

## 西格列汀联合坎地沙坦对糖尿病肾病的临床研究

杨 华, 王述进, 左 红, 黎国红, 马 磊, 牛 瑜, 冯 佳, 刘旭峰, 刘宋芳, 齐 婷  
西安市第九医院 内分泌科, 陕西 西安 710054

**摘要:** **目的** 探讨西格列汀联合坎地沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 选取2016年3月—2017年3月在西安市第九医院治疗的糖尿病肾病患者130例, 随机分为对照组(65例)和治疗组(65例)。对照组口服坎地沙坦酯片, 8 mg/次, 1次/d; 治疗组在对照组的基础上口服磷酸西格列汀片, 100 mg/次, 1次/d。两组患者均治疗4周。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者血糖指标、肾功能指标、胱抑素C和同型半胱氨酸水平以及血清学指标。**结果** 对照组和治疗组的总有效率分别为81.54%、93.85%, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、尿白蛋白肌酐比值(ACR)水平均显著降低( $P < 0.05$ ); 且治疗组血糖和肾功能指标低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者胱抑素C、同型半胱氨酸水平均明显降低( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者比对照组降低更明显( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清 $\beta_2$ -MG和 $\gamma$ -GT水平均显著降低( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者上述指标低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 西格列汀联合坎地沙坦治疗糖尿病肾病可有效控制血糖, 显著改善肾功能及氧化应激状态。

**关键词:** 磷酸西格列汀片; 坎地沙坦酯片; 糖尿病肾病; 餐后2 h血糖; 尿素氮; 尿白蛋白肌酐比值

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)11-2235-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.030

## Clinical study on sitagliptin combined with candesartan in treatment of diabetic nephropathy

YANG Hua, WANG Shu-jin, ZUO Hong, LI Guo-hong, MA Lei, NIU Yu, FENG Jia, LIU Xu-feng,  
LIU Song-fang, QI Ting  
Department of Endocrine, Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an 710054, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of sitagliptin combined with candesartan in treatment of diabetic nephropathy. **Methods** Patients (130 cases) with diabetic nephropathy in Ninth Hospital of Xi'an from March 2016 to March 2017 were randomly divided into control (65 cases) and treatment (65 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Candesartan Cilexetil Tablets, 8 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Sitagliptin Phosphate Tablets on the basis of the control group, 100 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the blood glucose and renal function indexes, cystatin C and homocysteine levels, serological indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 81.54% and 93.85%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the FPG, 2 h PG, HbA1c, Scr, BUN, and ACR in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). And blood glucose and renal function indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the cystatin C and homocysteine levels in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). And these indexes in the treatment group decreased more significantly than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the  $\beta_2$ -MG and  $\gamma$ -GT levels in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). And these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Sitagliptin combined with candesartan can effectively control blood glucose in treatment of diabetic nephropathy, and can significantly improve renal function and oxidative stress state.

**Key words:** Sitagliptin Phosphate Tablets; Candesartan Cilexetil Tablets; diabetic nephropathies; 2 h PG; BUN; ACR

收稿日期: 2017-07-13

作者简介: 杨 华 (1980—), 女, 主治医师, 研究方向为糖尿病、甲状腺、皮质醇增多症等。Tel: 13991867175 E-mail: yhxuan@126.com

糖尿病肾病是糖尿病的主要微血管并发症，也是导致终末期肾病的主要原因，临床上主要以持久的、慢性进展性尿蛋白为特征，其发病率高达 30%，极易发生慢性肾衰竭，严重影响患者的生活质量<sup>[1]</sup>。坎地沙坦酯可降低全身血压而减轻肾小球内压，进而降低尿蛋白排泄率<sup>[2]</sup>。西格列汀为强效、高选择性二肽基肽酶（DPP）4 酶抑制剂，可促使胰高血糖素水平降低，增加胰岛素合成和分泌及  $\beta$  细胞数量，进而发挥降糖作用<sup>[3]</sup>。因此，本研究对糖尿病肾病患者采用磷酸西格列汀片联合坎地沙坦酯片进行治疗，取得了满意的效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2016 年 3 月—2017 年 3 月在西安市第九医院进行治疗的 130 例糖尿病肾病患者为研究对象，入选患者均符合糖尿病肾病诊断标准<sup>[4]</sup>，其中男 70 例，女 60 例；年龄 58~76 岁，平均年龄（66.32±3.84）岁；病程 5~16 年，平均病程（10.73±1.56）年。

排除标准：（1）继发性高血压者；（2）伴有精神疾病者；（3）伴有凝血功能障碍及血液系统疾病者；（4）过敏体质者；（5）伴有严重心、肝、肾功能不全者；（6）伴有全身严重感染及恶性肿瘤者；（7）未取得知情同意者。

### 1.2 药物

坎地沙坦酯片由重庆圣华曦药业股份有限公司生产，规格 4 mg/片，产品批号 160207；磷酸西格列汀片由 Merck Sharp & Dohme Ltd 生产，规格 100 mg/片，产品批号 160109。

### 1.3 分组及治疗方法

随机将入组患者分为对照组（65 例）和治疗组（65 例），其中对照组男 36 例，女 29 例；年龄 58~75 岁，平均年龄 66.26±3.78 岁；病程 5~15 年，平均病程（10.71±1.52）年。治疗组男 34 例，女 31 例；年龄 58~76 岁，平均年龄（66.37±3.89）岁；病程 5~16 年，平均病程（10.79±1.58）年。两组一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

入组患者均给予体育运动和饮食指导及降糖治疗。对照组口服坎地沙坦酯片，8 mg/次，1 次/d；治疗组在对照组的基础上口服磷酸西格列汀片，100 mg/次，1 次/d。两组患者均治疗 4 周。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[5]</sup>

显效：治疗后患者相关症状消失，尿白蛋白肌酐比值（ACR）下降  $\geq 50\%$ ，空腹血糖（FPG）、糖

化血红蛋白（HbA1c）下降超过 1/3，餐后 2 h 血糖（2 h PG）下降  $\geq 50\%$ ，肾功能正常；有效：治疗后患者相关症状较前减轻，ACR、FPG、HbA1c 及 2 h PG 下降  $< 50\%$ ，肾功能正常；无效：经治疗后上述指标没有改善甚至加重。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

### 1.5 观察指标

FBG、2 h PG 水平测定采用己糖激酶法，HbA1c 水平测定采用高效液相色谱法；采用荧光偏振光免疫法测定同型半胱氨酸水平，采用免疫透射比浊法测定胱抑素 C 水平；采用血液生化分析仪检测两组治疗前后血肌酐（Scr）、血尿素氮（BUN）水平；采用 ELISA 法测定  $\beta_2$ -MG、 $\gamma$ -GT 水平。

### 1.6 不良反应

对治疗期间可能出现头痛、低血糖、鼻咽炎、横纹肌溶解、咳嗽等药物相关不良反应进行比较。

### 1.7 统计学分析

采用软件 SPSS 19.0 对所得数据进行分析，两组治疗前后血糖相关指标、肾功能指标、氧化应激指标及血清细胞因子水平比较采用  $t$  检验，计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示，有效率的比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

对照组显效 32 例，有效 21 例，无效 12 例，总有效率为 81.54%；治疗组显效 47 例，有效 14 例，无效 4 例，总有效率为 93.85%，两组总有效率比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

### 2.2 两组血糖和肾功能指标比较

治疗后，两组患者 FPG、2 h PG、HbA1c、Scr、BUN、ACR 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗组血糖和肾功能指标低于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 2。

### 2.3 两组胱抑素 C 和同型半胱氨酸水平比较

治疗后，两组患者胱抑素 C、同型半胱氨酸水平均明显降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗组患者比对照组降低更明显，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 3。

### 2.4 两组血清学指标比较

治疗后，两组血清  $\beta_2$ -MG 和  $\gamma$ -GT 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗后治疗组患者上述指标低于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	65	32	21	12	81.54
治疗	65	47	14	4	93.85*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组血糖和肾功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 65$ )

Table 2 Comparison on blood glucose and renal function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 65$ )

组别	观察时间	FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2 h PG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	Hb Alc/%	Scr/(μmol·L <sup>-1</sup> )	BUN/(mmol·L <sup>-1</sup> )	ACR/(mg·g <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	9.83 ± 1.18	11.84 ± 1.28	9.57 ± 1.28	91.72 ± 7.76	9.84 ± 1.37	8.66 ± 1.42
	治疗后	6.97 ± 0.31*	8.29 ± 1.12*	7.25 ± 0.68*	79.52 ± 4.82*	7.78 ± 0.66*	6.72 ± 0.68*
治疗	治疗前	9.85 ± 1.16	11.87 ± 1.25	9.52 ± 1.26	91.75 ± 7.73	9.87 ± 1.35	8.64 ± 1.38
	治疗后	4.82 ± 0.25* <sup>▲</sup>	6.23 ± 1.06* <sup>▲</sup>	5.12 ± 0.63* <sup>▲</sup>	52.35 ± 4.68* <sup>▲</sup>	6.12 ± 0.62* <sup>▲</sup>	4.25 ± 0.64* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组胱抑素 C 和同型半胱氨酸水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on cystatin C and homocysteine levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	胱抑素 C/(mg·L <sup>-1</sup> )		同型半胱氨酸/(μmol·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	65	1.23 ± 0.41	0.97 ± 0.19*	18.96 ± 3.67	14.31 ± 2.46*
治疗	65	1.25 ± 0.48	0.43 ± 0.15* <sup>▲</sup>	18.92 ± 3.63	8.75 ± 1.58* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	β <sub>2</sub> -MG/(mg·L <sup>-1</sup> )		γ-GT/(U·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	65	3.86 ± 0.65	2.12 ± 0.18*	50.53 ± 9.43	38.76 ± 6.38*
治疗	65	3.84 ± 0.63	0.72 ± 0.14* <sup>▲</sup>	50.57 ± 9.46	23.81 ± 6.25* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.5 两组不良反应比较

两组在治疗过程中均没有发生药物相关不良反应情况。

### 3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病患者糖代谢紊乱、基底膜增厚所致的微血管病变, 该病发病较为隐匿, 进展缓慢, 早期以微量蛋白尿为主, 若不进行及时干预极易发生大量蛋白尿, 并逐渐进展为终末期肾病, 最终导致肾功能衰竭, 是糖尿病死亡的重要原因之

一<sup>[6]</sup>。因此, 对糖尿病肾病的早期诊断和早期治疗是极为重要的。

坎地沙坦酯为选择性血管紧张素 II 受体 (ARB) 抑制剂, 可特异性的与血管紧张素 1 型受体 (AT1) 结合, 进而阻断 AT II 作用, 扩张出球小动脉、降低肾小球内压, 进而降低蛋白尿排泄, 发挥保护肾脏和延缓糖尿病肾病进展<sup>[2]</sup>。西格列汀为强效、高选择性 DPP-4 酶抑制剂, 能够防止 DPP-4 水解肠促胰岛素 (GLP-1、GIP), 从而增加活性

形式的 GLP-1 和 GIP 的血浆浓度,促使胰高血糖素水平降低,增加胰岛素合成和分泌及  $\beta$  细胞数量,进而发挥降糖作用<sup>[3]</sup>。因此,本研究对糖尿病肾病患者采用磷酸西格列汀片联合坎地沙坦酯片进行治疗,取得了满意的效果。

氧化应激反应是糖尿病肾病的发病机制之一,该反应中所产生的肾组织活性氧在糖尿病肾病发展中起着重要作用<sup>[7]</sup>。高同型半胱氨酸血症可促使氧自由基和过氧化氢过多生成,进而使得肾组织损害加重,导致慢性肾病逐渐进展<sup>[8]</sup>。胱抑素 C 被认为是糖尿病并发症的独立危险因素<sup>[9]</sup>。本研究中,治疗后两组胱抑素 C、同型半胱氨酸水平均显著降低,且治疗组降低更明显 ( $P < 0.05$ )。说明西格列汀联合坎地沙坦可有效改善机体胱抑素 C、同型半胱氨酸水平。 $\gamma$ -GT 是糖尿病、代谢综合征发病的一种危险因素,是预测慢性肾脏疾病的一个重要指标<sup>[10]</sup>。 $\beta_2$ -MG 可有效反映肾小球滤过功能受损或滤过负荷增加情况,其水平增高提示肾小管损害或过滤负荷增加<sup>[11]</sup>。本研究中,治疗后,两组血清  $\beta_2$ -MG、 $\gamma$ -GT 水平均明显降低,且治疗组上述指标降低更显著 ( $P < 0.05$ )。表明磷酸西格列汀片联合坎地沙坦酯片可有效降低机体  $\beta_2$ -MG、 $\gamma$ -GT 水平。此外,治疗后,治疗组的总有效率为 93.85%,显著高于对照组的 81.54%,两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者 FPG、2 h PG、HbA1c、Scr、BUN、ACR 水平均显著降低,且治疗组上述指标降低更明显 ( $P < 0.05$ )。表明西格列汀联合坎地沙坦治疗糖尿病肾病效果显著。

综上所述,西格列汀联合坎地沙坦治疗糖尿病肾病可有效控制血糖,促进肾功能及氧化应激状态

改善,降低机体  $\beta_2$ -MG、 $\gamma$ -GT 水平,具有良好的临床应用价值。

#### 参考文献

- [1] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 第 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 2196-2197.
- [2] 王楠. 坎地沙坦酯的药理与抗高血压研究进展 [J]. 首都医药, 2007, 6(20): 43.
- [3] 王冰, 孙焱, 张焱, 等. 西格列汀对 2 型糖尿病尿微量白蛋白的影响及机制 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(8): 3607-3608.
- [4] 于睿超, 汤曦, 付平. 糖尿病肾病临床规范化治疗—指南解析 [J]. 西部医学, 2015, 27(2): 161-163, 166.
- [5] 胡仁明. 糖尿病肾病的诊断和防治—中国糖尿病肾病诊断和治疗的专家共识解读 [J]. 糖尿病天地: 临床, 2015, 9(9): 447-453.
- [6] 于晶, 赵秀峰. 糖尿病肾病发病机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2013, 19(20): 3757-3760.
- [7] 毛志敏, 黄燕如, 万毅刚, 等. 糖尿病肾病肾组织氧化应激的调控机制及中药的干预作用 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(19): 3707-3712.
- [8] 李剑波, 成玉泽, 戴庆, 等. 血浆同型半胱氨酸水平对于 2 型糖尿病早期肾病的独立预测意义 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2010, 4(5): 574-577.
- [9] 陈红英. 2 型糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 与 Scr 检测的临床意义 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(15): 49-50.
- [10] 黄景明, 徐朝阳, 史煜波, 等. 2 型糖尿病肾病患者正五聚蛋白 3 和超敏 C 反应蛋白及  $\gamma$ -谷氨酰转移酶的检测及其临床意义 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(11C): 3845-3847.
- [11] 张碧莲. 尿 RBP、尿 mAlb、 $\beta_2$ -MG、NAG 酶联合检测在糖尿病早期肾损害诊断中的意义 [J]. 实验与检验医学, 2015, 33(6): 756-758.