

二甲双胍联合西格列汀治疗 2 型糖尿病患者的效果及对胰岛功能的作用*

沈小静¹ 李昉¹ 华会² 时训婷¹ 闫志敏³

(滁州市第一人民医院·安徽医科大学附属滁州医院 1. 内分泌科; 2. 神经内科; 3. 肾内科, 安徽 滁州 239000)

【摘要】 目的 探讨盐酸二甲双胍联合磷酸西格列汀治疗 2 型糖尿病(T2DM)患者的降糖效果和对胰岛功能的影响。方法 选取 2020 年 3 月—2023 年 3 月在本医院诊治的 T2DM 患者 94 例, 随机分为对照组(47 例)和观察组(47 例)。其中对照组服用磷酸西格列汀治疗, 观察组在对照组的基础上联用盐酸二甲双胍治疗, 两组连续治疗 3 个月。比较两组治疗前后血糖指标变化、血糖控制达标情况、血脂指标变化、空腹胰岛素水平(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 C 肽及不良反应差异。结果 治疗后, 观察组患者血清糖化血红蛋白水平(HbA_{1c})、空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)均明显低于对照组, 24 h 葡萄糖达标时间百分比(TIR)明显高于对照组($P < 0.05$); 观察组 FPG < 7.0 mmol 及 HbA_{1c} $< 6.5\%$ 占比明显高于对照组($P < 0.05$); 观察组 TG、TC、LDL-C 均低于对照组, 而 HDL-C 高于对照组($P < 0.05$); 观察组 FINS 及胰岛 C 肽水平高于对照组, 而 HOMA-IR 低于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗后 miR-147 表达水平高于对照组水平, miR-96 表达水平低于对照组($P < 0.05$)。两组不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 盐酸二甲双胍联合磷酸西格列汀治疗 T2DM 可明显提高疗效, 降低血糖, 调节血脂, 改善胰岛功能。

【关键词】 2 型糖尿病; 二甲双胍; 磷酸西格列汀; 胰岛功能

【中图分类号】 R587.1; R977.1 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.10.012

The effect of Metformin combined with Sitagliptin in treatment of type 2 diabetes patients and its effect on islet function

SHEN Xiaojing¹, LI Fang¹, HUA Hui², SHI Xunting¹, LYU Zhimin³

(1. Department of Endocrinology, The First People's Hospital of Chuzhou, Chuzhou 239000, Anhui, China;

2. Department of Neurology, The First People's Hospital of Chuzhou, Chuzhou 239000, Anhui, China;

3. Department of Nephrology, The First People's Hospital of Chuzhou, Chuzhou 239000, Anhui, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the hypoglycemic effect of metformin hydrochloride combined with sitagliptin phosphate and its influences on islet function in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 94 patients with T2DM treated in the hospital were enrolled from March 2020 to March 2023, and they were randomly divided into control group (47 cases, sitagliptin phosphate) and observation group (47 cases, metformin hydrochloride combined with sitagliptin phosphate). All were continuously treated for 3 months. The blood glucose indexes, blood glucose control, blood lipid indexes, fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), islet C-peptide and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, levels of serum glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), the fasting blood glucose (FBG) and 2h postprandial blood glucose (2hPG) in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$), 24h glucose attainment time in range(TIR) was significantly higher than control group ($P < 0.05$). The proportions of FPG < 7.0 mmol and HbA_{1c} $< 6.5\%$ in observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The levels of triacylglycerol (TG), cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in observation group were lower than those in control group, while high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was higher than that in control group ($P < 0.05$). The levels of FINS

基金项目: 2019 年安徽省重点研究与开发计划项目(201904b11020014)

引用本文: 沈小静, 李昉, 华会, 等. 二甲双胍联合西格列汀治疗 2 型糖尿病患者的效果及对胰岛功能的作用[J]. 西部医学, 2024, 36(10): 1475-1479. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.10.012

and islet C-peptide in observation group were higher than those in control group, while HOMA-IR was lower than that in control group ($P < 0.05$). The level of miR-147 in observation group was higher than that in the control, while the level of miR-96 was lower than that in the control ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Metformin hydrochloride combined with sitagliptin phosphate can significantly improve curative effect, lower blood glucose, regulate blood lipid and improve islet function in T2DM patients.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Metformin; Sitagliptin phosphate; Islet function

2 型糖尿病(Diabetes mellitus type 2, T2DM)危害极大,表现为胰岛功能减退,胰岛分泌的胰岛素无法供应人体需求,导致机体持续高血糖、高血脂等代谢通路紊乱,病情发展至后期可形成器官损伤、糖尿病足、视网膜病变等^[1]。随着对 T2DM 的认识不断加深,开发新的治疗方式或治疗靶点已经成为共识^[2]。西格列汀是一种新的调节血糖的药物,可通过调节胰岛功能而达到控制血糖的作用^[3]。二甲双胍在临床上治疗 T2DM 较为常见,不仅能促使葡萄糖进入细胞内,减慢小肠对葡萄糖的吸收从而降低餐后高血糖,还可以改善胰岛素抵抗、减轻视网膜病变^[4]。非编码 RNA 参与了胰岛素通路相关基因的调控,且与胰岛素抵抗的发展相关^[5]。本研究探讨盐酸二甲双胍联合磷酸西格列汀治疗 T2DM 对血糖的控制效果及对胰岛功能作用,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月—2023 年 3 月于本院治疗的 94 例 T2DM 患者,随机分为对照组(47 例)和观察组(47 例)。观察组中男 24 例,女 23 例,年龄 32~62 岁,平均(48.36±10.22)岁;体重 56~78 kg,平均(66.35±8.02)kg, BMI 平均(22.76±3.11)kg/m²;病程 3~14 年,平均(9.74±1.76)年。对照组中男 21 例,女 26 例,年龄 33~60 岁,平均(47.82±11.34)岁;体重 57~83 kg,平均(67.15±9.65)kg; BMI 平均(22.43±3.06)kg/m²;病程 3.5~14 年,平均(9.89±1.80)年。两组一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究入组患者及家属均知情,且签署知情同意书自愿加入该研究,并通过医院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG)≥7.0 mmol/L 或糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin, HbA_{1c})≥6.5% 或随机血糖≥11.1 mmol/L,符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[6]对 T2DM 的诊断。②无急性并发症。③入组前均未接受二甲双胍联合磷酸西格列汀治疗。④无精神系统疾病。⑤意识清醒,且愿意配合治疗。⑥近期未进行其它药物治疗。排除标准:①1 型糖尿病。②2 型糖尿病合并肿瘤。③存在严重肝肾功能障

碍。④其它内分泌或代谢性疾病。⑤存在心功能不全。⑥对治疗药物不耐受或过敏。⑦合并血液系统疾病。⑧既往急性坏死性胰腺炎或行胰腺切除术者。

1.3 治疗方法 两组患者均进行基础治疗,如控制饮食、适量运动、降低血糖。对照组口服磷酸西格列汀(默沙东制药,国药准字 J20140095,100 mg×7 片),100 mg/次,1 次/d,治疗 3 个月。观察组在对照组基础上加用盐酸二甲双胍肠溶片(贵州天安药业,国药准字 H20073383,0.25 g×48 片)口服,2 次/d,餐前服用,起始剂量为 0.25 g/次,以后根据血糖及病情调整,每日最高剂量不高于 2 g,治疗 3 个月。

1.4 观察指标 ①比较两组治疗前后血糖变化。分别在患者入院时、治疗 3 个月后抽取空腹静脉血,离心取血清,置于-20℃备用。采用血糖仪测定 FBG、餐后 2 h 血糖(2 hour postprandial blood glucose, 2 hPG),采用糖化血红蛋白自动分析仪(江苏奥迪康 AC6601)检测 HbA_{1c},采用美敦力动态血糖检测系统记录连续 3 d 血糖,并计算 24 h 内 24 h 葡萄糖达标时间百分比(TIR)。②比较两组患者 FBG 及 HbA_{1c} 控制达标率。分别记录治疗后两组患者 FBG < 7.0 mmol/L、HbA_{1c} < 6.50% 人数,计算达标人数占总人数的百分比。③比较两组脂代谢指标变化。采用迈瑞 BS-280 生化分析仪测定血脂水平: TG、LDL-C、HDL-C、TC。④比较两组胰岛功能变化。采用人空腹胰岛素(Fasting insulin, FINS)酶联试剂盒,检测血清 FINS 水平;采用 C 肽检测试剂盒免疫层析法检测胰岛素 C 肽水平,计算胰岛素抵抗指数(Insulin resistance index, HOMA-IR) = FPG × FINS / 22.5。⑤比较两组血清 miR-147 和 miR-96 水平。取上述血清样本,根据使用说明书 Trizol 提取总 RNA,使用 miRNA 反转录试剂盒合成 cDNA 和荧光定量 PCR 试剂盒检测 miR-147 和 miR-96 表达水平。⑥比较治疗期间两组不良反应发生情况。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件分析,血糖控制达标率、不良反应发生率及性别比较采用 χ^2 检验,其它指标如年龄、体重、病程、血脂、血糖指标比较采用 t 检验,符合正态分布的用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。miR-147 和 miR-96 以 U6 为内参,采用 $\Delta\Delta CT$

法计算相对表达水平。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 FBG、2 hPG 及 HbA_{1c} 比较 治

表 1 两组治疗前后 FBG、2 hPG、HbA_{1c} 及 TIR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of FBG, 2 hPG, HbA_{1c} and TIR before and after treatment

组别	n	时间	FBG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)	HbA _{1c} (%)	TIR(%)
观察组	47	治疗前	10.52±1.37	14.67±1.72	8.15±0.98	60.23±9.22
		治疗后	6.34±0.89 ^{①②}	7.43±0.66 ^{①②}	6.24±0.76 ^{①②}	75.34±7.46 ^{①②}
对照组	47	治疗前	10.47±1.32	14.35±1.66	8.24±1.03	61.15±9.97
		治疗后	7.02±0.92 ^①	7.78±0.83 ^①	6.88±0.82 ^①	70.21±8.18 ^①

注:与治疗前比较,① $P < 0.05$;与对照组比较,② $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者 FBG 及 HbA_{1c} 控制达标率比较 治疗后,观察组 FBG < 7.0 mmol 及 HbA_{1c} $< 6.50\%$ 占比显著高于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后脂代谢指标变化 治疗后,两组血脂代谢指标 TG、TC、LDL-C 均低于治疗前,观察组较对照组明显降低 ($P < 0.05$);两组 HDL-C 水平高于治疗前,观察组较对照组明显上升 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后脂代谢指标变化 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 3 Changes in lipid metabolism indexes before and after treatment in the two groups

组别	n	时间	TG	TC	HDL-C	LDL-C
观察组	47	治疗前	1.85±0.28	5.77±0.87	0.98±0.13	3.83±0.45
		治疗后	1.58±0.24 ^{①②}	4.82±0.63 ^{①②}	1.43±0.18 ^{①②}	2.61±0.36 ^{①②}
对照组	47	治疗前	1.82±0.32	5.82±0.92	1.02±0.15	3.80±0.47
		治疗后	1.69±0.29 ^①	5.35±0.84 ^①	1.28±0.22 ^①	3.17±0.51 ^①

注:与治疗前比较,① $P < 0.05$;与对照组比较,② $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者胰岛功能变化 治疗后,两组患者 FINS 及胰岛功能 C 肽水平高于治疗前,观察组较对照组明显升高 ($P < 0.05$);两组患者 HOMA-IR 水平低于治疗前,观察组较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者胰岛功能变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Changes in islet function in the two groups

组别	n	时间	FINS (μ U/mL)	胰岛功能 C 肽 (ng/mL)	HOMA-IR
观察组	47	治疗前	8.52±1.77	0.12±0.02	3.67±0.56
		治疗后	12.34±2.03 ^{①②}	1.87±0.23 ^{①②}	2.33±0.76 ^{①②}
对照组	47	治疗前	8.43±1.82	0.13±0.02	3.71±0.62
		治疗后	10.72±1.89 ^①	1.23±0.17 ^①	2.69±0.92 ^①

注:与治疗前比较,① $P < 0.05$;与对照组比较,② $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者血清 mi-RNA 表达变化 治疗后,对照组患者血清 miR-147 表达与治疗前相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$);观察组患者血清 miR-147 表达水平高于治疗前,且观察组治疗后高于对照组水平

疗后,两组患者血清 FBG、2 hPG、HbA_{1c} 均明显低于治疗前,且观察组较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。两组患者 TIR 均明显高于治疗前,且观察组较对照组明显升高 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 2 两组患者 FBG 及 HbA_{1c} 控制达标率比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 2 Comparison of FBG and HbA_{1c} control compliance rates between the two groups

组别	n	FBG < 7.0 (mmol/L)	HbA _{1c} < 6.50 (%)
观察组	47	39(82.98)	29(61.70)
对照组	47	30(63.83)	19(40.43)
χ^2		4.414	4.257
P		0.036	0.039

($P < 0.05$);而两组治疗后 miR-96 表达水平均下降,且观察组下降水平高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者血清 mi-RNA 表达变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Changes in serum mi-RNA expression in two groups of patients

组别	n	时间	miR-147	miR-96
观察组	47	治疗前	1.00±0.17	1.00±0.16
		治疗后	1.54±0.26 ^{①②}	0.72±0.10 ^{①②}
对照组	47	治疗前	1.01±0.15	0.99±0.18
		治疗后	1.08±0.21	0.84±0.13 ^①

注:两组分别以治疗前为标准,以 U6 为内参。与治疗前比较,① $P < 0.05$;与对照组比较,② $P < 0.05$ 。

2.6 两组患者不良反应差异比较 两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 6。

3 讨论

据统计,至 2030 年全球 T2DM 患者将达到 5 亿人,而在中国 T2DM 患者发病率已接近发达国家水平,给家庭和社会造成极大的经济负担^[7]。T2DM 患者由于胰岛功能受损,代谢紊乱,生活质量低下,后期

表 6 两组患者不良反应差异比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 6 Comparison of the difference of adverse effects between the two groups

组别	n	低血糖	胃肠道反应	头痛	贫血	总发生
观察组	47	2(4.26)	3(6.38)	1(2.13)	0(0.00)	6(12.77)
对照组	47	1(2.13)	2(6.38)	1(2.13)	1(2.13)	5(10.64)
χ^2						0.103
P						0.748

更可能引起心脑血管疾病,早期若控制好血糖水平,可有效降低并发症发病率^[8]。

T2DM 患者在确诊早期,胰岛素合成和分泌相对不足,随着病情的进展,胰岛功能逐渐丧失直到衰竭。当前常用的降糖药物有胰岛素、双胍类、格列奈类等。有研究^[9-10]指出,二甲双胍可增加细胞对胰岛素的敏感性,有效降低血糖水平及 HbA_{1c}水平,延缓胰岛 β 细胞的衰竭。西格列汀是近年来逐渐应用于临床的新型降糖药,通过抑制二肽基肽酶 4,使胰岛素合成分泌增加而胰高血糖素分泌相对减少,最终达成控制血糖的效果^[11]。T2DM 患者由于胰岛素相对分泌不足,FBG、2 hPG 及 HbA_{1c}水平均升高^[12]。本研究提示联合用药治疗可有效降低患者血糖,减少血糖波动。员婷^[13]报道磷酸西格列汀联合二甲双胍可有效降低血糖,提高治疗效果,与本研究结果一致。

T2DM 患者身体内胰岛素不足,长期高血糖导致糖代谢异常,导致脂蛋白脂酶活性降低, TG 水平升高,进一步引起胆固醇酯转移蛋白活性升高,导致 HDL 水平下降^[14-15]。已有研究^[16]表明西格列汀能改善 T2DM 肥胖患者 TC 与 TG 水平。二甲双胍可对 T2DM 患者血 TG、TC、LDL-C 水平有较好的调控作用^[17]。本研究中观察组 TG、TC、LDL-C 均低于对照组,且 HDL-C 高于对照组,这可能是由于西格列汀与二甲双胍双重降血脂的作用引起的。王峰等^[18]发现肥胖型 T2DM 患者体内 TG、TC、LDL 水平可在西格列汀和二甲双胍联合治疗下明显降低。本研究结果与之相似,提示联合用药对血脂的调节效果明显优于单一用药,对 T2DM 患者降糖的同时还可以有效降低动脉粥样硬化发生的风险。

胰岛素抵抗是指细胞对胰岛素敏感性下降,引起物质代谢紊乱,从而诱发如 T2DM、肥胖、高血压等疾病^[19]。研究^[20]发现,胰岛细胞可分泌胰岛素和 C 肽,其中 C 肽可保护胰岛 β 细胞,降低高血糖对胰岛细胞的刺激,帮助胰岛素正确折叠;而 T2DM 患者胰岛进一步衰竭,合成和分泌功能受损,C 肽水平下降,因此 C 肽也成为评价胰岛分泌功能指标之一。本研究中观察组 FINS、胰岛功能 C 肽水平高于对照组,HOMA-

IR 水平低于对照组,提示联合用药可进一步缓解 T2DM 胰岛素抵抗,增加胰岛素合成和分泌,提高 C 肽水平。

Micro-RNA 是一类小分子 RNA,参与调控众多生理病理进程,研究^[21]发现,其在糖脂代谢调控中也有重要作用。有研究^[22]发现,二甲双胍可以上调 T2DM 患者血清 miR-147 表达水平,下调有机阳离子转运体 OCT3(SLC22A3)mRNA 表达。本研究中观察组 miR-147 水平较治疗前和对照组升高,提示二甲双胍可以上调其表达,可能通过抑制转运体的表达,降低其对二甲双胍药物的排泄,从而提高药物的利用。T2DM 患者 miR-96-5P 血清水平明显高于正常人,参与调控胰岛素、脂质相关代谢的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)通路,如 miR-96 可通过抑制胰岛素受体底物 1(Insulin receptor substrate-1, IRS-1)和叉头框蛋白 O1,影响脂肪分解和糖酵解。据报道^[23],mTOR-核糖体 S6 激酶 1(Ribosomal protein S6 kinase β 1, S6K1)通路是主要的胰岛素信号通路,也是产生胰岛素抵抗产生的原因之一。本研究发现,观察组血清 miR-96 表达水平较对照组显著下降,miR-96 可能在 mTOR-S6K1 通路中扮演着重要的作用,二甲双胍通过抑制 miR-96 的表达,从而降低了 mTOR-S6K1 通路活化和 IRS-1 的磷酸化水平,最终使组织对胰岛素的敏感性升高。此外,两组不良反应差异无统计学意义,提示联合用药安全性较好。

4 结论

盐酸二甲双胍联合磷酸西格列汀可有效控制 T2DM 患者血糖,调节血脂水平,降低胰岛素抵抗,促进胰岛分泌胰岛素,且安全性好。此外,盐酸二甲双胍和磷酸西格列汀联合使用还可通过上调 miR-147,抑制 miR-96 的表达,提高药物的利用以及对胰岛素的敏感性。

【参考文献】

[1] GUZMAN-VILCA W C, CARRILLO-LARCO R M. Mortality attributable to type 2 diabetes mellitus in Latin America and the Caribbean: a comparative risk assessment analysis[J]. *BMJ open diabetes research & care*, 2022, 10(1): e00267.

[2] 张鹏翔,曾霖,孟璐,等. 治疗 2 型糖尿病新靶点药物研究新进展[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(20): 2551-2557.

[3] SHAIKH I, MASOOD N, SHAIKH F A, et al. Sitagliptin-Induced Arthropathy in Non-Obese Patients of Diabetes Mellitus Type-2 in Hyderabad, Sindh, Pakistan[J]. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 2021, 15(1): 555.

[4] GUO J, PARKIN L, ZENG J, et al. Treatment pathways in people with type 2 diabetes mellitus: a nationwide cohort study

- of new users of metformin monotherapy in New Zealand[J]. *BMJ open*, 2021, 11(8):e051884.
- [5] MASTROTOTARO L, RODEN M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents[J]. *Metabolism*, 2021, 12(125):154892.
- [6] 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)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.
- [7] SALAM F S, BEKTAS H. Risk perceptions of patients with type 2 diabetes mellitus regarding insulin therapy and diabetes complications: A cross-sectional study[J]. *Journal of Clinical Nursing*, 2023, 32(15-16):5010-5027.
- [8] 高原,姚婷,万明,等. 磷酸西格列汀联合二甲双胍对 T2DM 伴轻度肥胖患者胰岛 β 细胞功能及脂代谢的影响[J]. *西部医学*, 2023,35(10):1501-1505.
- [9] YI L, ZHANG H, ZHANG J W, *et al.* Study on Drug-Drug Interactions Between Chiglitazar, a Novel PPAR Pan-Agonist, and Metformin Hydrochloride in Healthy Subjects[J]. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 2019, 8(7):934-941.
- [10] LAWRENCE B, LIDIA B, UDI F, *et al.* Liraglutide as add-on to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: LIRA-ADD2SGLT2i, a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(6):929-937.
- [11] 孙永,田琳,吴让兵,等. 2 型糖尿病治疗新药恩格列净的研究现状[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(6): 523-528.
- [12] ZHANG B. Effect of exercise on insulin resistance in obese type 2 diabetes patients[J]. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 2022, 28(1):59-61.
- [13] 员婷. 磷酸西格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者血糖控制及胰岛素抵抗的治疗效果[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(6): 91-94.
- [14] YIN S, ZHAO P, AI Z, *et al.* Sex Log ecific Differences in Blood Lipids and Lipid Ratios in type 2 Diabetic Foot Patients [J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2021,12(12):2203-2211.
- [15] HONG M, LING Y, LU Z, *et al.* Contribution and interaction of the low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio and triglyceride to diabetes in hypertensive patients: A cross-sectional study[J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2019, 10(1):131-138.
- [16] 孙默,姜志华,陈守涛. 西格列汀联合罗格列酮对 2 型糖尿病患者糖、脂代谢及胰岛素抵抗的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(14): 31-33.
- [17] 葛方升,金美玲,金高升. 二甲双胍对老年 2 型糖尿病患者肠道菌群及血糖血脂的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(5): 564-568.
- [18] 王锋,陈亚新,巫大为,等. 西格列汀联合二甲双胍治疗肥胖型糖尿病患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(15): 1970-1973.
- [19] 韩晓梅,张丽丽. 乌梅汤联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者糖代谢和胰岛素抵抗指数的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(24): 70-72,75.
- [20] 王艺嵘,汤旭磊,傅松波,等. C 肽作为糖尿病及骨质疏松治疗新靶点的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(14): 1919-1922.
- [21] 张新茹,于玲,王冬雪,等. 红景天苷通过 micro RNA-370 改善 2 型糖尿病小鼠糖代谢的作用机制[J]. *医药导报*, 2018, 37(3): 279-284.
- [22] MOEEZ S, RIAZ S, MASOOD N, *et al.* Evaluation of the rs3088442 G>A SLC22A3 Gene Polymorphism and the Role of microRNA 147 in Groups of Adult Pakistani Populations With Type 2 Diabetes in Response to Metformin[J]. *Can J Diabetes*, 2019, 43(2):128-135.
- [23] 周密,杨丽,陈海滨,等. 基于 mTOR/S6K1 信号通路研究下调 miR-194-1 对糖尿病肾病模型大鼠的干预作用[J]. *中国老年学杂志*, 2023,43(6):1405-1408.

(收稿日期:2023-09-22;修回日期:2023-11-09;编辑:王小菊)

(上接第 1474 页)

- [14] ASADA S, FUJINO T, GOYAMA S, *et al.* The role of ASXL1 in hematopoiesis and myeloid malignancies[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(13): 2511-2523.
- [15] JIANG S. Tet2 at the interface between cancer and immunity [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 667.
- [16] GE W, YU C, LI J, *et al.* Basis of the H2AK119 specificity of the Polycomb repressive deubiquitinase[J]. *Nature*, 2023, 616(7955): 1761-1782.
- [17] YOU X, LIU F, BINDER M, *et al.* Asxl1 loss cooperates with oncogenic Nras in mice to reprogram the immune microenvironment and drive leukemic transformation[J]. *Blood*, 2022, 139(7): 1066-1079.
- [18] DUPLOYEZ N, GOURSAUD L, FENWARTH L, *et al.* Familial myeloid malignancies with germline TET2 mutation[J]. *Leukemia*, 2020, 34(5): 1450-1453.
- [19] SASAKI K, KANAGAL-SHAMANNA R, MONTALBAN-BRAVO G, *et al.* Impact of the variant allele frequency of ASXL1, DNMT3A, JAK2, TET2, TP53, and NPM1 on the outcomes of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2020, 126(4): 765-767
- [20] CHEHREGHANI Z, SADEGHIAN M H, AYATOLLAHI H, *et al.* Detection of TET2 Mutation in Patients with De Novo Acute Myeloid Leukemia: A Mutation Analysis of 51 Iranian Patients[J]. *Asian Pa, J Cancer Prev*, 2022, 23(3): 803.
- [21] CAO Z J, LI Y S, WANG H J, *et al.* Bone Marrow Osteoblasts Promotes the Proliferation Leukemia Stem Cell by Up-regulating Interleukin-1 [J]. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*, 2022, 30(5): 1348-1353.
- [22] 朱名侯,朱颖,陈蓉蓉,等. CD7 在 CEBPA 野生型和突变型急性髓系白血病患者中的表达及其预后意义[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(2): 100.
- [23] 贾闻博,刘金婷,杨新雨,等. 伴 ASXL1 基因突变初诊急性髓系白血病患者临床特征及生存分析[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(10): 833-840.

(收稿日期:2023-07-16;修回日期:2023-10-29;编辑:王小菊)