

西格列汀对糖尿病合并高血压患者内皮功能及血压控制的影响

牛 煊, 付预震

(黄河三门峡医院内科, 河南 三门峡 472000)

【摘要】目的 探讨西格列汀治疗糖尿病合并高血压患者的疗效, 以及对血糖、血压、内皮功能、肾功能的影响。**方法** 选取黄河三门峡医院 2020 年 3 月至 2023 年 3 月收治的糖尿病合并高血压患者 300 例, 根据随机数字表法分为两组。对照组患者 (150 例) 应用二甲双胍联合硝苯地平治疗, 观察组患者 (150 例) 在对照组治疗基础上联合应用西格列汀治疗, 均治疗 3 个月。比较两组患者治疗前后血糖、血压、内皮功能 [血清内皮素-1 (ET-1)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)、血栓调节蛋白 (TM)、血管性血友病因子 (vWF)]、肾功能 [血浆肾素活性 (PRA)、血浆醛固酮浓度 (PAC)、尿肌酐 (Ucr)、尿微量白蛋白 (UmALb)], 以及不良反应 (心房颤动、低血糖急性冠脉综合征、胃肠道反应) 发生情况。**结果** 与治疗前比, 治疗后两组患者 24 h 平均收缩压、24 h 平均舒张压、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、血清 ET-1、VCAM-1、TM、vWF、PRA、PAC 及 Ucr、UmALb 水平均下降, 且观察组更低 (均 $P<0.05$); 两组患者不良反应总发生率经比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 糖尿病合并高血压患者在常规降糖、降压的基础上, 联合应用西格列汀可更有效控制血糖、血压, 改善血管内皮功能, 降低对肾组织造成的损伤, 且安全性良好。

【关键词】 糖尿病; 高血压; 西格列汀; 内皮功能; 血压

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.20.0042.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.20.014

糖尿病与高血压均为当前临床常见的慢性非传染性疾病, 两者之间可相互影响, 糖尿病可引发高血压, 高血压亦能够增加糖尿病风险, 两者形成恶性循环, 会对患者血管健康造成严重影响, 加速对心、肝、肾等重要脏器的损害, 增加心血管病变的发生。当前临床治疗糖尿病合并高血压以服用降糖、降压药物为主, 二甲双胍与硝苯地平均为临床常用药物, 可较好改善相关临床症状, 控制血糖血压水平, 但对患者血管及脏器的保护作用较弱, 患者临床获益不高, 需与其他药物联用, 提升疗效^[1]。西格列汀为新型降糖药物, 属于二肽酰酶-IV抑制剂, 可促进血管内皮细胞功能改善, 其在糖尿病治疗中的临床疗效已获得广泛认可^[2-3]。基于此, 本研究选取 300 例糖尿病合并高血压患者, 旨在探讨西格列汀对患者血糖、血压的改善作用及治疗安全性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2020 年 3 月至 2023 年 3 月黄河三门峡医院收治的 300 例糖尿病合并高血压患者依据随机数字表法分组进行研究。对照组 (150 例) 男性 81 例, 女性 69 例; 糖尿病病程 1~7 年, 平均 (2.76±0.26) 年; 高血压病程 2~8 年, 平均 (3.95±0.54) 年; BMI: 20~27 kg/m², 平均 (23.97±1.23) kg/m²; 年龄 55~84 岁, 平均 (67.38±5.76) 岁。观察组 (150 例) 男性 82 例, 女性 68 例; 糖尿病病程 1~8 年, 平均 (2.79±0.28)

年; 高血压病程 2~8 年, 平均 (4.01±0.56) 年; BMI: 20~27 kg/m², 平均 (24.05±1.25) kg/m²; 年龄 53~85 岁, 平均 (68.57±5.81) 岁。比较两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 有可比性。诊断标准: 分别参照《内科学 (第 9 版)》^[4]《中国高血压防治指南 2018 年修订版》^[5] 中糖尿病、高血压的诊断标准。纳入标准: ①符合上述诊断标准; ②对本研究药物无相关禁忌证; ③非急性期; ④认知功能正常, 可按照医嘱用药。排除标准: ①继发性糖尿病、高血压; ②严重感染; ③合并血管病变、肿瘤、甲状腺疾病; ④存在心、肝、肾等重要脏器疾病。本研究经院内医学伦理委员会批准, 且患者均签订知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者联合应用盐酸二甲双胍片 (丹东医创药业有限责任公司, 国药准字 H21022377, 规格: 0.25 g) 与硝苯地平片 (湖南汉森制药股份有限公司, 国药准字 H43021389, 规格: 5 mg) 治疗, 其用量如下: 盐酸二甲双胍片 0.5 g/次, 3 次/d; 硝苯地平片以 10 mg/次为初始剂量, 3 次/d, 若患者无异常反应可加大药物剂量至 20 mg/次, 3 次/d。在对照组治疗的基础上, 观察组餐前口服磷酸西格列汀片 (甘李药业山东有限公司, 国药准字 H20223381, 规格: 100 mg), 100 mg/次, 3 次/d。两组患者均治疗 3 个月。

1.3 观察指标 ①血压及血糖水平。治疗前后应用无创连续动态血压监测系统 (湖南摩尼特医疗设备有限公司,

作者简介: 牛煊, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 内科学。

械注准 20202071777, 型号: NICAP-HT1) 对患者进行 24 h 动态血压监测, 记录 24 h 平均收缩压、24 h 平均舒张压。治疗前后, 采集患者空腹状态和餐后 2 h 指腹毛细血管全血, 使用血糖测试仪 (杭州恒升医学科技有限公司, 浙械注准 20212220071, 型号: DM5279) 检测患者空腹血糖及餐后 2 h 血糖水平。②内皮功能。分别抽取两组患者治疗前后空腹外周静脉血 5 mL, 取部分外周血标本进行离心处理 (3 000 r/min, 离心 10 min), 制备血清。以放射性免疫法测定其血清内皮素 -1 (ET-1)、血管细胞黏附分子 -1 (VCAM-1) 水平, 采用酶联免疫吸附法检测血清血栓调节蛋白 (TM)、血管性血友病因子 (vWF) 水平。③肾功能。取②中剩余血液标本, 抗凝处理后于 4℃ 环境中进行离心 (3 000 r/min, 10 min) 处理, 取血浆, 以全自动生化分析仪 (武汉尚宜康健科技有限公司, 鄂械注准 20182222359, 型号: KEA-TR100) 测定其血浆肾素活性 (PRA)、血浆醛固酮浓度 (PAC) 水平。于治疗前后采集患者晨尿, 将采集好的尿液标本进行离心处理 (3 000 r/min, 5 min) 后, 获取上层清液, 用全自动生化分析仪测定其尿肌酐 (Ucr); 收集患者治疗前后 24 h 尿,

处理方法同上, 以全自动生化分析仪测定其尿微量白蛋白 (UmALb) 水平。④不良反应。统计患者治疗和用药不良反应, 包括心房颤动、低血糖、急性冠脉综合征、胃肠道反应。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据, 计数资料以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料经 S-W 法证实均符合正态分布, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血压及血糖水平比较 两组患者治疗后各项血压及血糖指标水平均较治疗前显著降低, 且观察组更低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者内皮功能指标比较 两组患者治疗后血清 ET-1、VCAM-1、TM、vWF 水平均显著降低, 且观察组更低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者肾功能指标比较 两组患者治疗后血浆 PRA、PAC 及 Ucr、UmALb 水平均显著下降, 且观察组更低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组患者血压及血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 24 h 平均收缩压 (mmHg) | | 24 h 平均舒张压 (mmHg) | | 空腹血糖 (mmol/L) | | 餐后 2 h 血糖 (mmol/L) | |
|-------|-----|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-----------------|------------------|--------------------|-------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 150 | 145.97 \pm 10.29 | 132.83 \pm 8.65* | 91.39 \pm 6.73 | 82.68 \pm 5.75* | 8.19 \pm 3.18 | 6.82 \pm 1.31* | 12.86 \pm 2.09 | 10.05 \pm 1.85* |
| 观察组 | 150 | 146.34 \pm 10.53 | 124.93 \pm 7.55* | 91.73 \pm 6.82 | 76.94 \pm 4.93* | 8.22 \pm 3.15 | 6.24 \pm 1.06* | 12.75 \pm 2.14 | 9.16 \pm 1.42* |
| t 值 | | 0.308 | 8.427 | 0.435 | 9.282 | 0.082 | 4.215 | 0.450 | 4.674 |
| P 值 | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。1 mmHg=0.133 kPa。

表 2 两组患者内皮功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | ET-1 (ng/L) | | VCAM-1 (ng/mL) | | TM (mg/L) | | vWF (%) | |
|-------|-----|------------------|-------------------|---------------------|---------------------|------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 150 | 64.95 \pm 7.36 | 52.97 \pm 6.34* | 587.96 \pm 103.74 | 549.76 \pm 97.53* | 58.76 \pm 5.36 | 32.74 \pm 3.19* | 153.97 \pm 20.94 | 120.85 \pm 18.69* |
| 观察组 | 150 | 65.27 \pm 7.29 | 45.83 \pm 5.29* | 585.73 \pm 102.85 | 483.59 \pm 86.25* | 58.54 \pm 4.45 | 25.87 \pm 3.05* | 153.82 \pm 20.44 | 106.83 \pm 15.72* |
| t 值 | | 0.378 | 10.590 | 0.187 | 6.225 | 0.387 | 19.064 | 0.063 | 7.031 |
| P 值 | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。ET-1: 内皮素 -1; VCAM-1: 血管细胞黏附分子 -1; TM: 血栓调节蛋白; vWF: 血管性血友病因子。

表 3 两组患者肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | PRA (ng/mL) | | PAC (pg/mL) | | Ucr (μ mol/L) | | UmALb (mg/24 h) | |
|-------|-----|-----------------|------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 150 | 1.51 \pm 0.38 | 1.28 \pm 0.33* | 264.84 \pm 76.76 | 197.69 \pm 36.85* | 96.83 \pm 10.62 | 86.54 \pm 9.57* | 145.83 \pm 16.74 | 92.55 \pm 13.63* |
| 观察组 | 150 | 1.50 \pm 0.36 | 0.91 \pm 0.25* | 264.86 \pm 76.73 | 162.38 \pm 32.74* | 95.73 \pm 11.28 | 80.46 \pm 9.36* | 144.92 \pm 16.81 | 73.94 \pm 12.97* |
| t 值 | | 0.234 | 10.946 | 0.002 | 8.773 | 0.870 | 5.563 | 0.470 | 12.114 |
| P 值 | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。PRA: 肾素活性; PAC: 醛固酮浓度; Ucr: 尿肌酐; UmALb: 尿微量白蛋白。

2.4 两组患者不良反应发生率比较 两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生率比较 [例 (%)]

| 组别 | 例数 | 低血糖 | 胃肠道反应 | 心房颤动 | 急性冠脉综合征 | 总发生 |
|------------|-----|---------|---------|---------|---------|---------|
| 对照组 | 150 | 0(0.00) | 3(2.00) | 2(1.33) | 1(0.67) | 6(4.00) |
| 观察组 | 150 | 1(0.67) | 3(2.00) | 3(2.00) | 0(0.00) | 7(4.67) |
| χ^2 值 | | | | | | 0.080 |
| P 值 | | | | | | >0.05 |

3 讨论

当前糖尿病合并高血压发病率较高,但临床尚未有特效药物进行治疗,两者同时发生可进一步加重对患者内皮细胞的损伤,引发心血管疾病,加重肾脏负担,损害肾功能,同时部分患者合并多种并发症,临床治疗难度较大。二甲双胍、硝苯地平常规降糖、降压药物仅起到基础治疗作用,整体治疗效果不佳,临床需探求疗效更为显著的联合用药方案^[6-7]。

西格列汀可对二肽基酶-IV 活性进行选择抑制,促进胰岛素分泌的同时抑制胰高血糖素过度表达,进而使血液中的胰岛素水平提升,实现平稳降糖^[8]。ET-1、VCAM-1、TM、vWF 均为常见的血管内皮功能指标,当机体发生血管内皮损伤时,其水平均可出现异常升高。高糖状态可引发患者机体氧化应激反应,提升超氧阴离子含量,其与一氧化氮相互结合,可刺激过氧亚硝基阴离子生成,进而刺激 3-硝基酪氨酸生成,改变机体内蛋白质功能,加重内皮功能损伤。西格列汀可对 3-硝基酪氨酸生成过程进行抑制,进而降低过氧亚硝基阴离子水平,减轻机体氧化应激反应,保护血管内皮细胞,此外,西格列汀还可促进细胞自噬,加快血管内皮细胞的再生过程,实现对血管内皮功能的改善,保护患者血管,降低心血管病变风险^[9]。本研究中,治疗后观察组患者 24 h 平均收缩压与舒张压、空腹血糖、餐后 2 h 血糖及血清 ET-1、VCAM-1、TM、vWF 水平均更低,提示糖尿病合并高血压患者联合应用西格列汀治疗可有效控制血糖、血压水平,改善血管内皮功能。

高血糖状态可刺激患者血管紧张素产生,加快其与受体间的结合,进一步增大肾小球毛细血管跨膜压,进而导致尿蛋白量异常升高,加重肾脏负担,损伤肾功能,合并高血压后可进一步加重肾功能损伤。西格列汀通过降低胰高血糖素水平,增加胰岛素分泌,可有效延迟患者餐后胃排空时间,有利于机体糖原合成,帮助患者维持正常血糖水平,对血管内皮细胞生长进行有效调控,改善肾脏血管内皮功能,降低血管内皮损伤程度,进而降低机体炎症介

质表达,抑制机体炎症反应;另外其通过降低机体高血糖状态,改善脂类物质代谢,减少 UmALb 生成,降低肾脏负担,保护肾脏生理功能^[10]。本研究中,治疗后观察组血浆 PRA、PAC 及 Ucr、UmALb 水平均更低,提示西格列汀用于糖尿病合并高血压患者可有效降低其肾功能损伤,保护肾脏生理功能。西格列汀经口服后吸收较为迅速,生物利用度高,药物不良反应小,联合应用二甲双胍、硝苯地平未显著增加不良反应。本研究中,两组不良反应总发生率相比无明显差异,提示联合应用西格列汀治疗的安全性良好。

综上,糖尿病合并高血压患者在常规降糖降压的基础上,联合应用西格列汀可有效控制血糖、血压,改善血管内皮功能,降低肾功能损伤,且安全性良好。但本研究观察时间较短,未涉及对患者心功能指标的探究,结果存在一定局限性,后续需进一步研究证明。

参考文献

[1] 杜莹璇,王慧.西格列汀对糖尿病合并高血压患者血压、动脉僵硬度和内皮功能的影响[J].广西医学,2020,42(10):1193-1197.

[2] 陈鹤鸣,张晓军,陈浩,等.阿卡波糖联合西格列汀对 2 型糖尿病患者糖脂代谢紊乱及慢性炎症反应的作用[J].疑难病杂志,2022,21(3):287-292.

[3] 王锋,陈亚新,巫大伟,等.西格列汀联合二甲双胍治疗肥胖型糖尿病患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2021,37(15):1970-1973.

[4] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9 版.北京:人民卫生出版社,2018:725-745.

[5] 《中国高血压防治指南》修订委员会.中国高血压防治指南 2018 年修订版[J].心脑血管病防治,2019,19(1):1-44.

[6] 孙超,周艳红,张威,等.西格列汀联合二甲双胍及硝苯地平治疗糖尿病合并高血压的效果[J].实用临床医学,2020,21(12):9-11.

[7] 王海燕,龙洁.厄贝沙坦联合西格列汀对 DN 合并高血压患者尿蛋白、血糖及血压水平的影响[J].贵州医药,2021,45(4):552-553.

[8] 张咪,梁伟,许祥.达格列净和西格列汀治疗超重及肥胖 2 型糖尿病的疗效及安全性对比[J].实用医学杂志,2021,37(9):1182-1186.

[9] 姜爱凤,马立萍,马涵英,等.卡格列净联合西格列汀在老年 2 型糖尿病患者中的应用效果研究[J].中国医药,2023,18(7):1013-1016.

[10] 甯春,杨荣礼,杨雪,等.达格列净联合西格列汀对老年糖尿病肾脏疾病患者肾功能及外周血清核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体影响的研究[J].中国糖尿病杂志,2023,31(6):418-423.