

# 不同剂量二甲双胍联合磷酸西格列汀治疗 2 型糖尿病患者的临床疗效及安全性观察

孙 铎,张秀珍,邓晓君

(佳木斯市中心医院内分泌科,黑龙江 佳木斯 154002)

**摘要:**目的 探究不同剂量二甲双胍联合磷酸西格列汀治疗 2 型糖尿病(T2DM)的临床疗效及安全性。方法 选取 2019 年 2 月—2022 年 2 月佳木斯市中心医院收治的 90 例 T2DM 病例,按照随机数字表法分为高剂量组(45 例)和低剂量组(45 例)。两组均采用二甲双胍联合磷酸西格列汀治疗,高剂量组二甲双胍给药剂量为 0.85 g/次,2 次/d;低剂量组二甲双胍给药剂量为 0.50 g/次,2 次/d。比较两组血糖指标[空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hPBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、胰岛功能[空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]、血脂指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、不良反应。**结果** 两组治疗后 HbA1c、FPG、2hPBG 低于治疗前,且高剂量组 HbA1c、FPG、2hPBG 低于低剂量组( $P<0.05$ );高剂量组治疗后 FINS 高于低剂量组,HOMA-IR 低于低剂量组( $P<0.05$ );高剂量组治疗后 TG、TC、LDL-C 低于低剂量组,HDL-C 高于低剂量组( $P<0.05$ );两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 高剂量二甲双胍联合磷酸西格列汀治疗 T2DM 效果可观,相较于低剂量方案,其在血糖指标、胰岛功能及血脂水平的调节中具有更高优势,且安全性好。

**关键词:**2 型糖尿病;二甲双胍;磷酸西格列汀;给药剂量;血糖指标

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.09.028

文章编号:1006-1959(2023)09-0135-04

## Clinical Efficacy and Safety of Different Doses of Metformin Combined with Sitagliptin Phosphate in the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

SUN Duo,ZHANG Xiu-zhen,DENG Xiao-jun

(Department of Endocrinology,Jiamusi Central Hospital,Jiamusi 154002,Heilongjiang,China)

**Abstract: Objective** To explore the clinical efficacy and safety of different doses of metformin combined with sitagliptin phosphate in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 90 cases of T2DM admitted to Jiamusi Central Hospital from February 2019 to February 2022 were selected and divided into high-dose group (45 cases) and low-dose group (45 cases) according to the random number table method. Both groups were treated with metformin combined with sitagliptin phosphate. The dose of metformin in the high-dose group was 0.85 g/time, twice daily. The dose of metformin in the low-dose group was 0.50 g/time, twice daily. The blood glucose indexes [fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2hPBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c)], islet function [fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR)], blood lipid indexes [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)] and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, HbA1c, FPG and 2hPBG in the two groups were lower than those before treatment, and HbA1c, FPG and 2hPBG in the high-dose group were lower than those in the low-dose group ( $P<0.05$ ). After treatment, FINS in the high-dose group was higher than that in the low-dose group, and HOMA-IR was lower than that in the low-dose group ( $P<0.05$ ). After treatment, TG, TC and LDL-C in the high-dose group were lower than those in the low-dose group, and HDL-C was higher than that in the low-dose group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** High-dose metformin combined with sitagliptin phosphate is effective in the treatment of T2DM. Compared with low-dose regimen, it has higher advantages in the regulation of blood glucose index, islet function and blood lipid level, and has good safety.

**Key words:**Type 2 diabetes mellitus;Metformin;Sitagliptin phosphate;Dosage;Blood glucose index

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 为内分泌科常见病,其发病多与胰岛素分泌不足等原因有关,可导致血糖持续升高,引起机体代谢失衡,

对患者身心健康及生活质量造成了严重影响<sup>[1,2]</sup>。现阶段,二甲双胍 (Metformin) 与磷酸西格列汀 (Canagliflozin) 均为 T2DM 常用治疗药物,前者为双胍类口服降糖药,可减少肠道对葡萄糖的吸收,增强外周组织的胰岛素敏感性,以达到降糖目的<sup>[3]</sup>;后者则属于二肽基肽酶-4 (Dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂,可通过抑制 DPP-4,促进胰岛素分

作者简介:孙铎(1989.11-),男,山东烟台人,硕士,主治医师,主要从事内分泌科疾病的诊治工作

泌,发挥控糖作用<sup>[4]</sup>。此二者多联合应用,其降糖机制的互补,可促进降糖及控糖效果的提升<sup>[5]</sup>。据研究指出<sup>[6]</sup>,二甲双胍的临床疗效与其剂量密切相关,在保证用药安全的前提下,调整二甲双胍的用药剂量,有利于T2DM病情的进一步改善。但目前为止,临床关于不同剂量二甲双胍联合磷酸西格列汀的应用报道并不多见。本研究结合2019年2月–2022年2月佳木斯市中心医院收治的90例T2DM病例资料,观察不同剂量二甲双胍联合磷酸西格列汀治疗T2DM的临床疗效及安全性,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年2月–2022年2月佳木斯市中心医院收治的90例T2DM病例,按照随机数字表法分为高剂量组(45例)和低剂量组(45例)。高剂量组男24例,女21例;年龄46~76岁,平均年龄(56.80±6.72)岁;病程2~10年,平均病程(4.75±1.62)年。低剂量组男23例,女22例;年龄47~77岁,平均年龄(56.75±6.80)岁;病程2~10年,平均病程(4.80±1.57)年。两组性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),研究可行。本研究经医学伦理委员会审批,患者均知情且自愿参与。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》<sup>[7]</sup>诊断标准;②无药物禁忌;③入组前1个月未接受降糖治疗。排除标准:①合并严重并发症者;②肝肾功能障碍者;③妊娠及哺乳期患者;④糖尿病酮症及高血糖高渗状态患者;⑤恶性肿瘤及心脑血管疾病者。

1.3 方法 所有患者均给予盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20023371,规格:0.85 g/片)与磷酸西格列汀片(Merck Sharp & Dohme Italia SPA,国药准字J20140095,规格:

100 mg/片)口服治疗。其中,低剂量组二甲双胍给药剂量0.50 g/次,2次/d;高剂量组二甲双胍给药剂量0.85 g/次,2次/d,均为随餐分服,治疗时间3个月,期间维持合理饮食及运动作息。

1.4 观察指标 比较两组血糖指标[空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2hPBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、胰岛功能[空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]、血脂指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、不良反应(低血糖、胃肠道不适、生殖系统感染、肝肾功能异常)。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行数据处理,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较行 $t$ 检验,计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组血糖指标比较 两组治疗后HbA1c、FPG、2hPBG低于治疗前,且高剂量组HbA1c、FPG、2hPBG低于低剂量组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

2.2 两组胰岛功能指标比较 两组治疗后FINS高于治疗前,HOMA-IR低于治疗前,且高剂量组FINS高于低剂量组,HOMA-IR低于低剂量组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

2.3 两组血脂指标比较 两组治疗后TG、TC、LDL-C低于治疗前,HDL-C高于治疗前,且高剂量组TG、TC、LDL-C低于低剂量组,HDL-C高于低剂量组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

2.4 两组不良反应比较 两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.212, P=0.645$ ),见表4。

表1 两组血糖指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	HbA1c(%)		FPG(mmol/L)		2hPBG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组	45	8.16±1.37	6.45±0.74*	9.12±1.61	7.33±1.04*	15.75±2.35	10.32±1.86*
低剂量组	45	8.20±1.40	7.23±0.80*	9.15±1.66	8.09±1.08*	15.80±2.41	11.44±2.01*
<i>t</i>		0.137	4.801	0.087	3.400	0.100	2.743
<i>P</i>		0.891	0.000	0.931	0.001	0.921	0.007

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

表 2 两组胰岛功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	FINS( $\mu\text{U/ml}$ )		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组	45	8.70 $\pm$ 1.12	9.85 $\pm$ 1.37*	7.47 $\pm$ 1.51	3.72 $\pm$ 1.21*
低剂量组	45	8.65 $\pm$ 1.17	9.26 $\pm$ 1.40*	7.50 $\pm$ 1.44	5.16 $\pm$ 1.18*
t		0.176	2.021	0.096	5.715
P		0.861	0.046	0.923	0.000

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ 表 3 两组血脂指标比较( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)

组别	n	TG		TC		HDL-C		LDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组	45	2.54 $\pm$ 0.86	1.27 $\pm$ 0.69*	7.04 $\pm$ 1.32	5.11 $\pm$ 1.05*	0.98 $\pm$ 0.46	1.42 $\pm$ 0.39*	3.26 $\pm$ 0.87	2.43 $\pm$ 0.75*
低剂量组	45	2.60 $\pm$ 0.90	1.75 $\pm$ 0.71*	7.05 $\pm$ 1.25	5.87 $\pm$ 1.09*	0.95 $\pm$ 0.51	1.20 $\pm$ 0.45*	3.22 $\pm$ 0.90	2.82 $\pm$ 0.68*
t		0.323	3.252	0.037	3.369	0.293	2.478	0.214	2.584
P		0.747	0.002	0.971	0.001	0.770	0.015	0.831	0.011

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ 

表 4 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	低血糖	胃肠道不适	生殖系统感染	肝肾功能异常	发生率
高剂量组	45	1(2.22)	2(4.44)	0	0	3(6.67)
低剂量组	45	0	1(2.22)	0	0	1(2.22)

### 3 讨论

二甲双胍为 T2DM 一线用药,该药可增加葡萄糖利用度,抑制肝糖原输出,以此降低机体空腹血糖水平,同时还可改善外周组织对胰岛素的敏感性,促进周围糖代谢,发挥良好的降糖作用<sup>[8,9]</sup>。但研究认为<sup>[10]</sup>,二甲双胍虽可短期内降低整体血糖水平,但难以实现血糖的长期控制,对此,临床多推荐二甲双胍与 DPP-4 抑制剂联合使用。磷酸西格列汀为当前常用 DPP-4 抑制剂,可选择性抑制 DPP-4,减少胰岛血糖素样肽-1(GLP-1)的降解,促使胰岛素分泌增加,同时减少肝脏葡萄糖的合成,控制血糖水平,达到稳定血糖目的<sup>[11,12]</sup>。将二甲双胍与磷酸西格列汀联合应用于 T2DM 治疗中,可利用二者降糖机制的互补,发挥协同降糖作用,控制 T2DM 病情进展<sup>[13,14]</sup>。但二甲双胍作为 T2DM 的基础用药,其使用剂量可影响整体降糖效果,常规多采用 0.5 g/次、2 次/d 这一剂量方案<sup>[15]</sup>,其疗效存在一定上升空间,对此,可通过剂量上调,促进降糖效果的提升,以实现“强效降糖、持久控糖”目的。

本研究结果显示,两组治疗后 HbA1c、FPG、2hPBG 低于治疗前,且高剂量组 HbA1c、FPG、2hPBG 低于低剂量组( $P<0.05$ ),提示高剂量二甲双胍联合磷酸西格列汀的降糖效果优于低剂量方案。分析认为,高剂量二甲双胍可促进胰岛素敏感性的进一步提高,增加葡萄糖的摄取与利用,其与磷酸西格列汀的协同效果更为明显,因而降糖疗效更佳。据报道指出<sup>[16,17]</sup>,多数 T2DM 患者在确诊时,其胰岛  $\beta$  细胞功能已存在明显损害,随着病情加重,其胰岛素抵抗逐渐增强,胰岛素分泌随之减弱,可导致血糖的进行性升高。因此,改善胰岛功能、降低胰岛素抵抗是 T2DM 治疗的关键所在。本研究结果中,两组治疗后 FINS 高于治疗前,HOMA-IR 低于治疗前,且高剂量组 FINS 高于低剂量组,HOMA-IR 低于低剂量组( $P<0.05$ ),表明高剂量二甲双胍联合磷酸西格列汀可有效降低胰岛素抵抗、增加胰岛素水平,其效果较低剂量方案更为显著。分析原因,二甲双胍可促进外周胰岛素与胰岛受体结合,其用药剂量的增加,可增强其对胰岛素抵抗的改善作用<sup>[18]</sup>。此外,

T2DM 作为一种代谢性疾病,其血糖波动可引起脂质紊乱,导致心血管发病风险增加<sup>[9]</sup>。高剂量组 TG、TC、LDL-C 低于低剂量组,HDL-C 高于低剂量组( $P<0.05$ ),提示高剂量二甲双胍联合磷酸西格列汀具有更好的降脂作用,对 T2DM 病情的控制具有积极意义。此外,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示高剂量方案的不良反应风险与低剂量方案相似,二者均未发现肝肾功能障碍及生殖系统感染情况,具有良好安全性。究其原因,二甲双胍的降糖机制并未刺激胰岛素分泌,其剂量的增加不会引起低血糖风险上升<sup>[20]</sup>。此外,二甲双胍在胃内不易溶解,肠胃刺激小,且可以原形经肾小管随尿液排出,其肾脏清除率高,即使高剂量方案也可保证良好的用药安全<sup>[21,22]</sup>。

综上所述,高剂量二甲双胍联合磷酸西格列汀治疗 T2DM 效果可观,相较于低剂量方案,其在血糖指标、胰岛功能及血脂水平的调节中具有更高优势,且安全性好,值得临床的进一步探究。

#### 参考文献:

- [1]常娟,谢瑾,王平,等.西格列汀联合二甲双胍治疗老年 2 型糖尿病患者糖脂代谢紊乱及微炎症状态的影响[J].河北医药,2022,44(2):235-238.
- [2]黄金华.西格列汀联合二甲双胍治疗老年 2 型糖尿病疗效分析[J].中华老年多器官疾病杂志,2017,16(5):358-361.
- [3]员婷.磷酸西格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者血糖控制及胰岛素抵抗的治疗效果[J].中国医药导报,2021,18(6):91-94.
- [4]魏亚兰,吴玉红,胡丽格,等.磷酸西格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者血糖控制及微炎症反应状态的影响[J].中国医师进修杂志,2021,44(2):128-132.
- [5]杨晓彦,孟振.西格列汀联合二甲双胍对糖尿病患者的有效性及不良反应发生的影响[J].中国药物与临床,2020,20(17):2893-2895.
- [6]王艳燕,孔艳华,张德桂,等.西格列汀与二甲双胍对新诊断 2 型糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞功能的影响[J].贵州医科大学学报,2020,45(3):340-344.
- [7]中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(4):311-398.
- [8]陈红霞,史婷婷,袁群,等.西格列汀与二甲双胍联用治疗老年 2 型糖尿病的疗效观察[J].微循环学杂志,2019,29(1):18-22.
- [9]王芬,陈开宁,郑小璘,等.二甲双胍联合西格列汀治疗 2 型糖尿病的疗效观察[J].中国热带医学,2018,18(8):819-822.
- [10]李霞,白小岗,刘欣齐,等.单用二甲双胍血糖控制不达标的老年 2 型糖尿病患者联合西格列汀治疗的临床疗效及安全性分析[J].空军医学杂志,2017,33(6):384-387.
- [11]杨卫东.二甲双胍联合西格列汀对初诊 T2DM 患者临床疗效分析[J].药物评价研究,2018,41(4):643-647.
- [12]敬仁芝,曹晓红.磷酸西格列汀联合阿卡波糖对老年 2 型糖尿病患者血糖、血脂及 GLUT4 水平的影响[J].中国药房,2017,28(9):1204-1207.
- [13]肖康,冯其乡.二甲双胍联合西格列汀治疗 2 型糖尿病伴代谢综合征疗效评价[J].中国药业,2018,27(7):47-49.
- [14]吴晓丽,陈大双,张悦玲.西格列汀二甲双胍片(II)治疗 2 型糖尿病的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(2):346-350.
- [15]刘阳,杨静,任毅,等.磷酸西格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(12):1725-1727.
- [16]千昇,杨成会.西格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者糖、脂代谢及胰岛素抵抗的影响[J].中国煤炭工业医学杂志,2017,20(12):1442-1446.
- [17]黄好武,周春仲,曾满凤.西格列汀与二甲双胍联合治疗 2 型糖尿病的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2017,17(7):914-915,918.
- [18]李少卿,刘湛一.二甲双胍对肥胖 2 型糖尿病患者血糖水平及胰岛素抵抗的作用[J].中国医药科学,2017,7(2):64-66.
- [19]Zhou L,Liu H,Wen X,et al.Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J].J Hypertens,2017,35(1):18-26.
- [20]周焰,韩亮.磷酸西格列汀联合二甲双胍治疗初发型 2 型糖尿病患者的疗效[J].安徽医学,2017,38(4):476-478.
- [21]姚璐,张薇,武云涛,等.磷酸西格列汀联合不同剂量二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效观察[J].中国循证心血管医学杂志,2015,7(6):807-808,811.
- [22]Rowan JA,Rush EC,Plank LD,et al.Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age[J].BMJ Open Diabetes Res Care,2018,6(1):e000456.

收稿日期:2022-07-19;修回日期:2022-08-20

编辑/肖婷婷