

沙格列汀联合二甲双胍对新诊断 2 型糖尿病患者血清炎症因子及胰岛 β 细胞功能的影响分析

刘曙艳*, 周雪红, 李勇峰

(河南理工大学第一附属医院 河南焦作市第二人民医院内分泌科, 河南 焦作 454000)

摘要: 将 2 型糖尿病患者共 80 例分为对照组($n=40$)和观察组($n=40$), 对照组患者给予二甲双胍治疗, 观察组患者给予沙格列汀联合二甲双胍治疗。两组患者治疗后空腹及餐后 2 小时血糖、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平较治疗前均明显降低($P<0.05$), 可溶性类肿瘤坏死因子细胞凋亡诱导剂(sTWEAK)较治疗前明显升高($P<0.05$), 且对照组与观察组患者治疗后血糖控制指标及炎症因子间差异有显著性($P<0.05$), 且观察组患者的糖化血红蛋白达标率更高; 两组患者治疗后胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平均明显降低($P<0.05$)而胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)明显升高($P<0.05$), 且与对照组患者相比, 观察组患者的上述指标变化更显著($P<0.05$)。因此, 沙格列汀联合二甲双胍可以纠正新诊断 2 型糖尿病患者炎症因子水平、改善胰岛 β 细胞功能, 有效控制血糖。

关键词: 沙格列汀; 2 型糖尿病; 炎症因子; β 细胞功能; 胰岛素抵抗

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Effect of sagliptin and metformin on serum inflammatory factor and islet beta cell function in newly diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus

LIU Shuyan*, ZHOU Xuehong, LI Yongfeng

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Henan Polytechnic University, Jiaozuo Second People's Hospital, Jiaozuo 454000, Henan, China)

Abstract: Type 2 diabetes patients were divided into two groups according to the treatment method: control group ($n=40$) and observation group ($n=40$). The patients in the control group were treated with metformin, while the patients in the observation group were treated with sagliptin and metformin. The results showed that the levels of fasting blood glucose, Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) and soluble TNF-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and significantly higher than those before treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, there were significant differences in blood sugar control indicators and inflammatory factors after treatment in the observation group ($P<0.05$), and the rate of glycosylated hemoglobin reaching the standard was higher. After treatment, the levels of Homeostasis model assessment (HOMA-IR) in the control group and the observation group decreased significantly ($P<0.05$), while index of β -cell function in HOMA (HOMA- β) increased significantly ($P<0.05$). Compared with the control group, the changes of the above indexes in the observation group were more significant ($P<0.05$). So Sagliptin combined with metformin can effectively reduce leptin level and improve islet beta cell function in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus.

Key words: sagliptin; metformin; type 2 diabetes mellitus; leptin; beta cell function; insulin resistance

糖尿病及其并发症是影响人类健康和生存的主要杀手, 其发病率和死亡率有逐年升高的趋

势^[1-2]。糖尿病患者主要表现为血糖水平异常升高和胰岛 β 细胞功能异常, 发病过程与环境、遗传、饮食密切相关^[3]。二甲双胍能够抑制肠壁细胞对糖分的摄取、降低肝脏、肾脏的糖异生作用, 提高外周组织对葡萄糖的利用度进而达到降低血糖的作

收稿日期: 2019-04-12; 修回日期: 2019-07-06

基金项目: 河南省高校基本科研(项目编号: NSFRF170706)。

* 通信作者, E-mail: lsy831108@163.com.

用^[4]。沙格列汀为二肽基肽酶抑制剂,通过选择性抑制二肽基肽酶、提高内源性胰高血糖素样肽 1 和葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽水平发挥调节血糖的作用^[5]。本研究分析沙格列汀联合二甲双胍对新诊断 2 型糖尿病患者血清炎症因子及胰岛 β 细胞功能的影响,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以本院 2018 年 1 月至 2019 年 1 月收治的新诊断 2 型糖尿病患者为研究对象。纳入标准:所有患者均符合糖尿病诊断标准(1999 年 WHO 诊断标准),即空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) ≥ 7.0 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 $\geq$ 糖后 1 mmol/L;排除标准:肾功能异常患者(男性肾小球滤过率 > 137.5 mL/min 或女性 > 123.8 mL/min 患者);明显的肝功能异常或器质性病变患者;并发恶性肿瘤患者;妊娠期或哺乳期患者;凝血功能障碍或血液系统疾病患者。80 例患者按不同的治疗方法均分为两组。对照组中男 22 例,女 18 例,年龄 46 ~ 77 岁,平均 62.1 ± 11.7 岁,病程 1 ~ 2 年,平均 1.2 ± 0.7 年;观察组中男 23 例,女 17 例,年龄 46 ~ 78 岁,平均 62.4 ± 11.5 岁,病程 1 ~ 2 年,平均 1.2 ± 0.6 年。两组研究对象在性别比例、平均年龄、病程等一般资料方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究所有患者均知情同意并符合医院伦理委员会要求。

1.2 治疗方法

对照组患者给予二甲双胍片(格华止,0.5 g/次,每日两次)治疗,观察组患者在对照组基础上联合沙格列汀片(安立泽,5 mg/次,每日一次)治疗。治疗过程中根据患者血糖的控制情况适当调整给药剂量。两组患者均接受治疗 3 个月。两组患者的饮食食谱(均食用清淡、易消化的蛋白含量高的食物确保营养均衡)及运动(均进行快走、跳舞等

低运动强度但持久的有氧运动)均一致。分析两组患者的治疗效果。

1.3 观察指标

分析两组患者治疗前后空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后 2 小时血糖(PBG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c),应用 ELISA 法测定血清肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、可溶性类肿瘤坏死因子细胞凋亡弱诱导剂(soluble TNF-like weak inducer of apoptosis, sTWEAK)(由武汉华美生物工程有限公司提供);胰岛素采用液相平衡竞争放射免疫分析法测定。FPG、PBG 及 HbA1c 变化采用日立 7600-030 生化分析仪进行检测。胰岛 β 细胞功能 = $20 \times$ 空腹胰岛素(uU/mL) / [空腹血糖(mmol/L) - 3.5];胰岛素抵抗指数(Homoeostasis model assessment, HOMA-IR) = 空腹胰岛素(uU/mL) $\times$ 空腹血糖(mmol/L) $\div 22.5$ 。WHO 定义胰岛素抵抗指数超过 4.2 为胰岛素抵抗。统计低血糖发生率及 HbA1c 达标率,其中低血糖定义为血糖值 ≤ 3.9 mmol/L, HbA1c ≤ 7.0 设为达标值^[6]。所有操作均严格按照说明书进行。

1.4 统计分析

数据统计采用 SPSS20.0 统计软件完成,计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,两组间比较采用 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血糖控制水平变化

两组患者 FBG、PBG 及 HbA1c 水平在治疗前比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),但两组患者治疗后与治疗前比较,FBG、PBG 及 HbA1c 水平均显著下降($P < 0.05$)。在接受治疗后两组患者 FBG、PBG 及 HbA1c 水平组间比较,差异存在显著性($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后血糖控制水平变化

组别	PBG (mmol/L)		FBG (mmol/L)		HbA1c (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23.5 $\pm$ 3.64	19.2 $\pm$ 4.58 ^a	8.98 $\pm$ 1.05	8.15 $\pm$ 0.58 ^a	10.5 $\pm$ 1.85	8.56 $\pm$ 1.33 ^a
观察组	23.7 $\pm$ 5.22	14.5 $\pm$ 2.96 ^a	8.94 $\pm$ 1.15	7.58 $\pm$ 0.96 ^{ab}	10.8 $\pm$ 1.69	8.05 $\pm$ 1.36 ^{ab}

与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ ($n = 40$)

2.2 两组患者低血糖发生率及 HbA1c 的达标率

两组患者治疗期间均未发现低血糖,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组 HbA1c 的达标率为 50% (20 例),明显高于对照组 HbA1c 的达标率的 30% (12 例)($P<0.05$)。

2.3 两组患者治疗前后炎症因子水平的变化

两组患者的 TNF- α 及 sTWEAK 水平在治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照组患者在治疗后与治疗前比较, TNF- α 水平显著下降而 sTWEAK 明显升高($P<0.05$);观察组患者接受治疗后上述因子水平与治疗前比较变化更明显($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后炎症因子水平的变化

组别	TNF- α (ng/mL)		sTWEAK (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42.5 $\pm$ 9.22	36.5 $\pm$ 4.85 ^a	183.69 $\pm$ 11.78	225.89 $\pm$ 18.98 ^{ab}
观察组	43.1 $\pm$ 7.15	26.6 $\pm$ 5.55 ^a	182.65 $\pm$ 12.12	268.45 $\pm$ 21.13 ^{ab}

与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ ($n=40$)

2.4 两组患者治疗前后胰岛 β 细胞功能水平的变化

两组患者经治疗后 HOMA-IR 明显降低($P<0.05$)而 HOMA- β 明显升高($P<0.05$),且与对照组相比,观察组患者的上述指标变化更明显($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 β 细胞功能水平的变化

组别	HOMA- β		HOMA-IR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30.48 $\pm$ 6.93	35.99 $\pm$ 7.17 ^a	4.85 $\pm$ 0.66	2.50 $\pm$ 0.69 ^{ab}
观察组	30.05 $\pm$ 5.22	44.48 $\pm$ 6.93 ^a	4.90 $\pm$ 0.96	2.08 $\pm$ 0.45 ^{ab}

与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ ($n=40$)

3 讨 论

随着人口老龄化的加剧,糖尿病的发病率和死亡率有逐年升高的趋势。新诊断糖尿病患者通过积极的治疗,能够有效延缓病程的进展及并发症的发生。二甲双胍是治疗糖尿病的一线药物,在减轻体重和降低胰岛素抵抗的同时发挥降糖作用。沙格列汀为二肽基肽酶 4 抑制剂,能够阻断胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 降解、调节胰

胰岛素的分泌,从而发挥控制血糖的作用。已有的证据显示二肽基肽酶 4 抑制剂 (dipeptidyl peptidase 4, DPP-4) 在有效控制 T2DM 伴代谢性肥胖 (MONW) 患者血糖的同时,可降低其脂质率,减轻抵抗,改善患者慢性炎症状态^[7]。以往的研究证实 DM 患者治疗过程中,沙格列汀对患者 FPG、2hPG、HbA1c 水平均有改善效果,同时可降低患者自身 TNF- α 的水平,且对患者的不良反应小^[8]。在分析联合沙格列汀治疗老年糖尿病对炎症因子和单个核细胞 PI3K-Akt 通路的影响研究中也发现沙格列汀可以缓解外周炎症免疫反应,并显著上调外周血单核细胞的 PI3K 和 Akt 磷酸化水平,提示沙格列汀在改善外周血高血糖状态时,进一步恢复 PI3K/Akt 磷酸化活化水平,参与抑制炎症反应^[9]。sTWEAK 在免疫系统介导的组织损伤和疾病的病理生理学过程中,它的表达涉及细胞增殖,细胞凋亡,细胞因子产生,血管生成和介导的免疫损伤^[10]。根据一项前瞻性病例对照研究,血清 sTWEAK 水平降低可用于预测 T2DM。在这项研究中,与健康组相比,在 T2DM 组中发现较低的 sTWEAK 水平,表明 sTWEAK 浓度与 T2DM 之间存在联系^[11]。在本项研究中,发现沙格列汀联合二甲双胍在降低血糖的同时更能抑制炎症因子。

胰岛素抵抗及 β 细胞功能异常是 2 型糖尿病的典型特征,药物治疗 2 型糖尿病的效果与改善胰岛素抵抗及 β 细胞功能的作用密切相关^[12-13]。研究发现应用沙格列汀联合二甲双胍治疗老年 T2DM 患者,可增加胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗,有效控制患者血糖水平^[14]。本研究中对对照组和观察组患者经治疗后 HOMA-IR 水平均明显降低而 HOMA- β 明显升高,且与对照组患者相比,观察组患者的上述指标变化更显著,提示两者连用能更好地改善胰岛素抵抗及 β 细胞功能。在以后的研究中将从动物模型中对该结论进行验证,并对胰岛的病理结构变化及相关蛋白表达和定位的变化进行分析,为进一步阐明其作用机理提供参考。

参考文献:

- [1] 吴金婵,陈娟,冯光球. 利拉鲁肽联合门冬胰岛素对血糖控制不佳 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗的影响[J]. 兰州大学学报(医学版),2018(6):40-4.
- [2] 何殿,高银婷,姜东芹. 胰岛素泵强化治疗对新诊断 2 型糖尿病患者血糖控制及胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 医学综述,2018,24(23):4768-72.

(下转第 541 页)

染源并发 BSI 的病原谱差异也较大,临床应及时了解本院或本地区 BSI 的临床分布和病原菌的流行特征,这对 BSI 的初始经验性治疗具有重要的参考价值,因为 BSI 患者及时有效的抗生素治疗是提高患者预后转归的关键。

参考文献:

- [1] 周庭银,倪语星,王明贵,等. 血流感染实验室诊断与临床诊治[M]. 上海:上海科学技术出版社,2011:1-200.
- [2] 沈晓明,王卫平,常立文,等. 儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2018:1-477.
- [3] LODISE TP, ZHAO Q, FAHRBACH K, et al. A systematic review of the association between delayed appropriate therapy and mortality among patients hospitalized with infections due to *Klebsiella pneumoniae* or *Escherichia coli*; how long is too long? [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1):625-36.
- [4] 陈森,江唯波,韩贤达,等. 2014-2017 年医院血流感染病原菌分布及耐药性变迁[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(23):3532-5.
- [5] 范蓉,武智聪,杨淑岭,等. 医院血流感染的病原菌分布及抗菌药物的耐药性研究[J]. 中国药事,2018,32(6):804-9.
- [6] 叶丽艳,袁培,马艳宁,等. 216 例混合血流感染患者的病原菌分布及耐药分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(4):750-3.
- [7] 张盼,谢守军,温海楠. 1113 株血流感染分离病原菌状况及耐药性特征[J]. 临床荟萃,2019,34(2):148-53.
- [8] 秦瑞峰. ERCP 术后血流感染的危险因素、病原学分布及耐药基因分型研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2016:1-30.
- [9] 梁荣杰,陈增谋,胡春勇,等. 输尿管软镜碎石术后尿源性脓毒血症发生的相关危险因素分析[J]. 现代医学,2017,45(10):1413-6.
- [10] 玉苏甫·艾比布力,哈木拉提·吐送,王峰,等. 输尿管软镜碎石术并发尿源性脓毒血症的危险因素分析[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志,2017,11(1):43-7.
- [11] DAGA AP, KOGA VL, SONCINI JGM, et al. *Escherichia coli* bloodstream infections in patients at a university hospital: virulence factors and clinical characteristics[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9:191-201.
- [12] HARRIS PNA, TAMBYAH PA, LYE DC, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E coli* or *klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 320(10):984-94.
- [13] 温伟洪,徐令清,李玉珍,等. 血流感染和皮肤软组织感染金黄色葡萄球菌耐药特征及多位点序列分型[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18(5):515-20.
- [14] 任丽娟. 175 株金黄色葡萄球菌血流感染的临床分析[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(10):119-22.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 498 页)

- [3] 刘德亮,李惠林,渠昕,等. 活血降糖饮对 2 型糖尿病大鼠胰岛 β 细胞凋亡的防治作用及对 scrib 蛋白表达的影响[J]. 中国医药导报,2018,15(33):4-7.
- [4] 马齐芳. 地特胰岛素与门冬胰岛素 30 联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效及安全性对比[J]. 中国药业,2018,27(22):59-61.
- [5] 许宏亮,雷剑. 短期胰岛素强化与沙格列汀联合二甲双胍治疗新诊断的 2 型糖尿病的疗效比较[J]. 蚌埠医学院学报,2018,43(11):1467-70.
- [6] 宦红梅,范玉娟,杨架林,等. “1+1+1”组合签约模式下家庭医生服务对社区糖尿病管理的效果研究[J]. 中国全科医学,2018,21(9):1075-9.
- [7] 孙爽. 达格列净与沙格列汀分别联合二甲双胍对 T2DM 患者 Neuregulin 4 及脂质成分的影响[D]. 青岛:青岛大学,2018.
- [8] 张圭,杨溢,陆秀红,等. 沙格列汀对初发 2 型糖尿病患者血清 CRP、IL-6、TNF- α 的影响[J]. 内科,2015,10(6):881-2.
- [9] 李翠凡,曹迎东,李晖,等. 联合沙格列汀治疗老年糖尿病肾病对炎症因子和单个核细胞 PI3K-Akt 通路的影响[J]. 免疫学杂志,2018,34(8):683-9.
- [10] URBONAVICIENE G, MARTIN-VENTURA JL, LINDHOLT JS, et al. Impact of soluble TWEAK and CD163/TWEAK ratio on long-term cardiovascular mortality in patients with peripheral arterial disease[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 16: 1-8.
- [11] DYAZ-LÓPEZ A, CHACÓN MR, BULLÓ M, et al. Serum sTWEAK concentration and risk of developing type 2 diabetes in a high tube risk population: a nested case[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98:3482-9.
- [12] 吴金婵,陈娟,冯光球. 利拉鲁肽联合门冬胰岛素对血糖控制不佳 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗的影响[J]. 兰州大学学报(医学版),2018,4(6):40-4.
- [13] 范译丹,陈玉,饶春梅,等. T2DM 患者合并非酒精性脂肪肝与胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗的关系[J]. 昆明医科大学学报,2018,39(11):62-6.
- [14] 雷娜,高会军. 沙格列汀联合二甲双胍对老年 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性的影响[J]. 解放军预防医学杂志,2019,37(1):100-1.

(本文编辑:蒋湘莲)