

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.16.010

# 胰岛素泵强化治疗后阿格列汀对初诊 2 型糖尿病的效果及对 IL-6 的影响\*

王晓军,翟 铁<sup>△</sup>,郝凤杰

河北省承德市中心医院内分泌科,河北承德 067000

**摘要:**目的 观察胰岛素泵强化治疗后阿格列汀对初诊 2 型糖尿病(T2DM)患者的效果及对白细胞介素-6(IL-6)的影响。**方法** T2DM 患者 80 例,随机分为试验组、对照组,每组 40 例。对照组患者应用二甲双胍联合阿卡波糖降糖治疗,试验组患者应用阿格列汀联合阿卡波糖降糖治疗,观察 12 周。**结果** (1)治疗后,两组患者空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平均较治疗前明显下降( $P < 0.05$ ),且试验组较对照组下降更明显( $P < 0.05$ );两组空腹及餐后 2 h C 肽水平较治疗前升高( $P < 0.05$ ),但两组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。(2)治疗后试验组不良反应明显少于对照组,治疗依从性明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。(3)治疗后两组 IL-6 水平均下降,试验组下降更明显( $P < 0.05$ )。**结论** 对于初诊的 T2DM 患者,短期胰岛素泵强化治疗后应用阿格列汀能够较好控制血糖,不良反应少,患者依从性好,同时阿格列汀可以降低炎症介质 IL-6 水平。

**关键词:** 2 型糖尿病; 阿卡波糖; 阿格列汀; 白细胞介素-6

中图分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)16-2306-03

## Effect of alogliptin and its influence on IL-6 after insulin pump intensive treatment in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus\*

WANG Xiaojun, ZHAI Tie<sup>△</sup>, HAO Fengjie

Department of Endocrinology, Chengde Municipal Central Hospital, Chengde, Hebei 067000, China

**Abstract: Objective** To observe the effect of alogliptin and its influence on therapy and interleukin-6 (IL-6) after insulin pump intensive treatment in the patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Eighty patients with T2DM were randomly divided into the experimental group and control group, 40 cases in each group. The control group used the treatment of metformin combined with acarbose, while the observation group adopted the treatment of alogliptin combined with acarbose. The observation lasted for 12 weeks. **Results** (1) The levels of fasting blood glucose (FBG), postprandial 2 h blood glucose (2 h PG) and HBA1c after treatment in the two groups were significant decreased ( $P < 0.05$ ), moreover the decrease in the experimental group was more significant than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the fasting glucose and C-peptide levels at 2 h after meal in the two groups were increased compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), but the differences between the two groups were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). (2) The adverse reactions after treatment in the experimental group were significantly less than those in the control group, and the treatment compliance was significantly higher than that in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). (3) The IL-6 level after treatment in the two groups was decreased, but the experimental group was more significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** For the patients with newly diagnosed T2DM, applying alogliptin after short term insulin pump intensive treatment can better control blood glucose with good patient compliance, meanwhile alogliptin can decrease the inflammatory mediator IL-6 level.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; acarbose; alogliptin; interleukin-6

糖尿病现已成为一种流行病,患病率逐年升高。有研究报道,糖尿病患病率已达 10.4%,而未诊断糖

尿病的患者比例高达 63.0%<sup>[1]</sup>。2 型糖尿病(T2DM)往往伴随胰岛素抵抗及胰岛素分泌缺乏,加上高糖毒

\* 基金项目:河北省医学情报研究所医药卫生科技项目(20152163)。

作者简介:王晓军,男,主治医师,主要从事糖尿病足研究。 △ 通信作者, E-mail: zhaitie@126.com。

性对胰岛β细胞功能的影响,患者初次诊断时可能已经存在胰岛β细胞功能的损害。阿格列汀为非拟肽类二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂,有研究认为其能改善胰岛β细胞功能<sup>[2]</sup>。本研究旨在观察胰岛素泵强化治疗后阿格列汀对初诊T2DM的疗效及对白细胞介素-6(IL-6)的影响,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究纳入2016年6月至2017年6月于承德市中心医院就诊的初诊T2DM患者80例,T2DM诊断均符合《中国2型糖尿病防治指南(2013版)》诊断标准。排除标准:(1)伴有糖尿病急性代谢紊乱;(2)伴有严重心脑血管合并症;(3)长期应用糖皮质激素类药物;(4)各种感染、脏器功能不全。80例患者按照随机数字表法分为试验组和对照组,每组40例。两组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表1。本研究计划获承德市中心医院伦理委员会批准。

表1 两组患者一般资料比较

| 组别  | n  | 男/女(n/n) | 年龄<br>( $\bar{x}\pm s$ ,岁) | BMI<br>( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) |
|-----|----|----------|----------------------------|--|
| 试验组 | 40 | 20/20    | 46.47±9.95                 | 27.04±3.20                                   |
| 对照组 | 40 | 21/19    | 45.91±10.11                | 26.89±3.48                                   |

**1.2 方法** 所有患者入院后给予胰岛素泵控制血糖,使血糖短期内达标[空腹血糖(FBG)<7 mmol/L,餐后2 h血糖(2 h PG)<10.0 mmol/L]。对照组采

用二甲双胍联合阿卡波糖治疗,根据血糖情况调整药物剂量。试验组患者接受阿格列汀联合阿卡波糖治疗。

**1.3 观察指标** 对患者进行为期12周的随访观察,观察两组患者不良反应(主要观察低血糖、胃肠道症状、头痛、急性胰腺炎、腹痛等)发生率、药物治疗的依从性(根据有无漏服药物、随意更改药物剂量等制订量表,分为依从性良好、一般、差)。治疗前后均检测FBG、空腹C肽、2 h PG、餐后2 h C肽、糖化血红蛋白(HbA1c)、IL-6水平。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用t检验,计数资料以率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后实验室指标比较** 试验结束时,共有3例患者失访,其中试验组1例,对照组2例。两组患者治疗前FBG、空腹C肽、2 h PG、餐后2 h C肽、HbA1c、IL-6水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与治疗前相比,两组患者FBG、2 h PG、HbA1c、IL-6水平明显降低,空腹C肽、餐后2 h C肽水平升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后两组间比较,试验组FBG、2 h PG、HbA1c、IL-6水平较对照组更低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组间空腹C肽、餐后2 h C肽水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表2 两组患者治疗前后实验室指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | n  | 时间  | FBG<br>(mmol/L)         | 2 h PG<br>(mmol/L)      | HbA1c<br>(%)            | 空腹C肽<br>(nmol/L) | 餐后2 h C肽<br>(nmol/L) | IL-6<br>(pg/mL)         |
|-----|----|-----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|----------------------|-------------------------|
| 试验组 | 39 | 治疗前 | 10.13±2.09              | 15.67±3.81              | 9.96±1.86               | 0.61±0.32        | 1.64±0.49            | 9.21±0.92               |
|     |    | 治疗后 | 6.79±1.38* <sup>#</sup> | 8.21±2.96* <sup>#</sup> | 6.82±0.99* <sup>#</sup> | 1.10±0.51*       | 3.64±1.19*           | 4.14±1.63* <sup>#</sup> |
| 对照组 | 38 | 治疗前 | 9.98±2.25               | 15.75±3.47              | 9.89±1.91               | 0.63±0.31        | 1.62±0.45            | 9.25±0.96               |
|     |    | 治疗后 | 7.01±1.64*              | 9.54±3.07*              | 7.07±1.15*              | 1.01±0.47*       | 3.53±1.36*           | 4.69±1.71*              |

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$

**2.2 两组患者治疗后不良反应、治疗依从性比较** 治疗后,试验组不良反应发生率明显低于对照组,治疗依从性明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 两组患者治疗后不良反应、治疗依从性比较

| 组别  | n  | 不良反应<br>发生率(%) | 药物治疗依从性(n) |    |   |
|-----|----|----------------|------------|----|---|
|     |    |                | 良好         | 一般 | 差 |
| 试验组 | 39 | 10.8           | 30         | 8  | 1 |
| 对照组 | 38 | 32.1           | 19         | 13 | 6 |

### 3 讨论

T2DM发病的主要环节是胰岛β细胞功能缺陷和胰岛素抵抗。在发生严重的高血糖时,糖毒性、胰岛炎症、终末糖基化产物形成等可使胰岛β细胞功能及结构进一步恶化。对于T2DM患者,采用短期胰岛素强化治疗,可使胰岛β细胞功能显著改善<sup>[3]</sup>。T2DM起始胰岛素后方案转换的临床指导建议,对于新诊断T2DM的患者给予胰岛素强化治疗解除高糖毒性后,胰岛β细胞功能可能部分恢复,需根据患者病情给予个体化治疗方案<sup>[4]</sup>。

阿格列汀是一种强有力的高选择性 DPP-4 抑制剂,能提高葡萄糖依赖性促胰岛素多肽和胰高血糖素样肽-1 的水平,促进胰岛  $\beta$  细胞增殖及分化,抑制胰岛  $\beta$  细胞凋亡,同时抑制胰岛  $\alpha$  细胞功能,减少胰高血糖素的过量分泌,可明显控制血糖<sup>[2,5-6]</sup>。本研究结果显示,试验组采用胰岛素泵治疗后给予阿格列汀联合阿卡波糖控制血糖,12 周后血糖水平控制平稳、达标,较二甲双胍联合阿卡波糖治疗的对照组降糖效果更明显。两组 C 肽水平较治疗前均有明显升高,提示患者胰岛  $\beta$  细胞功能得到一定程度改善。

虽然大多数指南都推荐二甲双胍作为治疗 T2DM 的一线用药,但有些患者不能耐受二甲双胍的胃肠道反应,而且在某些情况下,患者禁忌使用二甲双胍。本研究结果显示,服用阿格列汀患者不良反应明显减少,治疗依从性显著提高,并且血糖控制达标,考虑与患者依从性高以及不良反应少均有关。本研究结果提示,阿格列汀降糖安全性良好,能更好地控制血糖。

IL-6 为白细胞介素的一种,是由活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核/巨噬细胞等分泌的一种细胞因子,参与免疫反应。胰岛素抵抗是糖尿病发展的重要因素之一,而低水平的炎症状态是胰岛素抵抗的病因之一。IL-6 作为一种炎症介质,参与了胰岛素抵抗的发生过程<sup>[7]</sup>。有研究认为,IL-6 可使机体游离脂肪酸水平升高,从而促进脂质过氧化,增加胰岛素的抵抗<sup>[8]</sup>。IL-6 可下调葡萄糖转运蛋白-4 的转录,抑制葡萄糖向细胞内的转运,从而影响胰岛素信号的转导,导致胰岛素抵抗及高血糖的出现<sup>[9]</sup>。IL-6 也可通过促进 B 淋巴细胞产生 IgG,促进杀伤性 T 淋巴细胞过度激活,导致胰岛  $\beta$  细胞死亡<sup>[8]</sup>。有学者进行多因素回归分析发现,糖尿病患者 IL-6 水平升高是糖尿病的危险因子<sup>[10]</sup>。闫红娟等<sup>[11]</sup> 研究显示,T2DM 患者 IL-6 水平显著高于对照组,其水平与空腹胰岛素水平呈正相关。本研究中,初诊的 T2DM 患者 IL-6 水平在采用阿格列汀治疗后明显降低,说明阿格列汀相对于二甲双胍更有优势。

综上所述,对于初诊的 T2DM 患者,短期胰岛素泵强化治疗后应用阿格列汀能够较好地控制血糖,不良反应少,患者依从性好,同时阿格列汀可以降低炎症介质 IL-6 水平,在 T2DM 的发病机制中有一定作用。

## 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2010 年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2011,10(6):54-109.
- [2] DRUCKER D J. Incretin-based therapies; a clinical need filled by unique metabolic effects[J]. Diabetes Educ, 2006,32(Suppl 2):S65-S71.
- [3] WENG J P, RETNAKARAN R, ARIACHERY A C, et al. Short-term intensive insulin therapy at diagnosis in type 2 diabetes: plan for filling the gaps[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2015,31(6):537-544.
- [4] 《2 型糖尿病起始胰岛素后方案转换的临床指导建议》编写委员会. 2 型糖尿病起始胰岛素后方案转换的临床指导建议[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(2):97-102.
- [5] PRATLEY R E, KIPNES M S, FLECK P R, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy [J]. Diabetes Obes Metab, 2009,11(2):167-176.
- [6] PAN C Y, HAN P, JI Q H, et al. Efficacy and safety of alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a multicentre randomized double-blind placebo-controlled Phase 3 study in mainland China, Taiwan (China), and Hong Kong (China)[J]. J Diabetes, 2017,9(4):386-395.
- [7] 陈淑红, 郑少雄. 白细胞介素-6 与胰岛素抵抗[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2006,26(3):167-169.
- [8] 王科峰, 柴林燕, 张允东, 等. DPP-4 抑制剂联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者血糖控制、氧化应激及炎症反应的影响[J]. 海南医学院学报, 2018,24(4):492-495.
- [9] ROTTER V, NAGAEV I, SMITH U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes an is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects[J]. J Biol Chem, 2003,278(46):45777-45784.
- [10] 廖周谊, 郑浩天, 冯轶, 等. 短期强化胰岛素治疗对 2 型糖尿病患者外周血单核细胞 TLR4、IL-6、IL-1 $\beta$  表达的影响[J]. 医学临床研究, 2018,35(6):1079-1082.
- [11] 闫红娟, 陈涛. C 反应蛋白、肿瘤坏死因子、白细胞介素及胰岛素样生长因子检测在 2 型糖尿病患者中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2017,38(3):344-346.

(收稿日期:2018-12-18 修回日期:2019-02-20)