

• 临床探讨 •

西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*

邓 旭¹, 宁 实², 徐丽君³, 梁园园³, 韩 秋³, 李凌冰³, 贾大林^{1△} (1. 中国医科大学附属第一医院心内科, 沈阳 110031; 2. 武警辽宁省总队第二支队, 沈阳 110034; 3. 武警辽宁省总队医院内二科, 沈阳 110034)

【摘要】 目的 研究糖耐量减低(IGT)患者经西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** 选取符合标准的 IGT 患者 54 例,分为西格列汀治疗组(S 组)、二甲双胍组(M 组)、西格列汀与二甲双胍联合治疗组(SM 组),每组均为 18 例,3 组患者均制订个性化的生活与运动计划。观察 3 组患者治疗前及治疗 24 周后的血清 CRP 及其血脂浓度变化情况。**结果** 3 组 IGT 患者治疗 24 周后血清 CRP、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、空腹血糖(FPG)、D-二聚体(D-D)均较治疗前有所降低($P<0.05$),而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)较治疗前升高($P<0.05$);治疗 24 周后 S 组与 M 组患者血清 TC、TG、HDL-C、D-D 浓度差异无统计学意义($P>0.05$),S 组与 M 组患者血清 TC、TG、FPG、D-D 浓度均高于 SM 组($P<0.05$),S 组与 M 组患者血清 HDL-C 浓度低于 SM 组($P<0.05$),而 S 组患者血清 CRP 浓度低于 M 组($P<0.05$),S 组与 M 组患者血清 CRP 浓度均低于 SM 组($P<0.05$)。**结论** 西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性反应,且两者联合效果更好。

【关键词】 糖耐量异常; 西格列汀; 二甲双胍; C-反应蛋白; 血脂; 空腹血糖
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.21.040 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)21-3234-03

糖耐量减低(IGT)是糖尿病和糖耐量正常之间特殊异常的代谢状态,是糖尿病发病的前期阶段,在此阶段不但糖尿病发生率显著升高,而且心脑血管疾病的发病率也显著升高^[1]。IGT 的防治是糖尿病三级预防之一,目前关于 IGT 治疗是否需要药物尚无定论。D-二聚体(D-D)与 C-反应蛋白(CRP)浓度在糖代谢紊乱、心脑血管疾病患者血清中可能发生升高,IGT 患者血清中 D-D、CRP 浓度可能已有明显升高^[2]。IGT 患者血清中胰岛素抑制脂肪分解的能力有所降低,血清中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度升高,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度降低^[3]。

西格列汀作为一种新型口服降糖药物,近年来逐渐受到重视,它是一种二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂,可以用来防治 IGT 进展为 2 型糖尿病(T2DM)^[4]。二甲双胍为双胍类口服降糖药,能增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用,抑制肠道对葡萄糖吸收,二甲双胍不仅具有控制血糖的作用,而且具有很强的降血脂作用,已广泛应用于肥胖型糖尿病患者的治疗中^[5]。本研究旨在观察西格列汀与二甲双胍联合治疗 IGT 患者前后血清 CRP、D-D、血脂浓度的变化,进一步探讨其纠正 IGT 患者血脂紊乱与炎性因子紊乱的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 2 月至 2014 年 7 月在中国医科大学附属第一医院门诊首次确诊为 IGT 的 54 例患者(所有病例均由专业医务人员制订糖尿病饮食食谱及运动标准,且患者依从性较好),分为 3 组:西格列汀治疗组(S 组)、二甲双胍组(M 组)、西格列汀与二甲双胍联合治疗组(SM 组),每组均为 18 例。3 组患者年龄 47~76 岁,体质量指数(BMI)22~26 kg/m²,且 3 组患者在性别、年龄、BMI 等方面差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。IGT 患者的入选上均参照 WHO1999 年制定的 IGT 诊断标准^[6]:空腹血糖(FPG)在 6.1~<7.0 mmol/L,75 g 葡萄糖耐量试验,口服后 2 h 血糖在 7.8~<11.1 mmol/L。所有研究对象均排除合并以下疾病:(1)甲状腺功能亢进、各种类型的糖尿病、痛风、高血压、急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,服用影响糖类、脂肪、蛋白质代谢的药物;(2)3 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:如抗排斥反应药物、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。

表 1 两组患者治疗前临床资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$, n=18]

分组	性别		年龄(岁)	年龄分段		BMI(kg/m ²)	血糖分段	
	男	女		<60 岁	≥60 岁		<6.5 mmol/L	≥6.5 mmol/L
S 组	9(50.00)	9(50.00)	55.48±3.43	12(66.67)	6(33.33)	24.54±2.13	10(55.56)	8(44.44)
M 组	10(55.56)	8(44.44)	55.63±5.43	12(66.67)	6(33.33)	24.76±1.78	9(50.00)	9(50.00)
SM 组	9(50.00)	9(50.00)	54.43±3.52	11(61.11)	7(38.89)	24.25±1.72	9(50.00)	9(50.00)

1.2 主要试剂 西格列汀为美国默沙东公司提供(商品名:捷诺维,规格:每片 100 mg,批号:130209J);二甲双胍美国百时

* 基金项目:辽宁省自然科学基金项目(2013021011)。
△ 通讯作者, E-mail:736724666@qq.com。

美施贵宝公司产品(商品名:格华止,每粒 500 mg 批号:132189G);血清 TG、TC、LDL-C、CRP 浓度检测所采用的 7030 全自动生物化学分析仪为日本日立公司提供,血清 TG、TC、LDL-C、FBG 浓度检测试剂盒为上海复星长征有限公司提供;D-D 采用干式免疫放射色谱法,试剂盒为美艾利尔(上海)医疗器械有限公司提供,CRP 检测采用免疫比浊法,试剂盒为北京利德曼生化技术有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 人群的分组与处理 经中国医科大学附属第一医院伦理委员会审查并批准实施后进行以下研究:将 54 例 IGT 患者依据其具体情况制订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,S 组:口服西格列汀 100 mg,1 次/日;M 组:初始口服二甲双胍 500 mg,3 次/日、每日餐中口服;SM 组:口服西格列汀 100 mg,1 次/日,联合二甲双胍 500 mg,3 次/日、每日餐中口服。西格列汀每日剂量不超过 200 mg,二甲双胍每日剂量不超过 2 000 mg。3 组患者在试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)。

1.3.2 TG、TC、LDL-C、D-D、CRP 的检测 抽取的静脉血保存于 10 mL 的玻璃试管内,放于高速离心机(3 000 r/min)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,将离心管立即放于一 30 ℃ 冰箱中冷冻保存,检测时按试剂盒说明分别检测血清 TG、TC、LDL-C、D-D、CRP 浓度,检测结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,所取标本均在 1 周内测定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件对数据进行统计学分析,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料组间比较采用 χ^2 检验;计量资料不同组间比较采用独立样本采用 t 检验,计量资料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

3 组 IGT 患者治疗 24 周后血清 CRP、TC、TG、LDL-C、D-D 均较治疗前有所降低($P < 0.05$),HDL-C 较治疗前有所升高($P < 0.05$),治疗 24 周后 S 组与 M 组患者血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C、D-D 浓度差异均无统计学意义($P > 0.05$),S 组与 M 组患者血清 TC、TG、LDL-C、FBG 浓度均高于 SM 组($P < 0.05$),S 组与 M 组患者血清 HDL-C 浓度均低于 SM 组($P < 0.05$),而 S 组血清 CRP 浓度低于 M 组($P < 0.05$),S 组与 M 组患者血清 CRP 浓度均低于 SM 组($P < 0.05$)。治疗前 3 组间血糖差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 S 组血糖高于 M 组与 SM 组($P < 0.05$),M 组低于 SM 组($P < 0.05$),结果见表 2。

表 2 24 周后两组治疗前后血清 CRP、D-D、血脂浓度对比($\bar{x} \pm s, n = 18$)

项目	分组	治疗前	治疗后
TC(mmol/L)	S 组	4.37±0.35	4.13±0.21 [#]
	M 组	4.38±0.42	4.15±0.17 [#]
	SM 组	4.31±0.52	3.82±0.32 ^{#△▲}
TG(mmol/L)	S 组	2.15±0.17	2.02±0.11 [#]
	M 组	2.09±0.21	2.01±0.14 [#]
	SM 组	2.08±0.22	1.83±0.16 ^{#△▲}
HDL-C(mmol/L)	S 组	1.37±0.21	1.46±0.15 [#]
	M 组	1.36±0.22	1.56±0.17 [#]

续表 2 24 周后两组治疗前后血清 CRP、D-D、血脂浓度对比($\bar{x} \pm s, n = 18$)

项目	分组	治疗前	治疗后
CRP(mg/L)	SM 组	1.35±0.21	1.87±0.22 ^{#△▲}
	S 组	4.45±0.63	4.21±0.52 [#]
	M 组	4.32±0.54	4.29±0.34 ^{#△}
D-D(mg/L)	SM 组	4.36±0.52	3.73±0.31 ^{#△▲}
	S 组	0.66±0.021	0.54±0.011 [#]
	M 组	0.64±0.032	0.53±0.021 [#]
	SM 组	0.62±0.031	0.33±0.031 ^{#△▲}

注:与同组内治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与 S 组比较,[△] $P < 0.05$;与 M 组比较,[▲] $P < 0.05$ 。

3 讨 论

IGT 是 T2DM 的进展过程之一,对人体的危害性主要体现在以下两方面:(1)逐渐发展为 T2DM,空腹及餐后血糖的糖毒性逐渐损伤胰岛 β 细胞,胰岛 β 细胞功能损失 50% 以上后,所分泌的胰岛素就不能维持正常人体需要,约 60% 以上的 IGT 患者 5 年后转变为 T2DM;(2)IGT 会增损伤大血管与微血管内皮^[6]。对比糖耐量正常者,IGT 者转变成 T2DM 的概率增加,临床表现往往是以餐后 2 h 血糖升高为主,而空腹血糖略微升高或是基本正常^[1]。餐后血糖的升高可导致氧化应激反应活动度增强,从而造成血管内皮炎性反应,损伤血管内皮细胞,引起血管内皮纤维化与功能失调,长时间会导致动脉粥样硬化斑块的形成,将 D-D 作为老年心肌梗死的早期预警指标^[7]。CRP 是一种重要的非特异性炎症标志物,IGT 患者 CRP 升高的可能机制为胰岛素抵抗:(1)胰岛素敏感性降低会抑制胰岛素的生理作用,导致 CRP 合成增加;(2)胰岛素分泌不足。高胰岛素血症可促进胰岛细胞分泌白细胞介素(IL)-6,大量的 IL-6 使 CRP 生成增加,IGT 的发病机制可能与餐后高血糖加重胰岛素抵抗(IR),IR 引起氧化应激、内皮细胞功能障碍、血管炎性反应等,而 D-D 是纤维蛋白单体经活化因子交联后再经纤溶酶作用后的产物^[8]。

控制糖尿病不能只关注血糖的控制,存在 IR 的 IGT 患者还易发生一系列心血管疾病,严格控制 IGT 患者的体质量与血脂才能有效预防糖尿病患者的并发症。西格列汀作为一种 DPP-4 抑制剂,本实验单独经西格列汀治疗的 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,研究表明口服葡萄糖后能引起“肠促胰素效应”,葡萄糖吸收入血能促进胰升糖素样肽 1 (GLP-1)分泌,并能很好地抑制胰高血糖素的分泌,进一步降低血糖,但是人体内的 GLP-1 半衰期较短,人体内的 DPP-4 可以迅速将其降解,而通过外源性 DPP-4 抑制剂抑制 DPP-4 对 GLP-1 的降解,使血清中 GLP-1 半衰期延长,充分发挥其降低血糖与纠正血脂紊乱的功效^[4]。二甲双胍是目前唯一有证据表明可以降低 T2DM 患者心血管并发症的降糖药物,早在 1998 年 UKPDS 就证实:在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^[5]。本试验单独经二甲双胍治疗的 18 例 IGT 患者,血脂及 CRP、D-D 浓度均低于治疗前,与以往试验结果相同^[9],治疗后血清 S 组与 M 组患者血清 TC、TG、HDL-C、D-D 浓度差异均无统计学意义($P > 0.05$),而降低 FPG 方面二甲双胍强于西格列汀($P <$

0.05),此外西格列汀与二甲双胍联合治疗后血清 TG、TC、CRP、HDL-C、D-D 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^[10]研究结果相同。

西格列汀与二甲双胍均有在降低血糖作用的同时改善 IR 状态与保护胰岛 β 细胞的功效,鉴于 DPP-4 抑制剂独特的降糖机制,可以与所有类型的口服降糖药物联合使用,而目前针对 DPP-4 联合使用的药物仅仅针对于二甲双胍,其他药物研究较少^[10]。IGT 患者进行联合药物干预可很好地改善糖耐量异常状态,降低 IR 状态,预防或延缓 IGT 进展为 T2DM、降低血脂与血清炎症因子,预防 IGT 人群的糖尿病相关并发症。本试验进一步证实了西格列汀与二甲双胍均能很好地降低血清 CRP、D-D 浓度与血脂浓度,且两者联合应用效果更好,而血清 CRP、D-D 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。

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 adipocytokines in obesity-associated insulin resistance[J]. Nutr Biochem, 2008, 19(6):

277-286.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 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 relative of type 2 diabetic patients[J]. Ann Nutr Metab, 2010, 56(4): 267-272.

[7] 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.

[8] 韩慧萍,杨一,样文.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.

[9] 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.

[10] 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.

(收稿日期:2015-03-26 修回日期:2015-08-18)

• 临床探讨 •

某院 2007~2014 年临床用血情况分析*

黄美容, 颜利江, 张绍基, 陈月宽, 谭成孝(遵义医学院附属医院输血科, 贵州遵义 563003)

【摘要】 目的 了解医院临床用血现状,以提高临床成分输血的合理性和科学性。**方法** 对遵义医学院附属医院 2007~2014 年临床用血资料进行统计分析。**结果** 用血总量逐年增加,全血用量逐年减少,临床成分输血比例达到 97.15% 以上。红细胞和血浆输注成为成分血输注的主体,血小板次之,冷沉淀最少,手术平均用血量总体逐渐减少。**结论** 成分输血在该院得到了很好的开展,但血浆的输注还需进一步控制。

【关键词】 临床用血; 成分输血; 血浆
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 21. 041 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)21-3236-03

输血治疗是临床上抢救生命的一种重要治疗方式,目前尚无其他的替代治疗方法。而血液只能通过无偿献血的方式获得,目前还没有人造血液应用于临床。因此,需要临床医务人员科学、合理地利用珍贵的血液资源,避免不必要的血液输注。为了解本院临床用血情况,作者对本院 2007~2014 年临床用血资料进行回顾性统计分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 输血科 2007~2014 年每月成分用血统计表,病案室医院工作量统计表。

1.2 方法 所有血液均由遵义市中心血站提供。全血按 200 mL 为 1 U;红细胞制品(悬浮红细胞、冰冻解冻去甘油红细胞、

洗涤红细胞)、浓缩血小板以 200 mL 全血分离制备相应成分为 1 U;血浆按 100 mL 为 1 U;冷沉淀以 200 mL 新鲜冰冻血浆制备为 1 U;机采血小板每人份为 1 个治疗量计 1 U。成分血输用率=成分血总量(U)/总量(U) $\times 100\%$,各血液成分应用百分比=各血液成分量(U)/成分血总量(U) $\times 100\%$ 。

2 结果

2.1 全血和各成分血用量情况分析 结果显示:医院用血总量呈逐年增加的趋势,其中各成分血用量总体呈上升趋势,而全血用量则逐年减少,成分血输用率达 97.15% 以上,见表 1。同时对临床使用各成分血应用百分率统计显示,红细胞和血浆成为成分输注的主体,血小板次之,冷沉淀最少,见表 2。

* 基金项目:贵州省科技厅资助项目(2012GZ80958)。