

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.14.035

磷酸西格列汀治疗 2 型糖尿病疗效观察 *

叶海燕 周 径 张彦忠 李秀芳 陈大双 李 培

(四川省绵阳市中医医院 内分泌科 四川 绵阳 621000)

摘要 目的:观察口服降糖药磷酸西格列汀对 2 型糖尿病患者的临床疗效及安全性。**方法:**对 47 例血糖控制欠佳的 2 型糖尿病患者进行为期 12 月的磷酸西格列汀治疗并观察,分别在治疗前和治疗 3、6、12 个月后检测空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖、胰高血糖素、糖化血红蛋白、血常规、血压、肝肾功能、体重。**结果:**磷酸西格列汀治疗 3、6、12 个月后空腹血糖及餐后 2 h 血糖、胰高血糖素、糖化血红蛋白水平均较治疗前明显下降($P < 0.05$ 或 0.01),体重、血压、肝肾功能、血常规无明显变化(均 $P > 0.05$)。**结论:**磷酸西格列汀可显著降低 2 型糖尿病患者的空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白及抑制 α 细胞活性,同时无明显副作用,是治疗 2 型糖尿病有效且安全的口服降糖药。

关键词: 2 型糖尿病;磷酸西格列汀;疗效;安全性

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)14-2745-02

The Clinical Observation of Sitagliptin Phosphate Tablets in the Treatment of type 2 Diabetes*

YE Hai-yan, ZHOU Jing, ZHANG Yan-zhong, LI Xiu-fang, CHEN Da-shuang, LI Pei

(Department of endocrinology, Mianyang City Hospital hospital of Traditional Chinese medicine, Mianyang, Sichuan, 621000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical effect and safety of Sitagliptin phosphate tablets in treating patients for type 2 diabetes. **Methods:** 47 patients with poor glycaemic control in type 2 diabetes were treated with Sitagliptin phosphate tablets for 12 months. During the observation, FBG, PBG, HbA1C, glucagon, blood routine, blood pressure, liver and kidney function and body weight were detected at the time of 3, 6, 12 months. **Results:** After treated with Sitagliptin phosphate tablets for 3, 6, 12 months, FBG, PBG, glucagon and HbA1C were markedly decreased ($P < 0.05$ or 0.01). But the weight, blood pressure, liver and kidney function and blood routine had no significant change ($P > 0.05$). **Conclusion:** Sitagliptin phosphate tablets can lower the level of FBG, PBG and HbA1C, and inhibit the activity of α cell. Sitagliptin phosphate tablets have no obvious side effect. It is the safe and effective oral hypoglycemic agents in treatment of type 2 diabetes.

Key words: Type 2 diabetes; Sitagliptin phosphate tablets; Efficacy; Safety

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)14-2745-02

前言

2 型糖尿病的发病率在世界范围内迅速增长,目前全球约 2 亿多人患有 2 型糖尿病,在中国,患有糖尿病的人群已超过 6000 万,估计约 1.2 亿人存在血糖异常。对于糖尿病的治疗,目前使用的药物主要有胰岛素分泌促进剂(磺酰脲类、瑞格列奈)、胰岛素、胰岛素增敏剂(双胍类、噻唑烷二酮类)和 α -糖苷酶抑制剂。尽管这些药物种类很多,并能针对 2 型糖尿病的主要缺陷—胰岛素抵抗和胰岛细胞功能衰竭,但他们仍具有不同程度的不良反应,如低血糖、体重增加、心血管不良反应等。且随糖尿病病程的延长,血糖的控制逐渐下降,在美国有超过 50% 的 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白(HbA1c)水平 $> 7.0\%$ ^[1]。随着糖尿病研究的深入,肠促胰岛素(Incretin)的作用逐渐被人们所认识。它主要是胰高血糖素样肽-1(Glucose-dependent insulinotr-

opic polypeptide,GIP)和葡萄糖依赖行促胰岛素释放多肽(Glucagon like peptide-1, GLP-1)。当血糖水平升高时,GLP-1 导致葡萄糖依赖性胰岛素释放,减少胰高血糖素的分泌。改善 B 细胞功能,并减少胃排空^[2]。因其能改善胰岛 β 和 α 细胞分泌功能,以及胰岛素敏感性,成为糖尿病治疗的新靶点。但循环中的 GLP-1 和 GIP 很快被二肽基酶-4(Dipeptidyl Peptidase 4,DPP-4)降解代谢。GLP-1 在人体内的生物半衰期小于 2 min,GIP 生物半衰期在健康人为 7 min,在 2 型糖尿病患者则为 5 min^[3]。DPP-4 抑制剂,通过选择性抑制 DPP-4 的活性,阻止 GLP-1 和 GIP 的灭活,延长其半衰期,增加其在循环中的浓度,从而增强 GLP-1 和 GIP 的肠促胰岛素作用,调节血糖。磷酸西格列汀是在 2006 年被批准临床使用的第一个 DPP-4 抑制剂,100 mg qd。它可以提高活性肠促胰岛素激素的水平,抑制 β 细胞凋亡和胰腺 α 细胞分泌胰高血糖素。由于葡萄糖依赖性的作用,减少

* 基金项目: 2011 年全国名中医传承工作室建设项目(国中医药人教发(2011)41 号)

作者简介: 叶海燕(1963-),女,大学本科,副主任中医师 研究方向:中西医结合治疗糖尿病,

电话: 13808119839, E-mail: 2212355@163.com

(收稿日期:2013-11-25 接受日期:2013-12-21)

了发生低血糖的风险。为我们临床用药提供了新的思路。本研究对 2010 年 10 月至 2012 年 7 月来我院就诊的 47 例血糖控制欠佳的 2 型糖尿病患者给予磷酸西格列汀 (Merck Sharp & Dohme Italia SPA, H20090834) 治疗, 临床疗效显著, 现报道如下。

1 资料和方法

1.1 资料

纳入研究 47 例患者均为来我院就诊患者, 均符合 WHO 的 2 型糖尿病的诊断标准, 其中男 31 例, 女 16 例。年龄 37~70 岁, 平均 51.6 岁。病程 0.3~20 年。其中合并高血压 12 例, 脑梗塞 1 例, 冠心病 3 例, 视网膜病变 5 例。既往未服用其他口服降糖药 19 例, 单用口服药或多种口服药联用 12 例, 口服药物联用胰岛素 19 例, 单用胰岛素 7 例, 服用药物或胰岛素的剂量稳定 1 个月以上。空腹血糖 (FBG) 为 7.3~12.5 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 (PBG) 为 9.5~16.1 mmol/L, 糖化血红蛋白 (HbA1C) 7.6%~11.9%。

1.2 治疗和疗效观察方法

所有患者均口服磷酸西格列汀 100 mg/d, 晨服, 疗程为 12 个月。不停用既往口服降血糖药物或胰岛素, 药物剂量也不改

变。治疗前和治疗 3、6、12 个月后分别检测患者空腹血糖 (FBG)、餐后血糖 (PBG)、糖化血红蛋白 (HbA1C)、胰高血糖素、肝肾功等指标。

1.3 统计方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后各项指标的比较采用配对 t 检验。P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

经给予磷酸西格列汀联合降糖治疗 3、6、12 个月后患者空腹血糖、餐后 2h 血糖、糖化血红蛋白和胰高血糖素水平有明显下降 (P<0.05 或 0.01)。治疗前后血压、白细胞、腰围、体重、肝肾功能无明显变化 (均 P>0.05)。详见表 1。其中 6 例单用西格列汀的患者在用 6-8 个月后停药, 血糖控制良好; 19 例使用口服降糖药物或口服降糖药物联合胰岛素治疗的患者, 口服药物减量; 所有 26 例需使用胰岛素治疗的患者治疗 12 个月后, 胰岛素用量均显著下降, 平均下降 15.2 单位; 值得注意的是, 大多数病人治疗前后体重均出现下降, 但 P>0.05, 而观察合并使用胰岛素的患者体重下降更明显, 在这以亚组中治疗前后体重指数, 体重, 腰围均明显下降 (P<0.05 或 0.01)。详见表 1。

Table 1 All of indexes comparison at the time of pre- and after treatment with Sitagliptin phosphate tablets (n=47, $\bar{x} \pm s$)

	FBG (mmol/L)	glucagon (mU/L)	PBG (mmol/L)	Blood pressure (mmHg)	HbA1C (%)	BMI (kg/m ²)	AST (U/L)	Cr (μmol/L)	WBC (×10 ⁹ /L)
Pre-treatment	9.8±2.5	65±7.6	11.8±3.7	132±5.8	8.9±1.3	25.1±5.1	34±8.1 [△]	88±11.6	6.7±2.9
3 months	7.3±1.7*	45±7.1**	8.7±2.1**	136±4.4 [△]	6.8±1.2*	24.7±5.0 [△]	36±6.2 [△]	91±10.7 [△]	6.5±2.3 [△]
6 months	6.8±1.3*	41±6.6**	8.3±1.7**	134±5.0 [△]	6.5±1.0*	24.6±4.3 [△]	33±7.2 [△]	92±9.6 [△]	5.9±1.3 [△]
12 months	5.9±1.1*	40±7.3**	7.6±1.9**	132±4.0 [△]	6.3±0.9*	24.5±4.9 [△]	34±5.7 [△]	87±9.6 [△]	6.1±1.7 [△]

Note: Compared to pre-treatment, *P<0.05, **P<0.01, △P>0.05.

Table 2 Weight index comparison pre and after treatment combined Sitagliptin phosphate tablets with insulin (n=26, $\bar{x} \pm s$)

	BMI (kg/m ²)	weight(kg)	waistline(cm)	the use of insulinU
Pre-treatment	26.1±4.1	76.4±23.6	85±14.3	71.5±31.5
3 months	25.3±3.9 [△]	74.8±21.2 [△]	78±10.1*	62.5±22.5**
6 months	25.1±3.8*	73.4±20.6*	77±11.3*	50.0±11.5**
12 months	25.3±4.2*	72.8±17.2**	78±10.7**	45.5±9.0**

Note: Compared to pre-treatment, *P<0.05, **P<0.01, △P>0.05.

3 讨论

磷酸西格列汀的主要作用是通过抑制二肽基肽酶 4, 增加活性肠促胰岛素 (GLP-1 和 GIP) 的水平, 以葡萄糖依赖的方式增加胰岛素释放并降低胰高血糖素水平。多项研究表明, 无论单用使用或是与其他类药物 (如二甲双胍、吡格列酮和胰岛素等) 联合使用均能有效控制体内糖空腹血糖、餐后血糖和糖化血红蛋白水平^[14-16]。西格列汀主要以原型物经肾排泄, 仅有 16% 经肝代谢, 对于轻度或中度肝功能不全患者不需调整剂量, 对于肾功能不全的患者, 应根据肾功能不全程度适当调整给药剂量。此外, 磷酸西格列汀在 24 小时内任意时间服用而不影响其疗效, 因此患者依从性较高。因为其独特的作用机制, 使胰岛素分泌呈葡萄糖依赖性, 故低血糖的风险非常低, 具有良好的耐受性及安全性。从本研究来看 47 例中仅 1 例服药初期

有轻度腹泻, 3~5 d 后自行缓解; 1 例患者出现乏力, 1 周后自行缓解, 尚不能确定与药物有关。47 例中无 1 例发生低血糖反应。值得关注的是, 大多数研究表明, DPP-4 抑制剂对体重的影响为中性的^[15]。但在本研究中, 在总的观察病例中, 治疗前后体重指数的变化无明显意义, 但在联合胰岛素治疗亚组中, 体重下降明显, 我们认为这可能与使用胰岛素剂量下降相关。

总之, 本研究结果提示西格列汀无论单用还是与他药联用均有良好的降糖效果, 有良好的耐受性, 低血糖时间发生率, 不增加体重。

参考文献 (References)

- [1] Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW, et al. Is glycemic control improving in US adults[J]. Diabetes Care, 2008, 31(1):81-86
- [2] Weber AE. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of diabetes[J]. J Med Chem, 2004, 47:4135-4141

(下转第 2741 页)

参考文献(References)

- [1] Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, et al. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity [J]. *Ann Surg*, 2000, 32(4):515-529
- [2] 《中国2型糖尿病防治指南》2010年讨论稿[J]. 中华医学会糖尿病学分会
《Chinese type 2 diabetes prevention and treatment guidelines》. The draft-discussion, 2010[J]. Chinese Medical Association Diabetes Branch
- [3] 中国糖尿病外科治疗专家指导意见[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(1):1005-2208
Chinese diabetes surgery expert guidance[J]. Chinese journal of practical surgery, 2011, 31(1):1005-2208
- [4] 中国糖尿病外科治疗专家指导意见[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(1):1005-2208
Chinese diabetes surgery expert guidance[J]. Chinese journal of practical surgery, 2011, 31(1):1005-2208
- [5] Bult MJ, Van Dalen T, Muller AF. Surgical treatment of obesity[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(2):135-145
- [6] Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus[J]. *Ann Surg*, 2002, 236(5):554-559
- [7] Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes[J]. *Ann Surg*, 2006, 244(5):741-749
- [8] 张国新, 杨学军, 徐红, 等. 胃旁路手术治疗2型糖尿病的体会[J]. 中华普通外科杂志, 2005, 4(5):599
Zhang Guo-xin, Yang Xue-jun, Hong Xu, et al. Gastric bypass operation in treatment of 2 diabetes experience [J]. Chinese journal general surgery, 2005, 4(5):599
- [9] Hickey MS, Pories WJ, Macdonald KG, et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus, could it be a disease of the foregut [J]. *Ann surg*, 1998, 27: 637-643 discussion 643-644
- [10] Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease[J]. *Ann Surg*, 2004, 239:1-11
- [11] Mochizuki H. Mechanism of prevention of buru hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding[J]. *Ann Surg*, 1980:200-297
- [12] Santos AA. Does the route of feeding modify the inflammatory response [J]. *Ann Surg*, 1994:220:155
- [13] Parikh S J, Yanovski JA. Calcium intake and adiposity-3 [J]. *Am J Clin Nutr*, 2003: 77:281
- [14] Herron DM, Tong W. Role of surgery in management of type 2 diabetes mellitus[J]. *Mt Sinai J Med*, 2009, 76(3): 281-293
- [15] 赵平, 董蕾, 兰康, 等. 多种胃肠激素在消化间期移行性复合运动中作用的研究[J]. 中华消化杂志, 2005, 25, (2): 95-97
Zhao Ping, Dong Lei, Lan Kang, et al. A variety of gastrointestinal hormones in the interdigestive migrating motor complex of Researching [J]. Chinese Journal of Digestion, 2005, 25(2):95-97
- (上接第 2746 页)
- [3] Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis [J]. *J Chin Invest*, 2007, 117(1):24-32
- [4] Mohan V, Yang Wen-ying, Son HY, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83(1): 106-116
- [5] Aschner P, Katzeff HL, Guo H, et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(1): 1-10
- [6] Iwamoto Y, Tajima N, Kadowaki T, et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy compared with voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double blind trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(7): 613-622
- [7] Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 79(2): 291-298
- [8] Herman DW, Round E, Swern AS, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis [J]. *BMC Endocr Disord*, 2008, 8(1): 14
- [9] Herman DW, Johnson J, Teng R, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25 (3): 569-583
- [10] Herman DW, Johnson J, Teng R, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(5): 442-451
- [11] Vils II T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(2): 167-177
- [12] Raz I, Chen Yu, Wu Mei, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes[J]. *Curr Med Res*, 2008, 24(2): 537-550
- [13] Scott R, Loeys T, Davies MJ, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to on-going metformin therapy in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(10): 959-969
- [14] Migoya EM, Stevens CH, Bergman AJ, et al. Effect of Moderate Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics of Pharmacokinetics of Sitagliptin[J]. *Can J Clin Pharmacol*, 2009, 16(1): 165-170
- [15] Fonsra V, Schweizer A, Albrecht D, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(6):1148-1155