

西格列汀联合螺内酯对糖尿病肾病患者肾功能和血脂水平的影响

汝燕, 魏苏, 李庆凤, 赵静

宿州市立医院内分泌科, 安徽 宿州 234000

摘要: **目的** 研究西格列汀联合螺内酯对糖尿病肾病患者肾功能和血脂水平的影响。**方法** 选择2015年1月—2017年12月宿州市立医院收治的60例糖尿病肾病患者, 随机分为两组。对照组口服螺内酯, 每次20 mg, 每天1次; 观察组联合口服西格列汀, 每次100 mg, 每天1次。两组均治疗6个月。比较两组治疗前后的肾功能和血脂水平。**结果** 观察组的有效率(80.00%)明显高于对照组(56.67%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组24 h尿蛋白定量和尿蛋白排泄率均较治疗前显著减少, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组减少更为明显, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$); 但两组血肌酐和血尿素氮比较, 差异无统计学意义。治疗后, 两组的三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和总胆固醇(TC)水平均明显降低, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组的改善幅度更为明显, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 螺内酯以及西格列汀联合使用有助于提高糖尿病肾病患者的治疗效果, 有效改善肾功能和控制血脂水平, 值得应用推广。

关键词: 螺内酯; 西格列汀; 糖尿病肾病; 肾功能; 血脂水平

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)01-0144-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.024

Effects of spironolactone combined with sitagliptin on renal function and blood lipid in patients with diabetic nephropathy

RU Yan, WEI Su, LI Qingfeng, ZHAO Jing

Endocrinology Department, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 234000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of spironolactone combined with sitagliptin on renal function and blood lipid in patients with diabetic nephropathy. **Methods** Selected 60 cases of patients with diabetic nephropathy who were treated in our hospital from January 2015 to December 2017, divided into two groups randomly. The control group was treated with spironolactone, and the observation group was given oral administration of sitagliptin. **Results** After treatment, the effective rate of the observation group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). After treatment, the two groups of 24h urine protein quantitative and urinary albumin excretion rate were significantly less than before treatment, and the observation decreased more significantly ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in serum creatinine and blood urea nitrogen between the two groups. The levels of TG, LDL-C and TC in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the HDL-C level increased significantly ($P < 0.05$), and the improvement in the observation group was more significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of spironolactone and sitagliptin can help to improve the therapeutic effect of diabetic nephropathy, improve renal function and control the level of blood lipid, which is worthy of application.

Key words: spironolactone; sitagliptin; diabetic nephropathy; renal function; blood lipid

糖尿病肾病作为糖尿病患者最为常见的一种微血管并发症,也是导致患者死亡的重要原因之一。糖尿病肾病的发生是由于糖尿病患者长期处于高血糖状态而引发肾微血管病变,是导致终末期肾功能衰竭的一个极为常见的原因,患者在早期会

出现蛋白尿,晚期则会发生慢性肾功能衰竭^[1-3]。一旦糖尿病肾病患者出现蛋白尿,病情会无法逆转且发生进行性加重,最后出现肾功能衰竭。因而,及时防治糖尿病肾病对糖尿病患者极为重要。螺内酯以及西格列汀均对糖尿病肾病患者具有较好的

收稿日期: 2018-08-25

第一作者: 汝燕(1984—),女,安徽利辛人,硕士,主治医师,研究方向为糖尿病及其慢性并发症。E-mail: ruyan_198407@163.com

临床治疗效果,但尚未见关于二者联合使用的研究报道。本研究主要分析了螺内酯联合西格列汀对糖尿病肾病患者肾功能和血脂水平的影响,以明确二者联用的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年1月—2017年12月宿州市立医院收治的60例糖尿病肾病患者,均符合相关的诊断标准^[4],排除对药物过敏者及患有心力衰竭、原发性高血压、酮症酸中毒、泌尿系统感染疾病、肾衰竭患者,随机分为两组。观察组30例,男16例,女14例;年龄37~79岁,平均(51.42±9.23)岁;病程5~16年,平均(7.93±1.42)年。对照组30例,男17例,女13例;年龄38~79岁,平均(50.27±8.35)岁;病程5~16年,平均(7.85±1.34)年。所有患者均签署知情同意书。两组的基线资料具有可比性。

1.2 治疗方法

两组均进行糖尿病运动治疗和饮食管理。对照组口服螺内酯(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31021273,规格20 mg,批号:046150751、046160503、046170352),每次20 mg,每天1次;观察组联合口服西格列汀(杭州默沙东制药有限公司,国药准字J20140095,规格100 mg,批号:L030510、M021557、N008235),每次100 mg,每天1次。两组均治疗6个月。

1.3 疗效标准

比较两组的临床治疗有效率,评估标准^[4]:治愈为患者的尿白蛋白排泄率和肌酐清除率均恢复正常,临床症状全部消失;显效为患者的临床症状积分[参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)]降低幅度超过80%,尿白蛋白排泄率降低30%,肌酐清除率恢复正常;有效为患者的临床症状积分降低幅度超过40%,尿白蛋白排泄率降低10%,肌酐清除率恢复正常;无效为患者的临床症状积分降低幅度小于40%,尿白蛋白排泄率和肌酐清除率无改善。

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

1.4 观察指标

比较两组治疗前后的24 h尿蛋白定量、尿白蛋白排泄率、血肌酐以及血尿素氮。采用双缩脲比色法检测24 h尿蛋白定量,采用放射免疫法检测尿白蛋白排泄率,使用美国贝克曼公司生产的贝克曼AU5400全自动生化分析仪检测两组治疗前后的血肌酐、血尿素氮、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

醇(LDL-C)。

1.5 统计学分析

采用SPSS19.0软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间和组内对比用方差分析和 t 检验,组间率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

观察组的有效率(80.00%)明显高于对照组(56.67%),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	30	1	10	6	13	56.67
观察	30	2	12	10	6	80.00*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组的临床检测指标对比

治疗前,两组24 h尿蛋白定量和尿白蛋白排泄率、血肌酐、血尿素氮无统计学差异;治疗后,两组24 h尿蛋白定量和尿白蛋白排泄率均较治疗前显著减少,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组减少更为明显,组间差异有统计学意义($P < 0.05$);但两组血肌酐和血尿素氮比较,差异无统计学意义。见表2。

2.3 两组血脂水平检测指标对比

治疗前,两组的TG、LDL-C、TC、HDL-C水平均为统计学差异;治疗后,两组的TG、LDL-C和TC水平明显降低,HDL-C水平明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组的改善幅度更为明显,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

3 讨论

糖尿病肾病的发生是由于肾小球微血管病变而引起,其发病机制为高血糖引发肾小球基底膜糖基化蛋白以及糖蛋白含量升高、血流动力学改变、血管内皮功能异常以及肾小球滤过屏障改变,导致血管基膜增厚,基膜滤过屏障功能明显减低,使基膜的通透性大大增加,极易造成蛋白漏出,引发蛋白尿^[5-7]。糖尿病肾病患者的病理表现主要为肾小球基底膜增厚、肾脏肥大和系膜基质增宽,最终引

表2 两组的临床检测指标对比

Table 2 Comparison on clinical test indexes between two groups

组别	n/例	时间	24 h尿蛋白定量/mg	尿白蛋白排泄率/($\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$)	血肌酐/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	血尿素氮/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	30	治疗前	184.57±29.38	124.39±20.15	83.34±12.57	5.39±0.42
		治疗后	142.63±24.15*	98.32±15.41*	89.64±14.28	5.12±0.94
观察	30	治疗前	185.21±28.46	123.97±21.46	84.62±13.78	5.78±0.53
		治疗后	113.49±22.47#	71.59±13.25#	97.21±12.49	5.14±0.85

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

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组血脂检测指标对比

Table 3 Comparison on blood lipids between two groups

组别	n/例	时间	TG/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	HDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	TC/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	LDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	30	治疗前	2.08±0.53	1.33±0.35	6.38±0.25	3.67±0.32
		治疗后	1.73±0.34*	1.50±0.24*	5.34±0.46*	3.45±0.18*
观察	30	治疗前	2.07±0.41	1.32±0.37	6.39±0.31	3.65±0.34
		治疗后	1.46±0.21#	1.81±0.49#	4.12±0.25#	3.16±0.13#

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

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

发肾小球硬化。长期的高血糖、升高的多元醇通道活性、大量的糖基化终末产物、升高的肾小球内压以及蛋白激酶C活性、多种细胞因子、生长因子和遗传基因易感性等因素在糖尿病肾病患者的发病过程中发挥着重要的作用。

螺内酯能有效降低心脏负荷,改善患者的心脏舒张功能,抑制醛固酮对肾及心等靶器官所造成的不利于心功能的效应,还可以改善血管内皮功能,促进内皮一氧化氮的合成,从而发挥抗肾、心纤维化的功能^[8-10]。西格列汀可以通过对体内二肽基肽酶4的活性进行高选择性地抑制,使胰高血糖素样肽-1的降解量明显减少,提高机体内的肠促胰岛素水平,从而促进胰岛素的分泌以及合成,增加胰岛 β 细胞数量,降低胰高血糖素水平,促进糖原合成,延缓餐后胃排空,进而使糖尿病肾病患者的血糖水平达标^[11-12]。本研究发现,观察组的有效率明显高于对照组($P<0.05$);提示螺内酯以及西格列汀联合使用可以发挥协同增效作用,有助于提高糖尿病肾病患者的治疗效果。

血肌酐以及血尿素氮在血中的含量取决于机体肾脏的排泄能力,因此能在一定程度上客观反映肾功能受损的程度。尿微量清蛋白是临床上诊断糖尿病肾病和评估病变阶段的关键性指标。本研究发现,治疗后,两组24 h尿蛋白定量和尿白蛋白

排泄率均较治疗前显著减少,且观察减少更为明显($P<0.05$)。提示螺内酯以及西格列汀联合使用有助于改善糖尿病肾病患者的肾功能。西格列汀的肾保护机制可能包括以下三个方面:①研究表明,二肽基肽酶4抑制剂能使糖尿病动物模型体内的白细胞介素-1 β 以及hs-CRP等炎症因子水平明显降低,有效抑制单核细胞的趋化以及激活,进而发挥抑制炎症反应的效果;Tagore等^[13]研究发现,二肽基肽酶4可以调节肾脏中的meprin B,二肽基肽酶4抑制剂在糖尿病肾病中的肾脏保护功能也可能与meprin B的降低有关;②通过与胰腺组织中的胰高血糖素样肽-1受体发生相互结合,而胰高血糖素样肽-1能有效抑制 α 细胞胰高血糖素的分泌,而且促进 β 细胞释放胰岛素,进而使血糖水平明显降低,降低高糖对肾脏造成的损伤;③保护血管内皮功能,二肽基肽酶4抑制剂可以通过抑制炎症因子的表达水平,从而对微血管内皮细胞的生长进行有效的调节;④降低缺血-再灌注损伤。Glorie等^[14]研究发现,在缺血-再灌注肾损伤模型中,发现二肽基肽酶4抑制剂可以明显降低血清肌酐水平。两组治疗后的TG、LDL-C和TC水平均明显降低($P<0.05$),HDL-C水平明显升高($P<0.05$),且观察组的改善幅度更为明显($P<0.05$)。提示螺内酯以及西格列汀联合使用可以有效控制糖尿病肾病患者的血脂

水平。

综上所述,螺内酯以及西格列汀联合使用有助于提高糖尿病肾病患者的治疗效果,有效改善肾功能和控制血脂水平,值得应用推广。

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 379-385.
- [2] Sego S. Pathophysiology of diabetic nephropathy [J]. Nephrology Nursing Journal Journal of the American Nephrology Nurses Association, 2017, 12(6): 391-399.
- [3] 赵鹏鸣, 王俭勤, 梁耀军. 内皮细胞损伤在糖尿病肾病发病机制中的作用 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(2): 169-172.
- [4] 马学毅. 现代糖尿病诊断治疗学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 394-400.
- [5] 吕佳璇. 糖尿病肾病的研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2016, 33(5): 296-299.
- [6] Chan G C W, Tang S C W. Diabetic nephropathy: landmark clinical trials and tribulations [J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(3): 359-368.
- [7] 刘紫庭, 李雨捷, 赵伟, 等. NOX在糖尿病肾病发病机制中的作用 [J]. 广东医学, 2016, 37(19): 2984-2986.
- [8] 陈岚, 杨婉花. 螺内酯与贝前列素钠联合治疗糖尿病肾病的疗效分析 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(19): 2824-2826.
- [9] 王敏. 黄芪注射液联合螺内酯治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 898-902.
- [10] 杨文, 秦雷, 刘洁云. 厄贝沙坦联合螺内酯对高血压合并糖尿病患者的肾功能的影响 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(10): 1713-1715.
- [11] 王卓平, 吴卫国, 钱铁镛, 等. 西格列汀联合厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床效果研究 [J]. 河北医药, 2017, 39(21): 3233-3235.
- [12] 陈海静, 孙海燕, 刘红丹. 西格列汀联合厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病疗效观察 [J]. 中国药师, 2017, 20(8): 1433-1435.
- [13] Tagore D M, Nolte W M, Neveu J M, et al. Peptidase substrates via global peptide profiling [J]. Nat Chem Biol, 2009, 5(1): 23-25.
- [14] Glorie L L, Verhulst A, Matheeuissen V, et al. DPP4 inhibition improves functional outcome after renal ischemia-reperfusion injury [J]. Am J Physiol Ren Physiol, 2012, 303(5): F681-F688.