

## 卡格列净联合利格列汀治疗早期 2 型糖尿病肾病的临床研究

武艳丽<sup>1</sup>, 刘俊芳<sup>2</sup>, 杨永歆<sup>1</sup>

1. 天津市第二医院, 天津 300150

2. 天津市公安交通管理局, 天津 300040

**摘要:** **目的** 观察卡格列净片联合利格列汀片治疗早期 2 型糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 选择 2020 年 5 月—2020 年 10 月就诊于天津市第二医院的 86 例早期 2 型糖尿病肾病患者, 采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组早餐前口服利格列汀片, 5 mg/次, 1 次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上早餐前口服卡格列净片, 100 mg/次, 1 次/d。两组患者均治疗 16 周。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后血糖、糖化血红蛋白 (HbA1c)、血清胱抑素 C (Cys-C)、尿  $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG)、尿白蛋白肌酐比值 (UACR)、尿白蛋白排泄率 (UAER) 变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 72.09%、88.37%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者空腹血糖 (FPG)、餐后 2 小时血糖 (2 h PG)、HbA1c 水平较治疗前明显下降, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗组患者 FPG、2 h PG、HbA1c 水平较对照组下降更明显 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者胱抑素 C (Cys-C)、 $\beta_2$ -MG、UACR、UAER 水平均下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组患者 Cys-C、 $\beta_2$ -MG、UACR、UAER 水平较对照组下降更明显 ( $P < 0.05$ )。**结论** 卡格列净片联合利格列汀片治疗早期 2 型糖尿病肾病具有较好的临床疗效, 可有效降糖、减少尿蛋白。

**关键词:** 卡格列净片; 利格列汀片; 早期 2 型糖尿病肾病; 血糖; 肾功能

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)06-1281-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.037

## Clinical study on canagliflozin combined with linagliptin in treatment of early type 2 diabetic nephropathy

WU Yan-li<sup>1</sup>, LIU Jun-fang<sup>2</sup>, YANG Yong-xin<sup>1</sup>

1. Tianjin Second Hospital, Tianjin 300150, China

2. Tianjin Traffic Management Bureau, Tianjin 300040, China

**Abstract: Objective** To observe the efficacy of Canagliflozin Tablets combined with Linagliptin Tablets in treatment of early type 2 diabetic nephropathy. **Methods** Patients (86 cases) with early type 2 diabetic nephropathy in Tianjin Second Hospital from May 2020 to October 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were *po* administered with Linagliptin Tablets before breakfast, 100 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Canagliflozin Tablets on the basis of the control group before breakfast, 100 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 16 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the blood glucose, HbA1c, Cys-C,  $\beta_2$ -MG, UACR, and UAER in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rates of the control and treatment group were 72.09% and 88.37%, respectively, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of FPG, 2 h PG and HbA1c in two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ). And the levels of FPG, 2 h PG, and HbA1c in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of Cys-C,  $\beta_2$ -MG, UACR, and UAER in two groups were decreased, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), and the levels of Cys-C,  $\beta_2$ -MG, UACR, and UAER in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Canagliflozin Tablets combined with Linagliptin Tablets has a significant clinical effect in treatment of early type 2 diabetic nephropathy, can effectively reduce blood sugar and urinary protein.

**Key words:** Canagliflozin Tablets; Linagliptin Tablets; early type 2 diabetic nephropathy; blood glucose; renal function

收稿日期: 2021-03-22

作者简介: 武艳丽 (1980—), 女, 副主任医师, 硕士, 研究方向为糖尿病及慢性并发症。E-mail: wyllyw2629@126.com

糖尿病肾病是常见的糖尿病并发症,其临床表现之一就是尿蛋白升高。传统降糖药在降糖的同时不具备减少尿蛋白的作用,但新型口服降糖药包括钠葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂、二肽基肽酶-4 (DPP4) 抑制剂在降糖同时可以减少尿蛋白。《2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药治疗中国专家共识(2019 年更新版)》建议糖尿病合并肾病患者在联合用药时应首选具有肾脏获益的 SGLT2 抑制剂和部分 DPP4 抑制剂<sup>[1]</sup>。SGLT2 抑制剂上市时间较短,缺少关于 SGLT2 抑制剂联合 DPP4 抑制剂治疗早期 2 型糖尿病肾病的研究。卡格列净是一种 SGLT2 抑制剂,利格列汀是一种 DPP4 抑制剂,均可用于改善 2 型糖尿病患者的血糖控制。因此本研究选择就诊于天津市第二医院的早期 2 型糖尿病肾病的 86 例患者,总结了卡格列净联合利格列汀片治疗早期 2 型糖尿病肾病的临床效果。

## 1 对象和方法

### 1.1 一般资料

选择 2020 年 5 月—2020 年 10 月就诊于天津市第二医院的早期 2 型糖尿病肾病患者,共纳入患者 86 例,其中男 48 例,女 38 例;年龄 38~65 岁,平均(55.75±8.41)岁;糖尿病病程 6~15 年,平均(10.02±3.57)年。所有患者均知情同意,且经医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)年龄>18 岁;(2)所有患者均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 版)》中的诊断标准<sup>[2]</sup>:空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L,餐后 2 小时血糖(2 h PG)≥11.1 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)≥7%;(3)糖尿病肾病的诊断和分期符合《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》中的标准<sup>[3]</sup>;(4)尿白蛋白肌酐比值(UACR)在 30~300 mg/g 或尿白蛋白排泄率(UAER)在 30~300 mg/24 h。

排除标准:(1)1 型糖尿病患者;(2)糖尿病酮症酸中毒;(3)合并急性感染;(4)近 3 个月服用过影响尿白蛋白排泄的药物者;(5)其他疾病导致尿蛋白阳性者;(6)非糖尿病肾病;(7)肝肾功能损害者。

### 1.3 分组方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 43 例。对照组中男 25 例,女 18 例,

年龄 38~63 岁,平均(54.61±8.32)岁;糖尿病病程 6~13 年,平均(9.97±3.49)年。治疗组中男 23 例,女 20 例,年龄 40~65 岁,平均(56.02±8.53)岁;糖尿病病程 7~15 年,平均(10.85±3.81)年。两组患者年龄、病程比较无统计学意义,有可比性。

### 1.4 治疗方法

所有患者均进行一定的心理干预,并指导合理膳食。对照组早餐前口服利格列汀片(上海勃林格殷格翰药业有限公司分包装,规格 5 mg/片,产品批号 AB0075A),5 mg/次,1 次/d;治疗组在对照组治疗的基础上早餐前口服卡格列净片(Janssen-Cilag International NV 公司生产,规格 100 mg/片,产品批号 KEL1F00),100 mg/次,1 次/d。两组患者均治疗 16 周。

### 1.5 临床疗效判定标准<sup>[4]</sup>

显效:临床症状消失,UAER 下降 1/2 以上或降至正常,血糖、HbA1c 下降 1/3 或恢复正常;有效:临床症状好转,UAER、血糖、HbA1c 下降,但不足显效标准;无效:临床症状无改善或恶化,UAER 无变化或升高。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.6 观察指标

**1.6.1 血糖指标** 治疗前后采用膜电极法测定末梢血 FPG、2 h PG;空腹取静脉血,采用高效液相色谱法测定 HbA1c。

**1.6.2 肾功能指标** 空腹取静脉血,采用免疫比浊法测定血清胱抑素 C(Cys-C);留取 24 h 尿液标本,采用免疫比浊法测定尿 β<sub>2</sub>-微球蛋白(β<sub>2</sub>-MG)、尿白蛋白、尿肌酐,计算 UACR、UAER

### 1.7 不良反应观察

观察两组患者泌尿生殖系感染、尿酮体阳性、低血糖、低血压的发生情况。

### 1.8 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间的比较采用独立样本 *t* 检验;治疗前后比较采用配对 *t* 检验。计数资料以率表示,数据比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 3 例,有效 28 例,总有效率为 72.09%;治疗组显效 23 例,有效 15 例,总有效率为 88.37%,两组总有效率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

## 2.2 两组血糖指标比较

治疗后, 两组患者 FPG、2 h PG、HbA1c 水平均较治疗前明显下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗组患者 FPG、2 h PG、HbA1c 水平较对照组下降更明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

## 2.3 两组肾功能指标比较

治疗后, 两组患者 Cys-C、 $\beta_2$ -MG、UACR、UAER 水平均下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组患者 Cys-C、 $\beta_2$ -MG、UACR、UAER 水平较对照组下降更明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

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	43	3	28	12	72.09
治疗	43	23	15	5	88.37*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组血糖指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 43$ )

Table 2 Comparison on blood sugar indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 43$ )

组别	观察时间	FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2 h PG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HbA1c/%
对照	治疗前	9.68 ± 0.91	13.19 ± 3.14	9.21 ± 0.93
	治疗后	8.11 ± 0.62*	10.11 ± 0.81*	8.13 ± 0.63*
治疗	治疗前	9.71 ± 0.89	13.97 ± 3.12	9.32 ± 0.87
	治疗后	6.69 ± 0.42*▲	8.74 ± 0.56*▲	7.06 ± 0.42*▲

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 两组肾功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 43$ )

Table 3 Comparison on renal function indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 43$ )

组别	观察时间	Cys-C/(mg·L <sup>-1</sup> )	$\beta_2$ -MG/(mg·L <sup>-1</sup> )	UACR/(mg·g <sup>-1</sup> )	UAER/(mg·24 h <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	3.56 ± 0.87	4.25 ± 0.79	168.23 ± 13.42	187.03 ± 14.61
	治疗后	2.97 ± 0.62*	3.76 ± 0.51*	141.21 ± 12.32*	151.23 ± 10.91*
治疗	治疗前	3.61 ± 0.91	4.32 ± 0.81	171.69 ± 12.18	192.26 ± 15.12
	治疗后	2.34 ± 0.53*▲	2.12 ± 0.48*▲	97.19 ± 9.54*▲	105.15 ± 8.56*▲

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

## 2.4 两组不良反应比较

治疗期间两组均未发生低血糖、低血压、酮症酸中毒、生殖系感染。治疗组中有 2 例发生尿酮体阳性, 3 例发生排尿不适, 多饮水后自行缓解。

## 3 讨论

目前糖尿病肾病已取代肾小球肾炎成为中国慢性肾病的主要原因。糖尿病肾病是由于慢性高血糖导致肾脏血管压力增高, 进一步导致结构和功能发生复杂的病理变化, 包括糖脂代谢紊乱、血流动力学改变、氧化应激等。按照肾功能损害的程度分为 5 期<sup>[5]</sup>: I 期肾小球超滤过, 肾脏体积增大; II 期尿微量白蛋白间歇性升高; III 期微量白蛋白尿期(早

期糖尿病肾病期), 出现持续的微量白蛋白尿; IV 期临床蛋白尿期(显性糖尿病肾病期); V 期尿毒症期(终末期肾病)。I、II 期临床上不易发现, 但蛋白尿可反映肾损伤的程度, 微量白蛋白尿是肾损伤的早期临床表现, 一旦成为显性肾病, 治疗方面只可延缓而不可阻止其进展为终末期肾病, 所以在临床上应重视并早期干预, 所有 2 型糖尿病患者需关注微量白蛋白尿, 每年至少评估一次 UACR、UAER, 同时评估尿  $\beta_2$ -MG、血清 Cys-C 意义更大。

DPP-4 抑制剂通过增加胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素和减少胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素来发挥降糖作用, 且呈葡萄糖浓度相关性, 还可减少蛋白尿, 减

轻氧化应激和肾脏纤维化<sup>[6]</sup>。相比其他 DPP-4 抑制剂,利格列汀具有独特的代谢排泄途径,不到 5% 经肾脏排泄,不增加肾脏负担,是糖尿病肾病患者的理想选择之一。CARMELINA 研究证实在蛋白尿的进展方面(从无蛋白尿到出现蛋白尿,从微量蛋白尿进展为大量蛋白尿),利格列汀可能具有一些独特作用<sup>[7]</sup>。SGLT2 抑制剂通过抑制肾小管对葡萄糖的重吸收,增加尿糖排泄,降低血糖,同时可减轻体质量,降尿酸,改善肾脏血流动力学,减轻肾小球高滤过,减轻肾内炎症活性和氧化应激,抑制肾内肾素-血管紧张素系统<sup>[8-9]</sup>。CREDESCENCE 研究证实卡格列净是 2 型糖尿病合并慢性肾病人群中肾脏获益的降糖药,可降低 UACR 31%,可将患者向终末期肾病进展的风险降低 30%<sup>[10]</sup>。本研究结果表明,治疗组的总有效率高于对照组,两组总有效率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示卡格列净联合利格列汀治疗早期 2 型糖尿病肾病具有较好的临床疗效。

Cys-C 是一种半胱氨酸蛋白酶的抑制剂,循环中的 Cys-C 只经肾小球滤过,然后被清除,是反映肾小球滤过率变化的一种内源性标志物,水平升高说明存在肾脏损害。 $\beta_2$ -MG 相对分子质量小,被肾小球滤过后几乎全被肾小管重吸收,尿中含量很少,尿  $\beta_2$ -MG 增高提示肾小管重吸收障碍,为肾小管性蛋白尿<sup>[5]</sup>。白蛋白相对分子质量大,不可透过肾小球基底膜,当疾病状态下导致肾小球基底膜通透性增加时会有白蛋白的排出,称为白蛋白尿,为肾小球性蛋白尿<sup>[5]</sup>。临床上为避免尿量的影响,评价肾功能的常用指标采用 UAER。通过尿肌酐来校正白蛋白的排泄量,UACR 成为另一个评价肾功能的常用指标,二者一致性高<sup>[3]</sup>。本研究发现,治疗后两组患者 Cys-C、 $\beta_2$ -MG、UACR、UAER 均较治疗前下降,且治疗组各指标优于对照组,提示卡格列净和利格列汀从不同的机制发挥治疗早期 2 型糖尿病肾病的作用,协同增效,对延缓糖尿病肾病进展起到积极的作用。

综上所述,卡格列净片联合利格列汀片治疗早期 2 型糖尿病肾病具有较好的临床疗效,可有效降糖、减少尿蛋白。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药治疗中国专家共识(2019 年更新版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(6): 447-454.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [3] 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.
- [4] 中华中医学学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案) [J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 7-8.
- [5] 汪年松. 糖尿病肾病 [M]. 上海: 上海交通大学出版社, 2016: 5-89.
- [6] Makino H, Matsuo M, Hishida A, et al. Effect of linagliptin on oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes: a pilot study [J]. *Diabetol Int*, 2019, 10(2): 148-152.
- [7] Perkovic V, Toto R, Cooper M E, et al. Effects of linagliptin on cardiovascular and kidney outcomes in people with normal and reduced kidney function: Secondary analysis of the CARMELINA randomized trial [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(8): 1803-1812.
- [8] van Baar M J B, Scholtes R A, van Raalte D H. SGLT2 inhibitors' interaction with other renoactive drugs in type 2 diabetes patients: still a lot to learn [J]. *Kidney Int*, 2019, 96(2): 283-286.
- [9] Woods T C, Satou R, Miyata K, et al. Canagliflozin prevents intrarenal angiotensinogen augmentation and mitigates kidney injury and hypertension in mouse model of type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Nephrol*, 2019, 49(4): 331-342.
- [10] Perkovic V, Jardine M J, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2295-2306.

[责任编辑 解学星]