

# 西格列汀联合贝那普利治疗糖尿病肾病的临床观察

吕爱玲<sup>1\*</sup>, 安民民<sup>1</sup>, 阮爱兵<sup>2</sup>, 盛 昭<sup>1</sup>, 刘叶美<sup>1</sup>, 丁 俊<sup>1</sup>, 吴 雪<sup>1</sup>(1. 芜湖市第二人民医院内分泌科, 安徽 芜湖 241000; 2. 芜湖市第二人民医院心内科, 安徽 芜湖 241000)

中图分类号 R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0646-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.19

**摘要** 目的: 观察西格列汀联合贝那普利治疗糖尿病肾病(DN)的临床效果。方法: 将我院2014年9月—2015年6月收治的60例DN患者按随机数字表法分为西格列汀组、贝那普利组和联合用药组, 各20例。在常规治疗基础上, 西格列汀组患者口服西格列汀100 mg, qd; 贝那普利组患者口服贝那普利10 mg, qd; 联合用药组患者口服西格列汀100 mg+贝那普利10 mg, qd。患者血压若未达标, 则将用药剂量加倍; 疗程均为12周。测定3组患者治疗前后的24 h尿蛋白、白细胞介素6(IL-6)和血清胱抑素C(CysC)水平, 观察临床疗效和不良反应发生情况。结果: 联合用药组患者的总有效率(90.00%)显著高于西格列汀组(65.00%)和贝那普利组(70.00%), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 3组患者的24 h尿蛋白、IL-6和CysC水平均较治疗前显著降低, 且联合用药组显著低于两单独用药组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。西格列汀组和贝那普利组的上述指标比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。3组患者在治疗期间均未见明显不良反应发生。结论: 西格列汀和贝那普利均能降低DN患者的24 h尿蛋白、IL-6和CysC水平, 但联合用药的效果更显著, 并具有更高的临床有效率, 且不影响用药安全性。

**关键词** 西格列汀; 贝那普利; 联合用药; 糖尿病肾病; 24 h尿蛋白; 白细胞介素6; 血清胱抑素C

## Clinical Observation of Sitagliptin Combined with Benazepril in the Treatment of Diabetic Nephropathy

LYU Ailing<sup>1</sup>, AN Minmin<sup>1</sup>, RUAN Aibing<sup>2</sup>, SHENG Zhao<sup>1</sup>, LIU Yemei<sup>1</sup>, DING Jun<sup>1</sup>, WU Xue<sup>1</sup> (1. Dept. of Endocrinology, Wuhu Second People's Hospital, Anhui Wuhu 241000, China; 2. Dept. of Cardiology, Wuhu Second People's Hospital, Anhui Wuhu 241000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe the clinical efficacy of sitagliptin combined with benazepril in the treatment of diabetic nephropathy (DN). **METHODS:** Sixty DN patients admitted to our hospital during Sept. 2014-Jun. 2015 were divided into sitagliptin group, benazepril group, drug combination group according to random number table, with 20 cases in each group. Based on routine treatment, sitagliptin group was given sitagliptin 100 mg orally, qd; benazepril group was given Benazepril 10 mg orally, qd; drug combination group was given sitagliptin 100 mg+benazepril 10 mg orally, qd. The drug dosage would be doubled if the blood pressure of patients in 3 groups had not yet reached the standard. Treatment course of 3 groups lasted for 12 weeks. The levels of 24 h urine protein, IL-6 and Cys-C were measured in 3 groups before and after treatment. Clinical efficacies and the occurrence of ADR were observed. **RESULTS:** Total response rate of drug combination group (90.00%) was significantly higher than those of sitagliptin group (65.00%) and benazepril group (70.00%); there was statistically significance ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of 24 h urine protein, IL-6 and Cys-C in 3 groups were significantly lowered, compared to before treatment; those of drug combination group was significantly lower than those of other 2 groups; there was statistically significance ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in above indexes between sitagliptin group and benazepril group ( $P > 0.05$ ). No obvious ADR was found in 3 groups during treatment. **CONCLUSIONS:** Both sitagliptin and benazepril can decrease the levels of 24 h urine protein, IL-6 and Cys-C, while drug combination shows better effect and clinical response rate, and does not influence the safety of drug use.

**KEYWORDS** Sitagliptin; Benazepril; Drug combination; Diabetic nephropathy; 24 h urine protein; IL-6; Cys-C

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是糖尿病引起的危害性最大的一种慢性并发症,是糖尿病全身性微血管病变表现之一,临床特征为蛋白尿、渐进性肾功能损害、高血压、水肿等,晚期可出现严重肾功能衰竭,是糖尿病患者的主要病死原因之一<sup>[1]</sup>。及时防治DN对延缓终末期肾病(End stage renal disease, ESRD)进展、降低糖尿病患者病死率有着重要的意义。本研究考察了西格列汀联合贝那普利治疗DN的临床疗效,以及对患者24 h尿蛋白水平、白细胞介素6(IL-6)和血清胱抑素C

(CysC)的影响,旨在为临床治疗DN提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**纳入标准:** (1)按照糖尿病诊断标准<sup>[2]</sup>确诊为2型糖尿病,且病史在3年以上;(2)试验前6个月内对患者连续尿检3次,其中至少有2次尿微量白蛋白排泄率(UREA)  $\geq 20 \sim 200 \mu\text{g}/\text{min}$  ( $30 \sim 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$ ); (3)24 h尿蛋白定量为0.6~3.6 g,并连续出现2次以上间歇性或持续性的蛋白尿,且可以排除其他引发尿蛋白增加的因素;(4)年龄为18~75岁。

**排除标准:** (1)非糖尿病引发的肾病患者;(2)有严

\* 副主任医师。研究方向:糖尿病及其慢性并发症。电话:0553-3907295。E-mail:rab888@163.com

重心、肝疾病者；(3)近期服用过对肾有损害作用的药物者；(4)妊娠及哺乳期妇女；(5)对研究的药物过敏者。

## 1.2 研究对象

选择我院2014年9月—2015年6月收治的2型糖尿病导致的DN患者60例,按随机数字表法分为西格列汀组、贝那普利组和联合用药组,各20例。西格列汀组患者男性8例、女性12例,年龄38~64岁,平均(50.1±18.6)岁;贝那普利组患者男性9例、女性11例,年龄35~65岁,平均(49.4±19.6)岁;联合用药组患者男性10例、女性10例,年龄36~66岁,平均(49.6±19.8)岁。3组患者上述一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者或其家属知情同意并签署知情同意书。

## 1.3 治疗方法

1.3.1 基础治疗 治疗前,所有患者均停止服用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ARB),且经历了至少2周的洗脱期。所有患者口服适当的降糖药物或者皮下注射胰岛素进行常规治疗,同时进行低蛋白、低钠的合理饮食以及适量的运动,待其血压和血糖稳定1周后开始进行本研究。

1.3.2 给药方法 西格列汀组患者口服西格列汀片(英国 Merck Sharp & Dohme Ltd.,注册证号:国药准字J20140095,规格:100 mg)100 mg, qd;贝那普利组患者口服盐酸贝那普利片(上海新亚药业闵行有限公司,批准文号:国药准字H20044840,规格:10 mg)10 mg, qd;联合用药组患者口服西格列汀片100 mg+盐酸贝那普利片10 mg, qd。如果患者血压未达标,即血压>140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),则将剂量加倍,即将qd改为bid。3组患者均治疗12周。

## 1.4 观察指标及疗效判定标准

(1)观察患者临床疗效。疗效判定标准<sup>[3]</sup>——显效:临床症状基本消失,24 h尿蛋白定量<0.3 g;有效:临床症状显著好转,24 h尿蛋白定量较治疗前降低50%及以上;无效:临床症状无明显变化,24 h尿蛋白定量较治疗前降低不到50%。总有效=显效+有效。(2)测定患者治疗前后的24 h尿蛋白、IL-6和CysC水平。所有患者均于清晨(空腹12 h后)静脉取血5 mL,分离血清并进行分装,采用免疫胶体金技术测定CysC水平,试剂盒由北京九强生物技术股份有限公司提供;采用化学发光法测定IL-6水平,试剂盒由美国诊断试剂公司提供。(3)观察患者不良反应发生情况。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析;计数资料以例表示,采用 $\chi^2$ 检验;等级资料以例或率表示,采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组患者临床疗效比较

治疗后,联合用药组患者的总有效率(90.00%)显著高于西格列汀组(65.00%)和贝那普利组(70.00%),差异有统计学意义( $P<0.05$ );西格列汀组和贝那普利组的总有效率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表1。

表1 3组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies among 3 groups [case (%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
西格列汀组	20	5(25)	8(40)	7(35)	13(65)*
贝那普利组	20	4(20)	10(50)	6(30)	14(70)*
联合用药组	20	9(45)	9(45)	2(15)	18(90)

注:与联合用药组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. drug combination group, \* $P<0.05$

### 2.2 3组患者治疗前后的24 h尿蛋白、IL-6和CysC水平比较

治疗前,3组患者的24 h尿蛋白、IL-6和CysC水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,3组患者的24 h尿蛋白、IL-6和CysC水平均较治疗前显著降低,且联合用药组水平显著低于两单独用药组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );西格列汀组和贝那普利组患者的上述指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2~表4。

表2 3组患者治疗前后的24 h尿蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s, g$ )

Tab 2 Comparison of 24 h urine protein level among 3 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, g$ )

组别	n	治疗前	治疗后
西格列汀组	20	2.45±2.10	1.89±1.05**
贝那普利组	20	2.44±2.05	1.82±1.08**
联合用药组	20	2.41±1.95	1.56±0.98*

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与联合用药组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. drug combination group, \*\* $P<0.05$

表3 3组患者治疗前后的IL-6水平比较( $\bar{x} \pm s, mg/L$ )

Tab 3 Comparison of IL-6 level among 3 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, mg/L$ )

组别	n	治疗前	治疗后
西格列汀组	20	6.9±2.4	6.0±1.9**
贝那普利组	20	6.8±2.2	6.1±1.5**
联合用药组	20	6.7±2.1	4.7±1.7*

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与联合用药组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. drug combination group, \*\* $P<0.05$

表4 3组患者治疗前后的CysC水平比较( $\bar{x} \pm s, mg/L$ )

Tab 4 Comparison of CysC level among 3 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, mg/L$ )

组别	n	治疗前	治疗后
西格列汀组	20	1.7±0.8	1.3±0.6**
贝那普利组	20	1.7±0.8	1.4±0.5**
联合用药组	20	1.7±0.7	1.2±0.4*

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与联合用药组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. drug combination group, \*\* $P<0.05$

## 2.3 不良反应

3组患者在治疗期间均未见明显不良反应发生。

## 3 讨论

DN是糖尿病引发的一种危害性较大的慢性并发症。由糖尿病所引发的微血管病变可以导致肾小球硬化,但这种过程具有一定程度的可逆性,其中一部分蛋白经丝球体滤过进入尿液中,又在进入肾小球后被重新吸收而流回血液中;当肾小球受到损伤时,肾小球基底膜的通透性增高,大量蛋白分子滤过,导致了蛋白尿的出现<sup>[4-5]</sup>。因此,降低患者体内尿蛋白的含量对于控制DN的发展进程具有非常重要的意义。

在DN发生的过程中,肾小球滤过功能受到严重影响,肾小球滤过率(GFR)显著降低,故临床常通过测定GFR来初步确定DN的发生。血清CysC水平与GFR有着紧密的联系<sup>[6]</sup>,CysC是一种低分子质量的分泌性蛋白质,能够自由地通过肾小球滤过膜,并且可以在近曲小管处几乎完全被重吸收,而被吸收后的CysC彻底分解代谢,不再重新流回血液循环之中<sup>[6]</sup>。与此同时,肾是唯一可以消除循环过程中CysC的器官,而且肾小管并不分泌CysC,血清中的CysC水平主要是由GFR来决定,因此CysC是一种能够反映GFR变化的理想的内源性标志物<sup>[7]</sup>。

IL-6是炎症反应过程中一个重要的检测指标,参与急性炎症等多种生物学过程。通常情况下,健康人群的肾IL-6水平表达较低,但在DN发生的过程中,IL-6会因为参与炎症反应而呈现高表达,因此IL-6也可以作为检测DN的活性指标<sup>[8]</sup>。

盐酸贝那普利片是一种前体药物,水解之后形成活性物质贝那普利拉,可以通过抑制血管紧张素转换酶(ACE)来阻止血管紧张素I转化为血管紧张素II,使血管阻力降低、醛固酮分泌减少、血浆肾素活性增高<sup>[9]</sup>。西格列汀是一种二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂,在2型糖尿病患者中可通过提高活性肠促胰岛素水平而改善血糖控制情况。肠促胰岛素包括胰高血糖素样肽1(GLP-1)和糖依赖性胰岛素释放肽(GIP),由肠道全天释放,且在进餐后水平升高;当葡萄糖水平高于正常浓度时,GLP-1和GIP促进胰岛素释放的作用增强。但GLP-1和GIP的活性受到DPP-4的限制,而西格列汀能够抑制DPP-4对肠促胰岛素的水解作用,从而增加活性形式的GLP-1和GIP的血浆浓度<sup>[10]</sup>。王健美等<sup>[11]</sup>的研究显示,西格列汀可以减轻炎症反应,延缓或阻止动脉粥样硬化进展。国内有研究报道,该药通过减轻机体的炎症反应及降低氧化应激水平来降低2型糖尿病患者尿微量白蛋白水平,减轻糖尿病患者肾病变的程度<sup>[12]</sup>。

本研究将西格列汀与贝那普利联用,以探讨其对

DN的临床效果。结果表明,联合用药组患者的总有效率显著高于两单独用药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );3组患者治疗后的24h尿蛋白、IL-6和CysC水平均较治疗前显著降低,且联合用药组显著低于两单独用药组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );3组患者在治疗期间均未见明显不良反应发生。这提示西格列汀和贝那普利均能降低糖尿病肾病患者的24h尿蛋白、IL-6和CysC水平,但联合用药的效果更显著,并具有更高的临床有效率,且不影响用药安全性。本研究不足之处为样本较小、研究时间较短,故所得结论还需要通过后续大样本、多中心试验来进一步验证。

## 参考文献

- [1] 刘焯,张琳,洪天配.2011年糖尿病学领域的研究进展和热点回顾[J].中国医学前沿杂志:电子版,2011,3(6):7-9.
- [2] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:274.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南:2013年版[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):447-498.
- [4] 李艳红,黎艳,李莉,等.骨化三醇联合盐酸吡格列酮对早期糖尿病肾病患者相关指标的影响[J].中国药房,2016,27(9):1170-1172.
- [5] 赵同军.血清胱抑素C和尿微量白蛋白联合检测对糖尿病肾病的应用价值[J].中国医学创新,2013,10(7):87.
- [6] 李岚岚,涂干卿.胱抑素C在早期糖尿病肾病中的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2011,32(4):453-454.
- [7] 丁波,张倩,吴锦丹,等.胱抑素C及同型半胱氨酸的血清含量与糖尿病肾病患者肾小球滤过率的相关性研究[J].实用医学杂志,2012,28(8):1268-1270.
- [8] 谢松生,钟万芬,唐恒锋,等.IL-6、MMP-9、hs-CRP及TNF- $\alpha$ 在糖尿病肾病患者中的应用价值探讨[J].浙江临床医学,2012,14(1):105-106.
- [9] 周慧兰,邹新蓉,王小琴.黄葵胶囊联合盐酸贝那普利治疗IgA肾病临床观察[J].临床肾脏病杂志,2012,12(9):400.
- [10] 叶潇,张倩,曹瑛,等.西格列汀与阿卡波糖治疗新诊断2型糖尿病患者的疗效比较[J].中国糖尿病杂志,2012,20(8):619-621.
- [11] 王健美,王宇,闫承慧,等.西格列汀延缓或阻止动脉粥样硬化作用的实验研究[J].中国临床药理学杂志,2013,29(12):945-947.
- [12] 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.

(收稿日期:2016-05-26 修回日期:2016-07-19)

(编辑:胡晓霖)