

沙格列汀治疗糖尿病肾病的疗效观察

叶夏云, 赵金英, 赵阳

(中国人民解放军兰州军区兰州总医院内分泌科, 甘肃 兰州 730050)

摘要:目的 观察沙格列汀对早期糖尿病肾病患者的治疗效果。方法 80 例早期糖尿病肾病患者, 采用随机数字表法分为沙格列汀组与阿卡波糖组, 所有患者均予以门冬胰岛素 30 注射液, 皮下注射治疗, 2 次/天(早晚餐时), 治疗组同时口服沙格列汀片 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 对照组同时口服阿卡波糖 $100 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 分别于治疗前(0 周)及治疗后第 24 周测定空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PBG)、糖化血红蛋白($\text{HbA}_{1\text{C}}$)、高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、尿蛋白排泄率(UAER)。结果 两组患者治疗 24 周后, 与治疗前相比, FBG、2 h PBG、 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 均明显下降($P < 0.001$); 阿卡波糖组 24 h UAER 较治疗前有所下降, 但差异无统计学意义, 沙格列汀组 24 h UAER 较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 两组间比较差异有统计学意义($P < 0.001$); 阿卡波糖组 hs-CRP、IL-6 较治疗前有所下降, 但差异无统计学意义, 沙格列汀组 hs-CRP、IL-6 较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 两组间比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。结论 沙格列汀能降低早期糖尿病肾病患者的 24 h UAER, 它的抗炎作用可能是其治疗糖尿病肾病的机制之一。

关键词:沙格列汀; 糖尿病肾病; 炎症因子

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.11.035

Clinical study of saxagliptin on patients with early diabetes nephropathy

YE Xiayun, ZHAO Jinying, ZHAO Yang

(Department of Endocrinology, General Hospital of Lanzhou Military Area Command, Lanzhou, Gansu 730050, China)

Abstract: Objective To evaluate the effects of saxagliptin on patients with early diabetes nephropathy. **Methods** A total of 80 cases of diabetes nephropathy at early stage were randomly assigned into saxagliptin group and acarbose group. The saxagliptin group was given insulin aspart and oral saxagliptin while the acarbose group was given insulin aspart and oral acarbose. The change of fasting blood glucose(FBG), 2 h postprandial blood glucose(2 h PBG), glycosylated hemoglobin A($\text{HbA}_{1\text{C}}$), high sensitivity C reactive protein(hs-CRP), interleukin-6(IL-6) and urinary albumin excretion rate(UAER) were evaluated after 24 weeks' treatment. **Results** Over the 24 weeks treatment period, FBG, 2 h PBG, $\text{HbA}_{1\text{C}}$, hs-CRP, IL-6 and UAER of two groups were significantly decreased than base line ($P < 0.001$). UAER of acarbose group was decreased than before treatment, with no significant difference. UAER of saxagliptin group was decreased than before treatment, with the difference was significant($P < 0.001$). The change of UAER has statistically significant difference between the two groups($P < 0.001$). hs-CRP, IL-6 levels of acarbose group were not decreased after treatment. hs-CRP, IL-6 levels of saxagliptin group were significantly decreased after treatment($P < 0.001$). The changes of hs-CRP, IL-6 levels have statistically significant differences between the two groups($P < 0.001$). **Conclusions** Saxagliptin can effectively reduce UAER in patients with early diabetes nephropathy, which anti-inflammatory effects might be one of the protection mechanism of diabetic nephropathy.

Key words: Saxagliptin; Diabetes nephropathy; Inflammatory factors

沙格列汀是一种强效、选择性二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂, 可特异性延长对 DPP-4 的抑制, 从而延长内源性胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (GIP) 持续作用时间, 降低血糖^[1]。越来越多的研究发现此类药物有胰腺外超越降糖的作用, 如心血管的保护作用, 神经保护等^[2-3]。但其是否对糖尿病肾病有保护作用, 目前相关研究还较少。本文通过研究沙格列汀对早期 2 型糖尿病肾病患者尿蛋白排泄率 (UAER) 及炎症因子的影响, 以期对 2 型糖尿病及其慢性并发症的防治提供新的选择方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 1 月—2016 年 1 月中国人民解放军兰州军区兰州总医院确诊的早期 2 型糖尿病肾病患者 80 例, 全部患者均符合 WHO 1999 年糖尿病诊断和分型标准。早期糖尿病肾病参照国际公认的丹麦学者 Mogensen 的糖尿病肾病诊断分期方法^[4]。糖尿病患者 3 个月内连续 2 次尿检查 UAER 稳定在 $20 \sim 200 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ (24 h UAER 为 $30 \sim 300 \text{ mg}$) 范围内, 并排除原发性高血压, 心力衰竭, 泌尿系感染、酮症酸中毒、高渗性昏迷及严重感染者等引起尿蛋白增加的患者, 无其它合并症。80 例研究对

象,采用随机数字表法分为沙格列汀组与阿卡波糖组,其中,沙格列汀组 42 例,男 22 例,女 20 例,病程(5.33 ± 1.96)年,年龄(54.88 ± 12.54)岁,空腹血糖(FBG, 8.36 ± 1.92) mmol · L⁻¹,餐后 2 h 血糖(2 h PBG, 11.44 ± 2.56) mmol · L⁻¹;阿卡波糖组 38 例,男 21 例,女 17 例,病程(5.12 ± 2.12)年,年龄(55.12 ± 13.56)岁,FBG(8.21 ± 1.65) mmol · L⁻¹,2 h PBG(11.63 ± 2.75) mmol · L⁻¹。两组患者的性别、年龄、病程及 FBG、2 h PBG 等一般资料的差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 治疗方法 所有患者均予以门冬胰岛素 30 注射液(丹麦诺和诺德公司)皮下注射治疗,2 次/天(早晚餐时),沙格列汀组同时口服沙格列汀片(中美上海施贵宝制药有限公司) 5 mg · d⁻¹,阿卡波糖组同时口服阿卡波糖 100 ~ 200 mg · d⁻¹,阿卡波糖及门冬胰岛素 30 注射液的用量随血糖进行调整,将两组患者的 FBG 控制在 4.4 ~ 8.0 mmol · L⁻¹,2 h PBG 4.4 ~ 10.0 mmol · L⁻¹。分别于治疗前(0 周)及治疗后第 24 周进行各项指标检测。

1.3 观察指标的检测 采用 BeckmanLX20 全自动生化检测仪测定 FBG、2 h PBG;糖化血红蛋白(HbA_{1c})采用离子交换高效液相色谱法检测;采用酶联免疫吸附法检测血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),白细胞介素-6(IL-6);同时检测 24 h UAER。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 15.0 统计软件包进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,同一组别治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

阿卡波糖组 24 h UAER 较治疗前有所下降,但

差异无统计学意义,沙格列汀组 24 h UAER 较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.001$),两组间比较差异有统计学意义($P < 0.001$);阿卡波糖组 hs-CRP、IL-6 较治疗前无明显下降,沙格列汀组 hs-CRP、IL-6 较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.001$),两组间比较差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 2。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病常见的慢性微血管并发症之一,在糖尿病人群中的发生率为 20% ~ 40%^[5],是导致终末期肾功能衰竭的首要原因,目前已经成为威胁人类寿命的严重疾病。早期糖尿病肾病患者表现为持续微量白蛋白尿,是治疗的关键时期,如果此期未采取有效的治疗措施,一旦进入临床肾病期,则肾功能损害将不可逆转,病情呈进行性发展,最终进入终末期肾病^[6]。但遗憾的是,到目前为止,仍未发现能治疗糖尿病肾病的理想药物。因此,探寻能治疗糖尿病肾病的药物有着非常重要的临床意义。

沙格列汀是新近应用于临床的 DPP-4 抑制剂,可有效降低血糖。我们的研究显示,经沙格列汀治疗的早期糖尿病肾病患者 24 h UAER 较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.001$),而经阿卡波糖治疗的患者的 24 h UAER 较治疗前无明显变化。国外学者 Hattori^[7]应用西格列汀治疗了 36 例 2 型糖尿病肾病患者 6 个月,发现除血糖明显下降,尿白蛋白肌酐比(UACR)均下降。

目前糖尿病肾病的确切发病机制尚不明确,有研究表明,炎症在糖尿病肾病的发生发展过程中起重要作用,2 型糖尿病患者血清中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 以及 CRP 等炎症因子水平明显高

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别/例		平均年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)	FBG/ (mmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	2 h PBG/ (mmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)
		男	女				
阿卡波糖组	38	21	17	55.12 ± 13.56	5.12 ± 2.12	8.21 ± 1.65	11.63 ± 2.75
沙格列汀组	42	22	20	54.88 ± 12.54	5.33 ± 1.96	8.36 ± 1.92	11.44 ± 2.56
$t(\chi^2)$ 值		(0.07)		0.08	0.46	0.37	0.32
P 值		0.79		0.93	0.64	0.71	0.74

表 2 两组患者血清 hs-CRP、IL-6、24 h UAER 水平比较/($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	hs-CRP/mg · dL ⁻¹				IL-6/ng · L ⁻¹				24 h UAER/mg			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
阿卡波糖组	38	3.03 ± 0.54	2.83 ± 0.57	1.57	0.121	27.66 ± 6.22	25.84 ± 5.41	1.39	0.178	213.69 ± 60.32	186.36 ± 54.68	1.87	0.069
沙格列汀组	42	3.25 ± 0.61	1.68 ± 0.59	9.63	<0.001	28.15 ± 6.23	16.58 ± 5.64	8.89	<0.001	223.46 ± 62.35	103.45 ± 12.36	16.24	<0.001
t 值		1.70	8.85			0.35	7.48			0.71	9.57		
P 值		0.093	<0.001			0.726	<0.001			0.479	<0.001		