

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.24.1302

•论著•

阿格列汀联合二甲双胍 对糖耐量减低患者血浆 C-反应蛋白和血脂水平的影响

董茜妍¹,赵跃萍²,梁园园²,旷劲松¹,侯雨衫²

(1.沈阳市第四人民医院内分泌科,辽宁 沈阳 110031;

2.武警辽宁省总队医院内分泌科,辽宁 沈阳 110034)

【摘要】目的 研究糖耐量减低(IGT)患者经阿格列汀与二甲双胍干预治疗前后血清C-反应蛋白(CRP)与血脂浓度的变化。**方法** 选取2014年4月至2015年4月在我院门诊首次确诊为IGT患者54例,按照数字表法及患者入组的先后顺序随机分为阿格列汀治疗组(A组)、二甲双胍治疗组(M组)、阿格列汀与二甲双胍联合治疗组(AM组),每组均为18例,三组患者均制定个性化的生活与运动计划。观察三组患者治疗前及治疗24周后的血清CRP及血脂浓度变化情况。**结果** 三组患者治疗24周后血清CRP、总胆固醇(TC)、总甘油三酯(TG)、空腹血糖(FPG)均较治疗前明显降低,而高密度脂蛋白(HDL-C)较治疗前明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗24周后A组与M组患者的血清TC、TG、HDL-C、FPG水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),但其血清TC、TG、FPG浓度均高于AM组,血清HDL-C浓度均低于M组血清CRP浓度又均高于AM组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阿格列汀与二甲双胍均能降低IGT患者血脂浓度与缓解血清炎症反应,且两者联合效果更好。

【关键词】 糖耐量异常;阿格列汀;二甲双胍;C-反应蛋白;血脂;空腹血糖**【中图分类号】** R589.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2015)24—3601—04

Effect of alogliptin combined with metformin on serum C-reactive protein and lipid levels in patients with impaired glucose tolerance. DONG Qian-yan¹, ZHAO Yue-ping², LIANG Yuan-yuan², KUANG Jin-song¹, HOU Yu-shan². 1. Department of Endocrinology, the Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110031, Liaoning, CHINA; 2. Department of Endocrinology, Liaoning Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Shenyang 110034, Liaoning, CHINA

[Abstract] **Objective** To observe the changes of serum C-reactive protein (CRP) and lipid levels in patients with impaired glucose tolerance (IGT) after treatment with alogliptin and the metformin simultaneously. **Methods** Fifty-four patients diagnosed as IGT in our hospital from April 2014 to April 2015 were randomly divided into three groups, alogliptin group (group A), metformin group (group M), alogliptin combined with metformin group (group AM), with 18 patients in each group. All the patients received personalized life and exercise intervention. The changes of CRP and lipid levels were observed before treatment and 24 weeks after treatment. **Results** Compared with before treatment, the CRP, total cholesterol (TC), total triglyceride (TG) and fasting plasma glucose (FPG) levels 24 weeks after treatment in the three groups significantly decreased ($P<0.05$), and the HDL-C level significantly increased ($P<0.05$). There's no statistically significant difference on TC, TG, HDL-C, FPG levels between group A and group M ($P>0.05$). The TC, TG, FPG levels in group A and group M were significantly higher than group AM ($P<0.05$), and the HDL-C level was significantly lower ($P<0.05$). As to the CRP level, group A was significantly higher than group M ($P<0.05$), which was significantly higher than group AM ($P<0.05$). **Conclusion** Alogliptin or metformin can decrease the lipid levels and relieve the inflammatory reaction in IGT patients, and the effect is even better after using them simultaneously.

[Key words] Impaired glucose tolerance (IGT); Alogliptin; Metformin; C-reactive protein (CRP); Lipid; Fast-ing blood glucose

糖耐量减低(Impaired glucose tolerance, IGT)是糖尿病和糖耐量正常之间过渡异常代谢状态,是进展为糖尿病发病的前期阶段,进入此阶段后糖尿病发病率逐渐升高,循环系统疾病发生率也显著升高^[1]。

IGF的防治是糖尿病三级预防之一,但目前关于治疗IGT是否需要使用药物仍存在较大的争议。D-二聚

基金项目:辽宁省沈阳市科技计划项目基金(编号:F11-262-9-25)

通讯作者:旷劲松。E-mail:kjs_1965@163.com

体与 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在糖代谢紊乱、心脑血管疾病患者血清中均升高^[2]。IGT 患者血清中胰岛素受到抑制,因此其抑制脂肪分解的能力有所降低,进一步导致血清中总胆固醇(Total cholesterol, TC)、总甘油三酯(Total triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)浓度升高,而高密度脂蛋白(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)浓度降低^[3]。

阿格列汀作为一种新型口服降糖药物,2006 年首先在日本上市,2014 年在我国批准上市后越来越受到广大医务工作者的重视,它是一种新型二肽基肽酶-4 (Dipeptidyl-peptidase-4, DPP-4) 抑制剂^[4],该类药中的西格列汀已经被证实可应用于 IGT 治疗,且该药物有防止 IGT 进展为 2 型糖尿病(Type 2 diabetic mellitus, T2DM)的作用^[5]。二甲双胍为双胍类口服降糖药,使用历史悠久,对其研究较深入,它能增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用,抑制葡萄糖经肠道吸收入血,该药不仅能控制血糖,还有很强的降脂活性,适用于肥胖型糖尿病患者的治疗^[6]。由于阿格列汀在我国应用时间较短,对其研究较少,因此本研究选用阿格列汀与二甲双胍联合治疗 IGT 患者,并比较治疗前后血清 CRP、血脂浓度的变化,进一步探索其临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 4 月至 2015 年 4 月在我院门诊首次确诊为 IGT 患者 54 例。IGT 诊断标准^[7]:空腹血糖 $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$, 而 $< 7.0 \text{ mmol/L}$; 75 g 葡萄糖耐量实验, 口服后 2 h $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$, 而 $< 11.1 \text{ mmol/L}$ 。所有入选者均排除以下合并疾病:①甲亢、各种类型的糖尿病、痛风、高血压、急慢性胰腺炎以及严重肝肾疾病、血液系统疾病、心肺功能不全者、服用影响碳水化合物、脂肪、蛋白质代谢的药物;②3 个月内经过外科手术或严重创伤;③使用免疫抑制剂及大剂量解热镇痛药物:如抗排次反应药物、非甾体抗炎药、类固醇激素及鸦片类药物等;④急性感染、恶性肿瘤、脑血管病等疾病。本研究经我院伦理委员会审查并批准。

按照数字表法及患者入组的先后顺序随机分为阿格列汀治疗组(A 组)、二甲双胍组(M 组)、阿格列汀与二甲双胍联合治疗组(AM 组),每组各 18 例。三组患者在性别、年龄、体重指数、血清血脂浓度、空腹血糖等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

1.2 治疗方法 将 54 例 IGT 患者依据其具体情况制定个性化的生活及运动方案,医务人员每 2 周随访监督患者的执行情况 1 次。在此基础上阿格列汀

表 1 三组患者治疗前临床资料比较[例(%), n=18]

组别	性别		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体重指数 (kg/m ²)
	男	女		
A 组	9 (50.00)	9 (50.00)	55.48±3.43	24.54±2.13
M 组	10 (55.56)	8 (44.44)	55.63±4.02	24.76±1.78
AM 组	9 (50.00)	9 (50.00)	54.47±3.52	24.25±1.72
F/ χ^2 值		0.148	8.438	6.691
P 值		0.929	0.341	0.472

治疗组给予阿格列汀 25 mg, qd, po, 二甲双胍组给予二甲双胍 500 mg, bid, po, 阿格列汀与二甲双胍联合治疗组给予阿格列汀 25 mg, qd, po+二甲双胍 500 mg, bid, po。三组患者实验期间每周电话随访 1 次,每 2~4 周门诊随访 1 次。连续治疗 24 周后抽取静脉血 5 ml (抽血前禁食水 10 h)。阿格列汀为日本武田药品工业株式会社大阪工厂提供、商品名:尼欣那、规格:25 mg/片、批号:H20130548;二甲双胍美国百时美施贵宝公司产品,500 mg/粒、商品名:格华止、批号:132189G。

1.3 观察指标与检测方法 观察三组患者治疗前及治疗 24 周后的血清 TC、TG、HDL-C、CRP 的浓度。抽取的静脉血保存于 10 ml 的玻璃试管内,放于高速离心机离心 5 min 后用微量移液器将抽取上层血清 1 ml,随后将血清放入容积为 1.5 ml 的离心管中,将离心管立即放于 -30 °C 冰箱中冷冻保存,检测时按试剂盒说明分别检测血清 TC、TG、HDL-C、CRP 的浓度,检测结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,所取标本均在 1 周内测定。

1.4 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料组间比较采用 χ^2 检验;计量资料多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 法,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组患者治疗前及治疗 24 周后的血清 CRP 和血脂浓度比较 三组 IGT 患者治疗 24 周后血清 CRP 较治疗前有所降低,治疗 24 周后 A 组血清 CRP 浓度高于 M 组,A 组与 M 组血清 CRP 浓度均高于 AM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。三组 IGT 患者治疗 24 周后血清 TC、TG、LDL-C 均较治疗前有所降低,HDL-C 较治疗前有所升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗 24 周后 A 组与 M 组血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 浓度比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),但该两组患者的血清 TC、TG、LDL-C 浓度均高于 AM 组,血清 HDL-C 浓度均低于 AM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 三组患者治疗前及治疗 24 周后血清 CRP、血脂浓度比较($\bar{x}\pm s$, n=18)

组别	治疗前				治疗后			
	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	CRP (mg/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	CRP (mg/L)
A 组	4.37±0.35	2.15±0.17	1.37±0.21	4.45±0.63	4.13±0.21 ^a	2.02±0.11 ^a	1.46±0.15 ^a	4.29±0.52 ^a
M 组	4.38±0.42	2.09±0.21	1.36±0.22	4.32±0.54	4.15±0.17 ^a	2.01±0.14 ^a	1.56±0.17 ^a	4.21±0.34 ^a
AM 组	4.31±0.52 ^{bc}	2.08±0.22 ^{bc}	1.35±0.21 ^{bc}	4.36±0.52 ^{bc}	3.82±0.32 ^{ade}	1.83±0.16 ^{ade}	1.87±0.22 ^{ade}	3.73±0.31 ^{ade}
F 值	4.623	6.634	2.734	7.348	23.543	43.451	35.673	57.435
P 值	0.379	0.263	0.132	0.125	0.033	0.022	0.018	0.021

注: 组内比较: 治疗后与治疗前比较, ^aP<0.05; 治疗前组间比较: 与 A 组治疗前比较, ^bP<0.05; 与 M 组治疗前比较, ^cP<0.05; 治疗后组间比较: 与 A 组治疗后比较, ^dP<0.05; 与 M 组治疗后比较, ^eP<0.05。

2.2 三组患者治疗前后的血清 FBG 浓度比较 三组患者治疗前 FBG 比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗后 A 组 FBG 高于 M 组, A 组与 M 组 FBG 均高于 AM 组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 治疗前后三组患者血清 FBG 浓度比较($\bar{x}\pm s$, n=18)

组别	治疗前	治疗后	t/χ^2 值	P 值
	FBG (mmol/L)	FBG (mmol/L)		
A 组	6.38±0.71	6.12±0.66 ^a	28.832	0.011
M 组	6.41±0.66	5.98±0.43 ^a	34.631	0.023
AM 组	6.43±0.78 ^{bc}	5.72±0.65 ^{ade}	44.934	0.008
F 值	6.451	13.764		
P 值	0.263	0.031		

注: 组内比较: 治疗后与治疗前比较, ^aP<0.05; 治疗前组间比较: 与 A 组治疗前比较, ^bP<0.05; 与 M 组治疗前比较, ^cP<0.05; 治疗后组间比较: 与 A 组治疗后比较, ^dP<0.05; 与 M 组治疗后比较, ^eP<0.05。

3 讨论

IGT 是 T2DM 的重要进展过程, 危害性主要表现在两个方面: 一是 IGT 逐渐发展为 2 型糖尿病, 高糖状态的糖毒性大大损伤胰岛 β 细胞, 约 60% 以上的 IGT 患者 5 年后转变为 T2DM; 二是 IGT 的高糖状态引起炎症反应损伤血管内皮细胞导致循环系统疾病^[7]。 IGT 患者空腹血糖略微升高或甚至基本正常^[1], 而餐后血糖升高为主要临床表现。 餐后血糖的升高诱导的高糖状态可进一步促进氧化应激反应, 造成血管内皮炎症反应, 引起血管内皮纤维化与弹性降低, 长时间炎症因子浸润会导致血管粥样变性^[8]。 CRP 在临床中作为一种非特异性炎性标记物, 可很好的反应机体的炎症反应状态。 IGT 患者存在胰岛素抵抗 (IR), IR 可引起氧化应激、 血管炎症反应、 内皮细胞功能障碍等一系列变化, 可能是导致 IGT 患者 CRP 升高的机制。 IR 可导致一系列心血管疾病发生^[9], 因此治疗糖尿病不能只关注血糖数值本身的变化, 在注重控制血糖的同时还需严格控制体重与血脂, 改善胰岛素抵抗。

阿格列汀作为一种新型 DPP-4 抑制剂有很好的控制血糖、 调节血脂等功效^[10]。 本实验单独经阿格列汀治疗的 18 例 IGT 患者, 血脂及 CRP 浓度均低于治疗

前, 说明 DPP-4 抑制剂能降低 IGT 患者的血脂水平与炎性反应。 外源性补充 DPP-4 抑制剂能抑制 GLP-1 的降解, 可使血清中 GLP-1 半衰期延长、 浓度升高, 充分发挥其降低血糖与纠正血脂紊乱的功效^[5]。 二甲双胍是目前唯一证实有降低 2 型糖尿病患者心血管并发症的降糖药物, 研究证实, 接受二甲双胍强化治疗的患者在降低 42% 的糖尿病相关死亡风险的同时, 可以降低 39% 的心肌梗死风险和 41% 的卒中风险, 具有心血管保护作用^[6]。 本实验单独经二甲双胍治疗的 18 例 IGT 患者血脂及 CRP 浓度均低于治疗前, 与以往实验结果相同^[11]。 治疗后 A 组与 M 组血清 TC、 TG、 HDL-C 浓度比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而降低 FPG 方面二甲双胍强于阿格列汀 ($P<0.05$)。 此外阿格列汀与二甲双胍联合治疗后血清 TG、 TC、 CRP 的浓度均低于治疗前 ($P<0.05$), 且低于单独使用这两种药物的组, 与周鹏等^[12]研究西格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者的结果相同。

DPP-4 抑制剂与二甲双胍均有降低血糖, 同时具有改善 IR 及保护胰岛 β 细胞功能的作用。 而阿格列汀是目前所有上市 DPP-4 抑制剂中半衰期最长的一种^[12-13], 降低血脂与血清炎性因子可预防 IGT 人群的糖尿病相关并发症的发生。 本实验进一步证实了阿格列汀与二甲双胍均能很好的降低血清血脂与 CRP 浓度, 且两者联合应用效果更好。 而血清 CRP 浓度与血脂浓度之间是否存在一定的相关性还需要进一步研究, 以利于更好的指导临床工作。

参考文献

- [1] Goldberg RB, Temprosa M, Haffner S, et al. Effect of progression from impaired glucose tolerance to diabetes on cardiovascular risk factors and its amelioration by lifestyle and metformin intervention the Diabetes prevention Program Research group [J]. Diabetes Care, 2009, 32(4): 726-732.
- [2] 康冬梅, 叶山东, 谈 敏, 等. 糖耐量受损人群血浆 C-反应蛋白和纤维蛋白原变化及其意义 [J]. 安徽医科大学学报, 2005, 40(5): 461-463.
- [3] Zou CH, Shao JH. Role of adiponectines in obesity-associated insulin resistance [J]. Nutr Biochem, 2008, 19(6): 277-286.

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.24.1303

•论著•

中药“凤香洗液” 对伴 HPV 感染的 CIN 患者宫颈局部 IL-2 和 IL-4 的影响

李小宁¹, 贺丰杰¹, 吉 喆²(1.陕西中医学院附属医院妇科, 陕西 咸阳 712021;
2.西安西电集团医院妇科, 陕西 西安 710077)

【摘要】目的 观察中药“凤香洗液”对伴有 HPV 感染的 CIN I、CIN II 患者阴道局部免疫状态的影响及治疗效果。**方法** 选取 2013 年 7 月至 2015 年 2 月于陕西中医学院附属医院、西安西电集团医院门诊就诊, 经阴道镜下宫颈活检病理证实为 CIN I、CIN II 且伴有高危型 HPV 感染的患者共 60 例, 其中 CIN I 30 例, CIN II 30 例, 对照组为同期健康体检的妇女 30 例。CIN I 组接受 3 个疗程的“凤香洗液”治疗。应用 ELISA 方法测定各组人群用药前后阴道灌洗液辅助性 T 淋巴细胞(Th 细胞)1、2 细胞因子水平, 其中 Th1 细胞因子以白介素 2(IL-2)表示, Th2 细胞因子以 IL-4 表示。**结果** CIN I 组、CIN II 组患者阴道灌洗液中 IL-2 表达水平显著低于对照组($P<0.01$), CIN I 组、CIN II 组 IL-4 表达水平明显高于对照组($P<0.05$), CIN I 组、CIN II 组患者 IL-2/IL-4 比值明显低于对照组($P<0.05$), 且这些变化在 CIN II 组较 CIN I 组更明显($P<0.05$); CIN I 组在用药后 IL-2 水平较治疗前明显升高($P<0.05$), IL-4 较治疗前明显降低($P<0.05$), IL-2/IL-4 比值升高($P<0.01$)。**结论** CIN 患者阴道灌洗液中 IL-2 表达下降, IL-4 表达升高, IL-2/IL-4 降低, 且这些改变与 CIN 的严重程度相一致; 凤香洗液可能通过调节 Th1/Th2 的免疫平衡来阻断疾病的进展。

【关键词】 凤香洗液; 宫颈上皮内瘤变; 人乳头瘤病毒; 白介素-2; 白介素-4

【中图分类号】 R711.74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)24-3604-04

Effects of traditional Chinese medicine “Fengxiang Lotion” on local cervical IL-2 and IL-4 in patients of cervical intraepithelial neoplasia with HPV infection. LI Xiao-ning¹, HE Feng-jie¹, JI Zhe². 1. Department of Gynecology, the Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712021, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Gynecology, Xi'an XD Group Hospital, Xi'an 710077, Shaanxi, CHINA

[Abstract] **Objective** To observe the effects of traditional Chinese medical compound “Fengxiang Lotion” on the local vaginal immune state for patients of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with human papillomavirus (HPV) infection. **Methods** Sixty patients with high risk HPV infection diagnosed with cervical biopsy using colposcopy in the Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine and Xi'an XD Group Hospital from July

基金项目: 陕西省教育厅自然科学专项(编号: 2013JK0799)

通讯作者: 贺丰杰。E-mail: hefengjiet@tom.com

- [4] Defronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Diabetes Care, 2008, 31(12): 2315-2317.
- [5] 陈益民, 刘海燕, 王慧, 等. 西格列汀预防糖耐量减低人群发展为 2 型糖尿病的临床观察 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(21): 3578-3580.
- [6] 周健, 喻明, 贾伟平, 等. 应用动态血糖监测系统评估 2 型糖尿病患者日内及日间血糖波动幅度 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(10): 286-288.
- [7] Amini M, Horri N, Zare M, et al. People with impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose are similarly susceptible to cardiovascular disease: a study in first-degree relatives of type 2 diabetic patients [J]. Ann Nutr Metab, 2010, 56(4): 267-272.
- [8] Lu Q, Tong N, Liu N, et al. Community-based population data indicates the significant alterations of insulin resistance, chronic inflammation and urine ACR in IFGcombined IGT group among prediabetic population [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 84(3): 319-324.
- [9] 韩慧萍, 杨一, 杨文. 老年心肌梗死的早期预警指标 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(6): 3514-3515.
- [10] 周岩, 姬秋和. 阿格列汀在 2 型糖尿病治疗中的研究进展 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 868-871.
- [11] 俞力, 史光英. 盐酸二甲双胍缓释片(泰白)对 2 型糖尿病血脂水平的影响 [J]. 实用糖尿病杂志, 2006, 2(1): 54-55.
- [12] 周鹏, 金笑霞, 王雪花, 等. 西格列汀及西格列汀与二甲双胍联合治疗 2 型糖尿病的临床分析 [J]. 临床内科杂志, 2012, 29(10): 676-678.
- [13] 王欣, 崔立迁. 市售 DPP-4 抑制剂类抗糖尿病药物的比较研究 [J]. 天津医药, 2014, 26(2): 75-78.

(收稿日期: 2015-05-22)