

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2014.01.019

## 西格列汀临床应用最新研究进展

许 慧<sup>1,2</sup> 杨星林<sup>2</sup> 孙凤娟<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250062; <sup>2</sup> 济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011)

**关键词** 2 型糖尿病, 二肽基肽酶抑制剂, 西格列汀

**中图分类号**: R587.1 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2014)02-059-03

人体肠道内存在一些肽参与血糖的调节, 即肠促胰岛素, 其包括内源性胰高血糖素样肽 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽 (GIP)。GLP-1 的主要功能是刺激胰岛素分泌增加和减少胰高血糖素分泌, 通过依赖葡萄糖的方式, 导致葡萄糖生成减少, 胃排空延迟, 增加饱腹感, 同时抑制胰酶 α 细胞分泌胰高血糖素, 从而降低血糖水平。二肽基肽酶-4 (DPP-4) 会使 GLP-1 迅速降解。DPP-4 抑制剂能够防止 DPP-4 水解 GLP-1, 从而增加活化形式的 GLP-1 的血浆浓度。西格列汀是高选择性 DPP-4 抑制剂, 是全球范围内第 1 个上市的 DPP-4 抑制剂, 于 2009 年获得中国国家食品和药物监督管理局批准。其推荐剂量为 100mg, 每日 1 次, 口服吸收迅速, 服药 1~4h 后血浆药物浓度达峰值, 绝对生物利用度大约为 87%, 主要通过肾脏排出体外。

### 1 西格列汀的药理作用

#### 1.1 对血糖影响

**1.1.1 西格列汀单药治疗** 在美国对 52 个研究点进行的随机、双盲、安慰剂对照、平行分组研究中, 患者接受每日 1 次西格列汀 (100mg 或 50mg, 根据肾功能确定给药剂量) 或安慰剂。观察 24 周显示, 西格列汀组与安慰剂组相比, HbA1c 降低 0.7%, 餐后 2h 血糖降低 60mg/dl, 空腹血糖降低了 9.8mg/dl, ( $P$  均  $< 0.001$ )。根据基线 HbA1c 水平  $< 8.0\%$  ( $n = 132$ ),  $8.0\% \sim 9.0\%$  ( $n = 42$ ) 和  $\geq 9.0\%$  ( $n = 18$ ) 进行亚组分析, 西格列汀治疗组较安慰剂组 HbA1c 分别降低 0.5%、0.9% 和 1.6%。西格列汀组和安慰剂组患者总体不良事件发生相似 (分别为 46.1% 和 52.9%), 但两组耐受性良好均未有低血糖事件发生<sup>[1]</sup>。

**1.1.2 西格列汀与其他降糖药物联合应用** 一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照用以评价口服二甲双胍血糖控制不佳的患者联合西格列汀的临床疗效<sup>[2]</sup>。在第 24 周时, 二甲双胍联合安慰剂组与二甲双胍联合西格列汀 (每日 100mg) 组 FPG 水平分别下降 9 mg/dl 及 16.21 mg/dl ( $P < 0.001$ ), HbA1c 水平分别下降 0.02% 及 0.67% ( $P < 0.001$ )。接受联合治疗组 HbA1c  $< 7.0\%$  的达标率为 47%, 安慰剂组达标率为 18.3% ( $P < 0.001$ )。同样, 西格列汀与磺脲类药物、噻唑烷二酮类和胰岛素联合应用时也可明显降低糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后血糖, 但其低血糖发生率有所增加。Du Qiang 等<sup>[3]</sup> 指出二甲双胍和西格列汀联合治疗时 2 种药物作用机制互补, 降糖作用累加, 并不会增加体重和低血糖发生的风险。在世界范围内, 多项研究证明, 西格列汀可以作为单一降糖药物, 或在二甲双胍、磺脲类、噻唑类、胰岛素等降糖药物使用后血糖控制仍不理想时作为第二联或第三联口服降糖药物, 其降糖效果安全、有效<sup>[4-5]</sup>。

#### 1.2 对胰岛功能影响

**1.2.1 对胰岛 β 细胞的作用** 西格列汀通过增加胰岛 β 细胞增殖, 减少凋亡, 增加胰岛体积, 提高胰岛 β 细胞分泌, 改善血糖<sup>[6]</sup>。研究发现, 经 2~3 个月的西格列汀治疗后, 2 型糖尿病患者的胰岛体积明显增加, 经 12d 洗脱期之后作用仍然存在, 并持续 10 周<sup>[7]</sup>。相对于其他口服降糖药物, 西格列汀提高 β 细胞功能的持续时间较长, 通过促进增殖, 减少凋亡, 起到保护 β 细胞的作用, 有益于糖尿病的长期控制和远期预后<sup>[8]</sup>。

**1.2.2 对胰岛 α 细胞的作用** 西格列汀可抑制胰高血糖素分泌, 是由于 GLP-1 可以通过与 α 细胞

上的 GLP-1 受体结合,减少胰高血糖素分泌,同时通过生长抑素降低胰高血糖素。在体外实验中,多项长期或短期治疗的临床研究均表明,西格列汀可降低餐后胰高血糖素分泌,有效降低血糖,在血糖偏低又可维持胰高血糖素水平,改善  $\alpha$  细胞对于血糖变化的敏感性,调节血糖稳态<sup>[9-10]</sup>。因此,长期使用西格列汀可以改善 2 型糖尿病患者的胰岛功能,不会诱发低血糖风险。

### 1.3 对胰岛素抵抗的影响

胰岛素抵抗(IR)是 2 型糖尿病发病的主要环节之一,但导致胰岛素抵抗的确切机制尚未阐明。近年来糖尿病研究中的重要进展之一是脂联素的发现,脂联素被认为是脂肪组织所表达和分泌的多种产物中与 IR 关系最密切的一个特异性细胞因子,能降低餐后血清游离脂肪酸(FFA),增强肝细胞对胰岛素的敏感性,从而抑制葡萄糖输出,改善 IR<sup>[10]</sup>。血清脂联素与胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)成负相关。Matsuzawa 等<sup>[11]</sup>多项研究显示,对 T2DM 患者采用西格列汀治疗 24 周,脂联素分泌剂量明显增多,从而改善胰岛素抵抗,降低血糖。

### 1.4 对血脂、体重的影响

GLP-1 可作为神经递质作用于下丘脑等中枢神经系统,从而作用于胃肠道,抑制食欲和胃排空,产生饱腹感,从而减轻体重,抑制肠脂蛋白分泌,减轻餐后的高脂血症。同时西格列汀可降低甘油三酯、总胆固醇水平,升高高密度脂蛋白水平。Karasić A 等<sup>[12]</sup>的研究显示,在原降糖方案基础上加用西格列汀,服用 2 年后,体重较前下降了 4.3%,总胆固醇和低密度脂蛋白分别下降 13.3% 和 20.4%,甘油三酯下降 32.3%,高密度脂蛋白增加 13.6%。因此,西格列汀对于 2 型糖尿病患者具体降低血脂、减轻体重的作用。

### 1.5 对心脑血管影响

2 型糖尿病最主要的死亡原因是心脑血管疾病。多项研究证明,既往无心脑血管疾病的 2 型糖尿病患者心脑血管疾病死亡率高于既往有心肌梗塞病史的非糖尿病患者<sup>[13]</sup>。西格列汀除了具有降低血糖的作用,还可以通过其多效性降低糖尿病患者出现心脑血管疾病,有分析显示其西格列汀可通过降低总胆固醇从而降低心血管疾病的发生风险<sup>[14]</sup>。糖尿病患者出现动脉粥样硬化的早期血管内皮已明显受损,通过选择性损伤血管内皮功能的舒张功能,造成胰岛素抵抗,研究证明 GLP-1 可以

通过改善一氧化氮合成酶的功能阻止和延缓糖尿病血管动脉硬化。多项研究报道显示中西格列汀可以通过 GLP-1 的依赖作用保护血管内皮,除松弛血管舒张功能外还可以降低自发性高血压大鼠的收缩压,从而减少心脑血管事件发生。西格列汀还可通过减少炎症因子和抗氧化作用,防止动脉粥样硬化进展。同时,在治疗肥胖型糖尿病的中,西格列汀具有减轻体重,改善心肌纤维化、抑制氧化应激,减少心脏脂肪酸升高<sup>[15]</sup>。因此,西格列汀在治疗 2 型糖尿病患者中不仅不会增加心脑血管疾病,而且可以延缓和改善血管内皮损伤,对心脑血管具有保护作用。

## 2 西格列汀的耐受性和安全性

鉴于西格列汀在 2 型糖尿病治疗中逐渐扮演重要角色,西格列汀的耐受性和安全性越来越受到关注;西格列汀的常见副作用有鼻咽炎、头痛、恶心、过敏和皮肤反应,类似于胰腺炎和超敏反应等严重不良反应是十分罕见的。

### 2.1 低血糖风险

对于所有的降糖药物的研究,低血糖是最为感兴趣的不良反应。西格列汀在临床应用中相对于其他口服降糖药物的主要优势是不会产生低血糖反应<sup>[16]</sup>。在分析西格列汀的不良反应中,应排出其他引起低血糖反应的诱因,以免影响结果。西格列汀在增加 GLP-1 和 GIP 的作用过程中具有葡萄糖依赖性,当血糖水平降低时,GLP-1 不会促进胰岛素分泌,也不会抑制胰高血糖素分泌,故发生低血糖反应很少见。单独或联合二甲双胍降糖治疗时低血压发生率不会增加,在已报道的低血糖事件中,只有在西格列汀联合磺脲类时低血糖的发生率为 4.7% 增加到 13.8%,联合胰岛素时低血糖发生率为 9.6%。

### 2.2 对胰腺相关疾病的影响

现在很多报道比较糖尿病患者和非糖尿病患者发生胰腺相关疾病的风险。我们研究长期单独使用西格列汀或与二甲双胍联用是否增加胰岛淀粉样蛋白沉积和  $\beta$  细胞毒性及是否诱导胰腺导管增生、胰腺炎、胰腺上皮化生或肿瘤的风险。将糖尿病小鼠随机分别 4 组,分别为未治疗组( $n=21$ )、西格列汀组( $n=25$ ),二甲双胍组( $n=24$ )、二甲双胍联合西格列汀组( $n=24$ )。观察 1 年其胰岛淀粉样蛋白沉积、 $\beta$  细胞释放胰岛素的情况及外分泌胰

腺病理改变等指标。结果显示治疗不会增加淀粉样蛋白沉积,阻止淀粉样蛋白诱导  $\beta$  细胞损失。单独使用西格列汀组或与二甲双胍联合组其沉积程度与未经处理的小鼠相似。在治疗组中观察并没有出现胰腺导管增生、胰腺炎,导管上皮化生或肿瘤的风险。因此,长期西格列汀治疗并不增加淀粉样蛋白的形成。这说明,西格列汀在治疗 2 型糖尿病中有保护  $\beta$  细胞,但没有外分泌胰腺的副作用。对于长期使用西格列汀我们现在还没有观察到增加胰腺炎、胰腺导管增生、化生或肿瘤等风险<sup>[17]</sup>。然而,对于西格列汀是否会在高血糖条件下导致不利的外分泌胰腺病理学改变需要进一步分析。

自从美国糖尿病协会(ADA)和欧洲糖尿病协会(EASD)达成共识,DPP-4 抑制剂在糖尿病治疗指南中有快速的进展,西格列汀作为治疗 2 型糖尿病使用二甲双胍治疗之后二线降糖药物,与其他(磺脲类、GLP-1 受体激动剂、噻唑烷二酮、胰岛素等)有效抗高血糖药物相同地位,无明显诱发低血糖、体重增加、心脑血管疾病及胰腺相关疾病的风险。

**参考文献:**

[1] Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes a randomized double-blind placebo controlled trial[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27: 1049-1058.

[2] Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29: 2638-2643.

[3] Du Qiang, Wu Bo, Wang Yan-Jun, et al. Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 86 (2): 154-159.

[4] Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observation pharmacy claims analysis [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(11): 2349-2354.

[5] 于甚, 田力. 甘精胰岛素与西格列汀联合应用治疗 2 型糖尿病临床观察 [J]. *实用药物与临床*, 2013, 13(2): 159-160.

[6] Duttaroy A, Voelker F, Merriam K, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal

rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650: 703-707.

[7] Bunck MC, Corner A, Eliasson B, et al. Effects of exenatide on measures of  $\beta$ -cell function after 3 years in metformin treated patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2041-2047.

[8] Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, et al. Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1236-1243.

[9] Ahrén B, Foley JE. The islet enhancer vildagliptin: mechanisms of improved glucose metabolism [J]. *Clin Pract Suppl*, 2008, 84(159): 8-14.

[10] Hanson RL, Lindsay RS, Funahashi T, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population [J]. *Lancet*, 2010, 360(956): 57-58.

[11] Matsuzawa Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2011, 360(9326): 57-58.

[12] Karasik A, Charbonnel B, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone [J]. *Diabetes Care*, 2010, 29(12): 2638-2643.

[13] Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JB, et al. Treatment persistence, hypoglycaemia and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas: a primary care database analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(1): 55-61.

[14] Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J CardioI*, 2012, 1 (10): 826-833.

[15] Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials [J]. *Diabetes Metab*, 2012, 38: 89-101.

[16] Derosa G, Ragonese PD, Fogari E, et al. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012, 2: 10-11.

[17] Kathryn Aston-Mourney, Shoba L. Subramanian, Sakeneh Zraika, et al. One year of sitagliptin treatment protects against islet amyloid-associated beta-cell loss and does not induce pancreatitis or pancreatic neoplasia in mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 10: 1152-1157.

(收稿日期 2013-12-15)