

中图分类号: R969.4; R977.1*5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)13-0099-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.13.022



司美格鲁肽联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病临床研究*

余凤娇, 陈倩文

(上海市第六人民医院海口医院·海南省海口市骨科与糖尿病医院, 海南 海口 570300)

摘要:目的 探讨司美格鲁肽联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病(DN)的临床疗效。方法 选取医院2021年6月至2022年6月收治的早期DN患者90例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各45例。对照组口服替米沙坦片治疗,观察组在对照组治疗基础上加用司美格鲁肽皮下注射,均治疗3个月。结果 观察组总有效率为88.89%,显著高于对照组的71.11%($P < 0.05$);观察组治疗后的空腹血糖、餐后2h血糖、糖化血红蛋白、血尿素氮、血肌酐、白细胞介素6、肿瘤坏死因子- α 、单核细胞趋化蛋白-1水平均显著低于对照组,估算肾小球滤过率显著高于对照组($P < 0.05$);观察组和对照组治疗期间不良反应发生率相当(15.56%比8.89%, $P > 0.05$)。结论 司美格鲁肽联合替米沙坦治疗早期DN疗效显著,能维持患者的血糖稳定,减轻机体炎性反应,保护肾功能,且安全性高。

关键词:司美格鲁肽;糖尿病肾病;肾功能;炎性反应;临床疗效

Clinical Study of Semaglutide Combined with Telmisartan in the Treatment of Early Diabetic Nephropathy

YU Fengjiao, CHEN Qianwen

(Shanghai Sixth People's Hospital Haikou Hospital · Haikou Orthopedics and Diabetes Hospital, Haikou, Hainan, China 570300)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of semaglutide combined with telmisartan in the treatment of early diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total 90 early DN patients admitted to the hospital from June 2021 to June 2022 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 45 cases in each group. The patients in the control group were treated with Telmisartan Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were treated with subcutaneous injection of semaglutide. Both groups were treated for three months. **Results** The total effective rate

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[20A200384]。

第一作者:余凤娇,女,大学本科,副主任护师,研究方向为慢性疾病、糖尿病管理,(电子信箱)yfj1516@163.com。

ous vs intermittent meropenem infusion for the treatment of sepsis: A systematic review and meta-analysis [J]. Adv Clin Exp Med, 2020, 29(8): 993-1000.

[18] 张彬, 吴晓鹏, 张金花, 等. 美罗培南持续泵入对脓毒血症多重耐药菌患者的临床疗效研究 [J]. 中国实用医药, 2021, 16(25): 158-160.

[19] ABDUL - AZIZ MH, PORTUNATO F, ROBERTS JA. Prolonged infusion of beta-lactam antibiotics for Gram-negative infections: rationale and evidence base [J]. Curr Opin Infect Dis, 2020, 33(6): 501-510.

[20] CHAI MG, COTTA MO, ABDUL - AZIZ MH, et al. What Are the Current Approaches to Optimising Antimicrobial Dosing in the Intensive Care Unit? [J]. Pharmaceutics, 2020, 12(7): 638.

[21] RAZZAZADEH S, DARAZAM IA, HAJIESMAEILI M, et al. Investigation of pharmacokinetic and clinical outcomes of various meropenem regimens in patients with ventilator-associated pneumonia and augmented renal clearance [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2022, 78(5): 823-829.

[22] GORHAM J, TACCONE FS, HITES M. Drug Regimens of Novel Antibiotics in Critically Ill Patients with Varying Renal Functions: A Rapid Review [J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(5): 546.

[23] GATTI M, PEA F. Pharmacokinetic / pharmacodynamic target attainment in critically ill renal patients on antimicrobial usage: focus on novel beta-lactams and beta lactams / beta-lactamase inhibitors [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2021, 14(5): 583-599.

[24] SISTANIZAD M, HASSANPOUR R, POURHEIDAR E. Are Antibiotics Appropriately Dosed in Critically Ill Patients with Augmented Renal Clearance? A Narrative Review [J]. Int J Clin Pract, 2022, 2022: 1-17.

[25] SELIG DJ, AKERS KS, CHUNG KK, et al. Meropenem pharmacokinetics in critically ill patients with or without burn treated with or without continuous veno-venous haemofiltration [J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(5): 2156-2168.

[26] STEFFENS NA, ZIMMERMANN ES, NICHELLE SM, et al. Meropenem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review [J]. J Clin Pharm Ther, 2021, 46(3): 610-621.

[27] ALMULHIM AS, AL - DAHNEEN BA, ALSOWAIDA YS. Pharmacists' Knowledge About the Impact of Augmented Renal Clearance on Antimicrobial Dosing in Critically Ill Patients: A Cross-Sectional Study [J]. Infectious Diseases and Therapy, 2020, 9(3): 599-608.

(收稿日期: 2022-09-27; 修回日期: 2023-01-23)

in the observation group was 88.89%, which was significantly higher than 71.11% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose, glycosylated hemoglobin, blood urea nitrogen, serum creatinine, interleukin - 6, tumor necrosis factor - α , and monocyte chemoattractant protein - 1 in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the estimated glomerular filtration rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). During treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to that in the control group (15.56% vs. 8.89%, $P > 0.05$). **Conclusion** Semaglutide combined with telmisartan is effective and safe in the treatment of early DN, which can maintain the stability of blood sugar, reduce inflammatory reactions, and protect renal function.

Key words: semaglutide; diabetic nephropathy; renal function; inflammatory reactions; clinical efficacy

糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者常见并发症,发病率为20%~30%,是导致终末期肾病的重要原因^[1]。由于糖尿病患者血糖紊乱,患者机体处于微炎症、应激状态,造成肾纤维化或肾功能下降,最终发展为DN^[2]。早期干预治疗有助于延缓DN病情进展,挽救残余肾功能,提高患者生存质量。替米沙坦是临床治疗早期DN的一线药物,具有降血压、抗炎效果,能改善糖尿病患者内皮功能,抑制肾小球硬化进程,发挥肾脏保护作用^[3],一定程度缓解DN患者的临床症状,但其作用靶点、机制单一,疗效存在个体差异,部分患者单用疗效不佳^[4]。司美格鲁肽是一种新型降糖药物,能通过激活胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体促进胰岛素分泌,控制血糖^[5]。有研究报道,司美格鲁肽在减重、控糖、改善血脂及抗动脉硬化等方面有良好作用^[6-7],但对DN患者肾功能的保护作用尚不清楚。目前,司美格鲁肽主要用于二甲双胍等药物治疗血糖控制不佳的糖尿病患者,改善高血糖、高血脂的同时诱发低血糖风险极低,且可降低微血管病变、心血管损害等并发症的发生率^[8-9],但对DN治疗效果的研究较少。本研究中探讨了司美格鲁肽联合替米沙坦治疗早期DN的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:临床确诊为DN^[10];年龄30~75岁;临床资料完整;依从性良好。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号为hkg20210115),患者签署知情同意书。

排除标准:肾外伤、肾结石等其他原因所致肾脏损伤;心、肝、肺等脏器功能障碍;合并急性感染、心血管疾病、自身免疫疾病、血液疾病、恶性肿瘤;神经系统疾病、精神或智力障碍;近2个月内服用过可能影响研究结果的药物;对研究药物过敏或存在禁忌证。

病例选择与分组:选取我院2021年6月至2022年6月收治的早期DN患者90例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各45例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

所有患者均予低脂、低盐饮食,适当运动,注射胰

表1 两组患者一般资料比较($n = 45$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 45$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	2型糖尿病病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	体质指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)
观察组	24/21	52.13 $\pm$ 7.78	6.75 $\pm$ 2.18	23.31 $\pm$ 2.39
对照组	26/19	51.52 $\pm$ 7.86	6.89 $\pm$ 2.35	22.96 $\pm$ 2.52
χ^2/t 值	0.180	0.382	0.314	0.665
P 值	0.671	0.704	0.755	0.508

岛素或口服降糖药,控制血压、血脂等常规干预。对照组患者口服替米沙坦片(天津华津制药有限公司,国药准字H20051847,规格为每片40 mg),每次40 mg,每日1次。观察组患者在对照组治疗基础上加用司美格鲁肽注射液(Novo Nordisk A/S,国药准字SJ20210014,规格为每支1.34 mg/mL,1.5 mL<预填充注射笔>)皮下注射,初始剂量每次0.25 mg,每周1次;4周后增至每次0.5 mg,每周1次。两组患者均连续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:抽取患者治疗前后空腹静脉血及餐后2 h外周血,检测空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hPG)及糖化血红蛋白(HbA_{1c})含量。采集治疗前后静脉血3 mL,离心(转速为2 500 r/min)10 min,取血清,采用生化分析仪测定肾功能指标血尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)水平,计算估算肾小球滤过率(eGFR)。取以上血清标本,采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定炎症因子白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平。

疗效判定^[11]:显效,临床症状基本缓解,FBG < 7.2 mmol/L,尿微白蛋白/肌酐(UACR)下降不低于50%;有效,临床症状减轻,FBG < 8.3 mmol/L, UACR下降30%~<50%;无效,临床症状未减轻,UACR下降低于30%。总有效=显效+有效。

安全性:记录两组患者治疗期间不良反应发生情况,包括头晕、消化道反应、低血压和皮疹。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$

表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。
 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 45$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups
[case(%), $n = 45$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	13(28.89)	27(60.00)	5(11.11)	40(88.89)
对照组	7(15.56)	25(55.56)	13(28.89)	32(71.11)
χ^2 值				4.444
P 值				0.035

表 3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 45$]

Tab. 3 Comparison of the incidence of adverse reactions between
the two groups [case(%), $n = 45$]

组别	头晕	消化道反应	低血压	皮疹	合计
观察组	2(4.44)	2(4.44)	2(4.44)	1(2.22)	7(15.56)
对照组	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	4(8.89)
χ^2 值					0.932
P 值					0.334

表 4 两组患者血糖指标比较($\bar{X} \pm s, n = 45$)

Tab. 4 Comparison of blood glucose indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 45$)

组别	FBG(mmol/L)		2 hPG(mmol/L)		HbA _{1c} (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	9.61 $\pm$ 1.58	7.07 $\pm$ 1.32 [#]	13.64 $\pm$ 2.58	8.95 $\pm$ 1.82 [#]	9.46 $\pm$ 1.59	5.48 $\pm$ 1.15 [#]
对照组	9.82 $\pm$ 1.65	7.98 $\pm$ 1.49 [#]	13.76 $\pm$ 2.71	9.65 $\pm$ 1.94 [#]	9.35 $\pm$ 1.63	6.55 $\pm$ 1.21 [#]
t 值	0.825	2.829	0.225	2.346	0.422	4.292
P 值	0.412	0.006	0.822	0.021	0.674	0.000

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。表 5 和表 6 同。

Note: Compared with those before treatment, [#] $P < 0.05$ (for Tab. 4 - 6).

表 5 两组患者肾功能指标比较($\bar{X} \pm s, n = 45$)

Tab. 5 Comparison of renal function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 45$)

组别	BUN(mmol/L)		SCr(μ mol/L)		eGFR[mL/(min $\cdot$ 1.73 m ²)]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	10.52 $\pm$ 2.79	7.45 $\pm$ 1.59 [#]	113.09 $\pm$ 19.28	89.58 $\pm$ 10.35 [#]	85.29 $\pm$ 6.89	96.26 $\pm$ 8.53 [#]
对照组	10.76 $\pm$ 3.02	8.92 $\pm$ 1.76 [#]	113.82 $\pm$ 17.62	95.84 $\pm$ 12.09 [#]	85.73 $\pm$ 7.02	91.86 $\pm$ 7.91 [#]
t 值	0.446	4.243	0.192	2.626	0.323	2.545
P 值	0.657	0.000	0.848	0.010	0.748	0.013

表 6 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, ng/L, n = 45$)

Tab. 6 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, ng/L, n = 45$)

组别	IL-6		TNF- α		MCP-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	14.42 $\pm$ 2.37	6.86 $\pm$ 1.72 [#]	9.65 $\pm$ 1.95	5.85 $\pm$ 1.42 [#]	61.35 $\pm$ 6.71	39.26 $\pm$ 5.59 [#]
对照组	14.49 $\pm$ 2.45	9.18 $\pm$ 1.86 [#]	9.76 $\pm$ 1.86	6.93 $\pm$ 1.51 [#]	61.83 $\pm$ 7.29	44.62 $\pm$ 6.28 [#]
t 值	0.743	6.159	0.280	3.503	0.336	4.282
P 值	0.459	0.000	0.780	0.001	0.737	0.000

3 讨论

糖尿病患者由于饮食结构不合理、降糖药物使用不当,导致机体处于微炎症、氧化应激状态,肾小球发生病理性改变,肾脏结构和功能异常,从而发展成为 DN^[12-13]。早期 DN 症状不明显,主要表现为微量蛋白尿,随着病情进展可出现高血压、水肿、大量蛋白尿等,严重者可出现肾功能衰竭^[14]。替米沙坦能拮抗血管紧张素受体,维持血压平衡,调控肾素-血管紧张素-醛固酮系统,改善肾血流动力学状况,缓解肾功能损害;还可促进肾小球系膜细胞合成肝素样物质,阻滞尿蛋白滤过,减少尿蛋白排泄率,使肾脏获益^[15-16]。DN 患者病情较严重,治疗难度大,单用替米沙坦治疗机制单一,难以达到理想疗效。

高血糖作为 DN 的重要危险因素,可介导炎症反应、肾脏纤维化等,增加多器官损害风险。故维持血糖稳定对减缓病情进展、保护患者肾功能具有重要意义^[17]。司美格鲁肽属 GLP-1 类似物,能延长胃排空时间,促进能量消耗,调节胰岛 β 细胞增殖、再生,刺激胰岛素分泌,从而发挥降糖作用。本研究结果显示,观察组的总有效率显著高于对照组,且观察组治疗后的

FBG, 2 hPG, HbA_{1c}水平均优于对照组,提示司美格鲁肽皮下注射能降低早期DN患者的血糖,维持血糖稳定。司美格鲁肽可选择性作用于GLP-1受体,促进胰岛β细胞释放,改善胰岛素抵抗,从而改善血糖,延缓DN病情进展。另外,与对照组相比,观察组治疗后BUN和SCr水平均显著降低,eGFR显著升高,提示司美格鲁肽有助于保护DN患者残余肾功能,提高肾小球滤过率。替米沙坦能抑制血管紧张素Ⅱ转换,降低外周血管阻力,改善肾血流动力学状况,保护肾功能。替米沙坦联用司美格鲁肽可发挥协同作用,通过调节血糖、血脂而减轻氧化应激反应,从而改善肾小球结构和功能,保护残余肾功能。

DN发病机制复杂,涉及代谢异常、炎症、氧化应激等,最终导致肾功能异常。炎症反应贯穿于DN发生、发展过程,炎症因子释放介导肾间质炎症反应,造成肾小球和肾小管功能损害,导致肾脏滤过率降低,加快肾脏疾病进展^[18]。因此,控制炎症水平是DN治疗的重要策略和靶点。司美格鲁肽减轻炎症反应的作用机制尚不清楚,可能是通过调节机体糖脂代谢速率,维持血糖稳定,减轻氧化应激反应,从而减轻机体微炎症状况。IL-6和TNF-α是机体重要炎症介质,参与炎症级联反应过程,介导炎症免疫损伤,促进DN的发生与发展^[19]。MCP-1是一种单核趋化因子,能刺激炎症因子分泌,促进成纤维细胞沉积,加重肾脏纤维化进程^[20]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的血清IL-6, TNF-α, MCP-1水平均显著低于对照组,且两组不良反应发生率相当,提示司美格鲁肽治疗早期DN能有效抑制肾脏微炎症反应,且安全性较高。

综上所述,司美格鲁肽联合替米沙坦治疗早期DN疗效显著,能维持患者的血糖稳定,减轻机体炎症反应,保护肾功能,且安全性高。

参考文献

- [1] 杜世拔,李国政,郑 靓,等. 健脾益肾固精方治疗脾肾气虚型早期糖尿病肾病患者的效果及对机体炎症因子和血流变学的影响[J]. 广西医学,2022,44(16):1879-1884.
- [2] 陈 效,袁 峰,何志红,等. 碳酸钙联合缬沙坦对老年糖尿病肾病患者炎症和免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2022,42(21):5280-5283.
- [3] 王 晶,刘易婷,刘 哲. 替米沙坦联合瑞舒伐他汀治疗糖尿病合并冠心病对患者外周胰岛素抵抗、糖化血红蛋白、脂蛋白和心肌缺血的影响[J]. 陕西医学杂志,2022,51(5):595-598.
- [4] 王 梅,黄茂莲,曹宇星. 羟苯磺酸钙联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 中国药业,2022,31(7):98-101.
- [5] WILDING JPH, BATTERHAM RL, CALANNA S, et al. Once - Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity[J].

N Engl J Med,2021,384(11):989-1002.

- [6] 晏 群,李 栩,冯 波. 司美格鲁肽治疗2型糖尿病合并多发心血管疾病患者1例[J]. 中华糖尿病杂志,2022,14(11):1310-1313.
- [7] RUBINO D, ABRAHAMSSON N, DAVIES M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2021, 325(14):1414-1425.
- [8] GIBBONS C, BLUNDELL J, TETENS HOFF S, et al. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab,2021,23(2):581-588.
- [9] DAHL K, BROOKS A, ALMAZEDI F, et al. Oral semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays gastric emptying, in subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab,2021,23(7):1594-1603.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(11):792-801.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:233-237.
- [12] 魏 晶,周冬梅,李培培,等. 甘油三酯/胱抑素C比值联合3项指标对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志,2022,45(1):58-64.
- [13] 黄 陈,余 丹,杨海峰. 糖尿病肾病大鼠肾脏MATE1和OCT2表达及体内二甲双胍排泄变化研究[J]. 中国病理生理杂志,2022,38(9):1645-1652.
- [14] 祁冰雪,王杨威,张艺献,等. 利拉鲁肽对糖尿病肾病大鼠肾脏功能和足细胞损伤的改善作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版),2022,48(2):331-339.
- [15] 马 静,郭诗韵,冯程程,等. 糖肾灌肠方联合替米沙坦对糖尿病肾病小鼠的影响[J]. 中成药,2020,42(12):3307-3311.
- [16] ZHAN X, CHEN W, CHEN J, et al. Telmisartan Mitigates High - Glucose - Induced Injury in Renal Glomerular Endothelial Cells (rGECs) and Albuminuria in Diabetes Mice[J]. Chem Res Toxicol,2021,34(9):2079-2086.
- [17] 崔雯霞,张铭瑞,高 蕾,等. 老年2型糖尿病患者正常白蛋白尿糖尿病肾病与高尿酸血症的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2022,38(10):854-858.
- [18] 鲍喜静,李建英,彭 一,等. 红花黄色素联合二甲双胍对早期糖尿病肾病患者凝血纤溶指标、微炎症反应及血管内皮功能的影响[J]. 河北医药,2022,44(16):2451-2453.
- [19] 何立芳,李青科,马玉霞,等. 肾康注射液对糖尿病肾病患者肾功能及血清TNF-α、MCP-1、IL-6的影响[J]. 河北医科大学学报,2020,41(12):1397-1400.
- [20] 兰 薇,黄瑶玲,郭静仪,等. 血清单核细胞趋化蛋白-1与糖尿病肾病进展的关系[J]. 中国临床医生杂志,2022,50(3):286-289.

(收稿日期:2022-12-26;修回日期:2023-04-27)