

磷酸西格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效

姚璐, 武云涛, 张薇, 夏常泉, 田国祥, 王晓兵

(陆军总医院干四科, 北京 100700)

[摘要] **目的** 观察对接受药物初始治疗或近 12 周内未接受任何降糖药物治疗的 2 型糖尿病患者应用磷酸西格列汀和二甲双胍联合治疗的有效性及其安全性。**方法** 对接受药物初始治疗或近 12 周内未接受降糖药物治疗的 90 例 2 型糖尿病患者采用随机数字表法分为磷酸西格列汀联合二甲双胍组、二甲双胍单药治疗组、磷酸西格列汀单药治疗组, 比较治疗 16 周后磷酸西格列汀联合二甲双胍组分别较单药治疗组对糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FBG)及餐后 2 h 血糖(PBG)的影响及服药期间不良反应的发生情况。**结果** 治疗 16 周后, 磷酸西格列汀和二甲双胍联合治疗组与磷酸西格列汀单药治疗组相比患者的 FBG、PBG 及 HbA_{1c} 水平均差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗组与二甲双胍单药治疗组相比, 患者的 FBG 有所下降, 但两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$), 而联合治疗组所致的 PBG 及 HbA_{1c} 水平的下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间各组患者低血糖的发生率相似, 磷酸西格列汀和二甲双胍联合治疗组的腹泻、恶心、呕吐等胃肠道不良事件的发生率与各单药治疗组相比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。各治疗组均未有肝肾功能异常、胰腺炎等不良事件发生。**结论** 磷酸西格列汀联合二甲双胍组在降糖疗效方面均优于二甲双胍及磷酸西格列汀单药治疗组, 且低血糖、胃肠道等不良反应的发生率低。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 二甲双胍; 二肽基肽酶 IV 抑制剂

中图分类号: R587.1 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2016.04.005

Clinical effect of phosphate sitagliptin combined with metformin in treatment of type 2 diabetes mellitus Yao Lu, Wu Yuntao, Zhang Wei, Xia Changquan, Tian Guoxiang, Wang Xiaobing (Forth Cadre Department, General Hospital of PLA Beijing Military Area Command, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy and safety of phosphoric acid combined with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus untreated or without any therapy in 12 weeks. **Method** Ninety type 2 diabetes patients had not received prior treatment or without any therapy in 12 weeks for their diabetes were randomly divided into sitagliptin phosphate combined with metformin group, metformin group, phosphate sitagliptin group. Three groups were compared after 16 weeks of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), fasting blood glucose (FBG), 2 hour postprandial blood glucose (PBG) and side effect of medicine. **Result** After 16 weeks of treatment, The FBG, PBG and HbA_{1c} in phosphoric acid sitagliptin combined with metformin group were lower than those in phosphate sitagliptin group ($P < 0.05$). Compared with the metformin group, the PBG and HbA_{1c} decreased significantly in combined treatment group; , FBG decreased in combined treatment group but the differences between the two groups was not significant ($P > 0.05$). The incidence rate of hypoglycemia, diarrhea, nausea and vomiting gastrointestinal adverse event were similar among three groups, there was not statistically significant ($P > 0.05$). None of the patients had abnormality in liver and kidney function, acute pancreatitis and other adverse events. **Conclusion** Sitagliptin phosphate combined with metformin is superior to metformin and phosphate sitagliptin monotherapy in the hypoglycemic effects with low hypoglycemia and gastrointestinal adverse reactions.

[Key words] Diabetes Mellitus, Type 2; Metformin; Dipeptidyl-peptidase IV Inhibitors

糖尿病是全球范围内发病率增长最快的疾病之一, 其中 2 型糖尿病占有所有糖尿病病例的 90% ~

95%, 其较高的发病率和死亡率给个人和社会带来了沉重的负担, 因此早期控制血糖可有效延缓糖尿病并发症的发生和发展^[1-2]。二肽基酶-4 (DPP-4) 抑制剂是一种新型的降糖药物, 通过增强人体内胰

高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的生物活性达到降血糖的目的。磷酸西格列汀是目前国内临床上较为常用的 DPP-4 抑制剂。本研究拟观察对接受药物初治或近 12 周内未接受任何降糖药物治疗的 2 型糖尿病患者早期应用磷酸西格列汀和二甲双胍初始联合治疗的临床疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入 2012 年 9 月至 2015 年 1 月在我院就诊的 90 例 2 型糖尿病患者,按随机数字表法将患者分为磷酸西格列汀联合二甲双胍组、二甲双胍单药治疗组、磷酸西格列汀单药治疗组。其中男性 56 例,女性 34 例;年龄 25 ~ 76 岁,平均年龄 (49.5 ± 9.2) 岁;病程 1 ~ 12 年。所有入选患者均需符合以下条件:(1)符合 1999 年 WHO 定义的 2 型糖尿病的诊断标准;(2)所有患者在入选前从未进行过降糖药物治疗或已停用降糖药物治疗超过 12 周;(3)患者满足 >18 岁且 <75 岁,且 HbA_{1c} ≥ 7.5% 且 ≤11.0% ;(4)排除感染、糖尿病酮症及高渗等急性并发症,无心、肝、肾、胰腺等疾病。本研究经相关伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 所有患者在控制饮食和运动的基础上,联合治疗组口服磷酸西格列汀(默沙东公司产)100 mg,每日 1 次,盐酸二甲双胍(施贵宝公司产),500 mg,2 次/天。二甲双胍单药治疗组口服盐酸二甲双胍(施贵宝公司产),500 mg,2 次/天。磷酸西格列汀单药治疗组口服磷酸西格列汀(默沙东公司产)100 mg,1 次/天。治疗观察时间为 16 周。

1.2.2 观察指标 所有患者均在治疗前和治疗 16 周后于早晨空腹抽血查糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FBG)及餐后 2 h 血糖(PBG),并记录低血糖事件及患者有无腹泻、恶心、呕吐等胃肠道不良反应和肝功能异常、胰腺炎等其他不良事件的发生情况。整个治疗期间患者所有口服药物的剂量均保持不变,所有患者均维持合理控制饮食、适量运动等非药物治疗。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件包进行分析,组间同时间点比较采用独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后各项指标的组间比较 治疗 16 周后,磷酸西格列汀和二甲双胍联合治疗组与磷酸西格列汀单药治疗组相比患者的 FBG、PBG 及 HbA_{1c} 水平均有显著下降($P < 0.05$)。联合治疗组与二甲双胍单药治疗组相比,患者的 FBG 有所下降,但两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$),而联合治疗组所致的 PBG 及 HbA_{1c} 水平的下降与二甲双胍组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不良反应 治疗期间各治疗组低血糖发生率相似,磷酸西格列汀和二甲双胍联合治疗组的腹泻、恶心、呕吐等胃肠道不良事件的发生率与各单药治疗组相比组间差异均无统计学意义。各治疗组均未有肾功能异常、胰腺炎等不良事件发生。

3 讨论

肠促胰素是人体进餐后由肠道细胞分泌的多肽类激素,是 2 型糖尿病治疗的新靶点。肠促胰素包括由回肠和结肠的 L 细胞分泌的 GLP-1 和由十二指肠的 K 细胞分泌的葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP),两者同为 DPP-4 的底物。研究发现 2 型糖尿病患者的 GLP-1 分泌受损,GIP 的分泌水平未见明显减少,但其促胰岛素分泌的作用却严重受损,因此提示 GLP-1 在 2 型糖尿病患者中发挥着更为重要的作用^[3]。2 型糖尿病患者胰岛素分泌不足和胰高血糖素分泌增加共同导致血糖升高^[4]。众多的研究表明^[5-7],GLP-1 可以同时作用于 β 细胞和 α 细胞,在葡萄糖增高时能够有效刺激胰岛素的分泌和降低胰高血糖素的生成,起到 α 、 β 细胞功能双调节的作用,因此可以有效降低患者的血糖。但是体内天然产生的 GLP-1 的半衰期仅为 1.5 ~ 2 min,其 N 末端前两个氨基酸可被 DPP-4 快速裂解而失去促胰岛素分泌的活性。研究证实,2 型糖尿病患者循环中活性的 GLP-1 的水平是显著下降的^[8]。肠促

表 1 三组患者治疗前后观察指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG (mmol/L)		PBG (mmol/L)		HbA _{1c} (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
二甲双胍组	30	9.27 ± 1.24	6.06 ± 1.14	14.13 ± 2.24	10.54 ± 3.35	8.14 ± 1.24	7.01 ± 2.14
磷酸西格列汀组	30	9.26 ± 1.30	7.03 ± 1.05	14.21 ± 2.10	10.02 ± 1.02	8.21 ± 1.16	7.12 ± 1.69
联合治疗组	30	9.24 ± 1.51	5.56 ± 0.51 ^a	13.96 ± 1.86	8.24 ± 1.52 ^{ab}	7.97 ± 1.24	5.85 ± 1.24 ^{ab}

注:联合治疗组与磷酸西格列汀组比较,^a $P < 0.05$,联合治疗组与二甲双胍组比较,^b $P < 0.05$