

西格列汀对2型糖尿病肾病保护作用的Meta-分析

张春燕¹, 范小冬¹, 孔文强², 谢星星³, 周春阳¹, 杜彪^{1,4*}

1. 川北医学院 药学院, 四川 南充 637000
2. 西南医科大学 药学院, 四川 泸州 646000
3. 西南医科大学附属医院 药学部, 四川 泸州 646000
4. 重庆三峡中心医院 药学部, 重庆 404000

摘要: 目的 系统评价二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂西格列汀对中国2型糖尿病肾病患者的保护作用。方法 计算机检索中国知网 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普数据库 (VIP)、万方数据库等数据库, 并追溯纳入文献的参考文献, 时限为建库至2017年3月。获取西格列汀对中国2型糖尿病肾病的保护作用的随机对照试验 (RCTs), 采用RevMan 5.0软件对各项指标进行Meta-分析。结果 共纳入12篇RCT, 包括糖尿病肾病患者788例。Meta-分析结果显示: 西格列汀组在降低血糖指标空腹血糖、糖化血红蛋白、餐后2h血糖及体质量指数, 和肾脏功能指标尿白蛋白肌酐比值、尿微量白蛋白、高敏C反应蛋白、胱抑素等方面均优于常规治疗对照组, 差异有统计学意义 ($MD < 0, P < 0.05$); 在降低肌酐、尿白蛋白排泄率、 β_2 -微球蛋白方面, 两组差异无统计学意义。结论 新型降血糖药物DPP-4抑制剂西格列汀不仅可以降低血糖, 还可以对糖尿病肾病患者肾脏起保护作用。

关键词: 西格列汀; 糖尿病肾病; 二肽基肽酶-4抑制剂; Meta-分析

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 05- 0886 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.05.032

Meta-analysis of protective effects of sitagliptin for treatment of type 2 diabetic nephropathy

ZHANG Chunyan¹, FAN Xiaodong¹, KONG Wenqiang², XIE Xingxing³, ZHOU Chunyang¹, DU Biao^{1,4}

1. School of Pharmacy, North Sichuan Medical college, Nanchong 637000, China
2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China
3. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China
4. Department of Pharmacy, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China

Abstract: Objective To investigate the protective effects of sitagliptin as dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor on kidney in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** The related literatures in databases were searched including CNKI, WanFang, VIP, CBM and so on. Randomized controlled trials (RCTs) of sitagliptin for the treatment of type 2 diabetic nephropathy were included, data were collected with time limit from establishment to March, 2017 and also retrieved manually, Meta-analysis of the data was performed by using RveMan 5.0. **Results** Twelve RCTs were collected, including 788 diabetic nephropathy patients. The results of Meta-analysis showed that sitagliptin group can effectively reduce the FBG, HbA1c, 2 hPBG, BMI, ACR, mALB, hs-CRP, and Cys C ($MD < 0, P < 0.05$) compared with the routine therapy group. There was no significant difference in index of β_2 -MG, Scr, and UAER between two groups. **Conclusion** As the new kind of hypoglycemic agent, DPP-4 inhibitor sitagliptin can not only reduce the blood glucose but also protect the renal function of type 2 diabetic nephropathy patients.

Key words: sSitagliptin; diabetic nephropathy; dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4); Meta-analysis

收稿日期: 2017-09-26

基金项目: 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项 (cstc2015shmszx120073, cstc2017shmsA130105); 重庆市万州科技计划基金 (201403055)

第一作者: 张春燕, 女, 初级药师, 硕士研究生, 研究方向为循证药学、药物经济学。E-mail: kaixinbaobeizcy@163.com

*通信作者: 杜彪 (1967—) 男, 重庆市忠县人, 主任药师, 硕士生导师。Tel: (023)58103184 E-mail: dubiao1967@aliyun.com

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 又称糖尿病肾小球硬化症, 是糖尿病微血管并发症之一, 其起病隐匿, 进展至终末期肾病的速度远远超过其他肾脏病变, 因此积极地尽早预防与延缓糖尿病肾病的发生发展对糖尿病患者生存及生活质量具有重要意义^[1]。糖尿病肾病的损伤机制主要是高血糖下机体代谢紊乱及肾脏局部血流动力学改变造成氧化应激损伤、炎症因子改变是肾脏病变的基础^[2]。我国患糖尿病人数已居全球首位, 预计到 2030 年, 全球糖尿病患者人数将增加到 5.52 亿人^[3]。

二肽基肽酶-4 (DPP-4) 是一种由 766 个氨基酸组成的丝氨酸蛋白酶, 可以降解体内多种活性物质如降血糖的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)。DPP-4 抑制剂是一种新型口服降血糖药物, 可以通过减少 DPP-4 酶分解肠促胰岛素增加体内的 GLP-1, 降低血糖, 达到依赖 GLP-1 的降糖作用, 从而起到保护肾脏^[4]。另外, DPP-4 抑制剂底物除 GLP-1 外, 还包括激素、细胞因子等, DPP-4 抑制剂还存在非 GLP-1 依赖的肾脏保护作用^[5]。迄今为止, 关于 DPP-4 抑制剂对肾脏保护作用的原因没有定论, 因此本文对西格列汀对糖尿病早期肾病的保护作用作系统评价, 旨在提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究对象 经临床症状、体征、生化及病理检查确诊的中国 2 型糖尿病早期肾病患者, 排除限定特殊人群患者如糖尿病肾病老年患者以及 1 型糖尿病患者。

1.1.2 干预措施 对照组: 在维持原有的生活习惯和治疗方案的前提下, 加服或者不加服除二肽 DPP-4 抑制剂以外的其他药物。试验组: 在维持原有的生活习惯和治疗方案的前提下, 加服 DPP-4 抑制剂西格列汀 100 mg, 1 次/d, 疗程不限。

1.1.3 结局指标 ①体质指数 (BMI)、② β_2 微球蛋白 (β_2 -MG)、③糖化血红蛋白 (HbA1c)、④空腹血糖 (FBG)、⑤餐后 2 h 血糖 (2hPBG)、⑥肌酐 (Scr)、⑦胱抑素 (Cys C)、⑧尿白蛋白肌酐比值 (ACR)、⑨尿微量白蛋白 (mALB)、⑩血清高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、⑪尿微量白蛋白排泄率 (UAER)。其中 FPG、2 h PG、HbA1c、

BMI 是与血糖有关的指标, 其余为肾脏功能相关指标。

1.1.4 研究类型 临床随机对照试验 (clinical randomized trials, RCT), 无论是否盲法。

1.1.5 文献排除标准: ①重复发表的文献只取其中 1 篇进行分析; ②回顾性研究; ③会议论文、学位论文; ④数据不完整联系原作者无回复的文献; ⑤动物实验等。

1.2 检索策略

计算机检索中国知网 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普数据库 (VIP)、万方数据库等数据库, 检索时限均为建库至 2017 年 3 月。关键词: 西格列汀、糖尿病肾病等。采用主题词与自由词相结合的方法检索 CBM, 并手工检索一些专业杂志《中华内分泌代谢杂志》、《中华糖尿病杂志》等, 追溯纳入文献的参考文献, 提高检索文献的查全率。

1.3 文献筛选与资料提取

文献筛选和数据提取由 2 名研究员按照纳入排除标准独立进行, 如遇分歧第 3 名研究者协商解决。提取文献基本信息包括: 作者年份、患者人数、病程、年龄、干预措施、治病疗程、结局指标。

1.4 文献质量评价

采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版 RCT 偏倚风险评估工具对纳入的 12 篇文献进行评价^[6]。偏倚主要分为 5 种: ①选择偏倚 (随机序列产生及分配隐藏); ②实施偏倚; ③测量偏倚; ④随访偏倚 (是否报道失访情况以及是否进行意向性分析); ⑤报告偏倚。对各个评价条目逐条按照“低风险”“不清楚”“高风险”进行回答, 对纳入研究的方法学质量评价需由 2 名研究者独立完成, 交叉核对后如遇分歧由第三方裁定。

1.5 统计学方法

采用国际 Cochrane 协作网推荐的 RevMan 5.0 统计软件进行 Meta-分析^[6]。首先, 分别对每项指标纳入的研究采用 χ^2 检验进行异质性检验, 若无统计学意义, 采用固定效应模型 Mantel-Haenszel 法合并效应量; 若有显著性统计学意义 ($P < 0.05$, $I^2 > 50\%$) 时, 则分析其异质性来源, 对可能导致异质性的因素行亚组分析, 若研究结果存在统计学异质性而无临床异质性, 则采用随机效应模型 DerSimonian-Laird 法进行合并分析。当结局观察

指标为定量变量资料或者连续性变量资料时，合并效应量采用均数差值 (mean difference, MD) 或标准化均数差值 (standardized mean difference, SMD); 当结局观察指标为二分类变量资料时，合并效应量采用比值比 (odds ratio, OR)、相对危险度 (relative risk, RR)。分别计算各自的 95% 可信区间 (95%CI) 及双侧 Z 检验 P 值，若 OR 或 RR 不包含 1、MD 或 SMD 不包含 0 即菱形图案不与无效线相交，且 $P < 0.05$ 视为有统计学意义。并对超过 5 篇文献的效应指标绘制倒置漏斗图识别发表偏倚^[5]。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索文献共 153 篇，文献去重 128 篇。阅读文献标题和摘要后余 15 篇，阅读全文排除老年糖尿病肾病患者文献 1 篇，数据不全文献 1 篇，

稳定晚期糖尿病肾病患者文献 1 篇，最终获取 12 篇中文文献进行分析。

2.2 纳入文献基本情况

12 篇文献均为 RCT^[5, 7-17]，糖尿病肾病患者 778 例，其中对照组 379 例、试验 (西格列汀) 组 399 例。除 1 篇文献^[14]外，其他文献均描述 2 组在性别、年龄、病情、病程等方面基线均衡可比。12 篇文献的纳入病例均为 2 型糖尿病并发早期肾病，无 1 型糖尿病患者。对照组治疗措施中，在降糖等治疗基础上，2 篇文献^[13, 15]加服血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)，3 篇文献^[7, 9, 14]加服血管紧张素 II 受体阻断药，4 篇文献^[5, 11, 16, 17]未具体描述原治疗方案所用药品，试验组干预措施均为原治疗方案基础上加用西格列汀。疗程最短的 8 周，只有 1 篇文献^[16]；最长的 48 周，也有 1 篇文献^[15]。纳入文献基本特征见表 1。

表 1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic information included in literature

纳入研究	n/例		年龄/岁		病程/年		干预措施		疗程/周	结局指标
	对照	治疗	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组		
兰立强 2016 ^[5]	24	24	57.3±6.7		2~8		常规治疗	常规+西格列汀	24	①③④⑤⑦⑧
林永强 2016 ^[7]	40	40	43.2±17.9		3~15		常规治疗	常规+西格列汀	24	①③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
郝清顺 2015 ^[8]	30	34	45.9±9.8		—		常规治疗	常规+西格列汀	24	①③④
张 坤 2016 ^[9]	30	30	60.3±5.9	52.4±12.6	8.3±5.3	10.1±4.5	常规治疗	常规+西格列汀	12	③⑦(11)
王菁楠 2013 ^[10]	30	30	52±6.9	51.9±7.6	7.3±1.2	7.7±1.4	常规治疗	常规+西格列汀	24	①③④⑤⑥⑧⑨
应 俊 2016 ^[11]	35	32	50±4.0	51.4±4.2	12.0±1.2	11.0±1.6	常规治疗	常规+西格列汀	12	②③④⑥
杨腾舜 2015 ^[12]	36	36	52.1±9.6	51.4±10.9	6.3±2.0	6.8±1.9	常规治疗	常规+西格列汀	24	②③④⑤⑥⑦⑨
吕爱玲 2017 ^[13]	20	20	49.4±19.6 50.1±18.6		—		常规治疗	常规+西格列汀	12	⑦⑨
赵春云 2014 ^[14]	13	35	48~65		7~10		常规治疗	常规+西格列汀	24	①③⑦⑨
郭全付 2015 ^[15]	53	52	57.5±8.6	56.5±7.6	5.0±3.3	5.2±2.8	常规治疗	常规+西格列汀	48	③④⑩(11)
王兴洲 2015 ^[16]	30	30	52.2±6.7	53.1±6.4	7.8±2.7	8.3±2.4	常规治疗	常规+西格列汀	8	④⑩(11)
胡 军 2014 ^[17]	38	36	52.0±5.0	51.0±4.0	12.0±4.2	11.0±3.6	常规治疗	常规+西格列汀	12	②③④⑤⑦

2.3 纳入文献方法学的质量评价

12 篇文献均描述为随机分组，4 篇文献^[7, 11-13]描述为随机数字表，1 篇文献^[9]描述为单纯随机抽样方式，评价为低风险；其余未描述具体分组方法，评价为不清楚。所有文献对分配隐藏、盲法未具体说明。1 篇文献^[15]进行了失访退出标准情况的描述，但并无失访病例。除文献^[14]未交待基线是否可比外，其余文献均基线可比。纳入文献偏倚风险评价见表 2。

2.4 Meta-分析结果

2.4.1 降糖效果及肾脏保护作用 新型降糖药 DPP-4 抑制剂西格列汀对比普通降糖药治疗糖尿病肾病患者在降糖效果方面以及对肾脏保护作用的 Meta-分析结果见表 3。除指尿蛋白排泄率单位有所不同，采用标准化均数差值，其余指标均采用均数差值。

2.4.2 空腹血糖 6 个研究^[5, 7-8, 10, 12, 15]比较了常规治疗联合西格列汀对比常规治疗对糖尿病肾病

表 2 纳入研究的方法学质量评价

Table 2 Methodology quality evaluation of studies

纳入研究	n/例	随机序列	分配隐藏	盲法	数据完整	失访或退出	选择性报告	基线可比
兰立强 2016 ^[5]	48	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	是
林永强 2016 ^[7]	80	随机数字表	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	是
郝清顺 2015 ^[8]	64	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	是
张 坤 2016 ^[9]	60	单纯随机抽样	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	是
王菁楠 2013 ^[10]	60	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	是
应 俊 2016 ^[11]	67	随机数字表	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	是
杨腾舜 2015 ^[12]	72	随机数字表	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	是
吕爱玲 2017 ^[13]	40	随机数字表	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	是
赵春云 2014 ^[14]	48	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	不清楚
郭全付 2015 ^[15]	105	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	是
王兴洲 2015 ^[16]	60	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	是
胡 军 2014 ^[17]	74	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	是

表 3 Meta-分析结果汇总

Table 3 Summary results of Meta-analysis

结局指标	研究文献数量	异质性检验		效应模型	Meta-分析结果			
		I ²	P 值		效应量	95%CI	P 值	
血糖 空腹血糖	6 ^[5, 7-8, 10, 12, 15]	50%	0.07	固定	MD=-0.29	(-0.46, -0.11)	<0.01	
				随机	MD=-0.30	(-0.55, -0.44)	<0.05	
	7 ^[5, 7-8, 10, 12, 14, 15]	89%	<0.05	随机	MD=-0.33	(-0.63, -0.03)	<0.05	
				餐后 2 h 血糖	4 ^[5, 7, 10, 12]	69%	<0.05	随机
体质量指数	5 ^[5, 7, 8, 10, 14]	24%	0.26	固定	MD=-0.80	(-1.21, -0.39)	<0.01	
肾功能 肌酐	2 ^[10, 12]	0%	0.81	固定	MD=-0.92	(-5.48, 3.63)	>0.05	
				尿白蛋白肌酐比值	4 ^[5, 7-8, 10]	99%	<0.05	随机
	尿微量白蛋白	4 ^[7, 10, 12, 14]	98%	<0.05	随机	MD=-49.05	(-84.41, -13.68)	<0.01
	尿白蛋白排泄率	3 ^[9, 15, 16]	98%	<0.05	随机	SMD=-1.10	(-3.74, 1.54)	>0.05
	β2-微球蛋白	3 ^[11, 12, 17]	100%	<0.05	随机	MD=-1.13	(-2.68, 0.42)	>0.05
	高敏 C 反应蛋白	3 ^[7, 15, 16]	44%	0.18	固定	MD=-5.83	(-6.16, -5.51)	<0.01
胱抑素	4 ^[5, 7, 12, 14]	94%	<0.05	随机	MD=-0.40	(-0.66, -0.14)	<0.01	

患者空腹血糖的差异。异质性检验结果 $I^2=50\%$ 、 $P=0.07$ ，采用固定效应模型 Meta-分析，结果显示空腹血糖差异有统计学意义[MD=-0.29, 95%CI (-0.46, -0.11), $P<0.01$]。因异质性比较大，采用随机效应模型进行敏感性分析，结果较为稳健，Meta-分析结果显示两组差异有统计学意义[MD=-0.30, 95%CI (-0.55, -0.44), $P<0.05$]。见图 1。

2.5 纳入研究的发表偏倚

对研究数目不少于 5 个的观察指标（包括空

腹血糖、糖化血红蛋白、体质量指数）绘制倒置漏斗图，观察散点对称性。漏斗图的假设前提是效应量估计值的精度随着样本量的增加而增加，宽度随精度的增加而逐渐变窄，最后趋于点状^[18]。以空腹血糖为参考指标做漏斗图，结果见图 2。散点围绕中心线呈左右对称排列，说明纳入研究的发表偏倚较小。

3 讨论

3.1 糖尿病肾病的危害

糖尿病是糖尿病肾病发生的主要原因，不及时

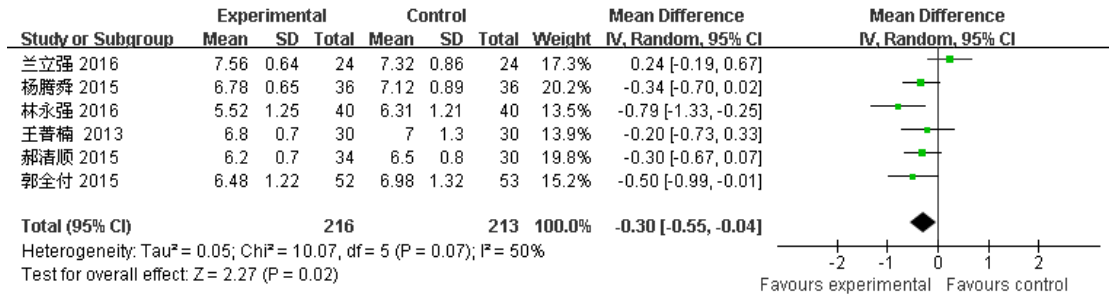


图 1 空腹血糖的 Meta-分析森林图
Fig. 1 Forest plot of FBG for comparison

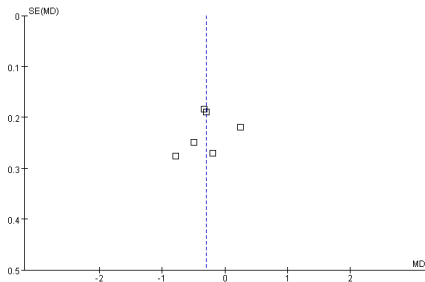


图 2 空腹血糖的漏斗图分析
Fig. 2 Funnel plot analysis for index of FBG

治疗会导致终末期肾病，患者因肾衰竭而死亡^[1]。糖尿病患者机体持续的高血糖状态，活化己糖胺、蛋白激酶 C 途径等方式，增加糖基化终末产物的积累，从而促进微血管并发症的发生^[4, 19]。糖尿病肾病的发生除了高血糖外，血液流变学异常、糖基化总产物作用、氧化应激损伤内皮等因素也是导致糖尿病肾病发生发展的重要因素^[20]。因此，给糖尿病患者使用既有效降低血糖，又能保护肾脏的药品可以预防糖尿病肾病，临床上需要更多的联合治疗方案。

3.2 临床疗效分析

系统地检索文献，筛选出西格列汀对糖尿病肾病早期保护作用的 12 篇 RCT。通过 Meta-分析发现联合应用西格列汀组在观察指标空腹血糖、糖化血红蛋白、餐后 2 h 血糖、体质指数等方面均优于常规治疗组。西格列汀组在肾脏损伤观察指标方面，如尿白蛋白肌酐比值、尿微量白蛋白、高敏 C 反应蛋白、胱抑素等，均优于未用 DPP-4 抑制剂的常规治疗组；对比肌酐、尿白蛋白排泄率、β2-微球蛋白指标，两组之间的差异无统计学意义。

西格列汀保护肾脏的机制可能有两个：(1)

依赖 GLP-1 作用，(2) 非 GLP-1 依赖作用^[21]。对于观察指标如糖化血红蛋白、餐后 2 h 血糖，Meta-分析结果均表明西格列汀组优于对照组。西格列汀通过降血糖来保护肾脏，主要是其能减少 GLP-1 的降解，升高内源性 GLP-1 水平，控制血糖，降低血压，扩张血管，起到依赖 GLP-1 的肾脏保护作用^[22]。同时 DPP-4 抑制剂还作用于其他底物，如激素、神经肽 Y、P 物质、趋化因子及细胞因子等^[23]。基质细胞衍生因子 1α (SDF-1α) 是一种调节细胞迁移及发育的趋化因子，Fujita 等^[24]已证明 DPP-4 抑制剂可通过 SDF-1α-cAMP 途径减少氧化应激而保护肾脏。本次 Meta-分析中，对肾功能指标 β2-微球蛋白进行分析时，纳入 12 周、24 周的研究结果后异质性太大，考虑为疗程因素，因此对 24 周的结果进行亚组分析，发现一致性降低，治疗组与对照组的差异无统计学意义，不能得出与原始文献^[17]相同的结论，推测这种情况可能与样本量有关。

本次 Meta-分析发现 DPP-4 抑制剂降低糖化血红蛋白的效果优于安慰剂，这与国外的研究结果^[25]基本相似。在空腹血糖指标上，本研究结果证明两组存在统计学意义，而与研究 Chen 等^[26]的结果存在不同，推测与被研究群体的差异有关。Groop 等^[27]研究表明与西格列汀同为 DPP-4 抑制剂的利格列汀也对糖尿病肾病患者起到较好的疗效。

3.3 本研究的局限

本研究仍然存在不足之处，主要有以下 3 点：(1) 基础治疗措施、使用药品及疗程不一致导致研究间异质性较大，但是对某些指标如 β2-微球蛋白进行了亚组分析，结论与原始文献不冲突，较为可信。(2) 原始文献质量不高，有些并未详细描述患者的病情及治疗的基础方案，诊断标准不

尽相同可能会导致基线偏倚,重要结局指标的观测也待完善,可能会影响本研究结论的可靠性。(3)纳入研究关于不良反应的提及较少,因此未能进行安全性的系统分析,这是以后临床研究需要注意的。

因此,DPP-4抑制剂西格列汀对中国2型糖尿病肾病患者的保护作用以及安全性,还有待于更多大样本、高质量的临床研究进行验证。

参考文献

- [1] Kowalski A, Krikorian A, Lerma E. Diabetes and chronic kidney disease [J]. *Dis Mon*, 2015, 61(9): 378-386.
- [2] Ghaderian S B, Hayati F, Shayanpour S, et al. Diabetes and end-stage renal disease: a review article on new concepts [J]. *J Renal Inj Prev*, 2015, 4(2): 28-33.
- [3] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959.
- [4] 韩海磊,柳洁. DPP-4抑制剂对糖尿病肾病的研究进展 [J]. *中国医学创新*, 2015(3): 153-156.
- [5] 兰立强,闫作惠. DPP-4抑制剂对2型糖尿病患者肾脏的保护作用 [J]. *中外医学研究*, 2016, 14(17): 1-3.
- [6] Higgins Jpt G S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [J]. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv Exp Pathol Pharm*, 2011, 5(2): 38-40.
- [7] 林永强,赵润英,姜益,等. 二肽基肽酶IV抑制剂对早期糖尿病肾病患者肾脏的保护作用研究[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(9):1509-1511.
- [8] 郝清顺,刘玉苓,费大东. 西格列汀对初诊2型糖尿病并发早期糖尿病肾病患者的影响 [J]. *泰山医学院学报*, 2015(9): 989-991.
- [9] 张坤,任巧华,吴韬,等. 西格列汀单用或联合厄贝沙坦对早期糖尿病肾病白细胞介素18等指标的影响 [J]. *空军医学杂志*, 2016, 32(1): 56-58.
- [10] 王菁楠,顾明君,赵泽飞,等. 西格列汀对2型糖尿病肾损害患者尿微量白蛋白的影响 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2013(4): 289-292.
- [11] 应俊,张晓辉,陈江华,等. 西格列汀对糖尿病合并肾损伤患者肾功能及 γ -谷氨酰转移酶的影响 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2016(4): 273-276.
- [12] 杨腾舜,李大勇,赵晋晋,等. 西格列汀对早期2型糖尿病肾病患者肾功能的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(19): 3690-3693.
- [13] 吕爱玲,安民民,阮爱兵,等. 西格列汀联合贝那普利治疗糖尿病肾病的临床观察 [J]. *中国药房*, 2017, 28(5): 646-648.
- [14] 赵春云,郭洪涛,代红沙,等. 西格列汀联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病疗效观察 [J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(11): 1420-1423.
- [15] 郭全付,毛焕东,乌新春,等. 磷酸西格列汀治疗早期糖尿病肾病52例疗效观察 [J]. *中国药业*, 2015(9): 12-13.
- [16] 王兴洲,张红,章向成,等. 西格列汀对早期糖尿病肾病患者血清趋化素的影响 [J]. *徐州医学院学报*, 2015(12): 825-828.
- [17] 胡军,杨少娟,高啸,等. 西格列汀对早期糖尿病肾病患者的影响 [J]. *临床内科杂志*, 2014, 31(7): 474-476.
- [18] 王家良. *循证医学* [M]. 北京:人民卫生出版社, 2016: 83-84.
- [19] Ahmad J. Management of diabetic nephropathy: recent progress and future perspective [J]. *Diabet Metab Syndr*, 2015, 9(4): 343-358.
- [20] Bhatti A B, Usman M. Drug targets for oxidative podocyte injury in diabetic nephropathy [J]. *Cureus*, 2015, 7(12): 393-395.
- [21] 胡杨青,颜伟健,李君科,等. 西格列汀对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(2): 279-281.
- [22] 赵娟,戴助. 糖尿病肾病的药物治疗进展 [J]. *医药导报*, 2017, 36(1): 60-63.
- [23] 黄涛,秦洁. 二肽基肽酶-4抑制剂对糖尿病肾病保护作用的研究进展 [J]. *中国现代医生*, 2016, 54(6): 155-159.
- [24] Fujita H, Taniai H, Murayama H, et al. DPP-4 inhibition with alogliptin off top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1 alpha in type 2 diabetic patients with incipient nephropathy [J]. *Endocrine J*, 2014, 61(2): 159-166.
- [25] Howse P M, Chibrikova L N, Twells L K, et al. Safety and efficacy of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus and CKD: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Am J Kid Dis*, 2016, 68(5): 733-742.
- [26] Chen M, Liu Y, Jin J, et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus patients with severe renal impairment: a meta-analysis [J]. *Ren Fail*, 2016, 38(4): 581-587.
- [27] Groop P H, Del P S, Taskinen M R, et al. Linagliptin treatment in subjects with type 2 diabetes with and without mild-to-moderate renal impairment [J]. *Diabet Obes Metab*, 2014, 16(6): 560-567.