

# 西格列汀联合胰岛素对 2 型糖尿病患者血糖水平、胰岛素功能及凝血功能的影响

詹雯雯<sup>1</sup>，张海祥<sup>2\*</sup>，刘园园<sup>1</sup>

(1. 新疆医科大学第七附属医院药学部; 2. 新疆医科大学第七附属医院全科医学科, 新疆 乌鲁木齐 830017)

**摘要:** **目的** 探讨西格列汀联合胰岛素对 2 型糖尿病患者空腹血糖 (FBG)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 及活化部分凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB)、凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT) 的影响。**方法** 选取 2020 年 12 月至 2021 年 5 月新疆医科大学第七附属医院收治的 100 例 2 型糖尿病患者作为研究对象, 将其按照随机数字表法分为对照组和试验组, 各 50 例, 两组患者均使用胰岛素治疗, 对照组患者在此基础上联合二甲双胍治疗, 试验组患者使用胰岛素联合西格列汀治疗, 均治疗 4 周。比较两组患者治疗前与治疗 4 周后血糖、胰岛素功能、凝血功能指标; 治疗 4 周后下肢深静脉血栓形成 (DVT) 发生情况。**结果** 与治疗前比, 治疗 4 周后两组患者 FBG、HbA<sub>1c</sub>、HOMA-IR 及 FIB 水平均显著下降, 且试验组显著低于对照组; 两组患者 FINS 水平显著升高, 且试验组显著高于对照组; 两组患者 APTT、PT、TT 均显著延长, 且试验组显著长于对照组 (均  $P < 0.05$ ); 治疗 4 周后试验组患者 DVT 发生率低于对照组, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 西格列汀联合胰岛素治疗 2 型糖尿病, 可控制患者血糖水平, 改善胰岛素功能与凝血功能, 且不会增加深静脉血栓发生风险, 疗效显著。

**关键词:** 2 型糖尿病; 西格列汀; 胰岛素; 二甲双胍; 血糖; 凝血功能

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2021.17.0060.03

糖尿病是一种由多病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 严重影响患者生活质量, 甚至危及其生命安全。胰岛素是胰岛  $\beta$  细胞分泌的一种蛋白质激素, 其

氨基酸序列已明确, 在机体新陈代谢中起重要作用, 具有明显降糖作用, 但单一用药, 控糖效果不佳<sup>[1]</sup>。二甲双胍片作为降糖药物, 可增加胰岛素介导的葡萄糖利用, 但其

**基金项目:** 新疆医科大学第七附属医院内科研基金项目 (编号: YZR2020-25)

**作者简介:** 詹雯雯, 大学本科, 主管药师, 研究方向: 内科药学。

**通信作者:** 张海祥, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 全科医学。E-mail: 552008567@qq.com

内皮细胞中超氧阴离子生成, 从而抑制炎症因子和氧化应激因子的表达, 发挥抗炎的作用<sup>[8]</sup>。此次研究结果分析, 治疗后, 研究组患者血清 hs-CRP、Hcy、TNF- $\alpha$  水平低于对照组, 提示阿托伐他汀钙联合苯磺酸氨氯地平治疗老年高血压, 可显著降低患者血清 hs-CRP、Hcy、TNF- $\alpha$  水平, 抑制炎症反应, 提高治疗效果。

综上, 应用阿托伐他汀钙联合苯磺酸氨氯地平对老年高血压患者采取治疗, 可显著改善其血脂、血压水平, 抑制炎症反应, 从而提高治疗效果, 且疗效显著, 值得临床进一步推广。

## 参考文献

- [1] 缪健, 葛海雄. 苯磺酸氨氯地平片联合厄贝沙坦氢氯噻嗪对清晨高血压患者血压的影响分析 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2019, 16(6): 153-156.
- [2] 谷新, 鹿克风, 王祥华, 等. 苯磺酸左旋氨氯地平联合阿托伐他汀钙片治疗高血压合并冠心病疗效分析 [J]. 临床军医杂志, 2019, 47(5): 529-531.

- [3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.
- [4] 中华医学会. 临床诊疗指南: 心血管分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 59.
- [5] 刘雪霞, 徐戈, 李刚, 等. 左旋苯磺酸氨氯地平强化治疗对高血压患者血压波动和心肾功能的影响 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(4): 63-64.
- [6] 童海涛, 谷学兰, 王焕兵. 氨氯地平联合阿托伐他汀对慢性心力衰竭合并高血压, 糖尿病患者血管内皮舒缩因子, 外周血 EPC 数量的影响 [J]. 河北医药, 2020, 42(6): 903-906.
- [7] 卢鑫, 赵贵锋. 小剂量阿托伐他汀钙联合苯磺酸氨氯地平对老年高血压患者的效果 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(29): 69-72.
- [8] 李喆, 张志敏, 卫聪颖, 等. 氨氯地平阿托伐他汀钙片治疗高血压左心室肥厚效果及其与炎症因子关系的研究 [J]. 海军医学杂志, 2019, 40(6): 575-579.

会产生乏力、腹泻、口中有金属味等不良反应,影响患者预后<sup>[2]</sup>。西格列汀是一种二肽基肽酶-4(DPP-4)竞争性抑制剂,可与DPP-4高保守的 $\beta$ 螺旋区谷氨酸盐残基非共价结合,抑制DPP-4的活性,通过抑制胰高血糖素与肠促胰岛素降解,提高患者体内胰岛素水平,并抑制胰高血糖素分泌,最终发挥降糖作用。有报道显示,西格列汀除了具有降低血糖的作用之外,还具有保护心血管作用<sup>[3]</sup>。鉴于此,本研究旨在对比胰岛素联合西格列汀或二甲双胍对2型糖尿病患者血糖、凝血功能及下肢深静脉血栓形成(DVT)发生风险的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2020年12月至2021年5月新疆医科大学第七附属医院收治的100例2型糖尿病患者作为研究对象,将其按照随机数字表法分为对照组和试验组,各50例。对照组患者中男性27例,女性23例;年龄36~73岁,平均 $(61.89 \pm 11.07)$ 岁;病程3~14年,平均 $(7.42 \pm 2.79)$ 年。试验组患者中男性28例,女性22例;年龄35~74岁,平均 $(62.35 \pm 10.14)$ 岁;病程3~12年,平均 $(7.32 \pm 2.98)$ 年。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),组间具有可比性。纳入标准:符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》<sup>[4]</sup>中关于2型糖尿病的诊断标准者;近3个月未曾接受相关药物治疗者;空腹血糖(FBG) $\geq 7.00$  mmol/L,糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>) $\geq 6.50\%$ 者;临床症状表现为多饮、多尿及不明原因体质量下降者。排除标准:既往患有影响凝血指标的其他相关疾病;既往5年内有重大外伤与手术史者;对治疗药物过敏者;中途退出治疗者;孕妇或哺乳期妇女。本研究经新疆医科大学第七附属医院医学伦理委员会批准,且所有患者均签署知情同意书。

**1.2 方法** 所有患者均接受基础治疗,实施糖尿病教育、鼓励适当运动、重视饮食调节等。对照组患者给予胰岛素联合二甲双胍治疗,胰岛素使用方法:每日三餐前皮下注射精蛋白重组人胰岛素注射液(江苏万邦生化医药集团有限责任公司,国药准字S20060001,规格:3 mL:300 U),0.4~0.5 U/kg体质量;给予盐酸二甲双胍片(北京京丰制药有限公司,国药准字H11021518,规格:0.25 g/片),0.25~0.5 g/次,3次/d。试验组患者给予胰岛素联合西格列汀治疗,胰岛素方法同对照组,磷酸西格列汀片(浙江医药股份有限公司新昌制药厂,国药准字H20213195,规格:100 mg/片)100 mg/次,1次/d。两组患者均治疗4周。

**1.3 观察指标** ①比较两组患者治疗前与治疗4周后血糖水平。分别采集两组患者空腹静脉血5 mL,采用快速血糖仪检测FBG水平,采用全自动糖化血红蛋白测

定仪检测HbA<sub>1c</sub>水平。②比较两组患者治疗前后胰岛素功能指标。血液采集方法同①,采用磁微粒化学发光法检测空腹胰岛素(FINS)水平,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = (FBG \times FINS) / 22.5$ 。③比较两组患者治疗前与治疗4周后凝血功能。血液采集方法同①,采用凝血仪检测纤维蛋白原(FIB)水平,并记录活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)。④比较两组患者治疗4周后下肢深静脉血栓形成(DVT)发生情况,使用彩色多普勒超声仪[通用电气(中国)有限公司,型号:Voluson S6]进行检测。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 22.0统计软件分析数据,计量资料与计数资料分别以 $(\bar{x} \pm s)$ 、[例(%)]表示,分别行 $t$ 、 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血糖水平** 与治疗前比,治疗4周后两组患者FBG、HbA<sub>1c</sub>水平均显著下降,且试验组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ),见表1。

表1 两组患者血糖水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

| 组别    | 例数 | FBG(mmol/L)     |                  | HbA <sub>1c</sub> (%) |                  |
|-------|----|-----------------|------------------|-----------------------|------------------|
|       |    | 治疗前             | 治疗4周后            | 治疗前                   | 治疗4周后            |
| 对照组   | 50 | 9.72 $\pm$ 0.84 | 6.42 $\pm$ 0.61* | 8.14 $\pm$ 0.55       | 7.04 $\pm$ 0.75* |
| 试验组   | 50 | 9.64 $\pm$ 0.82 | 5.38 $\pm$ 0.56* | 8.20 $\pm$ 0.42       | 6.25 $\pm$ 0.86* |
| $t$ 值 |    | 0.482           | 8.881            | 0.613                 | 4.895            |
| $P$ 值 |    | >0.05           | <0.05            | >0.05                 | <0.05            |

注:与治疗前比,\* $P<0.05$ 。FBG:空腹血糖,HbA<sub>1c</sub>:糖化血红蛋白。

**2.2 胰岛素功能** 与治疗前比,治疗4周后两组患者HOMA-IR水平均显著降低,且试验组显著低于对照组;两组患者FINS水平显著升高,且试验组显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ),见表2。

表2 两组患者胰岛素功能指标水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

| 组别    | 例数 | HOMA-IR         |                  | FINS(mU/L)      |                   |
|-------|----|-----------------|------------------|-----------------|-------------------|
|       |    | 治疗前             | 治疗4周后            | 治疗前             | 治疗4周后             |
| 对照组   | 50 | 3.76 $\pm$ 0.40 | 2.34 $\pm$ 0.15* | 7.44 $\pm$ 2.30 | 8.35 $\pm$ 1.74*  |
| 试验组   | 50 | 3.81 $\pm$ 0.38 | 2.13 $\pm$ 0.20* | 7.29 $\pm$ 1.88 | 11.10 $\pm$ 2.01* |
| $t$ 值 |    | 0.641           | 5.940            | 0.357           | 7.314             |
| $P$ 值 |    | >0.05           | <0.05            | >0.05           | <0.05             |

注:与治疗前比,\* $P<0.05$ 。HOMA-IR:胰岛素抵抗指数;FINS:空腹胰岛素。

**2.3 凝血功能** 与治疗前比,治疗4周后两组患者APTT、PT、TT均显著延长,且试验组显著长于对照组;两组患者FIB水平显著降低,且试验组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ),见表3。

**2.4 DVT发生情况** 治疗4周后试验组患者DVT发生

表 3 两组患者凝血功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | APTT(s)    |             | FIB(g/L)  |            | PT(s)      |             | TT(s)      |             |
|-----|----|------------|-------------|-----------|------------|------------|-------------|------------|-------------|
|     |    | 治疗前        | 治疗后         | 治疗前       | 治疗后        | 治疗前        | 治疗后         | 治疗前        | 治疗后         |
| 对照组 | 50 | 11.14±3.36 | 25.12±4.05* | 5.02±0.93 | 3.82±0.40* | 11.71±1.25 | 13.50±1.44* | 11.45±1.88 | 14.82±2.24* |
| 试验组 | 50 | 10.83±3.47 | 27.24±4.11* | 5.01±0.92 | 3.55±0.53* | 11.58±1.36 | 14.33±1.65* | 11.38±1.67 | 16.31±3.20* |
| t 值 |    | 0.454      | 2.598       | 0.054     | 2.875      | 0.498      | 2.680       | 0.197      | 2.697       |
| P 值 |    | >0.05      | <0.05       | >0.05     | <0.05      | >0.05      | <0.05       | >0.05      | <0.05       |

注：与治疗前比，\*P<0.05。APTT：活化部分凝血活酶时间；FIB：纤维蛋白原；PT：凝血酶原时间；TT：凝血酶时间。

率为 10.00%( 5/50 )，对照组患者 DVT 发生率为 14.00%( 7/50 )，两组患者比较，差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.379$ ， $P>0.05$ )。

3 讨论

糖尿病患者机体胰岛  $\beta$  细胞功能明显下降，且该功能随着病情进展不断降低，使用胰岛素能有效控制血糖，减轻高血糖对胰岛  $\beta$  细胞的危害，减少相关并发症。但 2 型糖尿病患者多存在胰岛素抵抗，单一胰岛素治疗易诱发低血糖，加大动脉粥样硬化发生风险。二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的首选药物，其联合胰岛素治疗成为 2 型糖尿病患者的常用方案，但对改善患者血糖水平的影响较小，疗效不理想<sup>[5]</sup>。

糖尿病患者血糖代谢紊乱可引发机体各器官与血管病变，造成血管内皮细胞损伤，并激活凝血系统，加大心血管疾病发生风险。西格列汀能通过抑制 DPP-4 阻碍胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 分解，进而提升 GLP-1 浓度，使 GLP-1 作用于血糖生成代谢的靶点而发挥降糖效应；同时西格列汀通过抑制空腹胰高血糖素分泌与释放，在一定程度上抑制肝脏糖异生，控制肝糖输出，因而联合胰岛素能发挥协同降糖效应；还可促进  $\beta$  细胞再生与修复，抑制其凋亡，有效增加胰岛  $\beta$  细胞量，保护胰岛  $\beta$  细胞功能，多靶点保护胰岛细胞功能<sup>[6-7]</sup>。本研究结果发现，治疗 4 周后试验组患者 FBG、HbA<sub>1c</sub> 及 HOMA-IR 水平均显著低于对照组，FINS 水平显著高于对照组，提示西格列汀联合胰岛素治疗 2 型糖尿病，能实现患者平稳降糖，减轻胰岛素抵抗程度。

APTT、PT、TT 缩短通常提示患者存在血液高凝状态；FIB 增加提示动脉血栓和糖尿病大血管病变风险升高。西格列汀能阻断 GIP 与 GLP-1 降解，激活肽类物质，通过降糖、调节血脂、降压、改善血管内皮功能等机制发挥心血管保护作用有关<sup>[8]</sup>。同时西格列汀能通过 GLP-1 依赖性与非依赖性途径改善糖尿病患者血管内皮功能，减轻血管内皮细胞损伤，进而改善凝血功能与血管功能<sup>[9]</sup>。本研究结果发现，治疗 4 周后试验组患者 APTT、PT、TT 显著长于对照组，FIB 水平显著低于对照组，提示胰岛素

联合西格列汀在改善糖尿病患者血液高凝状态、降低动脉血栓发生风险及减少糖尿病大血管病变风险方面较二甲双胍有明显优势。另外，本研究发现，试验组患者 DVT 发生率低于对照组，但差异无统计学意义，可能与本研究样本量较少有关。

综上，西格列汀联合胰岛素治疗 2 型糖尿病，可控制患者血糖水平、改善胰岛素功能与凝血功能，且不会增加深静脉血栓发生风险，疗效显著，值得推广应用。

参考文献

- [1] 赵伟,陈莉,黄蓉,等.基础胰岛素联合口服降糖药替换胰岛素泵治疗 2 型糖尿病患者的影响因素[J].广东医学,2015,36(2):301-304.
- [2] 黄汉伟,黎健南,蔡雪,等.DPP-4 抑制剂对胰岛素治疗 2 型糖尿病患者血糖波动的影响[J].重庆医学,2017,46(17):2365-2368.
- [3] 杜素雅,吴行伟,童荣生,等.DPP-4 抑制剂联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的胃肠道安全性评价[J].四川医学,2018,39(4):368-374.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.
- [5] 周榕,王雅萍.利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效及安全性[J].中国药物与临床,2016,16(3):391-394.
- [6] 干昇,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.
- [7] 李英昭,郭向阳,尹洪涛等.西格列汀对需要大剂量胰岛素治疗的老年 T2DM 患者胰岛素抵抗及血糖波动的影响[J].重庆医学,2017,46(32):4492-4496.
- [8] 焦杨,丁石梅,张静,等.西格列汀联合格列齐特缓释片对 2 型糖尿病患者血糖、血脂及胰岛  $\beta$  细胞功能的影响[J].中华生物医学工程杂志,2020,26(6):541-545.
- [9] 马淑肖,张军旗,郑亚青.西格列汀联合胰岛素泵治疗新诊断 2 型糖尿病的疗效及其对患者血糖波动的影响[J].海南医学,2016,27(13):2183-2184.