

磷酸西格列汀片可降低慢性乙型肝炎合并 2 型糖尿病患者血糖漂移幅度和改善肝纤维化*

蔡彩荣^{1*} 符馨尹¹ 任少琳¹ 李桂女¹ 王新军², 海南海口 570102

海南医学院第一附属医院 ¹ 药学部 ² 内分泌科

摘要 目的:研究磷酸西格列汀片对慢性乙型肝炎(简称乙肝)合并 2 型糖尿病患者血糖漂移幅度和肝纤维化的影响。方法:选取海南医学院第一附属医院 2016 年 6 月-2018 年 6 月收治的 86 例慢性乙肝合并 2 型糖尿病患者,随机分为对照组和观察组,各 43 例。2 组患者均采取肝泰乐+维生素 C 片护肝以及恩替卡韦抗病毒治疗,对照组采取格列齐特 60 mg/d,口服治疗,观察组采取磷酸西格列汀片 100 mg/d,口服治疗,持续 24 周。比较 2 组患者治疗前和治疗 24 周后体质指数(BMI)、血糖、血糖漂移指标、肝功能、肝纤维化指标,记录治疗过程中出现的不良反应。结果:治疗 24 周后,2 组患者的血糖指标明显降低(P 均 <0.05),但 2 组间相比差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者的日内平均血糖漂移幅度(MAGE)、日间血糖漂移幅度(MODD)、平均血糖标准差(SDBG)、平均餐后血糖漂移幅度(MPPGE)显著低于对照组(P 均 <0.05);2 组患者的丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、IV 型胶原(IV-C)、转化生长因子- β (TGF- β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)显著降低(P 均 <0.05),且观察组降低更显著(P 均 <0.05)。2 组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:磷酸西格列汀片可有效降低慢性乙肝合并 2 型糖尿病患者血糖漂移幅度;通过降低长期高糖毒害,减轻炎症反应,从而改善肝纤维化。

关键词 2 型糖尿病;慢性乙型肝炎;西格列汀;血糖漂移;肝纤维化

中图分类号 R587.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210405

Sitagliptin phosphate tablets can reduce glucose excursion amplitude and improve liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and type 2 diabetes mellitus CAI Cai-rong^{1*}, FU Xin-yin¹, REN Shao-lin¹, LI Gui-ni¹, WANG Xin-jun². ¹Department of Pharmacy; ²Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China

Corresponding author: CAI Cai-rong, E-mail: ccr0001@yeah.net

Abstract Objective: To study the effects of sitagliptin phosphate tablets on glucose excursion amplitude and liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Methods: Totally, 86 patients with CHB and T2DM who were admitted to the hospital between June 2016 and June 2018 were selected. According to the random number table method, the patients were divided into control group and observation group, 43 cases in each group. Both groups were given glucuro lactone and vitamin C tablets for liver protection, as well as entecavir for antiviral treatment. The control group was given oral gliclazide (60 mg/day), while observation group was given oral sitagliptin phosphate tablets (100 mg/day). The patients were continuously treated for 24 weeks. Before and after 24 weeks of treatment, the changes in body mass index (BMI), blood glucose indexes, glucose excursion indexes, liver function indexes and liver fibrosis indexes were compared between the two groups. The adverse reactions during treatment were recorded. Results: After treatment, blood glucose indexes in both groups were significantly decreased ($P<0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$). After 24 weeks of treatment, daytime mean amplitude of glycemic excursion (MAGE), mean of daily differences (MODD), standard deviations of blood glucose (SDBG) and mean postprandial glucose excursion (MPPGE) were significantly lower in observation group than those in control group ($P<0.05$). After treatment, alanine aminotransferase (ALT), aspartate amin-

* 基金项目:海南省自然科学基金项目 (No:819QN368)

* 通信作者:蔡彩荣, E-mail: ccr0001@yeah.net, 海南海口龙华路海南医学院第一附属医院

otransferase (AST), total bilirubin (TBIL), hyaluronic acid (HA), laminin (LN), type III procollagen (PC-III), type IV collagen (IV-C), transforming growth factor- β (TGF- β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). The decrease of the above indexes was more significant in observation group than in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion: Sitagliptin phosphate tablets can effectively reduce glucose excursion amplitude in patients with CHB and T2DM, which may improve liver fibrosis by reducing long-term high glucose toxicity and alleviating inflammation reactions.

Key words Type 2 diabetes mellitus; Chronic hepatitis B; Sitagliptin; Glucose excursion; Liver fibrosis

临床上为了避免慢性乙型肝炎(简称乙肝)合并 2 型糖尿病患者使用降糖药物加重肝损伤,多采用胰岛素或胰岛素类似物来控制血糖,但易发生血糖漂移,加重其他并发症发生风险。西格列汀作为一种高选择性的二肽基肽酶 4 (DPP-4)底物样酶抑制剂,主要通过促进 β 细胞增殖抑制 β 细胞凋亡来调控胰岛素分泌,并且其能够有效覆盖空腹和餐后时段,控制全天血糖漂移^[1,2]。本研究观察磷酸西格列汀片对慢性乙肝合并 2 型糖尿病患者血糖漂移幅度、肝纤维化、炎症反应的影响,报道如下。

资料与方法

一般资料 选取 2016 年 6 月-2018 年 6 月海南医学院第一附属医院诊治的 86 例慢性乙肝合并 2 型糖尿病患者,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 43 例。本研究经医院医学伦理委员会批准。患者知情并签署同意书。一般资料比较,差异无统计学意义,见表 1。

纳入与排除标准 纳入标准:符合 2010 年《中国 2 型糖尿病防治指南》诊断标准^[3]的初发糖尿病患者;符合 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准^[4]。排除标准:合并严重的器质性疾病、恶性肿瘤;合并其他疾病引起的继发性高血糖症;有糖尿病家族史;近 1 个月内服用利尿剂、糖皮质激素、降压药等。

方法 所有入组患者均采取肝泰乐(江苏方强制药厂)+维生素 C 片(广东恒健制药有限公司)常规护肝治疗,并口服恩替卡韦分散片 0.5 mg/d(江苏正大天晴药业股份有限公司)抗乙肝病毒治疗。

对照组口服格列齐特缓释片[施维雅(天津)制药有限公司],60 mg/d;观察组口服磷酸西格列汀片(英国 Merck Sharp & Dohme Ltd, 杭州默沙东制药有限公司),100 mg/d。持续治疗 24 周。

观察指标 治疗前和治疗 24 周后检测所有患者体质指数(body mass index, BMI),利用全自动生化分析仪(贝克曼 AU680)检测空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG),利用高效液相色谱法(美国 Bio-Rad 公司)检测糖化血红蛋白(hemoglobin a1c, HbA1c);利用 Mini Med CGMS(美国 MiniMed 公司)检测患者全天血糖,持续测量 72 h,共测得数据 864 个,并在检测过程中每 6 h 输入指尖血糖值校正,获取日内平均血糖漂移幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)、日间血糖漂移幅度(mean of daily differences, MODD)、平均血糖标准差(standard deviation of blood glucose, SDBG)、平均餐后血糖漂移幅度(mean postprandial glucose excursion, MPPGE);取所有患者治疗前和治疗 24 周后空腹静脉血 5 mL 于促凝管中,3 000 转/min 离心 5 min,分离血清采用全自动生化分析仪检测丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(IV-C);采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中转化生长因子- β (TGF- β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒购自武汉益普生物科技有限公司。观察所有患者治疗过程中低血糖、纳差、呕吐、腹泻等胃肠道反应情况。

统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			
观察组	43	24	19	55.6 $\pm$ 6.9	22.7 $\pm$ 0.4	3.6 $\pm$ 1.3
对照组	43	26	17	53.6 $\pm$ 7.4	22.7 $\pm$ 0.4	3.2 $\pm$ 1.4

采用独立样本 t 检验;计数资料用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

血糖与 HbA1C 水平 治疗后,2 组患者的血糖和 HbA1C 较治疗前降低(P 均 < 0.05),但 2 组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

血糖漂移指标 治疗后,对照组患者血糖漂移指标无明显变化(P 均 > 0.05);观察组患者 MAGE、MODD、SDBG、MPPGE 水平较治疗前降低,且低于对

照组(P 均 < 0.05),见表 3。

ALT、AST、TBIL 水平 治疗后,2 组的 ALT、AST、TBIL 水平降低(P 均 < 0.05),且观察组低于对照组(P 均 < 0.05),见表 4。

肝纤维化指标 治疗 24 周后,2 组患者 HA、LN、PC-Ⅲ、IV-C 水平降低(P 均 < 0.05),且观察组低于对照组(P 均 < 0.05),见表 5。

TGF- β 、TNF- α 水平 治疗 24 周后,2 组患者 TGF- β 、TNF- α 水平降低(P 均 < 0.05),且观察组低于对照组(P 均 < 0.05),见表 6。

表 2 2 组血糖指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n = 43$)		观察组($n = 43$)	
	治疗前	治疗 24 周后	治疗前	治疗 24 周后
FBG (mmol/L)	9.45 $\pm$ 1.21	7.15 $\pm$ 1.62 *	9.27 $\pm$ 1.13	6.96 $\pm$ 1.55 *
2 hPG (mmol/L)	16.49 $\pm$ 3.62	10.53 $\pm$ 3.46 *	16.76 $\pm$ 3.34	10.69 $\pm$ 2.91 *
HbA1c (%)	8.82 $\pm$ 1.52	6.77 $\pm$ 1.62 *	8.79 $\pm$ 1.32	6.92 $\pm$ 1.24 *

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

表 3 2 组血糖漂移指标比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n = 43$)		观察组($n = 43$)	
	治疗前	治疗 24 周后	治疗前	治疗 24 周后
MAGE	5.41 $\pm$ 0.82	5.51 $\pm$ 0.96	5.47 $\pm$ 0.83	3.71 $\pm$ 0.54 *#
MODD	1.94 $\pm$ 0.23	1.85 $\pm$ 0.32	2.02 $\pm$ 0.24	1.19 $\pm$ 0.22 *#
SDBG	2.83 $\pm$ 0.75	2.77 $\pm$ 0.64	2.91 $\pm$ 0.65	1.72 $\pm$ 0.40 *#
MPPGE	3.48 $\pm$ 0.95	3.52 $\pm$ 1.02	3.39 $\pm$ 0.86	2.16 $\pm$ 0.64 *#

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$

表 4 2 组 ALT、AST、TBIL 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n = 43$)		观察组($n = 43$)	
	治疗前	治疗 24 周后	治疗前	治疗 24 周后
ALT (U/L)	89.74 $\pm$ 11.25	52.51 $\pm$ 8.64 *	90.41 $\pm$ 10.38	32.15 $\pm$ 5.42 *#
AST (U/L)	97.42 $\pm$ 9.08	49.15 $\pm$ 8.21 *	98.08 $\pm$ 9.41	29.94 $\pm$ 4.58 *#
TBIL (μ mol/L)	23.83 $\pm$ 3.75	18.17 $\pm$ 2.16 *	23.91 $\pm$ 3.51	14.27 $\pm$ 1.49 *#

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$

表 5 2 组患者肝纤维化指标比较(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n = 43$)		观察组($n = 43$)	
	治疗前	治疗 24 周后	治疗前	治疗 24 周后
HA	264.32 $\pm$ 12.05	125.31 $\pm$ 8.02 *	259.93 $\pm$ 13.86	80.12 $\pm$ 10.24 *#
LN	179.21 $\pm$ 12.82	105.25 $\pm$ 8.96 *	176.74 $\pm$ 14.23	83.15 $\pm$ 9.67 *#
PC-Ⅲ	206.94 $\pm$ 18.26	145.21 $\pm$ 13.32 *	205.24 $\pm$ 16.42	95.26 $\pm$ 10.29 *#
IV-C	175.23 $\pm$ 13.58	118.26 $\pm$ 11.35 *	173.19 $\pm$ 12.29	81.51 $\pm$ 9.40 *#

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$

表 6 2 组 TGF- β 、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n = 43$)		观察组($n = 43$)	
	治疗前	治疗 24 周后	治疗前	治疗 24 周后
TGF- β (ng/L)	216.26 $\pm$ 25.19	149.15 $\pm$ 10.62 *	218.67 $\pm$ 24.31	103.12 $\pm$ 8.55 *#
TNF- α (μ g/L)	193.91 $\pm$ 18.62	106.17 $\pm$ 12.08 *	196.22 $\pm$ 21.48	59.26 $\pm$ 11.26 *#

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$

安全性 观察组出现低血糖3例,纳差、呕吐、腹泻等3例,不良反应发生率13.95%(6/43),对照组出现低血糖3例,纳差、呕吐、腹泻等4例,不良反应发生率16.28%(7/43),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.091, P = 0.763$)。

讨 论

慢性乙肝合并2型糖尿病患者使用胰岛素或胰岛素类似物来控制血糖,但易引起血糖漂移,诱导机体出现氧化应激反应,大量氧自由基会进一步攻击肝细胞,诱发炎症反应,导致肝纤维化^[5]。本研究显示,格列齐特和西格列汀都能够有效降低患者血糖水平,但西格列汀在降低血糖的同时还能够降低血糖漂移的幅度,可能是因为西格列汀作为一种高选择性的DPP-4底物样酶抑制剂,在机体处于高血糖时能够增强 α 细胞对高血糖抑制效应的反应性,抑制胰高血糖素的分泌,降低血糖水平,而在低血糖时又可以通过增加 α 细胞对低血糖的刺激效应,促进胰高血糖素的分泌,从而有效减低血糖的波动性^[6]。夏威夷等^[7]发现西格列汀能够有效降低老年2型糖尿病患者的血糖漂移幅度,与本研究结果一致。

乙肝病毒介导的免疫应答反应导致的肝细胞反复损伤,使肝窦内星状细胞被激活,诱导大量细胞外基质合成,而抑制其降解,引起肝纤维化^[8]。目前HA、LN、IV-C、PC-III等常用于肝纤维化程度的评价,且被大多数学者所认可^[9]。本研究显示,西格列汀治疗24周后患者肝功能指标及肝纤维化指标均明显降低,除了护肝治疗的作用外^[10],西格列汀有效的改善了体内持续高糖环境,降低了高糖毒性以及炎症反应对肝细胞的损伤^[11]。TGF- β 是机体内具有多种作用的细胞因子,能够调控血管内皮细胞的生长、炎症细胞趋化、成纤维细胞增长及细胞外基质的合成及分解^[12]。TNF- α 是由单核-巨噬细胞合成的一类细胞因子,能够促进肝内Ito细胞及纤维母细胞的增殖,并诱导纤维母细胞转化为肌纤维母细胞,还能够促进细胞外基质的主要成分胶原的合成^[13]。本研究显示,西格列汀治疗24周后TGF- β 、TNF- α 均明显降低,表明患者体内的炎症反应及肝纤维化进程得到了改善。本研究中西格列汀并没有

增加患者低血糖事件及胃肠道反应的发生率,除了降糖作用外,还有良好的控制血糖漂移幅度效果。

参 考 文 献

- Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, et al. The effect of sitagliptin on the regression of carotid intima-media thickening in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis of the sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation [J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017:1925305.
- 李斐, 曲震理. 西格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病伴非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(5): 518-520.
- 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]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(1): 54-109.
- 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(2): 168-179.
- Lu J, Hou X, Tu H, et al. Chronic hepatitis B virus infection status is more prevalent in patients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(4): 619-625.
- Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of saxagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(1): 11-24.
- 夏威夷, 张菱, 虎子颖. 西格列汀对老年2型糖尿病轻度认知障碍患者血糖漂移和认知功能的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(31): 60-63.
- Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection [J]. *Virology*, 2015, 479-480: 672-686.
- 谢激扬. 四逆散加减对酒精性肝纤维化患者TGF- β 、肝纤维化指标及肝功能指标的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(3): 748-751.
- 李春荣, 唐芙蓉, 罗鹏. 磷酸西格列汀和格列美脲片治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的效果比较[J]. *广西医科大学学报*, 2018, 35(9): 1229-1233.
- Osonoi T, Saito M, Tamasawa A, et al. Effects of sitagliptin or mitiglinide as an add-on to acarbose on daily blood glucose fluctuations measured by 72 h subcutaneous continuous glucose monitoring in Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective randomized study [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(10): 1325-1335.
- Pardali E, Sanchez-Duffhues G, Gomez-Puerto MC, et al. TGF- β -induced endothelial-mesenchymal transition in fibrotic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2157.
- Hou J, Ma T, Cao H, et al. TNF- α -induced NF- κ B activation promotes myofibroblast differentiation of LR-MSCs and exacerbates bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2409-2419.

(2020-06-17 收稿 2021-02-07 修回)