清 TLR4、IL-6 水平变化及其意义 [J]. *山东医药*, 2019, 59(32): 45-47.

[15] Kwon G, Xu G, Marshall CA, *et al.* TNF- α -induced pancreatic beta-cell insulin resistance is mediated by nitric oxide and prevented by 15-deoxy-delta12, 14-prostaglandin J2 and aminoguanidine. A role for PPAP- γ activation and iNOS expression [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(26): 18702-18708.

[16] 李慧, 邹大进. 2 型糖尿病及肥胖与慢性炎症因子 [J]. *第二军医大学学报*, 2003, 24(11): 1244-1246.

[17] Geng H, Zhang X, Wang C, *et al.* Even mildly elevated TSH is associated with an atherogenic lipid profile in postmenopausal women with subclinical hypothyroidism [J]. *Endocr Res*, 2015, 40(1): 1-7.

[18] 孙钧, 郑继伟, 贾凡, 等. 2 型糖尿病患者血清 IL-10 水平与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(5): 548-551, 554.

[19] 颜薇, 陈秋. 2 型糖尿病/胰岛素抵抗炎症机制的浅析 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(9): 2299-2300.

[20] 何青松, 刘大男, 谭娟. 鸢尾素对高脂饮食诱导 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化形成的影响及其机制 [J]. *山东医药*, 2020, 60(22): 39-43.

[21] 陆菊明. 沙格列汀和二甲双胍缓释片治疗 2 型糖尿病的研究进展 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(1): 91-94.

[22] Zeng X, Li X, Chen Z, *et al.* DPP-4 inhibitor saxagliptin ameliorates oxygen deprivation/reoxygenation-induced brain endothelial injury [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(10): 6316-6325.

(收稿日期: 2022-02-25

修回日期: 2022-03-27)