



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.013

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.013

• 论著 •

沙格列汀联合胰岛素治疗 1 型糖尿病的疗效观察

李巧 朱章志 刘敏 万晓刚 王保华

[摘要] **目的** 评估沙格列汀联合胰岛素对 1 型糖尿病 (T1DM) 患者的疗效。**方法** 选取 2018 年 1 月 ~ 2019 年 5 月于我院门诊就诊或住院的 T1DM 患者 55 例,随机分为治疗组 (28 例) 和对照组 (27 例),再根据尿微量白蛋白/肌酐比值 (ACR) 及是否伴糖尿病肾病将治疗组和对照组患者进一步分为 ACR 升高 (≥ 30 mg/g) 糖尿病肾病治疗组 (15 例) 和 ACR 升高糖尿病肾病对照组 (12 例)。所有患者均给予饮食、运动控制及胰岛素治疗,治疗组患者加用沙格列汀 5 mg/d 治疗 3 个月。观察两组患者治疗前后平均血糖 (MBG)、平均血糖波动幅度 (MAGE)、血糖 > 10.0 mmol/L 及 < 3.9 mmol/L 时间百分率 (PT10.0 和 PT3.9)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、单日胰岛素用量、BMI、ACR 的变化并进行比较。**结果** 治疗组患者治疗后 MBG、MAGE、HbA1c、PT10.0、PT3.9 及单日胰岛素用量较同组治疗前明显下降 ($P < 0.05$)。对照组患者治疗后 BMI、PT3.9 及单日胰岛素用量较同组治疗前明显升高 ($P < 0.05$)。治疗组糖尿病肾病治疗组患者治疗后 ACR 较同组治疗前明显下降 ($P < 0.05$)。**结论** 沙格列汀联合胰岛素治疗可降低 T1DM 患者血糖水平,减少其胰岛素用量。沙格列汀还可以改善 T1DM 患者血糖的波动,减少低血糖发生风险,且不影响患者 BMI,可能对糖尿病肾病有一定的治疗作用。

[关键词] 沙格列汀; 胰岛素; 1 型糖尿病; 疗效

1 型糖尿病 (T1DM) 患者因胰岛 β 细胞被破坏导致胰岛素分泌绝对缺乏,而胰岛素替代治疗无法延缓 β 细胞衰竭进程。T1DM 患者胰高血糖素过度分泌使餐后血糖及糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平升高^[1-3],而胰岛素治疗对此改善效果不明显^[4]。因此,需要新的药物辅助胰岛素治疗,在不增加低血糖风险的同时更好地控制血糖,减少血糖水平波动^[5]。二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂通过抑制 DPP-4 酶活性,增加活性肠促胰素水平,以葡萄糖依赖方式发挥双重降糖作用。近年研究表明,DPP-4 抑制剂不仅能减轻自身免疫对 T1DM 小鼠胰岛 β 细胞的破坏^[6],还能改善 T1DM 患者胰岛 α 细胞功能^[7-8]。相关研究还发现 DPP-4 抑制剂可减轻蛋白尿及高血糖对肾脏内皮细胞的损伤^[9-10]。沙格列汀是一种高效 DPP-4 抑制剂,主要用于治疗 2 型糖尿病,而治疗 T1DM 的临床研究较少。本研究旨在评估 DPP-4 抑制剂在 T1DM 患者中的临床疗效。

对象与方法

1. 对象:2018 年 1 月 ~ 2019 年 5 月于我院门诊就诊或住院的 T1DM 患者 55 例 (包括成人隐匿性自身免疫性糖尿病, LADA), 将其随机分为治疗组 (28 例) 和对照组 (27 例), 其中治疗组男 14 例, 女 14 例, 年龄 14 ~ 40 岁, 平均年龄 (20.23 ± 3.17) 岁; 对照组男 13 例, 女 14 例, 年龄 15 ~ 42 岁, 平均年龄 (21.62 ± 4.22) 岁。两组患者的性别及年龄比较差异均无统计学意义 ($P < 0.05$), 具有可比性。T1DM 诊断标准参考 WHO (1999 年) 糖尿病诊断标准及分型体系, 糖尿病肾病诊断标准参考 2014 年《糖尿病肾病防治专家共识》。纳入标准: 在饮食及运动控制、胰岛素治疗 (每日多次或持续皮下注射胰岛素) 的基础上血糖仍控制欠佳 (HbA1c $> 7.0\%$)、血糖水平波动较大的 T1DM 患者。排除标准: (1) 2 型糖尿病; (2) 妊娠期及哺乳期女性; (3) 合并感染、酮症酸中毒等急性并发症; (4) 合并心、脑、肝、肾等严重病变等。再根据尿微量白蛋白/肌酐比值 (ACR) 及是否伴糖尿病肾病将治疗组和对照组患者进一步分为 ACR 升高 (≥ 30 mg/g) 糖尿病肾病治疗组 (15 例) 和 ACR 升高糖尿病肾病对照组 (12 例)。

基金项目: 广东省药学会 2 型糖尿病用药研究基金项目 (2012C02、2012C03)

作者单位: 510405 广州, 广州中医药大学第一附属医院内分泌科

通讯作者: 朱章志, E-mail: zhuangzi@vip.sina.com

表 1 两组患者入院时一般资料和临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	糖尿病病程 (年)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	BUN (mmol/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)
治疗组	28	14/14	20.23 \pm 3.17	8.97 \pm 3.17	121.73 \pm 16.21	82.34 \pm 13.12	3.87 \pm 1.25	71.21 \pm 20.05
对照组	27	13/14	21.62 \pm 4.22	9.12 \pm 4.25	118.91 \pm 10.35	77.23 \pm 9.01	3.66 \pm 1.34	69.41 \pm 17.23
χ^2/t 值		0.018	1.384	0.148	0.771	1.077	0.601	0.356
P 值		0.891	0.172	0.882	0.443	0.261	0.550	0.723

表 2 两组患者治疗前后血糖相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MBG (mmol/L)	MAGE (mmol/L)	BMI (kg/m^2)	HbA1c (%)	PT10.0 (%)	PT3.9 (%)	单日胰岛素用量 ($\text{U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)
治疗组	治疗前	28	10.69 \pm 2.31	10.56 \pm 1.78	21.27 \pm 3.45	9.14 \pm 2.12	18.35 \pm 12.33	11.21 \pm 6.16
	治疗后	28	7.75 \pm 1.24 ^a	7.43 \pm 2.41 ^a	20.66 \pm 2.78	7.08 \pm 1.79 ^a	11.25 \pm 5.42 ^a	3.24 \pm 2.45 ^a
对照组	治疗前	27	12.27 \pm 2.52	9.42 \pm 2.11	22.06 \pm 2.77	10.58 \pm 2.51	21.19 \pm 11.51	10.03 \pm 4.25
	治疗后	27	10.63 \pm 2.33	9.01 \pm 1.84	25.72 \pm 3.14 ^a	9.92 \pm 2.36	18.38 \pm 7.32	14.35 \pm 3.72 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$

所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)一般资料和临床资料收集:收集所有患者入院时的一般资料(年龄、性别、糖尿病病程)和临床资料[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、血肌酐(SCr)及血尿素氮(BUN)]。

(2)治疗方法:所有患者均给予饮食、运动控制及胰岛素治疗,治疗组患者在此基础上加用沙格列汀(安立泽)5 mg/d 治疗 3 个月。治疗过程中所有患者根据血糖水平调整胰岛素用量。

(3)观察指标:使用持续动态血糖监测系统(CGMS)监测所有患者治疗前及治疗后 72 h 血糖水平。记录治疗前及治疗后 72 h 患者平均血糖(MBG)、平均血糖波动幅度(MAGE)、血糖 $> 10.0 \text{ mmol/L}$ 时间百分率(PT10.0)、血糖 $< 3.9 \text{ mmol/L}$ 时间百分率(PT3.9)。检测治疗前及治疗后 72 h 所有患者 HbA1c 及尿微量白蛋白/肌酐比值(ACR)的变化,比较治疗前及治疗后 72 h 单日胰岛素用量及 BMI 变化。

3. 统计学处理:应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者入院时一般资料和临床资料比较:两组患者性别、年龄、糖尿病病程、SBP、DBP、SCr 及 BUN 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者治疗前后血糖相关指标比较:治疗组患者治疗后 MBG、MAGE、HbA1c、PT10.0、PT3.9 及单日胰岛素用量较同组治疗前明显下降($P < 0.05$)。对照组患者治疗后 BMI、PT3.9 及单日胰岛素用量较同

组治疗前明显升高($P < 0.05$)。见表 2。

3. 两组 ACR 升高糖尿病肾病患者治疗前后 ACR 水平比较:ACR 升高糖尿病肾病患者治疗组患者(15 例)治疗后 ACR 较同组治疗前明显下降[(32.47 \pm 8.52) mg/g 比(56.63 \pm 16.23) mg/g, $P < 0.05$], ACR 升高糖尿病肾病患者对照组患者(12 例)治疗后 ACR 较同组治疗前比较差异无统计学意义[(46.69 \pm 10.41) mg/g 比(48.33 \pm 12.47) mg/g, $P > 0.05$]。

4. 治疗组患者治疗期间不良反应发生情况:在予沙格列汀 5 mg/d 治疗的 3 个月中,仅有 2 例患者出现轻度恶心、呕吐、头痛,但均可耐受,3 例患者出现轻微低血糖,未出现急性胰腺炎等严重不良反应。

讨 论

T1DM 患者胰岛素分泌绝对缺乏,血糖水平波动较大,有效地控制血糖水平,减少血糖波动可明显减少 T1DM 患者并发症的发生率。

DPP-4 是一种细胞表面的丝氨酸蛋白酶,在肠道中的表达水平较高。DPP-4 可灭活多种生物活性肽,包括胰高血糖素样肽(GLP)-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(GIP)。DPP-4 抑制剂可以使 DPP-4 失活,从而提高内源性 GLP-1 和 GIP 的水平,促进胰岛 β 细胞释放胰岛素,同时还可以抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素,降低血糖水平,且不会导致低血糖及体重增加,对 2 型糖尿病有较好的临床疗效。目前少量动物实验及临床研究均显示 DPP-4 抑制剂对 T1DM 亦有一定的治疗作用^[11-12]。但 DPP-4 抑制剂沙格列汀用于 T1DM 患者的临床治疗在国内报道较少。

本研究对 T1DM 患者在胰岛素治疗基础上加用沙格列汀,结果发现治疗前后对照组 T1DM 患者 MBG、PT10.0 及 HbA1c 较同组治疗前稍下降,但差异无统

计学意义,可能与治疗过程中胰岛素剂量的增加有关。而治疗组患者 MBG、PT10.0、HbA1c 及胰岛素用量较同组治疗前明显下降,这与既往 DPP-4 抑制剂治疗 T1DM 患者的研究结果一致^[13-14]。沙格列汀可能是通过改善胰岛 β 细胞功能这一途径来实现降低血糖水平^[14],但鉴于大部分 T1DM 患者 β 细胞功能衰竭的特点,推测沙格列汀降血糖作用主要与其抑制胰岛 α 细胞、降低胰高血糖素水平有关。而研究发现,DPP-4 抑制剂在低血糖时又可增强胰高血糖素的反调节作用,从而减少血糖波动^[15],因此本研究治疗组患者 MAGE 及低血糖发生率(PT3.9)均较同组治疗前明显降低,而对照组 MAGE 较同组治疗前变化不明显,可能是因为胰岛素剂量的增加导致低血糖发生率(PT3.9)明显增加。本研究还对两组 $ACR \geq 30$ mg/g 的糖尿病肾病患者进行了分析,结果发现治疗组糖尿病肾病治疗 3 个月后,ACR 较同组治疗前明显下降,这与既往动物实验结论类似^[9],表明沙格列汀可能对 T1DM 患者肾脏具有一定的保护作用。既往动物实验结果发现,DPP-4 抑制剂可减轻 T1DM 大鼠肾小管间质炎症、肥大和纤维化^[16],也可通过抑制 T1DM 大鼠肾脏氧化应激产生而阻断肾脏损害^[9]。本研究中沙格列汀对 T1DM 患者肾脏保护的作用主要体现在降低 ACR,具体机制尚未明确。既往研究还发现 DPP-4 抑制剂可以保护 T1DM 大鼠的细胞内皮功能,预防 T1DM 大鼠血-视网膜屏障破坏,改善神经和血管并发症等。沙格列汀对 T1DM 患者更多并发症的影响我们将在以后的研究中进一步明确。

本研究中治疗组患者服用沙格列汀后仅部分出现轻微的恶心、呕吐、头痛等不良反应,未出现明显低血糖、急性胰腺炎等严重不良反应,表明沙格列汀安全性良好。治疗组患者治疗后 BMI 较同组治疗前无明显变化,表明该药可能不会增加患者体重^[17],可能的作用机制包括减少“防御性进食”、影响餐后脂质和脂蛋白代谢。但 BMI 的变化也可能与治疗过程中胰岛素剂量的增减有关,因此,沙格列汀对 T1DM 患者体重的影响有待进一步研究证实。

本研究结果提示,沙格列汀联合胰岛素治疗可以降低 T1DM 患者的血糖水平,减少胰岛素用量及血糖波动,降低低血糖的发生风险,且可能对糖尿病肾病有一定的治疗作用。这为胰岛素治疗血糖控制不佳、血糖水平波动较大或合并有蛋白尿的 T1DM 患者提供了一种新的辅助治疗方案。但由于本研究观察时间较短,研究结论可能存在一定的偏倚,因此对于 DPP-4

抑制剂联合胰岛素治疗 T1DM 的有效性和安全性还需要大样本、持续更长时间的随机对照临床试验加以证实,而其中涉及的具体分子信号机制也还有待进一步深入探讨。

参 考 文 献

- [1] Kawamori D, Katakami N, Takahara M, et al. Dysregulated plasma glucagon levels in Japanese young adult type 1 diabetes patients[J]. J Diabet Investig, 2019, 10(1): 62-66.
- [2] Farhy LS, McCall AL. Glucagon-the new ‘insulin’ in the pathophysiology of diabetes[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2015, 18(4): 407-414.
- [3] Reiband HK, Schmidt S, Ranjan A, et al. Dual-hormone treatment with insulin and glucagon in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2015, 31(7): 672-679.
- [4] 袁梦璐, 顾鸣宇, 谭月晴, 等. 二肽基肽酶 IV 抑制剂辅助胰岛素治疗 1 型糖尿病的研究进展[J]. 药物评价研究, 2019, 42(8): 1663-1669.
- [5] 李娜, 赵湜, 徐子辉, 等. 二甲双胍对 1 型糖尿病合并超重/肥胖患者胰岛素敏感性的分析[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(12): 828-830.
- [6] Alonso N, Julian MT, Carrascal J, et al. Type 1 diabetes prevention in NOD mice by targeting DPP4/CD26 is associated with changes in CD8(+) T effector memory subset[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e142186.
- [7] Underland LJ, Ilkowitz JT, Katikaneni R, et al. Use of sitagliptin with closed-loop technology to decrease postprandial blood glucose in type 1 diabetes[J]. J Diabet Sci Technol, 2017, 11(3): 602-610.
- [8] 陈鑫, 张菁. 西格列汀在糖尿病治疗中的药理作用及临床评价[J]. 中国医药, 2018, 13(3): 467-470.
- [9] Davis H, Jones Briscoe V, Dumbadze S, et al. Using DPP-4 inhibitors to modulate beta cell function in type 1 diabetes and in the treatment of diabetic kidney disease[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2019, 28(4): 377-388.
- [10] Birnbaum Y, Bajaj M, Qian J, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition by Saxagliptin prevents inflammation and renal injury by targeting the Nlrp3/ASC inflammasome[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2016, 4(1): e000227.
- [11] Awata T, Shimada A, Maruyama T, et al. Possible longterm efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for slowly progressive type 1 diabetes (SPIDDM) in the stage of non-insulin-dependency: An open-label randomized controlled pilot trial (SPAN-S)[J]. Diabet Ther, 2017, 8(5): 1123-1134.
- [12] de Amorim Miranda PH, Monteiro OM, Rossoni JV Jr, et al. Vildagliptin induces β -cell neogenesis and improves the lipid profile in a later phase of type 1 diabetes[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2015, 16(1): 60-65.
- [13] 李征寒, 冯静, 苏晶莹, 等. 沙格列汀联合胰岛素治疗对 1 型糖尿病患者血糖波动的影响[J]. 中国基层医药, 2016, 23(10): 1555-1560.
- [14] Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA)[J]. Diabet Metab Res Rev, 2016, 32(3): 289-296.
- [15] Liu L, Shao Z, Xia Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors: promising new agents for autoimmune diabetes[J]. Clin Exp Med, 2018, 18(4): 473-480.
- [16] Gangadharan Komala M, Gross S, Zaky A, et al. Saxagliptin reduces renal tubulointerstitial inflammation, hypertrophy and fibrosis in diabetes[J]. Nephrology (Carlton), 2016, 21(5): 423-431.
- [17] 张琪, 孙婷婷, 王龙, 等. 379 例 1 型糖尿病住院患者降糖治疗方案分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(4): 529-533.

(收稿日期: 2019-06-08)

(本文编辑: 余晓曼)