

二甲双胍维格列汀片对高心血管风险 2 型糖尿病患者的疗效及心肾功能保护作用

郝双琴, 黄茗, 刘珍, 郑海兰
(安徽医科大学附属安庆市第一人民医院内分泌科, 安徽 安庆 246000)

【摘要】目的：探讨二甲双胍维格列汀片治疗高心血管风险 2 型糖尿病(T2DM)患者的临床疗效及其对心、肾功能的保护作用。**方法：**选取 94 例高心血管风险 T2DM 患者为研究对象,根据治疗方案不同分为复合制剂组($n=42$)和二甲双胍组($n=52$)。复合制剂组给予二甲双胍维格列汀片治疗;二甲双胍组给予二甲双胍片治疗,疗程均为 6 个月。比较两组患者血糖控制情况[空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)及糖化血红蛋白(HbA1c)水平]、胰岛 β 细胞功能[空腹胰岛素(FINS)水平、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)]、心功能[每搏心输出量(SV)、左心室舒张末内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)]、肾功能[尿微量白蛋白及尿肌酐水平、尿白蛋白/肌酐比值(UACR)、肾小球滤过率(eGFR)]。**结果：**治疗后,复合制剂组患者 FBG、2 hPG 及 HbA1c 水平和 HOMA-IR、LVEDD、UACR 低于二甲双胍组($P<0.05$);FINS 水平、eGFR 高于二甲双胍组($P<0.05$)。**结论：**对于合并高心血管风险的 T2DM 患者,与二甲双胍单药治疗相比,二甲双胍维格列汀复方制剂在血糖控制、改善胰岛素抵抗方面更优,并有潜在的心、肾功能保护作用。

【关键词】 2 型糖尿病;心血管风险;二甲双胍维格列汀片;心功能;肾功能

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A

Effects of Metformin/ Vildagliptin Tablets in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk and protection of cardiac and renal functions

HAO Shuang-qin, HUANG Ming, LIU Zhen, ZHENG Hai-lan
(Department of Endocrinology, Anqing First People's Hospital of Anhui Medical University, Anqing 246000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of Metformin/Vildagliptin Tablets in the treatment of patients with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) at high cardiovascular risk and protection of cardiac and renal functions. **Methods:** A total of 94 patients with high cardiovascular risk T2DM were selected as study subjects. According to the different therapeutic drugs, they were divided into the fixed-dose combination (FDC) group (Metformin/Vildagliptin Tablets, $n=42$) and the metformin group (metformin alone, $n=52$). Both groups were treated for 6 months. The blood glucose control status [fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), and glycated hemoglobin (HbA1c) levels], pancreatic β -cell function [fasting insulin (FINS) levels, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), homeostasis model assessment of β -cell function (HOMA- β)], cardiac function [stroke volume (SV), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF)], renal function [urinary microalbumin and creatinine levels, urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR), estimated glomerular filtration rate (eGFR)] were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the levels of FBG, 2hPG, and HbA1c, and HOMA-IR, LVEDD, and UACR in the FDC group were lower than those in the metformin group ($P<0.05$). After treatment, the FINS levels and UACR in the FDC group were higher than those in the metformin group ($P<0.05$). **Conclusion:** For T2DM patients with high cardiovascular risk, the Metformin/Vildagliptin fixed-dose combination is superior to metformin monotherapy in terms of glycemic control, improvement of pancreatic islet function, and cardiac and renal protection.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Cardiovascular risk; Metformin/Vildagliptin tablets; Cardiac function; Renal function

随着生活方式转变及人口老龄化加剧,2 型糖尿病(type 2 diabetes,T2DM)已成为全球尤其是发展中国家面临的重大公共卫生挑战^[1]。作为一种复杂的内分泌代谢疾病,T2DM 不仅表现为慢性高血糖,更会引发多系统并发症,对健康构成重大威胁。在临床治疗中,二甲双胍凭借确切的降糖效果、良好的安全性、成本效益及对体重的中性影响,被国内外指南一致推荐为 T2DM 的一线基础用药^[2-3],但随着疾病进展,单一药物治疗可能难以实现血糖长期稳定达标。同时,T2DM 患者常合并心血管危险因素,发生主要心血管事件的风险明显增高,并成为该人群致残与致死的主要原因^[4]。流行病学证据^[5]表明,综合管理多项危险因素可有效降低心血管风险,但实践中仅少数患者能通过生活方式干预实现全面达标。因此,强化药物治疗以改善多重风险因素控制至关重要。维格列汀作为一种高选择性的二肽基肽酶-4 抑制剂(dipeptidyl peptidase-4 inhibitors,DPP4Is),与二甲双胍联用可通过互补机制发挥协同降糖作用^[6-7],但传统分开服药的方式可能影响患者依从性。二甲双胍维格列汀固定剂量复方制剂的临床应用,为简化治疗、提升依从性提供了新选择。目前,关于该复方制剂在合并心血管风险的 T2DM 患者中的具体疗效及重要器官功能的保护

作用尚未见报道。本研究旨在探讨二甲双胍维格列汀片治疗高心血管风险 T2DM 患者的临床疗效及对心、肾功能的保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2022 年 1 月至 2025 年 1 月安徽医科大学附属安庆市第一人民医院内收治的 94 例高心血管风险 T2DM 患者为研究对象,根据治疗方案不同分为复合制剂组($n=42$)和二甲双胍组($n=52$)。本研究经医院医学伦理委员会审批,患者知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)年龄 45~70 岁,符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[8]诊断标准;(2)高心血管风险符合 2019 年 ESC/EASD 指南^[9]标准;(3)未使用可能干扰心肾结局评估的其他药物;(4)意识清晰,沟通良好;(5)临床资料完整。排除标准:(1)伴有糖尿病急性并发症;(2)患有严重或不稳定的心脑血管疾病;(3)存在严重肝功能障碍;(4)本研究药物过敏者;(5)合并活动性感染、恶性肿瘤者;(6)处于妊娠期、哺乳期,或计划妊娠者;(7)存在酗酒或药物依赖者;(8)存在可能显著干扰心、肾功能终点评估的其他疾病者。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x}\pm s,n(\%)]$

组别	性别		年龄(岁)	病程(年)	体质量指数 (kg/m ²)	心率 (次/min)	舒张压 (mmHg)	收缩压 (mmHg)
	男	女						
复合制剂组($n=42$)	24(57.14)	18(42.86)	58.50±7.16	6.07±2.45	23.75±2.69	85.36±9.13	84.52±9.60	135.36±14.68
二甲双胍组($n=52$)	30(57.69)	22(42.31)	56.06±6.97	6.13±2.69	24.02±2.43	85.08±8.71	84.27±9.61	131.33±13.60
t/χ^2 值	0.003		1.668	-0.118	-0.506	0.152	0.128	1.379
P 值	0.957		0.099	0.906	0.614	0.880	0.899	0.171

1.2 方法

二甲双胍组患者予以盐酸二甲双胍片(石家庄以岭药业股份有限公司,0.25g/片)口服治疗,2 片/次,3 次/d;复合制剂组患者予以二甲双胍维格列汀固定剂量复方片剂(南京优科制药有限公司,每片含盐酸二甲双胍 850mg 与维格列汀 50mg)口服治疗,1 片/次,2 次/d,疗程均为 6 个月。

1.3 观察指标

(1)血糖控制情况:采用葡萄糖氧化酶法检测患者空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)及餐后 2 h 血糖(2-hour postprandial glucose,2 hPG);高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c,HbA1c)。(2)胰岛 β 细胞功能:采用化学发光法测定空腹胰岛素(fasting Insulin,FINS)水平,并计算胰岛素抵抗指数(Homeostasis Model Assess-

ment of Insulin Resistance,HOMA-IR)=FBG(mmol/L)×FINS(mIU/L)/22.5;胰岛 β 细胞功能指数(Homeostasis Model Assessment of β -cell function,HOMA- β)=[20×FINS(mIU/L)]/[FBG(mmol/L)-3.5]。(3)心功能:采用彩色超声诊断仪获取左心室长轴切面及四腔心切面图像,由系统测量每搏心输出量(stroke volume,SV)、左心室舒张末内径(left ventricular end diastolic dimension,LVEDD),并自动计算左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)。(4)肾功能:收集研究对象清晨尿样,采用免疫透射比浊法测定尿微量白蛋白水平;肌氨酸氧化酶法测定尿肌酐水平,并计算尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin-to-creatinine ratio,UACR)及肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;非正态分布以 $[M(P_{25},P_{75})]$ 表示,组间比较行 Mann-Whitney U 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖控制情况比较

治疗前,两组患者 FBG、2hPG、HbA1c 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6 个月后,两组患者 FBG、2hPG、HbA1c 水平均降低($P<0.05$),且复合制剂组均低于二甲双胍组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后血糖控制水平比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	FBG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)		HbA1c(%)	
	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
复合制剂组($n=42$)	9.78±1.63	6.40±0.68 ^①	13.72±2.26	8.22±0.70 ^①	8.36±0.81	5.14±0.78 ^①
二甲双胍组($n=52$)	9.35±1.58	7.27±0.68 ^①	13.41±2.12	8.93±0.67 ^①	8.33±0.62	5.82±0.84 ^①
t 值	1.284	−6.134	0.687	−4.981	0.253	−4.010
P 值	0.202	<0.001	0.494	<0.001	0.801	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.2 两组患者胰岛 β 细胞功能比较

治疗前,两组患者 FINS 水平、HOMA-IR、HOMA- β 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6 个月后,两组患者 FINS 水平、HOMA- β 均升

高($P<0.05$),且复合制剂组 FINS 水平高于二甲双胍组($P<0.05$);HOMA-IR 均降低($P<0.05$),且复合制剂组低于二甲双胍组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者胰岛 β 细胞功能比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	FINS(mIU/L)		HOMA-IR		HOMA- β	
	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
复合制剂组($n=42$)	7.61±1.17	11.32±1.21 ^①	5.06±0.60	2.51±0.57 ^①	35.05±5.82	63.53±10.98 ^①
二甲双胍组($n=52$)	7.67±1.21	10.79±1.18 ^①	5.08±0.59	2.79±0.59 ^①	33.67±5.48	63.87±10.55 ^①
t 值	−0.246	2.146	−0.166	−2.310	1.186	−0.153
P 值	0.806	0.034	0.868	0.023	0.239	0.879

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者心功能比较

治疗前,两组患者 LVEDD、SV、LVEF 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6 个月后,两组

患者 LVEDD 均降低($P<0.05$),且复合制剂组低于二甲双胍组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者心功能比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	SV(mL)		LVEDD(mm)		LVEF(%)	
	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
复合制剂组($n=42$)	73.61±6.09	72.12±6.54	55.84±2.92	51.30±2.32 ^①	56.97±5.79	57.26±6.10
二甲双胍组($n=52$)	73.73±5.63	74.24±5.97	55.64±3.20	52.53±2.41 ^①	57.03±5.80	56.95±6.10
t 值	−0.051	0.249	0.307	−2.514	−0.097	−1.639
P 值	0.959	0.804	0.759	0.014	0.923	0.105

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者肾功能比较

治疗前,两组患者 eGFR、UACR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6 个月后,复合制剂

组患者 eGFR 升高($P<0.05$),且高于二甲双胍组($P<0.05$);UACR 降低,且低于二甲双胍组($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者肾功能比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	eGFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)		UACR(mg/g)	
	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
复合制剂组($n=42$)	84.59(62.16,106.45)	94.51(78.44,115.22) ^①	50.56(37.33,67.50)	33.06(21.32,41.83) ^①
二甲双胍组($n=52$)	89.46(68.12,102.88)	86.34(67.32,107.35)	52.38(28.10,65.97)	48.37(29.12,66.61)
Z 值	-0.365	-2.110	-0.338	-3.749
P 值	0.715	0.035	0.735	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

3 讨论

本研究结果表明,对于高心血管风险的 T2DM 患者,相较于单纯二甲双胍治疗,复合制剂二甲双胍维格列汀片治疗在血糖控制、胰岛 β 细胞功能改善及心、肾保护方面展现出更全面的临床优势:首先是能更好降低 FBG、2hPG 和 HbA1c 水平;其次是在提高 FINS、降低 HOMA-IR 的同时,未观察到低血糖风险增加的迹象;同时 LVEDD 降低幅度更大,且 eGFR 升高,UACR 降低。上述结果提示该复合制剂在实现有效控制血糖的同时,可能为高心血管风险的 T2DM 患者带来额外的心、肾功能保护作用。

维格列汀是一种高选择性的 DPP4Is,最早于 2008 年获印度中央药品标准控制组织批准用于临床^[10]。药效学研究^[11]显示,单次服用 50 mg 维格列汀可在 12 h 内抑制 80% 以上的 DPP-4 活性。Mohamed 等^[12]对 11 项随机对照试验(共 8 533 例患者)进行的荟萃分析显示,与单用二甲双胍相比,加用维格列汀可明显降低 FPG、HbA1c 水平,本研究结果与之一致。维格列汀作用机制主要与调控胰高血糖素样肽 1(Glucagon like peptide-1, GLP-1)有关^[13-15],在生理状态下,GLP-1 可促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌并抑制胰高血糖素释放,但极易被 DPP-4 酶快速降解而失活。维格列汀通过抑制 DPP-4 活性,延缓内源性 GLP-1 的降解,从而提高活性 GLP-1 水平。这不仅有助于增强胰岛素分泌、降低餐后血糖,还可抑制胰高血糖素释放,延缓胃排空,并可能促进胰岛 β 细胞功能改善。本研究应用的固定剂量复方制剂将两种机制互补的药物相结合,为 T2DM 患者降糖治疗提供了更简便、依从性更高的治疗选择。

研究^[16]表明,糖尿病明显增加动脉僵硬度、高血压及动脉粥样硬化等血管病变风险,是心脑血管事件、视网膜病变及糖尿病足、糖尿病肾病的重要病理基础。近年来,除降糖作用外,维格列汀潜在的心血管保护效应逐渐受到关注。Wattana 等^[17]在针对基线心血管风险较高的 T2DM 患者开展的观察性研究中发现,使用维格列汀治疗与患者 10 年心血

管风险降低的趋势相关,机制可能涉及多通路调节。动物实验表明,维格列汀可通过抑制缺氧/复氧诱导的心脏微血管内皮细胞中 p38/NF- κ B 信号激活,减轻心肌损伤^[18];也可通过调控 miR-21/SPRY1/ERK 轴改善糖尿病小鼠心肌功能并恢复自噬^[19];同时,其在脓毒症大鼠模型中显示可通过调节 TLR-4/NF- κ B 通路发挥心肌保护作用^[20]。此外,既往前沿研究如 Mima 等^[21]在 2024 年的临床观察指出,维格列汀用于糖尿病肾病患者时,可观察到 eGFR 与 UACR 的良性变化趋势。国内多中心研究亦验证了联合应用维格列汀在糖尿病肾病^[22]、中毒性肾损伤^[23]及各类肾功能障碍^[24]患者中的肾脏保护效应,而本项研究则首次在合并高心血管风险的 T2DM 群体中证实了这一保护作用,提示其可能具有预防性干预价值。

综上,对于合并高心血管风险的 T2DM 患者,与二甲双胍单药治疗相比,二甲双胍维格列汀复方制剂在血糖控制、改善胰岛素抵抗方面显示出更优的疗效,并提示其可能具有潜在的心、肾功能保护作用,可作为该类高危人群的治疗选择。

参考文献

[1] 金茜,叶振森,张默涵. 2 型糖尿病患者 D 型人格、社会支持状况与健康相关生命质量的相关性研究[J]. 中国公共卫生管理, 2025,41(4):573-576.

[2] MacDonald BJ, Turgeon RD, McCormack J. Metformin for type 2 diabetes mellitus[J]. Academic Emergency Medicine, 2024,31(8): 832-834.

[3] Kalyani RR, Neumiller JJ, Maruthur NM, *et al.* Diagnosis and treatment of type 2 diabetes in adults: a review[J]. JAMA, 2025,334(11):984.

[4] Zhang X, Yang XL, Liu S, *et al.* Prevalence of hypertension among type 2 diabetes mellitus patients in China: a systematic review and meta-analysis[J]. International Health, 2024, 16 (2):144-151.

[5] Wong ND, Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention[J]. Nature Reviews Cardiology, 2023,20(10):685-695.

[6] 张勇,鹿克华. 二甲双胍与维格列汀联合治疗老年 2 型糖尿病患者的临床疗效及安全性研究[J]. 糖尿病新世界, 2025, 28 (7):85-88.

[7] India ECB, Das S. Data on vildagliptin and vildagliptin plus metformin combination in type-2 diabetes mellitus management[J]. Bioinformation, 2021, 17(3): 413–423.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668–695.

[9] Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD[J]. European Heart Journal, 2019, 40(39): 3215–3217.

[10] Sridhar GR, Pandit K, Warriar S, et al. Sustained-release vildagliptin 100 Mg in type 2 diabetes mellitus: a review [J]. Cureus, 2023, 15(5): e39204.

[11] Pasha M, Zamir A, Ashraf W, et al. A systematic review on the clinical pharmacokinetics of vildagliptin in healthy and disease populations[J]. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2023, 19(12): 991–1003.

[12] Mohamed AS, Ahmad HM, Sharawy MA, et al. The effect of vildagliptin versus metformin on hepatic steatosis in type 2 diabetic patients: a randomized controlled trial[J]. BMC Pharmacology and Toxicology, 2024, 25(1): 94.

[13] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes[J]. The Lancet, 2006, 368(9548): 1696–1705.

[14] Selvaraj V. Efficacy and safety of vildagliptin versus other dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors in the management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Cureus, 2025, 17(9): e91432.

[15] Xie C, Wang X, Jones KL, et al. Role of endogenous glucagon-like peptide-1 enhanced by vildagliptin in the glycaemic and energy expenditure responses to intraduodenal fat infusion in type 2 diabetes[J]. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2020, 22(3): 383–392.

[16] Wiciński M, Górski K, Wódkiewicz E, et al. Vasculoprotective effects of vildagliptin. focus on atherogenesis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(7): 2275.

[17] Wattana K, Poonchuay N, Uitrakul S. Efficacy of vildagliptin on 10-year cardiovascular risk reduction in Thai patients with type 2 diabetes mellitus: a real-world observational study[J]. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2022, 16(3): 102437.

[18] Fan X, Yang Y, Qi L. Vildagliptin protects hypoxia/reoxygenation-induced injury of cardiac microvascular endothelial cells [J]. Minerva Medica, 2023, 114(2): 210–216.

[19] Li X, Meng C, Han F, et al. Vildagliptin attenuates myocardial dysfunction and restores autophagy via miR-21/SPRY1/ERK in diabetic mice heart[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 634365.

[20] Yang M, Chen X, Chen X, et al. Protective effect of vildagliptin on myocardial injury in septic rats by regulating TLR-4/NF-κB pathway[J]. Minerva Medica, 2021, 112(4): 522–524.

[21] Mima A, Nakamoto T, Saito Y, et al. Efficacy and safety of vildagliptin for type 2 diabetes in patients with diabetic kidney disease[J]. In Vivo, 2024, 38(4): 1829–1833.

[22] 张欢, 魏爽, 郭雨轩, 等. 达格列净联合维格列汀治疗老年糖尿病肾病患者的效果[J]. 河南医学研究, 2024, 33(4): 716–720.

[23] 梁燕芬, 苏玲, 徐骞. 维格列汀联合二甲双胍治疗中老年2型糖尿病(T2DM)合并中度肾损伤患者临床研究[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(23): 80–84.

[24] 张炯. 维格列汀等 DPP-4 抑制剂治疗 2 型糖尿病合并肾功能障碍的研究进展[J]. 药品评价, 2020, 17(24): 1–3.

(收稿日期: 2026–01–22

修回日期: 2026–04–02)