

- [4] 李素萍. 哮喘患儿血清 IL-4、IL-10 及 IgE 水平的临床探讨[J]. 中国医学创新, 2012, 9(6): 25-26.
- [5] 陈汉英, 杨翠珍, 黄穗, 等. 儿童支气管哮喘运动前后肺功能的观察[J]. 中国医学创新, 2009, 6(22): 36-37.
- [6] 何洲, 彭升. 学龄前儿童哮喘的发病危险因素病例对照研究[J]. 中国医学创新, 2011, 8(14): 180-181.
- [7] 孙燕, 王冬梅. 小牛脾提取物注射液对免疫功能低下小鼠的免疫调节作用[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(2): 58-60.
- [8] 武春涛, 刘亮, 徐永峰, 等. 脾多肽对胰腺癌根治术后化疗患者细胞免疫功能的影响[J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(12): 906-913.
- [9] 谢小卫, 李卫玲, 赵金, 等. 脾多肽联合放疗治疗中晚期食管癌近期疗效观察及其对免疫功能的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(3): 326-328.
- [10] 曾莺. 射干麻黄汤加减治疗小儿咳嗽变异性哮喘 35 例[J]. 实用医学杂志, 2003, 19(7): 806-807.
- [11] 马乾, 李梦琳, 马军光. 清肝养肺方治疗小儿激素吸入不敏感哮喘长期临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 371-373.
- [12] 黄仕辉, 黄赞. 加味射干麻黄汤对小儿哮喘肺功能改善及血清 LTD4、NGF 炎症因子水平的影响[J]. 中药材, 2016, 39(11): 2649-2651.
- [13] 徐丽, 张雅凤, 郭振武, 等. 肝脾同治论治小儿支气管哮喘的理论基础与临床实践[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(10): 2475-2477.

(收稿日期: 2017-04-13, 修回日期: 2019-01-26)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.04.050

◇ 药物与临床 ◇

维格列汀联合二甲双胍对超重 2 型糖尿病病人代谢指标的影响

曲建昌, 王彤, 李丽, 梁艳玲, 王莉莎, 祝开思

作者单位: 中国人民解放军第三〇五医院内分泌科, 北京 100017

通信作者: 祝开思, 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为糖尿病、甲状腺、痛风等内分泌代谢性疾病, E-mail: sun_softwind@126.com

摘要: **目的** 观察维格列汀与二甲双胍联合应用对超重 2 型糖尿病病人代谢指标的综合影响, 评价其疗效。 **方法** 选取 2013 年 12 月至 2016 年 10 月中国人民解放军第三〇五医院收治单独应用二甲双胍(500 mg, 3 次/天, 服用 3 个月以上)血糖控制不佳的超重 2 型糖尿病病人 120 例, 按随机数字表法分为观察组(60 例)和对照组(60 例)。对照组口服二甲双胍剂量增加至 1 000 mg, 2 次/天; 观察组予口服二甲双胍 500 mg, 3 次/天, 并联用维格列汀 50 mg, 2 次/天, 共 24 周。比较治疗前后体质量指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、同型半胱氨酸(Hcy)等指标的变化。 **结果** 治疗 24 周后, 对照组 FBG、2 h PBG、HbA_{1c} 分别为(7.98 ± 0.83) mmol/L、(12.25 ± 0.90) mmol/L、(8.05 ± 1.05)%, 观察组分别为(7.09 ± 0.80) mmol/L、(9.86 ± 1.13) mmol/L、(7.01 ± 0.88)%, 两组 FBG、2 h PBG、HbA_{1c} 均较治疗前降低($P < 0.05$), 观察组较对照组下降更明显(t 值分别为: 2.47、5.27、3.22, 均 $P < 0.05$); 治疗 24 周后, 对照组 BMI、TC、TG、LDL-C、Hcy 分别为(27.60 ± 3.70) kg/m²、(6.39 ± 0.89) mmol/L、(2.77 ± 0.40) mmol/L、(3.29 ± 0.43) mmol/L、(17.4 ± 2.03) mmol/L, 观察组分别为(26.34 ± 3.83) kg/m²、(5.31 ± 0.72) mmol/L、(2.31 ± 0.33) mmol/L、(2.92 ± 0.44) mmol/L、(15.16 ± 1.74) mmol/L, 与治疗前比较, 两组 BMI、血脂、Hcy 水平均显著下降($P < 0.05$), 观察组下降更显著(t 值分别为: 2.14、3.50、2.26、2.21、3.27, 均 $P < 0.05$)。两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 2.62, P > 0.05$)。 **结论** 维格列汀联合二甲双胍能够有效控制肥胖或超重的 2 型糖尿病病人的血糖及 BMI, 并且能够改善血脂, 降低血糖, 且不增加低血糖风险, 是超重或肥胖 2 型糖尿病病人有效治疗方案之一。

关键词: 糖尿病, 2 型; 二甲双胍; 血红蛋白 A, 糖基化; 半胱氨酸; 超重; 维格列汀

Effect of vildagliptin combined with metformin on metabolic index in patients with overweight type 2 diabetes

QU Jianchang, WANG Tong, LI Li, LIANG Yanling, WANG Lisha, ZHU Kaisi

Author Affiliation: Department of Endocrinology, The 305 Hospital of PLA, Beijing 100017, China

Abstract: **Objective** To observed the effect of vildagliptin and metformin on metabolic index in patients with overweight type 2 diabetes, and to evaluate its curative effect. **Methods** One hundred and twenty patients with overweight type 2 diabetes mellitus with poor blood sugar control in The 305 Hospital of PLA from December 2013 to October 2016 were treated with metformin alone (dose of 500 mg, 3 / d, taking more than 3 months). The patients were assigned into observation group (60 cases) and control group (60 cases) by

random number table method. Control group was given oral metformin (1 000 mg, 2 times/d), while observation group was given oral metformin (500 mg, 3 times/d) combined with vildagliptin (50 mg, 2 times/d) for 24 weeks. The body mass index (BMI) before and after the treatment, glycated hemoglobin (HbA_{1c}), fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 h PBG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), homocysteine (Hcy), and other indicators of change were compared, and the adverse reaction occurred was observed. **Results** 24 weeks after treatment, FBG, 2 h PBG, HbA_{1c} in the control group was (7.98 ± 0.83) mmol/L, (12.25 ± 0.90) mmol/L, and (8.05 ± 1.05)%, respectively; the indexes in observation group were (7.09 ± 0.80) mmol/L, (9.86 ± 1.13) mmol/L and (7.01 ± 0.88)%, respectively; FBG, 2 h PBG, HbA_{1c} in two groups were reduced compared with before treatment ($P < 0.05$), those indexes in the observation group were significantly decreased compared with the control group ($t = 2.47, 5.27, 3.22$, all $P < 0.05$); 24 weeks after treatment, BMI, TC, TG, LDL-C, Hcy in the control were (27.60 ± 3.70) kg/m², (6.39 ± 0.89) mmol/L, (2.77 ± 0.40) mmol/L, (3.29 ± 0.43) mmol/L and (17.4 ± 2.03) mmol/L, respectively; those indexes in the observation group were (26.34 ± 3.83) kg/m², (5.31 ± 0.72) mmol/L, (2.31 ± 0.33) mmol/L, (2.92 ± 0.44) mmol/L, (15.16 ± 1.74) mmol/L, respectively; BMI, blood lipid, Hcy levels in the two groups were significantly decline compared with before treatment ($P < 0.05$), those indexes in the observation group were significantly decreased compared with the control group ($t = 2.14, 3.50, 2.26, 2.21, 3.27$, all $P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2 = 2.62, P > 0.05$). **Conclusion** Vildagliptin combined with metformin can effectively control blood glucose and BMI of the obese or overweight patients with type 2 diabetes, and can improve the blood fat, lowering blood sugar, and not increase the risk of hypoglycemia, is one of effective treatments for overweight or obese patients with type 2 diabetes.

Key words: Diabetes mellitus, type 2; Metformin; Hemoglobin A, glycosylated; Cysteine; Overweight; Vildagliptin

近年,我国2型糖尿病患者人数呈现井喷式增长,同时易伴有超重或肥胖,常常合并高脂血症、高同型半胱氨酸血症,这些均增加心血管疾病风险。二甲双胍是目前公认的2型糖尿病首选一线治疗药物,具有改善糖代谢及降低心血管风险的临床作用,但长期单独应用效果有限,近年来,基于肠促胰素的治疗是2型糖尿病研究领域的热点,维格列汀作为一种新型二肽基肽酶IV(DDP-4)抑制剂,可促进胰岛素分泌,增加胰岛素敏感性,改善糖代谢^[1]。本研究主要针对单独应用二甲双胍效果欠佳的2型糖尿病病人,给予联合应用维格列汀,评价其安全性、有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年12月至2016年10月在中国人民解放军第三〇五医院就诊的2型糖尿病病人120例,所有病人符合1999年WHO糖尿病诊断标准,均由内分泌专科医师制定糖尿病食谱及运动内容。纳入标准:①年龄范围为40~65岁;②体质指数(BMI) > 24 kg/m²;③2型糖尿病诊断明确,且经饮食控制及加强锻炼,并二甲双胍单药(500 mg, 3次/天)治疗 ≥ 3个月,同时7.0% < HbA_{1c} < 9.0%,能保证定期接受随访或来院复查。排除标准:①1型糖尿病病人;②妊娠或哺乳期妇女;③同时患有下列至少一种疾病,如严重心、肾、肝及脑血管疾病,严重胃肠道疾病。入选人群按随机数字表法分为对照组和观察组,每组60例。两组治疗前性别、年龄、BMI、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空

腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h PBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、同型半胱氨酸(Hcy)等指标差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组2型糖尿病治疗前后HbA_{1c}、FBG、2 h PBG、BMI比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	HbA _{1c} /%	FBG/(mmol/L)	2 h PBG/(mmol/L)	BMI/(kg/m ²)
对照组	60				
治疗前		8.57 ± 1.12	8.76 ± 1.27	14.68 ± 1.47	29.77 ± 3.96
治疗后		8.05 ± 1.05	7.98 ± 0.83	12.25 ± 0.90	27.60 ± 3.70
t 值, P 值		6.58, 0.028	10.92, 0.021	13.03, 0.019	9.19, 0.022
观察组	60				
治疗前		8.68 ± 1.09	8.81 ± 1.19	14.91 ± 1.37	29.53 ± 4.98
治疗后		7.01 ± 0.88	7.09 ± 0.80	9.86 ± 1.13	26.34 ± 3.83
t 值, P 值		9.96, 0.019	13.12, 0.010	17.45, 0.001	12.90, 0.017
治疗后组间比较					
t 值, P 值		3.22, 0.033	2.47, 0.040	5.27, 0.032	2.14, 0.041

本研究病人或其近亲属均签署知情同意书,并符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 主要药物 二甲双胍片(中美上海施贵宝,生产批号1104077、130718、140820),500毫克/片;维格列汀片(诺华制药,生产批号S0305、S0330、S0085),50毫克/片。

1.3 治疗方法 观察期间保持原有饮食及运动习惯不变,对照组予二甲双胍口服1 000 mg, 2次/天,观察组予继续口服二甲双胍500 mg, 3次/天,并联

用维格列汀 50 mg,2 次/天,共 24 周。

1.4 观察指标 治疗前及治疗后测量体质量和身高,计算 BMI,检测血清 FPG、HbA_{1c}、2 h PBG、TC、TG、LDL-C、HDL-C、Hcy。

1.5 不良反应 观察用药期间出现低血糖,或者恶心、呕吐、腹泻、皮疹、皮肤红痒等症状并作好记录。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 14.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。本研究采用的检验是双侧检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后血糖指标和 BMI 的变化 两组治疗后 HbA_{1c}、FBG、2 h PBG、BMI 均较治疗前下降 ($P < 0.05$),观察组下降得更明显 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗后血脂指标和 Hcy 的变化 两组治疗后,两组 TC、TG、LDL-C 水平显著下降 ($P < 0.05$),HDL-C 水平显著上升 ($P < 0.05$),观察组较对照组变化更加明显 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组不良反应 对照组发生恶心伴呕吐 2 例、腹部不适 3 例、转氨酶升高 1 例,观察组出现恶心伴呕吐 1 例,腹部不适 2 例,皮疹 1 例、低血糖 1 例、转氨酶升高 2 例,对照组不良反应发生率为 10.00%,而观察组为 11.67%,两组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.62, P > 0.05$)。出现不良反应者经给予对症处理均好转,未影响治疗。

3 讨论

胰岛素抵抗和胰岛素缺乏是 2 型糖尿病发病的重要病理生理机制。肠促胰素不仅可以刺激 β 细胞产生胰岛素,而且刺激 β 细胞增殖,抑制 β 细胞

凋亡,同时抑制 α 细胞胰高糖素分泌,一般来说正常个体肠促胰素刺激产生的胰岛素占餐后胰岛素分泌总量的 70% 左右^[2],但在 2 型糖尿病病人中“肠促胰素效应”减弱,血浆胰高血糖素样肽 (glucoselowering peptide-1, GLP-1) 含量降低,胰岛细胞功能严重损害^[3],从而导致血糖的不同程度升高。维格列汀是一种高效的 DPP-4 抑制剂,通过抑制 DPP-4 酶的活性,能葡萄糖依赖性地调节胰岛细胞功能,在高血糖情况下,刺激 β 细胞分泌胰岛素并抑制 α 细胞分泌胰高糖素,使血糖下降;当血糖不高时,不表现降糖作用^[4],能够平稳控制血糖而不引起低血糖,还具有改善内皮细胞功能、抑制炎症因子表达、降低血脂等作用^[5-6]。二甲双胍可改善胰岛素敏感性,减少肝糖输出,还有一定的降低体质量作用,同时增加 GLP-1 的浓度^[7]。

本研究发现对于超重或肥胖的 2 型糖尿病病人,常规剂量二甲双胍血糖未达标时选用加大二甲双胍剂量或者联用维格列汀均能使糖代谢进一步改善,相比较而言联用维格列汀效果更佳。辛彩虹等^[8]发现维格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病在能降糖的同时,发生低血糖的风险也比较小。Pan C 等^[9]在一项随机双盲安慰剂对照研究中证实,加用维格列汀 50 mg,2 次/天可使二甲双胍治疗失效病人的 HbA_{1c} 下降约 0.5%,FPG 和 2 h PBG 分别降低 0.7、1.5 mmol/L。赵晓伟等^[10]研究发现维格列汀联合二甲双胍可有效纠正外周血清氧化与抗氧化物质的失衡来改善肥胖的 2 型糖尿病病人的肺功能,同时能降低病人的体质量指数、腰围等指标,且不增加低血糖风险。2 型糖尿病病人容易合并血脂异常,而 LDL 和 TG 在动脉粥样硬化和冠心病发生、发展过程中可能起关键作用,高三酰甘油

表 2 两组 2 型糖尿病治疗前后 TC、TG、LDL-C、HDL-C、Hcy 比较/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC	TG	LDL-C	HDL-C	Hcy
对照组	60					
治疗前		6.99 ± 0.85	3.80 ± 0.64	3.86 ± 0.55	1.20 ± 0.21	20.01 ± 1.8
治疗后		6.39 ± 0.89	2.77 ± 0.40	3.29 ± 0.43	1.50 ± 0.29	17.40 ± 2.03
<i>t</i> 值, <i>P</i> 值		7.24, 0.026	14.65, 0.009	9.47, 0.020	8.32, 0.021	7.49, 0.023
观察组	60					
治疗前		7.01 ± 0.87	3.57 ± 0.54	3.80 ± 0.51	1.19 ± 0.35	19.60 ± 2.14
治疗后		5.31 ± 0.78	2.01 ± 0.40	2.57 ± 0.42	2.30 ± 0.51	13.24 ± 1.69
<i>t</i> 值, <i>P</i> 值		13.50, 0.009	7.29, 0.022	12.13, 0.014	9.98, 0.014	8.92, 0.020
治疗后组间比较						
<i>t</i> 值, <i>P</i> 值		3.50, 0.031	2.26, 0.039	2.21, 0.044	2.02, 0.047	3.27, 0.034

血症与冠心病事件和冠心病死亡有密切的关系^[11-12],同时高三酰甘油血症既是胰岛素抵抗的结果,又是使周围胰岛素敏感性降低的主要因素^[13],影响糖尿病临床预后的主要因素是 LDL 和 HbA_{1c}^[14-15]。本研究同时发现二甲双胍联用维格列汀后在血糖控制的同时,血脂控制进一步好转,为延缓糖尿病的心血管并发症提供有效治疗方式。2 型糖尿病病人应有良好的体质量控制,体质量增加会降低降糖的依从性,影响 2 型糖尿病病人 HbA_{1c} 达标率,也有研究发现服用能够降低体质量,或不增加体质量的药物较体质量增加者的达标率高,有利于改善糖代谢,同时能够降低心血管事件的风险^[16-17]。本研究中治疗后 BMI 均较治疗前明显降低,且与对照组比较亦差异有统计学意义,与荟萃分析的结果一致^[18]。本研究中同时发现联用维格列汀能进一步降低血清 Hcy 水平,高 Hcy 水平也是心血管事件的危险因素^[19],近年受到愈发重视。

通过本研究再一次证实了 DPP-4 抑制剂维格列汀联用二甲双胍后在控制血糖、血脂、体质量等方面的优势,对于单用二甲双胍血糖不达标的 2 型糖尿病病人联用维格列汀是一个行之有效的措施,能够有效改善糖代谢、脂代谢,从而预防心血管事件的发生,值得临床推广。

参考文献

- [1] AHREN B, SEHWEIZER A, DEJAGER S, et al. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4inhibitor vildagliptin in humans [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(9):775-783.
- [2] CHO YM. Incretin physiology and pathophysiology from an Asian perspective[J]. *J Diabetes Investig*, 2015, 6(5):495-507.
- [3] PAPPACHAN JM, RAVEENDRAN AV, SRIRAMAN R. Incretin manipulation in diabetes management [J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(6):774-781.
- [4] 张儒雅, 陆菊明. DPP-4 抑制剂在 2 型糖尿病治疗中的应用[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(1):1-4.
- [5] AKARTE AS, SRINIVASAN BP, GANDHI S, et al. Chronic DPP-IV inhibition with PKF -275 -055 attenuates inflammation and improves gene expressions responsible for insulin secretion in streptozotocin induced diabetic rats[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(2):456-463.
- [6] RIZZO MR, BARBIERI M, MARFELLA R, et al. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes; role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(10):2076-2082.
- [7] MIGOYA EM, BERGERON R, MILLER JL, et al. Dipeptidyl peptidase-4 in-hibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP -1[J]. *Clin Pharma-col Ther*, 2010, 88(7):801-808.
- [8] 辛彩虹, 刘飞, 旷劲松, 维格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床研究[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(2):137-138.
- [9] PAN C, XING X, HAN P, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes m ellitus [J]. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2012, 14(8):737-744.
- [10] 赵晓伟, 田坚, 沈静雪, 等. 维格列汀对经二甲双胍治疗的肥胖 2 型糖尿病患者肺功能的影响[J]. *安徽医药*, 2016, 20(2):369-373.
- [11] GALPER BZ, WANG YC, EINSTEIN AJ. Strategies for primary prevention of coronary heart disease based on risk stratification by the ACC/AHA lipid guidelines, ATP III guidelines, coronary calcium scoring, and C-Reactive protein, and a global treat-all strategy: a comparative-effectiveness modeling study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0138092. DOI:10.1371/journal.pone.0138092.
- [12] MILLS EJ, O'REGAN C, EYAWO O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events; a meta-analysis of 740 000 patients[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(11):1409-1415.
- [13] JUNG UJ, CHOI MS. Obesity and its metabolic complications; the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4):6184-6223.
- [14] SHI LZ, YE X, LU M, et al. Clinical and economic benefits associated with the achievement of both HbA_{1c} and LDL cholesterol goals in veterans with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(10):3297-3304.
- [15] LORBER D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014, 7:169-183.
- [16] GRANDY S, FOX KM, HARDY E. Association of weight loss and medication adherence among adults with type2 diabetes mellitus; SHIELD (study to help improve early evaluation and management of risk factors leading to diabetes) [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2013, 75(3):77-82.
- [17] MCADAM-MARX C, MUKHERJEE J, BELLOWS BK, et al. Evaluation of the relationship between weight change and glycemic control after initiation of antidiabetic therapy in patients with type 2 diabetes using electronic medical record data[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103:402-411.
- [18] KARAGIANNIS T, PASCHOS P, PALETAS K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting; systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2012, 344(12):e1369. DOI:10.1136/bmj.e1369.
- [19] 赵伟林, 杨帆, 员丽培, 等. 血清同型半胱氨酸及脂蛋白(a)与冠心病的相关性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 7(2):229-231.

(收稿日期:2017-03-21, 修回日期:2019-01-15)